



**Universidad
Zaragoza**



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS NASAL EN
TRATAMIENTO CON DUPILUMAB**

QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH
NASAL POLYPOSIS ON DUPILUMAB TREATMENT

Autora

MARÍA PILAR MARGALEJO FRANCO

Director

DR. JOSÉ IGNACIO ALFONSO COLLADO
(Dto. Cirugía)

Facultad de Medicina de Zaragoza
2025

ÍNDICE

1) Lista de abreviaturas.....	4
2) Resumen.....	5
3) Abstract.....	6
4) Introducción.....	7
a) Concepto.....	7
b) Epidemiología y etiología.....	7
c) Base inmunológica.....	8
d) Clasificación NPS.....	10
e) RSCcPN, asma y EREA.....	11
f) Clasificación Snot-22.....	12
g) Tratamiento médico.....	13
h) Tratamiento quirúrgico.....	14
i) Tratamiento biológico.....	15
5) Hipótesis y objetivos.....	18
6) Material y métodos.....	19
7) Resultados.....	21
8) Discusión.....	30
9) Conclusiones.....	32
10) Bibliografía.....	33

ANEXOS

1) Anexo 1.....	44
2) Anexo 2.....	45

1) LISTA DE ABREVIATURAS

- **CENS:** Cirugía endoscópica nasosinusal.
- **CIN:** Corticoides intranasales.
- **CdV:** Calidad de vida.
- **CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud.
- **EREA:** Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE.
- **IgE:** Inmunoglobulina E.
- **IL:** Interleucina.
- **ILC2:** Células T linfoides inatas tipo 2.
- **LTE4:** Leucotrieno E4.
- **NP:** No paramétricos.
- **NPS:** Puntuación de Pólipos Nasales.
- **PGD2:** prostaglandina D2.
- **PN:** Pólipos nasales.
- **RSC:** Rinosinusitis crónica.
- **RSCcPN:** Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.
- **SA:** Staphylococcus aureus.
- **Th:** T helper.
- **TSLP:** linfopoyetina tímica estromal.

2) RESUMEN

Introducción y objetivos: El anticuerpo monoclonal dupilumab, anticuerpo monoclonal anti receptor IL-4, fue financiado el 1 de junio de 2024 para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN). El objetivo principal de este estudio es comprobar si hay una mejoría objetivable por la escala SNOT-22 en la calidad de vida de estos pacientes tras el tratamiento. Otros objetivos secundarios son el ver si la mejoría difiere entre sexos o en base a presentar o no la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). Finalmente, pretende corroborarse también una mejoría en el tamaño de los pólipos en base a la escala de pólipos nasales (NPS).

Método: 24 pacientes con RSCcPN tratados con dupilumab son sometidos a un estudio observacional retrospectivo por intención de tratar. Se analizan los parámetros SNOT-22, NPS, sexo y presencia de EREA antes del tratamiento y 7 meses y 15 días después.

Resultados: Se observa un descenso significativo en las puntuaciones del SNOT 22 de valores medios de 75,17 (σ 15,22) a 32,79 (σ 19,83), siendo en mujeres de 72,71 (σ 14,27) a 25 (σ 14,36) y en hombres de 78,6 (σ 16,6) a 43,7 (σ 21,91). En cuanto al NPS también experimento un descenso significativo de un valor medio de 5,88 (σ 1,36) a 3,04 (σ 2,09), siendo en mujeres de 6,07 (σ 1,20) a 2,79 (σ 2,12) y en hombres de 5,60 (σ 1,58) a 3,14 (σ 2,12). El análisis reveló que no había diferencia estadísticamente significativa entre sexos en las puntuaciones del SNOT-22 ($p= 0,229$) ni entre los pacientes que presentaban EREA y los que no ($p=0,011$).

Conclusiones: Dupilumab provoca una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes y en el tamaño de sus pólipos. Además, su efecto es independiente del sexo y de la comorbilidad de EREA.

Palabras clave: Rinosinusitis crónica con poliposis, dupilumab, Snot-22, NPS, Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

3) Abstract

Introduction and objectives: The monoclonal antibody dupilumab, an anti-IL-4 receptor monoclonal antibody, was approved for funding on June 1, 2024, for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP). The main objective of this study is to determine whether there is an observable improvement in patients' quality of life, as measured by the SNOT-22 scale, following treatment. Secondary objectives include assessing whether the improvement differs by sex or by the presence of aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). Finally, the study also aims to confirm an improvement in polyp size based on the Nasal Polyp Score (NPS).

Method: A total of 24 patients with CRSwNP treated with dupilumab were included in a retrospective observational study with an intention-to-treat approach. SNOT-22, NPS, sex, and presence of AERD were analyzed before treatment and again 7 months and 15 days after.

Results: A significant decrease was observed in SNOT-22 scores, with the mean values dropping from 75.17 (σ 15.22) to 32.79 (σ 19.83); in women from 72.71 (σ 14.27) to 25 (σ 14.36), and in men from 78.6 (σ 16.6) to 43.7 (σ 21.91). A significant reduction was also seen in NPS, with a mean decrease from 5.88 (σ 1.36) to 3.04 (σ 2.09); in women from 6.07 (σ 1.20) to 2.79 (σ 2.12), and in men from 5.60 (σ 1.58) to 3.14 (σ 2.12). Statistical analysis revealed no significant differences in SNOT-22 scores between sexes ($p = 0.229$), nor between patients with or without AERD ($p = 0.011$).

Conclusions: Dupilumab improves both quality of life and nasal polyp size in patients with CRSwNP. Moreover, its efficacy is independent of sex and the presence of AERD.

Keywords: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, dupilumab, SNOT-22, NPS, aspirin-exacerbated respiratory disease.

4) INTRODUCCIÓN

a) Concepto

La rinosinusitis es la patología otorrinolaringológica que hace referencia la inflamación de la mucosa nasal y sinusal. Para considerarla crónica es necesario que se cumplan los siguientes criterios:

- a) Dos o más síntomas de la siguiente lista durante más de 12 semanas, siendo obligatoria la presencia de uno de los dos primeros:
 - Rinorrea anterior o posterior.
 - Congestión nasal.
 - Reducción o pérdida del olfato.
 - Dolor o presión facial.
- b) Signos endoscópicos de: edema en meato medio, secreción mucopurulenta o pólipos nasales.

En ausencia de signos endoscópicos pueden ser criterio cambios en la Tomografía Computarizada de senos paranasales o meato medio. ⁽¹⁾

La patología que nos ocupa en este trabajo es un fenotipo de la Rinosinusitis crónica (RSC) llamado rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN).

La RSCcPN es una rinosinusitis primaria difusa generalmente con inflamación tipo II. Se caracteriza por la presencia bilateral de pólipos, siendo las cavidades etmoidales su localización de preferencia. ⁽²⁾ De todos los fenotipos es el que mayor morbilidad presenta, siendo la anosmia y la obstrucción nasal los síntomas dominantes; seguidos en segundo plano de la rinorrea posterior. ⁽²⁾

b) Epidemiología y etiología

La prevalencia de RSCcPN a nivel europeo y estadounidense es del 4%, y en España del 3-6% ⁽¹⁾. Esta patología se presenta en mayor proporción en el sexo masculino, siendo la

proporción 4:1. ⁽²⁾ El diagnóstico se suele realizar entre la quinta y la séptima década de la vida, siendo la edad media de aparición a los 42 años. ⁽³⁾

La etiología de esta enfermedad reside en un origen multifactorial. En esta se implican factores endógenos y exógenos que son la disbiosis, el daño de la barrera epitelial y el sistema inmunológico del huésped. ^(1,4)

La alteración del microbioma se considera el primer paso para originar la inflamación. ⁽⁵⁾ De entre los microorganismos estudiados destaca el *Staphylococcus aureus* (SA). Este produce enterotoxinas que el cuerpo interpreta como superantígenos. En respuesta se da un aumento drástico del número de linfocitos y con ello un aumento en la formación de IgE policlonal. ⁽⁶⁾ La consecuencia de todo ello, es una sintomatología más grave y un asma de mayor refractariedad al tratamiento. ⁽⁷⁾

También encontramos estudios que relacionan a virus como el rinovirus o micosis, con daño del epitelio nasosinusal, disfunción ciliar o exceso en la producción de moco. ⁽⁸⁾

A pesar de la multifactoriedad, la evidencia destaca al sistema inmune del huésped como el factor de mayor peso etiológico. ⁽⁸⁾

c) Base inmunológica

Las enfermedades inflamatorias de vías respiratorias pueden tener tres endotipos inflamatorios diferentes:

- Tipo 1: mediado por interferón y linfoquinas.
- Tipo 2: mediado por linfoquinas, eosinófilos y mastocitos.
- Tipo 3: mediado por neutrófilos y linfocitos T helper (Th). ⁽⁹⁾

En nuestro medio el endotipo predominante de la RSCcPN es el tipo 2 ⁽⁹⁾. Esta inflamación comienza con el daño de la barrera epitelial nasosinusal ^(1,5), lo que desata la respuesta inmune adaptativa e innata. Por un lado, la respuesta innata libera las alarminas Interleucina (IL) -33, IL-25 y linfoquetina tímica estromal (TSLP). La TSLP va a tener un papel fundamental en la activación de linfocitos Th2 e ILC2; los cuales una vez activados

liberarán las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13.⁽¹⁾ Por otro lado, se activa la inmunidad adaptativa a través de las células dendríticas. Estas estimularán los linfocitos Th2 que reforzarán la respuesta de citosinas.⁽⁵⁾

Finalmente, hay un tercer mecanismo paralelo mediado por la proteína periostina. Esta la producen las células epiteliales y tiene un papel importante en la fibrosis subepitelial y en la remodelación de tejidos. Esta proteína también tiene posibilidad de ser liberada en el tejido bronquial, pero es más característico de otras patologías como el asma.⁽⁵⁾

En el plano de las citosinas, la IL-5 se va a encontrar sobreexpresada en el tejido patológico y va a ser la encargada de la regulación eosinofílica y basófila, desde la migración de la célula hasta su activación y supervivencia.^(1,5) La consecuencia final de la degranulación de estas células es el daño a tejidos y células que les rodean.

La IL-4 e IL-13 focalizan sus funciones en la producción de inmunoglobulina E (IgE) policlonal por la activación de linfocitos B, la diferenciación de los macrófagos M2, la secreción de mucina y la remodelación tisular.^(5,10)

Ya siendo más concretos en sus funciones, la IL-4 por un lado participa en la diferenciación de T CD4+ a Th2 y en la seroconversión IgE, y por otro lado frena la respuesta Th1.

La IL-13 tiene un papel de elevada relevancia en la producción de IgE, la hiperreactividad bronquial y la secreción mucosa.^(5,10)

La perpetuación en el tiempo de esta cascada inflamatoria se debe a la desregulación de los linfocitos T-Reg. Esta cronicidad es la causante de que se forme edema polipoideo, depósitos de fibrina y de que se de alteración de las estructuras por la fibrosis. Además, estos cambios van a favorecer una alteración de la permeabilidad de la barrera nasosinusal, dándose así una retroalimentación positiva del proceso.^(1,5)

A parte de todo lo explicado, en los subtipos de la RSCcPN que muestran intolerancia a los inhibidores de la ciclooxigenasa 1, los leucotrienos y prostaglandinas tienen también un papel de elevada relevancia.⁽⁵⁾

Finalmente recalcar que determinados marcadores inmunológicos pueden orientar el pronóstico de la enfermedad. La presencia elevada de eosinófilos indica una potencial gravedad de la enfermedad y un peor pronóstico. De hecho, la presencia de más de 55 eosinófilos por campo es marcador de mayor riesgo de recurrencia tras cirugía. Una manera indirecta de evaluar los niveles de estas células es midiendo la IgE total y específica, pues se correlaciona con los niveles de estos. ⁽⁵⁾

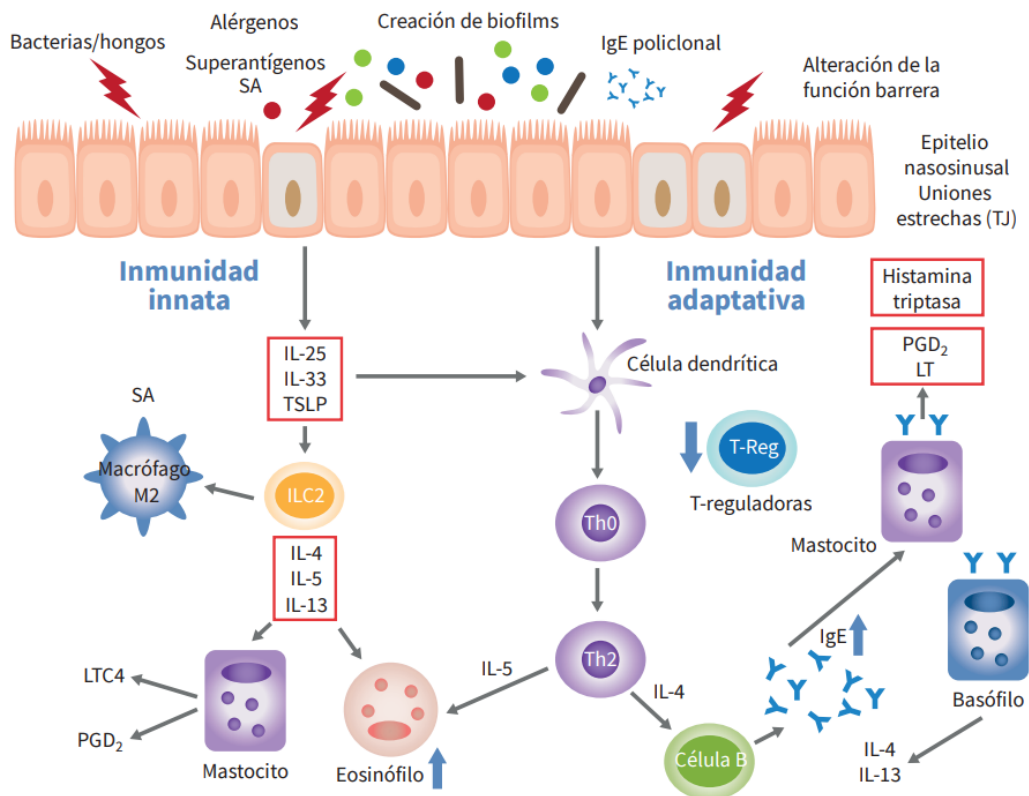


Figura 1: Reacción inflamatoria tipo II. ⁽¹⁰⁾

IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina. ILC: célula linfocitoide innata. LT: leucotrieno. LTC: leucotrieno C. PGD₂: prostaglandina D₂. Th: linfocito T auxiliar. TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

d) RCPcPN, asma y EREA

El asma y la RSC guardan una estrecha relación. Se cumple que más del 35%⁽¹¹⁾ de los pacientes con RSC padecen asma, y hasta un 43% con asma grave padecen RSCcPN ⁽¹²⁾. El sujeto con RSCcPN tiene 3,5 veces más riesgo de tener asma que la población libre de enfermedad.⁽¹³⁾

El asma de los pacientes con RSCcPN suele ser tardío y se caracteriza por un peor control, una mayor gravedad y por conllevar una mayor alteración de la calidad de vida.⁽¹⁴⁾

También podemos ver una estrecha relación entre la RSCcPN y la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico/AINE (EREA) o triada de Widal.

La EREA es una patología que combina asma, RSCcPN e hipersensibilidad a los fármacos inhibidores de la Ciclooxigenasa 1.⁽¹⁵⁾ El endofenotipo que le corresponde es el eosinofílico no alérgico, y fisiopatológicamente se caracteriza por la excesiva producción de Leucotrieno E4 (LTE4) y prostaglandina D2 (PGD2).⁽¹⁶⁾

En cuanto a prevalencia, el 40 % de los pacientes con RSCcPN y asma grave presentan EREA.⁽¹²⁾ Es importante llegar a su diagnóstico pues los pacientes con EREA presentan una mayor gravedad en sus síntomas, con una mayor pérdida de olfato, de calidad de vida, mayor refractariedad al tratamiento quirúrgico, así como un asma de mayor gravedad y peor control.^(17,18)

e) Clasificación SNOT-22

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ve alterada de manera significativa en los pacientes con RSCcPN.

De entre toda la sintomatología, la disfunción olfatoria se considera la de mayor impacto en la vida del paciente. Esta sigue una correlación lineal con la gravedad de la enfermedad, y trae consigo patología psicológica como es la fobia, la depresión y la ansiedad.⁽¹⁷⁾ Estos últimos efectos son de mayor prevalencia en el género femenino, lo cual les produce un mayor deterioro de la calidad de vida.⁽¹⁹⁾

Tras ser validado por los distintos organismos de referencia, el Snot-22 ha sido escogido como el mejor indicador específico de CVRS.⁽²⁰⁾ Su capacidad discriminatoria entre los distintos grados de la enfermedad y sintomatología, así como su capacidad para detectar

cambios en la evolución de la RSCcPN, lo han convertido en el test rutinario de elección y en el *gold standar* para la investigación en el campo⁽²¹⁾.

En este cuestionario se valoran 22 *items* que hacen referencia a la alteración en 5 dominios principales: sueño, estado de ánimo, nasal, facial y funcional. A cada *item* se le atribuye una valoración del 0 al 5 según la gravedad y frecuencia del síntoma. Tras la suma de las puntuaciones obtenidas se clasifica de la siguiente manera:

- 0-10: ausencia de síntomas.
- 11-20: leve.
- 21-50: moderado.
- 51-110: severo.⁽²²⁾

f) Clasificación NPS

La Puntuación de Pólipos Nasales (NPS) es empleada en la práctica clínica para valorar el tamaño de los pólipos nasales.

Cada fosa recibe una puntuación del 0 al 4 en función del tamaño de los mismos en la imagen endoscópica, y la suma de los dos valores nos da el puntaje total.⁽²³⁾

- 0: Ausencia de pólipos
- 1: Pólipos de pequeño tamaño limitados al meato medio y que no rebasan en el cornete medio el borde inferior.
- 2: Pólipos que rebasan en el cornete medio el borde inferior.
- 3: Pólipos de tamaño intermedio en el meato medio, o de gran tamaño que rebasan en el cornete medio el borde inferior.
- 4: pólipos de gran tamaño que causan obstrucción completa de la cavidad nasal.⁽¹²⁾


Etapa	Apariencia Endoscópica
0	
1	
2	
3	
4	

Figura 2: Representación gráfica de los distintos niveles de afectación endoscópica según la escala NPS.⁽²³⁾

g) Tratamiento médico

Debido a la seguridad y eficacia demostrada en los diferentes estudios, el uso de corticoides intranasales (CIN) se recomiendan como primera línea de tratamiento en la RSCcPN.^(24,25) No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el uso de las diferentes moléculas, ni en su empleo a mayores dosis, ni en el uso concreto de un dispositivo de administración.^(24, 25) Por ello, estas decisiones las toma el profesional.

Los CIN también son recomendados para prevenir recidivas tras la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS).⁽²⁸⁾

En cuanto al empleo de corticoides sistémicos, está aprobado en pautas cortas en combinación o no con CIN.⁽²⁹⁾ Con este tipo de tratamiento hay que hacer una estricta valoración del riesgo-beneficio, pues a parte de tener un efecto transitorio, a largo plazo acarrearán múltiples efectos secundarios.⁽²⁹⁾

Donde sí tienen reconocido sólidamente su papel es en el perioperatorio, siendo que causan mejoría del olfato y de la visualización en el campo quirúrgico.⁽³⁰⁾

Otra medida que ha probado gran eficacia son los lavados nasales con suero salino isotónico. ⁽³¹⁾

Por otro lado, tenemos fármacos que solo han sido aprobados para determinados endofenotipos. Los antihistamínicos pueden emplearse en RSC asociada a alergia respiratoria, ⁽³²⁾ y la azitromicina a largo plazo y la desensibilización con aspirina en pacientes con EREA ⁽³³⁾, no obstante, este último ha sido desaconsejado por alto riesgo de reacciones adversas. ⁽³⁴⁾

Finalmente, hay opciones de tratamiento que la evidencia ha considerado no recomendables: antileucotrienos, ciclos de antibióticos, agentes mucoactivos, fototerapia, furosemina, verapamilo, probióticos, inhibidores de la bomba de protones y hierbas medicinales. ^(1,35-39)

h) Tratamiento quirúrgico

El siguiente escalón terapéutico tras el tratamiento farmacológico es la realización de CENS. Para su realización se requiere una de las siguientes indicaciones:

- Control insatisfactorio de la RSCcPN con el tratamiento médico. ⁽⁴⁰⁾
- Un mínimo de 8 semanas con CIN y al menos un ciclo corto de corticosteroides sistémico, junto con un SNOT-22 igual o superior a 20. ⁽⁴¹⁾
- Necesidad en la RSCcPN de al menos un ciclo de corticoides sistémicos a lo largo de 2 años, o 1 ciclo en un año para RSCcPN con asma, o 2 en un año en EREA. ⁽⁴⁰⁾

En primera instancia se considera de elección la cirugía funcional ⁽⁴²⁾, pero en pacientes con alto riesgo de recidiva hemos de considerar la cirugía reboot +Draf III. ⁽⁴³⁾

Tras la cirugía hay una tasa de recurrencia de entre el 4 y el 80% ⁽⁴⁴⁾, siendo considerada como recurrencia la reaparición de obstrucción nasal y una poliposis endoscópica con NPS grado 1. ⁽⁴⁵⁾

Los principales factores de riesgo de recurrencia son: EREA, asma, niveles altos de IL-5, de eosinófilos en tejido y en sangre, rinosinusitis fúngica alérgica, el tipo de cirugía previa y el tratamiento postquirúrgico.^(46,47)

Es de destacar que los pacientes con una mayor hiposmia son los que mayor mejoría en la calidad de vida (CdV) experimentan, pues el olfato es el síntoma que más mejoría experimenta.⁽⁴⁸⁾

i) Tratamiento biológico

El más innovador de los tratamientos para la RSCcPN consiste en la terapia con biológicos. Concretamente se emplean anticuerpos monoclonales cuyas dianas terapéuticas son: IgE, IL-5, receptor de la IL-5 (5R α) y receptor de la IL-4 e IL-13 (4R α). Este tipo de fármacos reduce el tamaño de los pólipos nasales, la obstrucción nasal, la prescripción de cirugías y la necesidad de corticoides sistémicos de rescate. Además, los pacientes experimentan una gran mejoría en el sentido del olfato, que es la principal limitación en su vida diaria.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

La pauta de biológicos en España está reservada para aquellos pacientes con RSCcPN grave bilateral que ya hayan sido intervenidos por CENS. Además, de acuerdo con la guía POLINA han de cumplir uno de los siguientes criterios:

- Inflamación Th2: Eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l, y/o eosinófilos tisulares ≥ 10 células/campo, y/o IgE total sérica > 100 UI/ml.
- Hiposmia grave o anosmia en olfatometría, o valor de más de 7 en la escala EVA.
- 2 o más ciclos de corticoides orales recibidos en el último año o contraindicación de los mismos.
- Asma y/o EREA concomitante que precise de uso continuo de corticoides inhalados.⁽⁵³⁾

La revisión del tratamiento debe ser a los 6 y a los 12 meses del inicio del mismo. En esas consultas, si el paciente considera que la patología está controlada se continua con el tratamiento, pero si el profesional o el propio paciente consideran que no lo está se frena

y se ha de tomar una de tres alternativas. La primera es valorar la realización de CENS, la segunda añadir ciclos cortos de corticoides sistémicos y la tercera es cambiar a otro biológico. ⁽⁵⁴⁾

Actualmente hay tres opciones de anticuerpos monoclonales, de las cuales aprobadas están las dos últimas.

El primero es el Omalizumab. Este anticuerpo monoclonal tiene actividad contra la IgE libre. Además, interfiere en la activación de células dendríticas, basófilos y mastocitos, disminuyendo la expresión de receptores IgE en ellos. ⁽⁵⁵⁾

El fármaco que bloquea la IL-5 es el mepolizumab, y su acción principal esta en el frenar la actividad eosinofílica. ⁽⁵⁶⁾

El dupilumab es el fármaco objeto de estudio en este trabajo. Este es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que actúa bloqueando la subunidad Tipo I y Tipo II del receptor IL-4R α . La Tipo I forma parte de la vía de señalización de la IL-4 y la Tipo II de la IL-13. ⁽⁵⁸⁾

Tras haber sido evaluado en diferentes estudios se ha reconocido su eficacia reduciendo la gravedad de la enfermedad. También presentan mejoría significativa de la sintomatología nasal, reducción del taponamiento nasal, en la puntuación del Snot 22, en el olfato, el tamaño de los pólipos, en la función pulmonar, en el número de exacerbaciones asmáticas y también ha demostrado una reducción en la necesidad de corticoides sistémicos y de CENS. ⁽⁵⁹⁻⁶³⁾

El Sistema Nacional de Salud financia este fármaco bajo el nombre comercial de Dupixent ⁽⁵⁹⁾. Su posología se basa en la administración de 300 mg por vía subcutánea o en pluma cada dos semanas hasta los 6 meses. Si a los seis meses es efectivo se pasa a administrar únicamente una vez cada 4 semanas. ^(54, 64) Esta última posología no se encuentra en ficha técnica, pero se ha demostrado que su eficacia es la misma que al administrarlo cada dos. ⁽⁶⁴⁾ Tampoco encontramos en ficha técnica indicación de administrar dupilumab en menores de 18 años por la falta de estudios. ⁽⁶⁴⁾

Entre las reacciones adversa que aparecen, en estos pacientes se pueden observar reacciones en el sitio de inyección como eritema, prurito, edema, hinchazón, dolor y hematomas. Luego podemos encontrar nasofaringitis, eosinofilia, insomnio, dolor de dientes, gastritis, artralgia y conjuntivitis. ⁽⁶⁵⁾

En cuanto a estudios que comparen la eficacia de los distintos biológicos, solo se han realizado comparaciones indirectas hasta la fecha. No obstante, estas apoyan a dupilumab como el de mayor eficacia en las variables: NPS, congestión nasal, pérdida de olfato y valoración CdV por SNOT-22. ^(49,51)

Además, dupilumab se relaciona con una mejora en el olfato precoz y sostenida en el tiempo. ^(49,50)

Respecto al empleo de los biológicos en RSCcPN y asma. Todas las opciones aprobadas para RSC son aptas para el tratamiento del asma grave, aunque los criterios de indicación son diferentes. Se ha descrito una reducción de exacerbaciones asmáticas con el empleo de dupilumab. ⁽⁶²⁾

Además, se ha podido observar una mejoría de la congestión nasal y en el flujo inspiratoria nasal máximo mayor en los pacientes con EREA tras el tratamiento con dupilumab que los que no la tienen. ⁽⁶¹⁾

5) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

a) Hipótesis

Los pacientes con RSCcPN en tratamiento con dupilumab experimentan una mejoría en la calidad de vida y en el NPS.

b) Objetivos

- I. Estudiar la mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento con dupilumab empleando la prueba de valoración SNOT-22
- II. Evaluar la disminución en el grado de los poliposis nasal tras emplear el tratamiento con dupilumab mediante la escala NPS
- III. Estudiar la influencia de sexo o tener EREA, en los resultados referentes a la calidad de vida según el SNOT-22 tras el tratamiento con dupilumab.

6) MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder a la pregunta que plantea esta investigación se ha adoptado un modelo de estudio observacional descriptivo, con carácter retrospectivo por intención de tratar.

a) Selección y características de la muestra

Se han seleccionado 24 pacientes con RSCcPN pertenecientes a la consulta de asma grave que atienden de manera simultánea el Servicio de Otorrinolaringología, Alergología y Neumología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Este centro pertenece al Servicio Aragonés de Salud cubriendo una población de 306.130 pacientes.

A todos los pacientes se les instauró el tratamiento con dupilumab tras cumplir los criterios de la guía POLINA entre abril del 2022 y junio del 2024, y se les realizó su primera revisión tras una media de 7 meses y 15 días (rango de 6 a 8 meses).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con RSCcPN grave bilateral refractaria a intervención por CENS y que cumple los criterios para uso de biológicos explicados en el apartado 4.i.
- Pacientes cuyo seguimiento completo ha sido en el Hospital Clínico Lozano Blesa.
- Instauración del tratamiento con dupilumab a partir de 2022
- Pacientes con SNOT-22 mínimo de 40.
- Pacientes con NPS mínimo de 3.
- Pacientes con edad superior a 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con CENS realizadas en otros centros asistenciales
- Pacientes con historias clínicas incompletas
- Pacientes que no dieron consentimiento para obtener datos de sus historias clínicas
- Pacientes con instauración de tratamiento en 2025.

b) Valoración del paciente

Todos los pacientes fueron revisados en consultas externas donde se les realizó la historia clínica, la exploración mediante rinofibrolaringoscopia para valorar los pólipos nasales, estudiar el NPS y cumplimentar el cuestionario SNOT-22

c) Recogida de datos

Los datos empleados para la elaboración del estudio fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del 1 de marzo al 6 de mayo. Fue preciso la obtención del consentimiento informado firmado por los mismos y los pertinentes permisos por la dirección del hospital y el Comité Ético de Investigación de la Comunidad de Aragón.

Los datos fueron transcritos a una tabla Excel de manera pseudoanimitada para ser analizados. Las variables recogidas para poder posteriormente hacer un correcto estudio fueron:

- Edad
- Sexo
- NPS inicial
- SNOT-22 inicial
- NPS final
- SNOT-22 final
- Presencia de asma
- Presencia de EREA

d) Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado empleando el programa *SPSS Statistics for Windows software. Versión 20.0 (IBM, Chicago, IL, USA)*. En primer lugar, se realizó un análisis unidimensional de las variables con el fin de realizar un descriptivo de la muestra. Posteriormente, se realizó el contraste de hipótesis a través de pruebas no paramétricas (NP). La literatura recomienda que en muestras donde $n < 30$ se empleen pruebas NP, pues indica que las pruebas de normalidad como es Shapiro-Wilks no cuentan con potencia suficiente en muestras pequeñas. ⁽⁶⁷⁾

7) Resultados

Análisis unidimensional--descriptivo

En primer lugar, se va a realizar un análisis de las variables unidimensionales y con ello el descriptivo de la muestra.

Edad

Nuestra muestra está compuesta por 24 pacientes. El de máxima edad presenta 76 años, y el de mínima de 32. En cuanto a medidas centrales tanto la mediana como la media tienen un valor de 59, siendo σ : 11,8. A la moda le corresponde un valor de 58.

Los rangos de edad más frecuentes son de los 50-55 y de los 70-75 años. A cada uno de estos rangos les corresponde el 20,9% de la muestra.

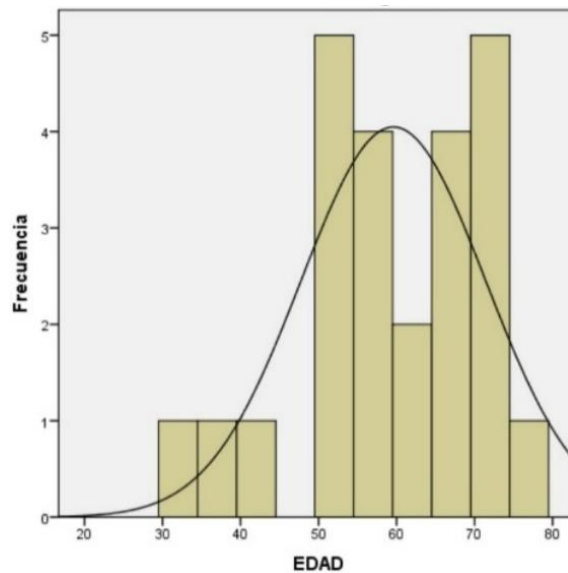


Figura 3. Histograma de la variable “edad”.

Sexo

En la muestra se cuentan con 14 hombres, siendo por tanto la representación masculina del 58,3%.

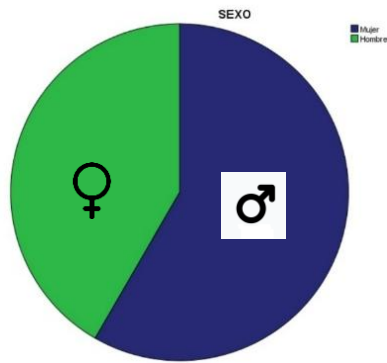


Figura 4: Diagrama de sectores de la variable “sexo”.

NPS Inicial

Nuestros pacientes contaban con valores iniciales de NPS entre el 3 y el 8. El 4,2% contaba con una puntuación de 3, el 16,7% de 4, el 12,5% de 5, el 29,2% de 6, de 29,2% de 7 y el 8,3% de 8. Como podemos observar el 58,4% de la muestra se encuentra entre los valores de 7 y 8, lo que indica que más de la mitad de los pacientes presentaban nivel avanzado de la enfermedad.

Respecto a medidas centrales, la mediana adquiere un valor de 6 y la media de 5,88 (σ : 1,36) y la moda de 6.

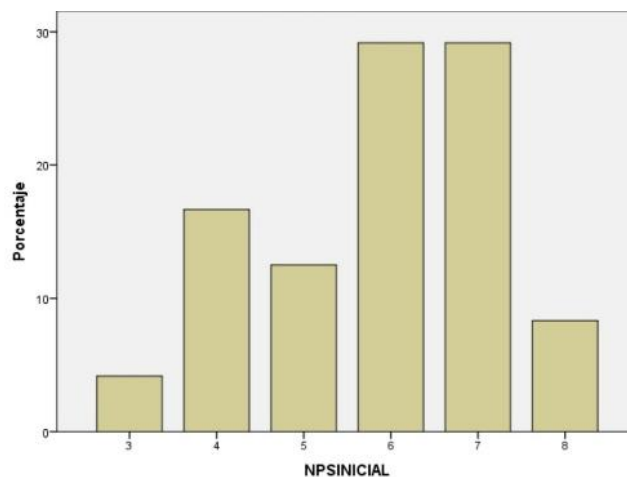


Figura 5: Diagrama de barras de la variable “NPS inicial”.

Al dividir la muestra por sexos, hombres y mujeres coinciden en el valor de la mediana, pero en el resto de medidas centrales las mujeres cuentan con valores superiores con respecto a los hombres. Apreciamos una media de 6,07 (σ : 1,20) con respecto a 5,60 (σ :

1,58) y una moda de 7 con respecto a 6. De las mujeres el 42,8% cuenta con valores de 7 u 8, y de los hombres el 30%.

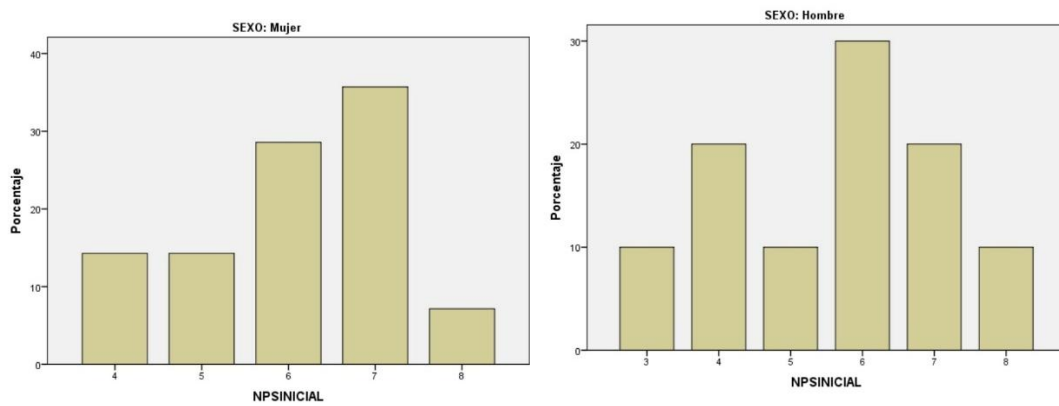


Figura 6: Diagrama de barras de la variable "NPS inicial" por sexos.

NPS final

Respecto a los valores finales del NPS se encuentran entre 0 y 7. El 16,7% pasó a tener un NPS de 0, el 8,3% de 1, el 20,8% de 2, el 4,2% de 3, el 25% de 4, el 12,5% de 5, el 8,3% de 6 y el 4,2% de 7. Solo hubo dos pacientes que no mejoraron en sus puntuaciones. En esta nueva prueba las medidas centrales pasan a adquirir los valores de 3,5 de mediana, de media 3,04 ($\sigma:2,09$) y 4 de moda.

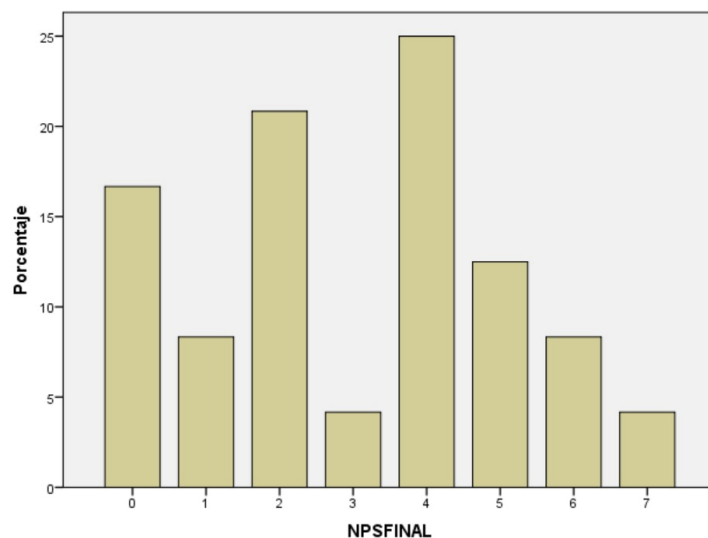


Figura 7: Diagrama de barras de la variable "NPS final".

Si dividimos la muestra por sexos, las mujeres presentan unas medidas centrales más bajas que los hombres. Estas son en la media 2,79 ($\sigma:2,12$) con respecto 3,40 ($\sigma:2,12$), en la mediana 3 frente a 4 y en la moda 2 frente a 4. El 57,1 % de las mujeres pasó a tener valores de 2 o menos, y el 70% de los hombres se mantuvo por encima del valor de 2. El 90% de las mujeres mejoran en su valoración y de los hombres el 92,86%.

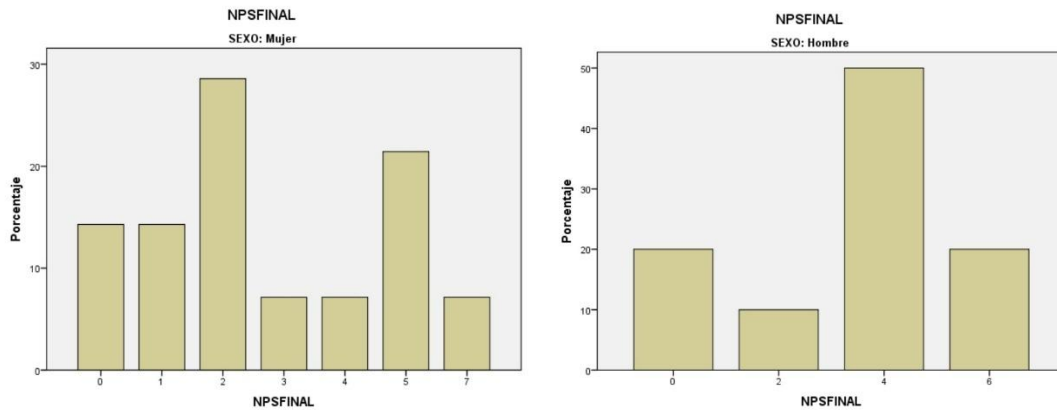


Figura 8: Diagramas de barras de la variable “NPS final” por sexos.

SNOT-22 Inicial

El valor mínimo en la muestra fue de 43 y el máximo de 106. La media de todos ellos fue de 75,17 ($\sigma: 15,22$) y la mediana de 74,50. A su vez el valor más repetido fue el 65.

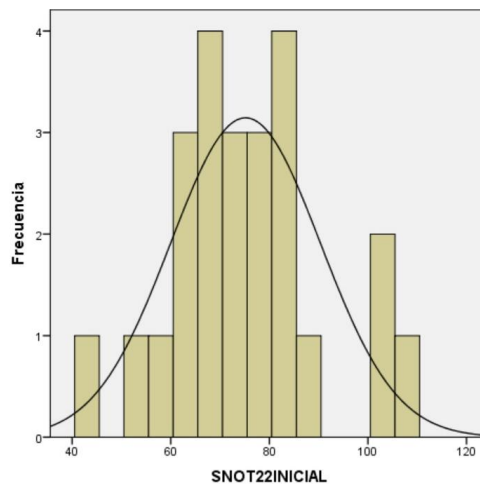


Figura 9: Histograma de la variable “SNOT -22 inicial”.

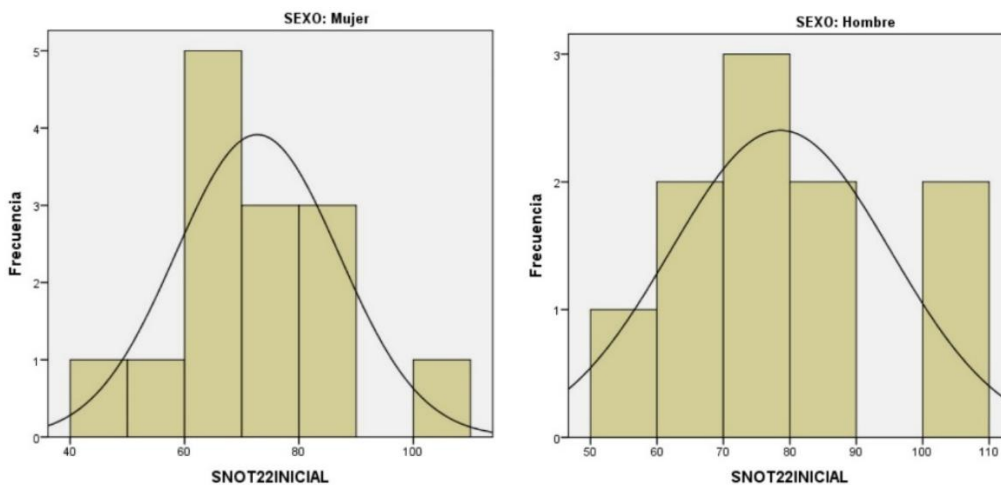
Si dividimos la muestra según los grados de la prueba Snot-22:

- Ausencia de síntomas: 0%.
- Leve: 0%.
- Moderado: 4,2%.
- Severo: 95,8%.

Tras estratificar la muestra por sexos obtenemos nuevos valores. En este caso la media de puntuación entre las mujeres es de 72,71 (σ : 14,27), con un valor medio de 71, y un valor de máxima repetición de 66. Entre los hombres encontramos una media de 78,6 (σ : 16,6), un valor medio de 78,5 y un valor de máxima repetición de 65.

Los porcentajes de pacientes estratificados por sexos que hay en cada nivel del snot-22 son:

- Ausencia de síntomas: 0%.
- Leve: 0%.
- Moderado: Mujeres 7,1%, hombres 0%.
- Severo: Mujeres 92,9%, hombres 100%.



SNOT-22 final

Tras el tratamiento con Dupilumab la media total de la muestra descendió a la puntuación de 32,79 (σ : 19,83), con un valor medio de 26 y un valor de máxima repetición de 22. En esta nueva prueba el valor máximo fue de 78 y el mínimo de 6.

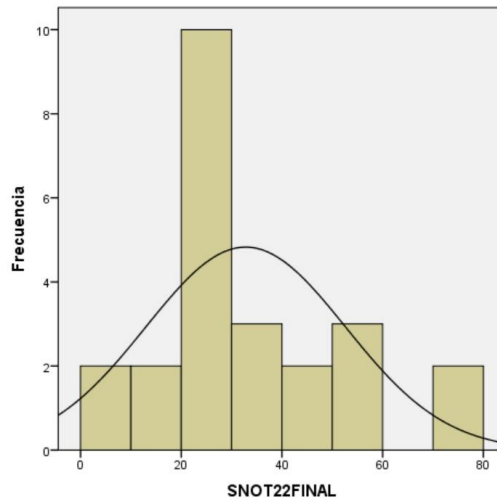


Figura 11: Histograma de la variable "SNOT -22 final"

Al dividir por niveles:

- Ausencia de síntomas: 12,5%.
- Leves: 4,2%.
- Moderados: 62,5%.
- Severo: 20,8%.

Tras estratificar la muestra por sexos obtenemos nuevos valores. En este caso la media de puntuación entre las mujeres es de 25 (σ : 14,36), con un valor medio de 22, y un valor de máxima repetición de 21. Entre los hombres encontramos una media de 43,7 (σ : 21,91), un valor medio de 36,50 y un valor de máxima repetición de 78.

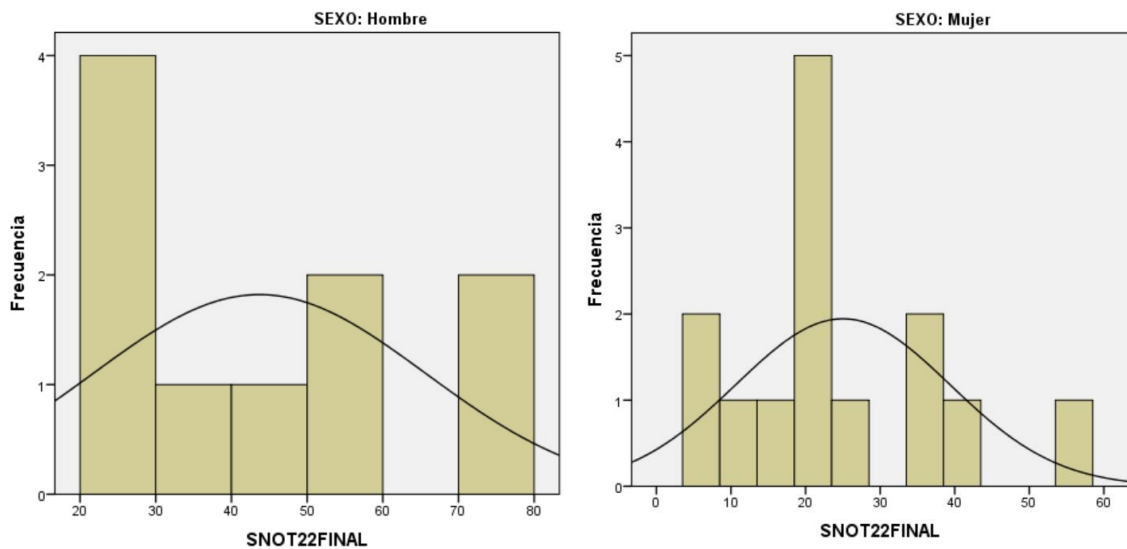


Figura 12: Histogramas de la variable "SNOT-22" por sexos.

Los porcentajes de pacientes estratificados por sexos que hay en cada nivel del snot-22 son:

- Ausencia de síntomas: mujeres 21,4%.
- Leve: mujeres 7,1%.
- Moderado: Mujeres 64,3%, hombres 60%.
- Severo: Mujeres 7,1%, hombres 40%.

Presencia de asma

La patología asmática está presente en el 100% de los pacientes.

Presencia de EREA

De 24 pacientes, 9 tenían EREA lo que constituía un 37,5% del total.

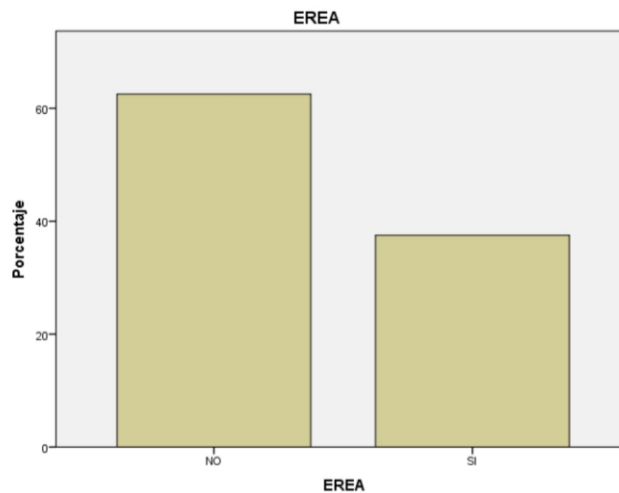


Figura 13: Diagrama de barras de la variable “EREA”.

Al dividir la muestra por sexos, se aprecia que entre las mujeres el 42,9% presentan EREA y entre los hombres el 30%. Esto refleja un porcentaje superior de comorbilidad tipo TH2 entre las mujeres seleccionadas.

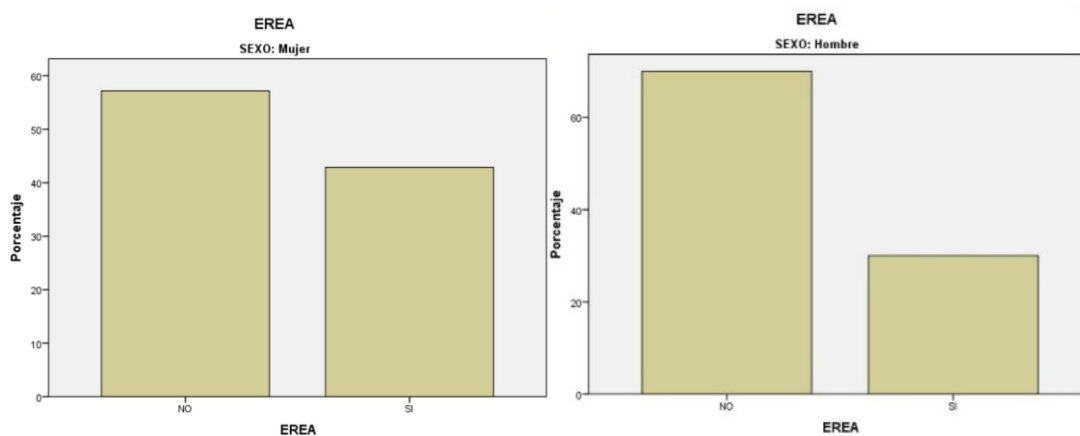


Figura 14: Diagrama de barras de la variable “EREA” por sexos.

Análisis bidimensional

NPS inicial contra NPS final

Tras efectuar el contraste de hipótesis con la prueba NP de Wilcoxon, se determinó que sí había diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores del NPS antes y después de implementar el tratamiento con dupilumab.

SNOT-22 inicial contra SNOT-22 final

En este caso se empleó también para el contraste de hipótesis la prueba NP de Wilcoxon, se determinó que sí había diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores de SNOT-22 antes y después de implementar el tratamiento con dupilumab.

Mejoría en SNOT 22 y dependencia de la variable “sexo”

Para determinar si el sexo influía de manera determinante en la mejoría reflejada en la prueba SNOT 22-22 se empleó la prueba NP de U de Mann-Whitney. Los resultados ($34,9 \pm 24,2$ vs $47,7 \pm 18,4$; $p=0,229$) mostraron que no podía comprobarse que el sexo fuera una variable definitoria en la mejoría de la puntuación del SNOT-22.

Mejoría en el SNOT-22 y dependencia de la variable “EREA”

Para determinar si la comorbilidad con EREA influía de manera determinante en la mejoría reflejada en la prueba SNOT-22 se empleó la prueba NP de U de Mann-Whitney. Los resultados ($33,53 \pm 18,9$ vs $57,11 \pm 17,85$; $p=0,011$) mostraron que no podía comprobarse que la enfermedad EREA fuera una variable definitoria en la mejoría de la puntuación del SNOT-22.

8) Discusión

El presente estudio pretende valorar si el tratamiento con dupilumab 300 mg cada dos semanas mejora la calidad de vida de los pacientes con RSCcPN. Todos los pacientes para ser incluidos debieron cumplir los requisitos de la guía POLINA para administración de biológicos.

La evaluación de la sintomatología subjetiva se realiza a través de la prueba validada SNOT-22. En este caso se ha detectado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las puntuaciones antes y después de la administración del fármaco. Varios estudios coinciden con este resultado. Uno de ellos es un estudio observacional realizado en las Islas Canarias por Dominguez-Sosa et al. ⁽⁶⁸⁾ Su muestra se conforma por 42 pacientes de los cuales el 95,5% presentan asma, por lo que la comparativa con el presente estudio resulta de mayor fiabilidad. Sus resultados respecto a la prueba Snot-22 pasan de 65.5 (IQR, 56.5-72.2) puntos en situación previa al tratamiento a 6 (IQR, 4.0-12.0). Si bien es verdad que la magnitud en la que desciende el SNOT 22 en este estudio es ligeramente mayor, podría deberse a que el análisis actual sigue el modelo por intención de tratar y el otro es por protocolo.

Otro estudio multicéntrico observacional que involucro a 170 pacientes, también mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del SNOT-22 antes y después. ⁽⁶⁹⁾ No obstante, en estos la reducción fue de menor cuantía, siendo la media a los seis meses de 39 puntos y al año de 45. Esto podría deberse al hecho de que la muestra en el estudio de Dominguez-Sosa et al. y en el actual es de un tamaño marcadamente reducido y con mayor comorbilidad TH2.

En cuanto la variabilidad en resultados en el SNOT-22 en función del sexo, el descriptivo de este trabajo muestra como las mujeres experimentan una disminución mayor que los hombres en sus puntuaciones tras el tratamiento. No obstante, no se pueden inferir que estos resultados puedan ser aplicados a la población general. Un estudio observacional publicado en 2024 planteaba esta incógnita bajo una muestra de 192 pacientes. ⁽⁷⁰⁾ Este observaba que las mujeres parten de sintomatología más grave, pero a su vez concluye que la mejoría en las puntuaciones es independiente para la variable sexo.

El análisis que ponía en relación la presencia o ausencia de EREA con la variabilidad en la puntuación del SNOT-22 muestra ausencia de significación estadística. Un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que envolvió a 648 pacientes coincide en que la variación en las puntuaciones son independientes de esta comorbilidad.⁽⁷¹⁾ Sí destaca que los pacientes asmáticos o con EREA mejoran en sus puntuaciones más precozmente. Al tener todos los pacientes del estudio actual asma como enfermedad de base, no hay grupo comparativo que nos haya permitido comprobar este hallazgo.

El NPS es una escala empleada para la gradación de los pólipos nasales en la RSCcPN que se acostumbra a medir junto al SNOT-22 por también ser indicador de la gravedad de la enfermedad. En el estudio se concluyó que también descendía de manera estadísticamente significativa tras el tratamiento con dupilumab. Esto se ratifica en todos los artículos ya citados en la discusión y en otros como es el estudio llevado a cabo en 8 centros húngaros con seguimiento a los 6 y 12 meses a un total de 135 pacientes con RSCcPN no controlada.⁽⁷²⁾

Este estudio contiene un sesgo de selección. En primera instancia, se pretendía determinar si la variable asma modificaba la mejoría de la enfermedad tras el empleo del biológico, pero al obtener la muestra de pacientes del Servicio de Alergología todos contaban con la comorbilidad y por ello no hubo grupo comparativo.

Otro sesgo fue el tiempo en el que se obtuvo la información tras el tratamiento. Todos los estudios realizan las revisiones a los 6 y a los 12 meses, sin embargo, en esta ocasión se les estudió a los 7 meses y 15 días de media. Esto puede restar comparabilidad con otros estudios.

En último lugar, otra limitación fue el reducido número de pacientes a estudio, lo cual fue condicionado por los estrictos criterios de inclusión.

De cara a futuros estudios, sería interesante investigar sobre que ítems específicos del SNOT-22 mejoran en mayor proporción tras el tratamiento. Además, sería conveniente plantear una investigación a largo plazo para pacientes con EREA, pues como indica la bibliografía estos tienen peor control de la sintomatología que el resto y podría presentar a largo plazo una evolución diferente.

9) Conclusiones

- En el marco de la RSCcPN refractaria susceptible de tratamiento con dupilumab, se ha demostrado la efectividad del mismo en la mejora de la calidad de vida de acuerdo con la escala validada SNOT-22
- Al comparar los resultados del SNOT-22 entre sexos, se observó que las mujeres partían de valores mayores y tenían tendencia a una mejora mayor con respecto a la de los hombres. No obstante, las diferencias en la mejoría no fueron estadísticamente significativas.
- La puntuación en la escala NPS que muestra el grado estructural de los pólipos nasales en la RSCcPN, también experimenta una reducción en sus valores de manera estadísticamente significativa a la administración de dupilumab.
- Al comprar los resultados del SNOT-22 de aquellos pacientes que presentaban EREA con respecto a los que no, se observó que la diferencia entre ambos grupos de pacientes no era estadísticamente significativa y por tanto la mejoría en la calidad de vida no depende de esta comorbilidad.

10) Bibliografía

- 1- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
- 2- Bonfils P, Halimi P, Gaultier A-L, Lisan Q. Poliposis nasosinusal. Rinosinusitis crónica con pólipos. *EMC - Otorrinolaringol* [Internet]. 2017;46(3):1–22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1632-3475\(17\)85515-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1632-3475(17)85515-6).
- 3- Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*. 2006 Sep;44(3):179-87.
- 4- Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 May;8(5):1505-11.
- 5- Mozo PC. Papel de las citocinas T2, eicosanoides e IgE en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. *Rev Rinol*. 2021;21(1):16–24.
- 6- Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar;11(3):213-739.
- 7- Ou J, Wang J, Xu Y, et al. Staphylococcus aureus superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;271(10):2729-36.
- 8- Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy*. 2007 Dec;37(12):1840-

- 9- 1. Bachert C, Luong AU, Gevaert P, et al. The Unified Airway Hypothesis: Evidence From Specific Intervention With Anti-IL-5 Biologic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;S2213-2198(23)00547-0
- 10- Alvo V Andrés, Barahona A Luis, Aranibar L Héctor, Gianini V Romina. Rinosinusitis crónica: Una revisión de su etiopatogenia. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2018 Dic [citado 2025 Ene 02] ; 78(4): 451-462. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162018000400451&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000400451>.
- 11- Bachert C, Mannent L, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patient With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Feb 2;315(5):469-79
- 12- Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J.* 2013;42(57):3448.
- 13- Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy.* 2021 Feb 11;14:127-34.
- 14- Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* May-Jun 2002;23(3):169-74.
- 15- Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Feb;4(2):93-103.

- 16- Melendez NIG. Prevalencia de enfermedad exacerbada por AINEs en pacientes con asma y poliposis nasosinusal [Internet]. [Ciudad de México]: Ciudad Universitaria; 2023. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000835662/3/0835662.pdf>
- 17- White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1060-70
- 18- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
- 19- Chung JH, Lee YJ, Kang TW, et al. Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Aug;124(8):663-70
- 20- Klonaris D, Doulaptsi M, Karatzanis A, et al. Assessing quality of life and burden of disease in chronic rhinosinusitis: a review. *Rhinology online*. 2019;2:6-13.
- 21- Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1532– 1540.e1532.
- 22- Khan AH, Reaney M, Guillemin I, Nelson L, Qin S, Kamat S, Mannent L, Amin N, Whalley D, Hopkins C. Development of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Domains in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2022 May;132(5):933-941.

- 23- Plaza V, Alobid I, (ed.), Castillo Vizúete JA, (ed.), Colás Sanz C, (ed.). Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Madrid. Luzán 5; 2023.
- 24- Plaza V (coord). GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5; 2021.
- 25- Alobid I, Antón E, Armengot M, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 1:1-58.
- 26- Castillo Vizúete JA, Sastre J, Del Cuvillo Bernal A, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Mar 1;55(3):146-55.
- 27- Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, et al. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Sep;3(9):691-703.
- 28- Palmer JN, Jacobson KW, Messina JC, et al. EXHANCE-12: 1-year study of the exhalation delivery system with fluticasone (EDS-FLU) in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Jun 1;8(8):869-76.
- 29- Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006549.
- 30- Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? Am J Rhinol Allergy. Nov-Dec 2012;26(6):455-62.

- 31- Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: Evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
- 32- Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, et al. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology*. 2016 Dec 1;54(4):302-10.
- 33- Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):110-6.
- 34- De Oliveira IS, Guimaraes AF, Pêgas GFA, et al. Azithromycin for chronic eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyp: a placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2020 Dec 1;58(6):610-7.
- 35- Mortazavi N, Esmaeilzadeh H, Abbasinazari M, et al. Clinical and Immunological Efficacy of Aspirin Desensitization in Nasal Polyp Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(4):1639-47.
- 36- Stewart RA, Ram B, Hamilton G, et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Nov;139(5):682-7.
- 37- Hashemian F, Hashemian F, Molaali N, et al. Clinical effects of topical antifungal therapy in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intranasal fluconazole. *EXCLI J*. 2016 Feb 5;15:95-102.
- 38- Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic

rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Feb;39(1):38-47.

39- Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, et al. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Feb;140(2):202-8.

40- Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, et al. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. Jul-Aug 2012;26(4):293-7,

41- Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Nov;4(11):871-6.

42- Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology*. 2016 Jun;54(2):117-28.

43- Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015 Mar;53(1):10-7.

44- Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, et al. Risk factors and outcomes for primary, revision, and modified Lothrop (Draf III) frontal sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 May;3(5):412-7.

- 45- Wang X, Meng Y, Lou H, et al. Blood eosinophil count combined with asthma history could predict chronic rhinosinusitis with nasal polyp recurrence. *Acta Otolaryngol.* 2021 Mar;141(3):279-85.
- 46- Arancibia C, Langdon C, Mullol J, et al. Twelve-year long-term postoperative outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2022;60(2):109-1.
- 47- . Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jun 14;9:30.
- 48- 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 Feb;10(2):199-207.
- 49- Zhao R, Chen K, Tang Y. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jan;46(1):41-51
- 50- . Boechat JL, Silva D, Sousa-Pinto B, et al. Comparing biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Allergy.* 2022;77(4):1299-306.
- 51- Oykhman P, Paramo FA, Bousquet PJ, et al. 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):1286-95.
- 52- Peters AT, Han JK, Hellings P, et al. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2461-71 e5.

- 53- Lipworth BJ, Chan R. The Choice of Biologics in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4235-8.
- 54- Folkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjerner L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74:2312-9.
- 55- Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetallecn=718735>. Último acceso: diciembre 2024.
- 56- Guntern P, Eggel A. Past, present, and future of anti-IgE biologics. *Allergy.* 2020;75(10): 2491-502.
- 57- Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1133-41.
- 58- . Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, et al. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2): 122-31.
- 59- Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, et al. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2): 122-31.
- 60- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-

- 24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
- 61- Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
- 62- Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. *Rhinology*. 2021;59(3):301-11.
- 63- Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory Outcomes with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(4):1086-95.e5.
- 64- Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe CRSwNP and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. *Allergy*. 2022; 77(4):1.
- 65- Precios y seguros [Internet]. Dupixent.com. [citado el 5 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.dupixent.com/es/soporte-ahorros/costo-seguro>
- 66- Sanofi-Aventis, S.A. Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024 [citado 2025 Abr 11]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html

- 67- Metodología de la Investigación: Estadística y Epidemiología Clínica Básicas. 9A. ESTUDIO DE LA NORMALIDAD [Internet]. Sefh.es. [citado el 10 de abril de 2025]. Disponible en: <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-estadistica/09A-Estudio-de-la-Normalidad.pdf>
- 68- Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC, Dávila-Quintana D, Cabrera-López C, González Cuervo H, Benítez Del Rosario JJ, Carrillo-Díaz T. Efficacy of dupilumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps and concomitant asthma in biologic-naive and biologic-pretreated patients. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2411018. doi: 10.1080/07853890.2024.2411018. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39364704; PMCID: PMC11457478.
- 69- Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):443-456. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533236/> 5.
- 70- Fokkens WJ, Bachert C, Hopkins C, Marglani O, Praestgaard A, Nash S, et al. Dupilumab improves outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps irrespective of gender: results from the SINUS-52 trial. *Clin Transl Immunology* [Internet]. 2024;13(6):e1511. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cti2.1511>
- 71- De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, Garzaro M, Pipolo C, Torretta S, Seccia V, Cantone E, Ciofalo A, Lucidi D, Fadda GL, Pafundi PC, Settini S, Montuori C, Anastasi F, Pagliuca G, Ghidini A, Cavaliere C, Maffei M, Bussu F, Gallo S, Canevari FRM, Paludetti G, Galli J; Dupireal Italian Study Group. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study

(DUPIREAL). Allergy. 2023 Oct;78(10):2669-2683. doi: 10.1111/all.15772. Epub 2023 May 26. PMID: 37203259.

72- Dupixent, European Public Assessment Report (EPAR), Sanofi-aventis group.

Accessed via

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent> on 25/09/2024.

ANEXOS

1) Anexo 1:

Plantilla de la prueba SNOT-22 con la que se evaluó a los pacientes.

A: Teniendo en cuenta la gravedad y la frecuencia con que usted experimenta el problema, por favor califique cada uno de los puntos a continuación marcando con un círculo el número que se corresponde con la "gravedad/severidad" de su problema ➔

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

TOTAL: _____

SUM TOTAL

2) Anexo 2

Dictamen favorable emitido por el Comité de Ética en la Investigación de Aragón.

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 12/02/2025, Acta N° 03/2025 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: Evaluación de la calidad de vida en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal en tratamiento con Dupilumab

Estudiante: María Pilar Margalejo Franco
Tutor: José Ignacio Alfonso Collado

Versión protocolo: Versión 2 - 30/12/2024

Versión documento de información y consentimiento: Versión 1, de fecha 27/12/25

Se acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos retrospectivos de los pacientes que no son accesibles en consulta

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con datos retrospectivos

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor/investigador que para los estudios de seguimiento prospectivo **es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos** y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (junio de 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B
Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Fecha: 2025.02.14 12:10:22
+01'00'
María González Hinjos