

## REVISIÓN DE LA CIRUGÍA ENDOSCÓPICA NASOSINUSAL EN LA ERA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN UNA COHORTE DE 388 PACIENTES

### *Review of endoscopic sinus surgery in the era of biologic treatments in a cohort of 388 patients*

Laura DÍEZ-GONZÁLEZ; Cristina MARTÍN-VILLARES; Gerardo MARTÍN-SIGÜENZA   
Ignacio ÁLVAREZ-ÁLVAREZ 

*Complejo Asistencia Universitario de León (CAULE). Servicio de Otorrinolaringología. León. España.*

*Correspondencia: lauradiegz@hotmail.com*

Fecha de recepción: 2 de febrero de 2023

Fecha de aceptación: 21 de junio de 2023

Fecha de publicación: 15 de julio de 2023

Fecha de publicación del fascículo: 29 de septiembre de 2023

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

**RESUMEN:** Introducción y objetivo: Estudiar retrospectivamente la tasa de revisión quirúrgica nasosinusal en un hospital de tercer nivel a fin de aplicar las mejores estrategias terapéuticas. Método: Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes intervenidos entre 2016 y 2020. Los factores evaluados incluyeron datos epidemiológicos, quirúrgicos, radiológicos e histopatológicos. En los casos de recidiva de patología nasosinusal se realizó una tomografía computerizada siguiendo la clasificación de Lund-Mackay y el recuento de eosinófilos. Se estudió también la tasa de revisión quirúrgica. Resultados: Se realizaron 506 cirugías endoscópicas nasosinusales (CENS) en 388 pacientes en 5 años. El 78% eran rinosinusitis crónicas (RSC), de las cuales el 18 % requirió cirugía de revisión. El índice de revisión fue mayor en pacientes con RSC con pólipos y asma (34%) o enfermedades respiratorias exacerbadas por AAS-EREA (42%). La mayor tasa de recurrencia se objetivó en el complejo osteomeatal (73%). Los pacientes con recuento elevado de eosinófilos en tejido polipodeo presentaban una tasa de cirugía de revisión del 34,2% y una OR de 3,2 (IC95 % 1,2-8,2). La terapia biológica se administró en 7 pacientes con asma grave. Discusión y conclusiones: La

tasa de cirugía de revisión por RSC fue del 18%. Las recurrencias son frecuentes en el complejo osteomeatal. Es importante considerar los factores específicos que influyen en la tasa de cirugía de revisión, tales como el recuento elevado de eosinófilos, a fin de aplicar el mejor tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** pólipos nasales; obstrucción nasal; CENS; procedimientos quirúrgicos.

**SUMMARY:** Introduction and objective: To retrospectively review the revision surgical rate in a cohort of a tertiary level hospital to select better strategies for recurrent patients. Method: A retrospective review of patients operated between 2016 and 2020 was carried out. The factors evaluated included epidemiological, surgical, radiological and histopathological data. In recurrences, Lund-Mackay CT score and eosinophil count was performed. Surgical revision rate was investigated. Results: We performed 506 Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) on 388 patients for five years. Out of them, 78% were chronic rhinosinusitis (CRS). Globally, 18% required revision surgery, highest if they had CRS with polyps and asthma (34%), or aspirin-intolerance (42%). The highest rate of recurrence was on the osteometal complex (73%). Patients with elevate eosinophil count in nasal tissues present a revision surgical rate of 34.2% and an OR of 3.2 (IC95 % 1.2-8.2). Biologic therapy is administrated in 7 patients with severe asthma. Discussion and conclusions: The revision surgery rate for CRS was 18%. Recurrences are frequent in anterior meatal complex. It is important to consider patient-specific factors that affect revision surgery rates such as elevate eosinophil count to find better treatments for these worse patients.

**KEYWORDS:** nasal polyps; nasal obstruction; FEES; surgical procedures.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía endoscópica nasosinusal es el patrón de referencia para el tratamiento quirúrgico de la patología nasosinusal tras del fracaso de la terapia médica [1]. Sin embargo, el 50-60% de los pacientes experimentan recurrencias [2, 3]. La tasa de revisión quirúrgica en la literatura es de alrededor del 14-24% [4]. Investigaciones recientes se han centrado en la cirugía endoscópica más radical como abordaje primario en estos pacientes para disminuir el número de cirugías de revisión [5]. Otra estrategia son las nuevas terapias biológicas. Dada la asociación entre pólipos nasales e inflamación tipo 2 en el 85% de los pacientes [6], algunos ensayos sugieren que las terapias biológicas [7-11] podrían cambiar el manejo de las recurrencias en la patología polipoidea y evitar procedimientos sucesivos o cirugías radicales. El propósito de este estudio es encontrar la mejor solución para los pacientes con peores resultados. El primer objetivo es conocer la tasa real de cirugía de revisión. El

segundo, identificar a los pacientes con peor evolución y describir patrones de recurrencia. El tercero, investigar la asociación entre recurrencia y recuento eosinofílico en el tejido nasosinusal. También informamos de nuestra experiencia preliminar en terapias biológicas para pacientes con poliposis nasosinusal.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Participantes:** Se revisó una cohorte retrospectiva de pacientes intervenidos de cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) en un hospital de tercer nivel, entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de diciembre de 2020, con al menos un año de seguimiento en nuestra consulta. Se estudiaron los datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e histopatológicos de cada paciente.

**Intervención y comparación:** Los pacientes se dividieron en dos grupos principales. El primero incluía pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) y el segundo "otras patologías". En el primer grupo,

los pacientes se subdividieron según su fenotipo en rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) y rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (RSCsPN). En cada grupo se estudió el asma y las enfermedades respiratorias exacerbadas por AAS (EREA). Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron con la técnica de CENS descrita por Stammberger [1] respetando la mucosa sana y abriendo todas las cavidades nasosinusales patológicas. Después de la cirugía, se siguió a los pacientes durante al menos un año. Las muestras de tejido quirúrgico se tiñeron con hematoxilina-eosilina y se identificó la eosinofilia. En pacientes con recidiva de la patología nasosinusal, se realizó una tomografía computarizada axial y coronal con ventana ósea de corte de 1 mm. La opacidad de los senos se evaluó con el sistema de estadificación de Lund-Mackay [11]. La puntuación de TC de Lund-Mackay para cada

seno es de 0 (sin opacidad), 1 (opacidad parcial) y 2 (opacidad total del seno).

Análisis estadístico: Se investigó la tasa de revisión quirúrgica en cada subgrupo. Se midió el tiempo entre la primera y las sucesivas CENS. Se estudió la correlación entre cirugía de revisión y la presencia de eosinófilos en tejido polipoideo con estudios estadísticos (Odds Ratio, p-value < 0,05, 95%IC). Finalmente, se reportaron los pacientes con RSCcPN recurrente y terapia biológica.

## RESULTADOS

Características generales: Se realizaron 506 CENS en 388 pacientes en los últimos 5 años en el servicio de Otorrinolaringología. Se diagnosticó RSC en el 78% de ellos, 186 RSCcPN y 117 RSCsPN. Las características generales de los pacientes se muestran en la Figura 1/Tabla 1.

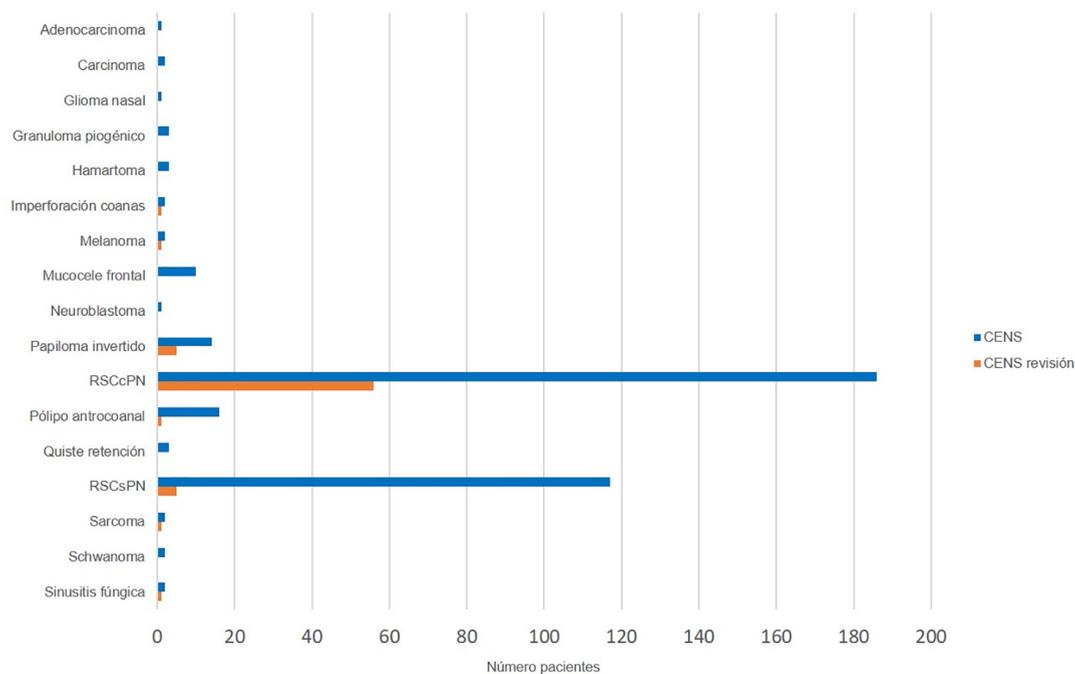


Figura 1. Diagnóstico histopatológico.

REVISIÓN DE LA CIRUGÍA ENDOSCÓPICA NASOSINUSAL EN LA ERA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS: UNA COHORTE DE 388 PACIENTES

DÍEZ-GONZÁLEZ L, MARTÍN-VILLARES C, MARTÍN-SIGÜENZA G ET AL.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Características	Datos
Total pacientes	388 (186 RSCcPN, 117 RSCsPN, 85 otros)
Edad	50,7 años (3 meses-88 años)
Género	64,9% hombres, 35,1% mujeres
Pacientes asmáticos	16% (62/388)
• RSCcPNS	• 80,6% (50/62)
• RSCsPNS	• 16,1% (10/62)
• Otros	• 3,2% (2/62)
Pacientes con EREA	36/388 (9.3%)

Tabla 2. Tasa de cirugía de revisión según presentación clínica.

	Total pacientes	Cirugía revisión	Tasa cirugía revisión
RSCcPN	186	56	30,1%
RSCsPN	117	5	4,3%
Otras patologías	85	9	10,6%
Total pacientes	388	70	18%

Tabla 3. Tasa de cirugía de revisión en pacientes con RSCcPN.

RSCcPN	Tasa cirugía revisión
Asma	34% (17/50)
EREA	42% (15/36)
Eosinofilia	n=159
• Si	• 34,2% (38/111)
• No	• 16,7% (8/48)

Tasa de revisión quirúrgica: 70 pacientes fueron sometidos a cirugía de revisión, con una tasa global del 18% (Tabla 2). La tasa de revisión quirúrgica fue del 4,3% en RSCsNP, 30,1% en RSCcPN, 34% en RSCcPN con asma y 42% en pacientes con EREA (Tabla 3). La poliposis nasosinusal, el asma y la EREA fueron factores predictivos de cirugía de revisión en el estudio estadístico ( $p < 0.05$ ). De los 56 pacientes reintervenidos por RSCcPN, 20 requirieron una tercera cirugía (35,7%), 9 una cuarta (16%) y 3 una quinta (5,3%). El tiempo medio entre la CENS primaria y la cirugía de revisión fue de 5,22 años (DE 3,55), con un rango de 1-15 años. En la Figura 2 se observa que en la mayoría de los casos la cirugía de revisión se realiza en los primeros años, siendo escaso el número de pacientes que se reintervienen pasados 5 años.

Patrones radiológicos de recurrencia: La cirugía de revisión se realizó en 56 pacientes con

RSCcPN. Los estudios radiológicos mostraron una alta tasa de recurrencia en el compartimento sinusal anterior: el 73% alrededor del complejo osteomeatal ( $n=41$ ), el 57% en el etmoides anterior ( $n=32$ ) y el 52% en el seno frontal ( $n=29$ ) (Tabla 4).

Eosinófilos en pólipos nasales: Se realizó recuento de eosinófilos en 159 pacientes con poliposis nasosinusal. De ellos, el 71% ( $n=111$ ) presentó un recuento elevado de eosinófilos en las piezas quirúrgicas. Los pacientes con pólipos nasales y un recuento elevado de eosinófilos tuvieron una tasa de revisión quirúrgica del 34,2% (38/111).

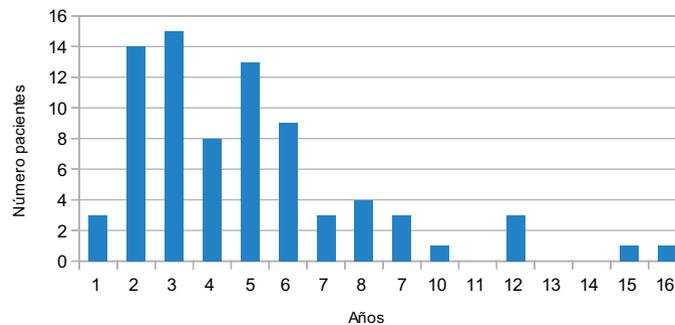


Figura 2. CENS de reintervención en el tiempo.

REVISIÓN DE LA CIRUGÍA ENDOSCÓPICA NASOSINUSAL EN LA ERA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS: UNA COHORTE DE 388 PACIENTES

DÍEZ-GONZÁLEZ L, MARTÍN-VILLARES C, MARTÍN-SIGÜENZA G ET AL.

Tabla 4. Perfil tomográfico según clasificación de Lund-Mackay.

Seno paranasal	0- sin anormalidad	1- opacidad parcial	2- opacidad total
Maxilar	2 (4%)	37 (66%)	17 (30%)
Frontal	12 (21%)	15 (27%)	29 (52%)
Esfenoidal	15 (27%)	19 (34%)	22 (39%)
Etmoides anterior	4 (7%)	20 (36%)	32 (57%)
Etmoides posterior	5 (9%)	25 (45%)	26 (46%)
Complejo osteomeatal	15 (27%)		41 (73%)

Tabla 5. Experiencia preliminar con terapia biológica.

Género/Edad	EREA	Número CENS previas	Biológicos	Seguimiento
M /54		1	Mepolizumab (2018)	28 meses
H /71	sí	3	Omalizumab (2019)	12 meses
H /63		2	Benralizumab (2020)	13 meses
H /64	sí	5	Benralizumab (2020)	22 meses
H /62		4	Benralizumab (2021)	6 meses
H /54	sí	3	Benralizumab (2021)	19 meses
H /55		2	Benralizumab (2021)	19 meses

Esta tasa fue del 16,7% (8/48) en pacientes con bajo recuento linfocitario, con diferencias significativas en la prueba de Chi-cuadrado ( $p=0,0125$ ). La comparación de pacientes con alto recuento de eosinófilos en la mucosa reveló un OR de 3,2117 (IC95% 1,2440-8,2918).

Experiencia preliminar con “biológicos”: Nuestra experiencia preliminar con terapias biológicas en RSCcPN incluyó una serie de casos de 7 pacientes con asma eosinofílica severa y con poliposis nasosinusal. Todos los pacientes fueron sometidos a CENS antes de la terapia biológica. El primer paciente inició terapia biológica en agosto de 2018. Las características generales de estos pacientes se muestran en la Tabla 5. Ninguno de estos pacientes necesitó cirugía de revisión después de los biológicos en el momento de corte del estudio (menos de 3 años de seguimiento).

## DISCUSIÓN

Nuestra tasa global de revisión quirúrgica es adecuada en comparación con la literatura,

superior al 18% [4]. Los hallazgos de este estudio muestran que tenemos una baja tasa de cirugía de revisión en RSCsPN (4,3%), pero una alta tasa en pacientes con RSCcPN: 34% en pólipos con asma, 34,2% en pólipos con eosinófilos elevados y 42 % en EREA, coincidiendo con otros investigadores [4]. Por lo tanto, el protocolo clásico con corticoides y CENS no es adecuado para el 30-50% de los pacientes con RSCcPN y necesitamos encontrar mejores tratamientos. Con el objeto de reducir la tasa de reintervenciones, algunos cirujanos están proponiendo cirugías endoscópicas más agresivas ya en la primera intervención. En nuestro servicio, los 188 pacientes con RSCcPN se sometieron a la primera cirugía con la técnica Stamberger. Zhan [5] presenta los resultados de un ensayo clínico en RSCcPN comparando CENS funcional versus radical. Sus resultados con CENS funcional son similares a los nuestros. El resultado logrado con CENS radical en comparación con CENS funcional fue clave en el excelente control de la enfermedad, reduciendo la tasa de reintervenciones en un 27%, 3 años después de la primera cirugía. Sin embargo,

después de 3 años, los pólipos volvieron a aparecer, siendo necesario reintervenir a estos pacientes. Cuando se agregó Draf 3 a la cirugía radical, no se logró un beneficio significativo, lo que indica que posiblemente la agresividad de la cirugía en RSCcPN, más allá de cierto punto, ya no proporciona más control de la inflamación de la mucosa rinosinusal. A la vista de los resultados de la CENS radical, consideramos que quizás nuestra primera cirugía debería ser más agresiva en las zonas con mayor riesgo de recurrencia. Con la puntuación de TC de Lund-Mackay sabemos que nuestro patrón de recurrencia se repite en la zona del complejo sinusal anterior (meato medio, etmoides anterior, seno frontal), como también ocurre en otras series [12]. Por dicha razón estamos revisando nuestros protocolos y realizando cirugías más radicales en esta área. A su vez, la investigación sobre la respuesta inmune inflamatoria tipo 2 en la mucosa rinosinusal [6-8] nos ofrece la posibilidad de bloquear la reacción inflamatoria inmunomediada en la mucosa de los pacientes con RSCcPN. Disponemos de anticuerpos monoclonales capaces de bloquear las inmunoglobulinas Il-4 e Il-13(8), Il-5 y eosinófilos [9] e IgE [10] en la mucosa nasal. Estos biológicos ya han sido aprobados en nuestro país por la Agencia Nacional de Farmacovigilancia para poliposis nasal severa que no responde a corticoides y/o cirugía, aunque los pacientes no tengan asma eosinofílica severa. En nuestro servicio llevamos desde 2018 siguiendo a 7 pacientes con RSCcPN intervenidos al menos una vez y en tratamiento con biológicos por asma grave mal controlada con corticoides y beta agonistas. A pesar del corto periodo de seguimiento, hasta la fecha no hemos reintervenido a pacientes después de la terapia biológica, hallazgo también reportado en los ensayos de Dupilumab [8].

## CONCLUSIONES

Nuestra tasa de control global de la patología nasosinusal mediante CENS es adecuada (18%), pero en el 30-50% de los pacientes con

RSCcNP, especialmente los asmáticos y con EREA, el control de su enfermedad con nuestros protocolos actuales (CENS y corticosteroides) aún no se ha logrado. Debemos ofrecer mejores tratamientos a estos pacientes que no responden a ningún tratamiento. Dado que hemos identificado que la mayor zona de recurrencia de la poliposis tras la cirugía es el complejo osteomeatal, es posible que debamos realizar técnicas endoscópicas más radicales para controlar antes, mejor y durante más tiempo la inflamación crónica de la mucosa. Así mismo, se empieza a tener una experiencia preliminar en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales que bloquean la inflamación tipo 2 de la mucosa nasosinusal, y que, de confirmarse los resultados de los ensayos clínicos, posiblemente modifique tanto el tratamiento médico como el abordaje quirúrgico radical de la poliposis nasal en un futuro próximo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(2):63-76.
2. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):231-6.
3. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope.* 2004;114(5):811-3.
4. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, 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.
5. Zhang L, Zhang Y, Gao Y, Wang K, Lou H, Meng Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology.* 2020;58(2):126-35.
6. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50.

7. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al.; EUFOREA Expert Board Meeting on Uncontrolled Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and Biologics: Definitions and Management [Internet]. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29–36.
8. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, 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.
9. Han JK, Bachert C, Fokkens W. SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1141–53.
10. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Katial R, Gauvreau GM, Gleich GJ, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595–605.
11. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183–4.
12. Baban MIA, Mirza B, Castelnuovo P. Radiological and endoscopic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *Surg Radiol Anat*. 2020;42(9):1003–12.