



Artículo especial

Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma

José Antonio Castillo Vizueté^{a,*}, Joaquín Sastre^b, Alfonso del Cuvillo Bernal^c, César Picado^d,
Eva Martínez Moragón^e, José María Ignacio García^f, Carolina Cisneros Serrano^g,
Francisco Javier Álvarez Gutiérrez^h y Joaquim Mullol Miretⁱ



^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona. Coordinador Grupo de Rinitis, Área de Asma SEPAR, Barcelona, España

^b Servicio de Alergología, Fundación Jiménez Díaz; CIBERES, Madrid, España

^c Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^d Universitat de Barcelona; IDIBAPS, CIBERES, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^f Servicio de Neumología, Grupo Hospitalario Quirón, Marbella, Marbella, Málaga, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

ⁱ Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica & Experimental, IDIBAPS; Unitat de Rinologia & Clínica de l'Olfacte, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona; CIBERES. Coordinador Grupo de Rinitis, Área de Asma SEPAR, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de junio de 2018

Aceptado el 2 de septiembre de 2018

On-line el 16 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Asma
Rinitis alérgica
Rinosinusitis crónica
Poliposis nasal
Vía respiratoria única
GEMA
GINA
ARIA
POLINA
EPOS

Keywords:

Asthma
Allergic rhinitis
Chronic rhinosinusitis
Nasal polyposis
Single
GEMA
GINA
ARIA
POLINA
EPOS

R E S U M E N

El objetivo de esta revisión es facilitar al neumólogo el manejo de las enfermedades de la vía respiratoria superior ligadas a la vía respiratoria inferior, especialmente al asma, unidas por una epidemiología, una clínica y un mecanismo inflamatorio comunes e interrelacionados.

El documento recoge las definiciones de los diferentes fenotipos nasosinusales ligados al asma: rinitis alérgica o no alérgica y rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales. Asimismo se recogen los criterios diagnósticos y su nivel de gravedad.

Se dedica especial atención a los dos síndromes principales asociados al asma: 1) rinitis alérgica, la patología más frecuente, y 2) rinosinusitis crónica con pólipos nasales, la patología más ligada al asma grave.

En síntesis, en el manejo del asma debe valorarse siempre la vía respiratoria superior con la finalidad de un diagnóstico unificado y un tratamiento integral de la vía respiratoria única.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities

A B S T R A C T

The aim of this review is to assist pulmonologists in the management of diseases involving both the upper and lower respiratory tract that are linked by a common, interrelated epidemiology, clinical signs and symptoms, and inflammatory mechanism – asthma, in particular.

The document discusses the definitions of the various sinonasal phenotypes associated with asthma: allergic and non-allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. Diagnostic criteria and severity levels are also listed.

Particular attention has been given to the 2 main syndromes associated with asthma: (i) allergic rhinitis, the most common, and (ii) chronic rhinosinusitis with nasal polyps, the disease most closely associated with severe asthma.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jacastillovizuete@gmail.com (J.A. Castillo Vizueté).

To summarize, the upper respiratory tract should always be evaluated in order to achieve a single diagnosis and comprehensive treatment of the “united airway”.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vía respiratoria, desde la nariz hasta el bronquio, constituye una unidad anatómica y funcional. Existen abundantes pruebas científicas de que el asma y la rinitis/rinosinusitis comparten una epidemiología, una clínica y un mecanismo inflamatorio comunes e interrelacionados. Todas estas pruebas han llevado al concepto de «vía respiratoria única», estableciendo la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento integrales de la vía respiratoria¹⁻³.

En este documento se proporcionan las definiciones, los niveles de gravedad y los consensos en el tratamiento, especialmente de la rinitis alérgica o no alérgica y de la rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales en el asma^{1,2}. El objetivo final de esta revisión es facilitar a los neumólogos el manejo de las enfermedades de la vía respiratoria superior, especialmente en los pacientes con asma. Para ello se ha realizado una síntesis de los aspectos diagnósticos y terapéuticos recogidos en consensos nacionales e internacionales.

Metodología

Este documento ha sido elaborado mediante la siguiente metodología:

- 1 Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE. Las palabras clave que describían la población de pacientes fueron «vía respiratoria única», «asma y rinitis», «asma y rinosinusitis crónica», «asma y rinitis alérgica» y «asma y pólipos nasales». Y las que describían la intervención fueron «tratamiento de la rinitis alérgica», «tratamiento de la rinosinusitis crónica» y «tratamiento de la poliposis nasal». Los estudios se incluyeron de acuerdo a los siguientes criterios: a) estar relacionados con rinitis y rinosinusitis crónica en pacientes asmáticos; b) ser estudios controlados, aleatorizados u observacionales, y c) estar publicados en inglés o en español.
- 2 Basándose en todos los estudios incluidos se redactó esta Normativa SEPAR, mientras que las recomendaciones fueron formuladas de acuerdo a las *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE)⁴. En cuanto al tratamiento, las pruebas científicas y las recomendaciones están basadas en las guías de consenso internacional para la rinitis, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)¹, cuyos criterios de selección de pruebas científicas están también basados en GRADE⁴, y para la rinosinusitis crónica (RSC), *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012* (EPOS 2012)², basado en los criterios de pruebas científicas descritos por Shekelle et al.⁵, así como en las guías españolas sobre poliposis nasal, POLINA⁶, y sobre asma, rinitis y poliposis nasal (Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA] 4.1)⁷. Todos estos documentos han sido revisados por autores y por revisores externos internacionales.
- 3 Todos los miembros del grupo (neumólogos expertos en asma, alergólogos y especialistas ORL) revisaron el documento final y se obtuvo la aprobación de todos los miembros del grupo.

Definiciones, fenotipos y epidemiología de las enfermedades respiratorias

Definiciones y fenotipos

Rinitis

Inflamación de la mucosa nasal caracterizada por los siguientes síntomas: obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito/picor nasal. Con frecuencia se acompañan de síntomas oculares, como prurito y lagrimeo¹.

Las actuales guías ARIA¹ avalan una nueva clasificación, más útil en la práctica clínica, según la duración de los síntomas (intermitente, persistente) y la gravedad de la enfermedad (leve, moderada, grave) (fig. 1A). Se distinguen dos fenotipos principales: a) rinitis alérgica (RA), mediada por IgE tras exposición al alérgeno y positividad a las pruebas alérgicas cutáneas y/o sanguíneas para alérgenos inhalados, y b) rinitis no alérgica (RNA), con pruebas alérgicas negativas, siendo una entidad mucho menos definida y de etiopatogenia diversa: inflamatoria, hormonal o neurogénica.

Se ha descrito recientemente una nueva entidad, la rinitis alérgica local, mediada por IgE y caracterizada por síntomas de rinitis alérgica pero con pruebas cutáneas y sanguíneas negativas⁸. Su diagnóstico se basa en la positividad a una provocación nasal frente al alérgeno clínicamente relevante.

Rinosinusitis crónica

Inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales, de más de 12 semanas de duración, que se manifiesta con dos o más de los siguientes síntomas, uno de los cuales debe ser congestión/obstrucción/taponamiento nasal y/o rinorrea anterior/posterior, con o sin presencia de dolor/presión facial y/o reducción/pérdida del olfato, y demostrada por endoscopia nasal y/o por tomografía computarizada nasosinusal (fig. 1B)². Existen dos fenotipos principales de rinosinusitis crónica: con pólipos nasales (RSCcPN) o sin pólipos nasales (RSCsPN) pólipos nasales.

La RSC se considera un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías y mecanismos fisiopatológicos, siendo la poliposis nasal un fenotipo diferenciado^{2,6}.

Epidemiología

Rinitis alérgica y no alérgica

La RA es la más frecuente de las rinitis no infecciosas. Representa un problema de salud global que afecta al 21,5% de la población española⁹. La mayor parte de los pacientes con asma alérgica o no alérgica tienen rinitis (síntomas nasales) concomitante. En España, los recientes estudios en neumología¹⁰, alergología¹¹ y atención primaria^{12,13} han demostrado una alta prevalencia de rinitis, mayoritariamente alérgica, en sujetos con asma del 71 al 90%. En otros estudios en España y en Portugal, respectivamente, entre el 37 y el 49% de los pacientes con rinitis alérgica padecían asma^{14,15}. Habitualmente la rinitis, tanto alérgica como no alérgica, precede a la aparición del asma^{3,16} y se considera un factor de riesgo para su desarrollo.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

La RSC es una enfermedad con alta prevalencia que afecta al 11% de la población adulta europea^{17,18}. La RSCcPN constituye un

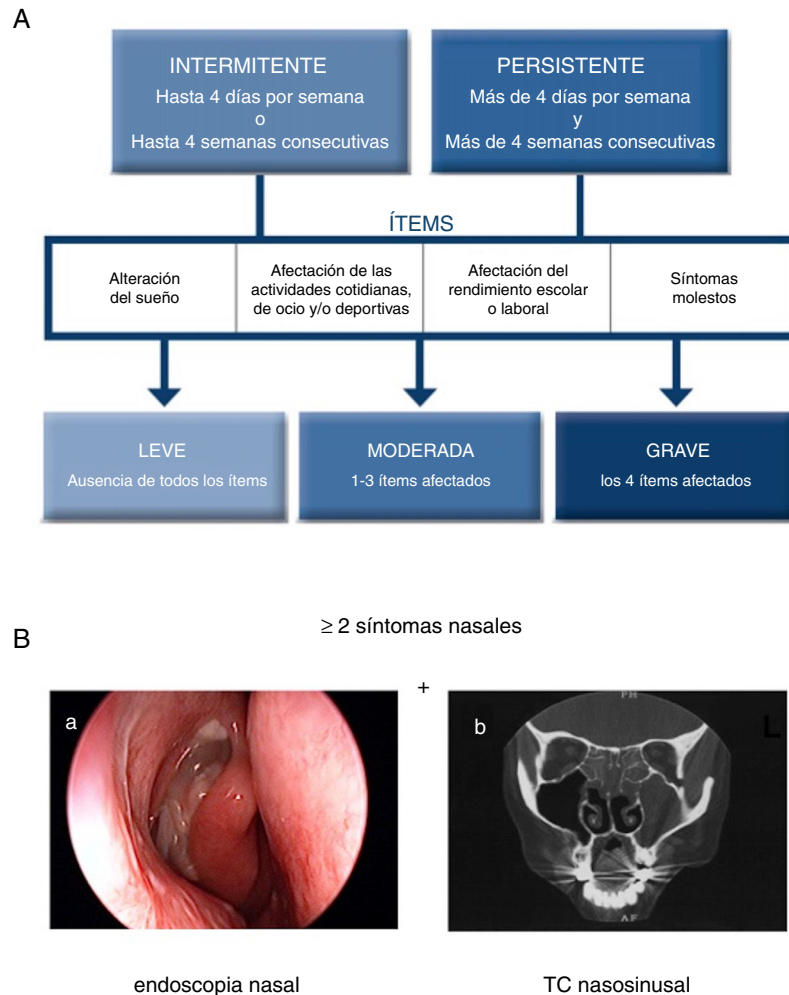


Figura 1. Criterios diagnósticos de la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN). A) Clasificación de la rinitis alérgica en función de su duración y gravedad, según la guía ARIA (modificada de Valero et al.²⁷). B) La rinosinusitis crónica se define por la presencia de al menos dos síntomas nasosinusuales, uno de los cuales debe ser o la obstrucción/congestión/bloqueo nasal o la rinorrea (anterior/posterior), junto con dolor/presión facial o reducción/pérdida de olfato con una duración superior a las 12 semanas. Y además alguno de los siguientes hallazgos: signos endoscópicos de pólipos nasales, rinorrea mucopurulenta del meato medio, edema/obstrucción de la mucosa (meato medio) y/o cambios en el TC de los senos paranasales. En la figura B: a) visión endoscópica de pólipo nasal en meato medio, y b) imagen de TC nasosinusal con afectación del seno maxilar izquierdo y los senos etmoidales bilaterales en un paciente con RSC (2).

fenotipo de la RSC con una prevalencia en la población general en torno al 2-4%¹⁶, con un claro predominio en los hombres (2 a 1) y un gran impacto en la calidad de vida¹⁹.

Datos recientes²⁰ demuestran que casi el 20% de los pacientes con asma tienen RSCcPN, con una mayor frecuencia en el asma no atópica. Un grupo de pacientes asmáticos con RSCcPN presentan además intolerancia a la aspirina y a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la denominada triada ASA de Widal o de Samter, que actualmente se denomina enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) y que constituye la forma clínica más grave y recidivante de poliposis nasal asociada al asma grave²¹⁻²³.

Diagnóstico escalonado en el manejo de enfermedades nasosinusuales (fig. 2)

Primer escalón: expresión clínica de la patología nasosinusal

Los síntomas nasales, descritos previamente y basados en la historia clínica, condicionan el diagnóstico y la clasificación de la rinitis y de la RSC en función de la duración y de la gravedad (fig. 1A,B)^{24,25}.

En la RSC, el síntoma que mejor predice el diagnóstico (endoscópico o radiológico) es la alteración del olfato, sobre todo cuando coexiste con algún otro de los síntomas nasales (fig. 3)²⁶. Dada la inespecificidad de los síntomas (numerosos falsos positivos), es necesaria la endoscopia nasal y/o la TC nasosinusal para confirmar el diagnóstico².

Según ARIA, el nivel de gravedad de la RA puede evaluarse valorando el impacto sobre cuatro aspectos relacionados con la calidad de vida (fig. 1A)^{1,27}. Según EPOS, la gravedad de la RSC se evalúa con una escala visual analógica (EVA, de 0 a 10 cm) según la respuesta del paciente a la pregunta «¿Hasta qué punto son molestos sus síntomas de rinosinusitis?». Se clasifica en leve (EVA > 0-3 cm), moderada (EVA > 3-7 cm) o grave (EVA > 7 cm)².

El control de la RA puede evaluarse mediante cuestionarios validados²⁸⁻³⁰.

Segundo escalón: exploración ORL

La rinoscopia, y preferiblemente la endoscopia nasal, son exploraciones imprescindibles por su alta rentabilidad diagnóstica. Se sirven de endoscopios nasales rígidos o flexibles. Idealmente

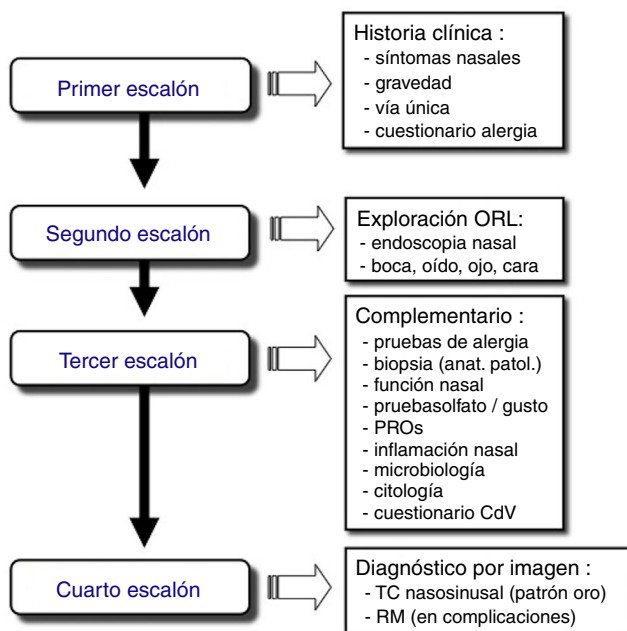
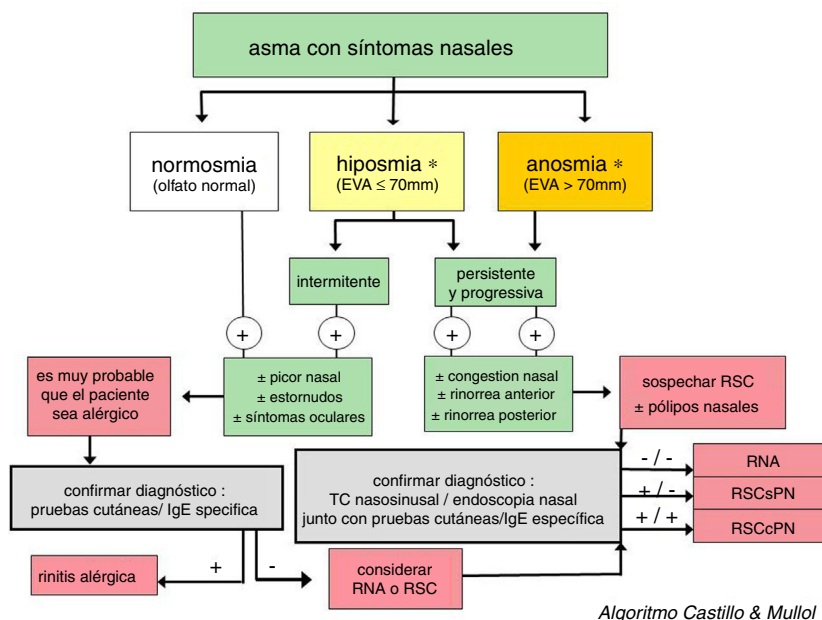


Figura 2. Diagnóstico en 4 fases en el manejo de enfermedades nasosinusuales.

CdV: calidad de vida; ORL: otorrinolaringología; PROs: registros aportados por el paciente (del inglés *Patient Reported Outcomes*); RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.



Algoritmo Castillo & Mullol

Figura 3. Algoritmo diagnóstico basado en la pérdida de olfato para discriminar entre rinitis y rinosinusitis crónica en pacientes asmáticos. En la figura se muestra el algoritmo diagnóstico en el paciente asmático con síntomas nasales para discriminar entre rinitis, con o sin alergia, y rinosinusitis crónica, con o sin pólipos nasales.

EVA: evaluación analógica visual; RNA: rinitis no alérgica; RSCcPN: rinosinusitis con pólipos nasales; RSCsPN: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales.

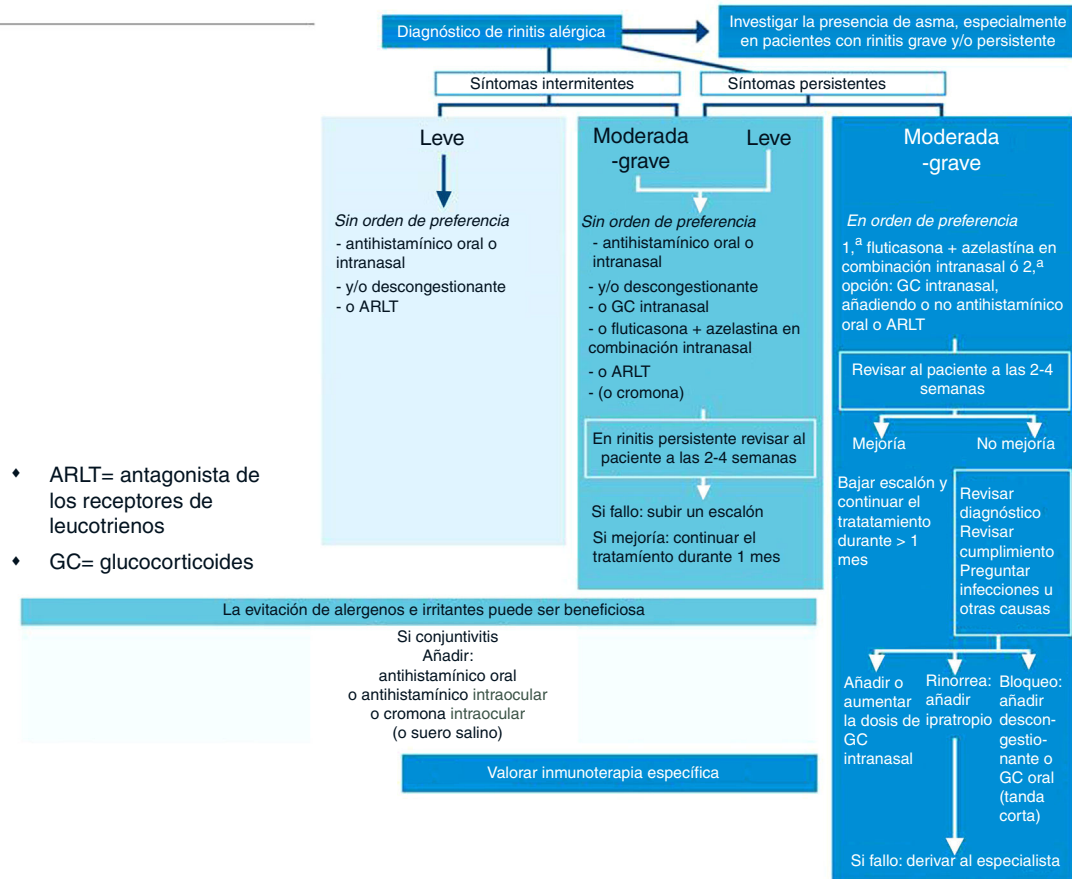
* Ante una hiposmia/anosmia siempre deben descartarse primero otras causas frecuentes, tales como un traumatismo craneoencefálico (p.ej., accidente) o una virasis (p.ej., resfriado común o gripe).

deberían realizarse en todos los pacientes para optimizar el diagnóstico diferencial.

Tercer escalón: estudios complementarios

Las pruebas alérgicas específicas deben realizarse para poder diagnosticar la alergia respiratoria, causa más frecuente de los síntomas nasales crónicos en el asma de inicio temprano. Las guías clínicas recomiendan las pruebas cutáneas (*prick test*) o la

determinación de IgE específica en sangre³¹. Otras pruebas más secundarias son: a) las pruebas de función y permeabilidad nasal, mediante rinomanometría anterior, rinometría acústica o pico flujo inspiratorio nasal (PFIN); b) las pruebas de olfato, como el BAST-24, que es una olfatometría subjetiva desarrollada en España bien validada y adaptada culturalmente, o el uso de la EVA (0-10 cm), que facilita la evaluación rápida y sencilla de la pérdida del olfato en la práctica clínica diaria; c) la citología nasal, que es una prueba sencilla con rentabilidad dudosa, y d) las pruebas de provocación nasal,



- ♦ ARLT= antagonista de los receptores de los leucotrienos
- ♦ GC= glucocorticoides

Figura 4. Algoritmo de tratamiento escalonado de la rinitis alérgica. Este algoritmo establece el tratamiento según la duración de los síntomas (intermitentes o persistentes) y la gravedad de la enfermedad (leve, moderada-grave).

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides. Modificada de Plaza⁷.

tanto las específicas y de referencia en el diagnóstico etiológico de alergia, sobre todo ocupacional y de la rinitis alérgica local, así como las de provocación inespecífica (frío), que tienen interés en el estudio de la hiperreactividad nasal. Existen consensos estandarizados para su realización^{32,33}.

Cuarto escalón: diagnóstico por la imagen

La tomografía computarizada (TC) nasosinusal se considera el patrón oro, aunque puede utilizarse la resonancia magnética si hay sospechas de complicaciones. La radiología simple no está indicada por su baja rentabilidad.

Tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes con asma

(fig. 4, tablas 1 y 2) Los antihistamínicos y corticoides intranasales constituyen la piedra angular del tratamiento de la RA. Estos fármacos no están indicados para el tratamiento del asma, si bien un metaanálisis reciente señala a los corticoides intranasales³⁴ como responsables de un efecto beneficioso tanto en el control como en la prevención de las exacerbaciones del asma.

Antihistamínicos

Antihistamínicos orales

Los antihistamínicos H₁ de segunda generación (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina,

loratadina, mequitazina, mizolastina, rupatadina) deben usarse con preferencia frente a los de primera generación (sedativos) en términos de eficacia pero sobre todo de seguridad [Recomendación fuerte; Evidencia baja] (tablas 1 y 2)³⁵.

Antihistamínicos tópicos (intranasales y oculares)

Los antihistamínicos tópicos (azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina, olopatadina) también se han mostrado eficaces en la rinitis y en la conjuntivitis alérgica [Recomendación débil; Evidencia baja] (tabla 1)³⁵. Presentan un inicio de acción rápido (menos de 15 min)³⁶. Los antihistamínicos orales han demostrado una mayor eficacia que los tópicos en el tratamiento de la RA [Recomendación débil; Evidencia baja] (tabla 2)³⁷.

Son menos efectivos que los corticoides intranasales para el tratamiento de la RA [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 2)³⁷.

Corticoides

Corticoides intranasales

Los corticoides intranasales (CINS) (budesonida, ciclesonida, propionato y furoato de fluticasona, mometasona, triamcinolona) son fármacos antiinflamatorios muy potentes y eficaces en el tratamiento de la RA y también de la RNA (propionato de fluticasona), tanto en adultos como en niños [Recomendación fuerte; Evidencia alta] (tabla 1)³⁵, siendo la medicación más efectiva para controlar los síntomas de la RA. En la mayoría de estudios los CINS han

Tabla 1

Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinitis alérgica y del asma en pacientes con rinitis y asma según GRADE

| Tratamientos | Rinitis alérgica | Asma en rinitis alérgica + asma |
|---|----------------------------|---------------------------------|
| Anti-H1 oral (2.ª generación) ^a | Sí / Fuerte / Baja (1C) | No / Débil / Muy baja (2D) |
| Anti-H1 intranasal ^a | Sí / Débil / Baja (2C) | Sin datos |
| Antileucotrieno ^a | Sí / Débil / Alta (2A) | Sí / Débil / Moderada (2B) |
| Corticoide intranasal ^a | Sí / Fuerte / Alta (1A) | No / Débil / Baja (2C) |
| Formulación intranasal anti-H1 + corticoide (MP-AzeFlu) ^b | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sin análisis |
| Corticoide oral ^a | Sí / Débil / Muy baja (2D) | Sin análisis |
| Inmunoterapia subcutánea ^a | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sí / Débil / Moderada (2B) |
| Inmunoterapia sublingual ^a (gotas o tabletas) | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sí / Débil / Baja (2C) |
| Omalizumab (anti-IgE) ^a | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sí / Débil / Moderada (2B) |
| Descongestivo intranasal ≤ 5 días ^a (para obstrucción nasal) | Sí / Débil / Muy baja (2D) | Sin análisis |
| Descongestivo oral ^a (para obstrucción nasal) | No / Débil / Baja (2C) | Sin análisis |
| Ipratropio intranasal ^a (para rinorrea) | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sin análisis |
| Cromona intranasal ^a | Sí / Débil / Moderada (2B) | Sin análisis |

MP-AzeFlu: formulación intranasal de azelastina con propionato de fluticasona. GRADE: Recomendación (Sí, No); Fortaleza de la recomendación (1, fuerte; 2, condicional); Nivel de pruebas científicas (A, alta; B, moderada; C, baja; D, muy baja).

^a Según GRADE (Brozek et al.³⁵).

^b Según GRADE (Brozek et al.³⁷).

demostrado mayor eficacia que el uso combinado de un antihistamínico oral con un antagonista de los leucotrienos en el tratamiento de la RA [Recomendación débil; Evidencia baja] (tabla 2)³⁵.

La combinación de un corticoide y un antihistamínico (propionato de fluticasona y azelastina) en formulación intranasal (MP-AzeFlu) ha demostrado una eficacia superior a la administración por separado de cada fármaco y con un inicio de acción muy rápido (5 min), estando esta formulación indicada actualmente como primera línea de tratamiento para la RA moderada-grave [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 2)^{37,38}.

Corticoides orales

El uso de corticoides orales (prednisona, metilprednisolona, deflazacort) en pautas cortas (1–3 semanas) puede ser apropiado para el tratamiento de la rinitis grave que no responda a otros tratamientos [Recomendación débil; Evidencia muy baja] (tabla 1)³⁵.

Descongestivos nasales (intranasales y orales)

Los descongestivos intranasales (fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tramazolina, xilometazolina) pueden utilizarse durante un periodo de tiempo corto (≤ 7 días) en pacientes con obstrucción nasal importante. No se recomienda su uso en niños [Recomendación débil; Evidencia muy baja] (tabla 1)³⁵.

Suero salino (lavados nasales)

Hay pruebas científicas (revisiones sistemáticas y metaanálisis) de que el tratamiento intranasal con suero salino es beneficioso, y está recomendado en la rinitis y en la RSC cuando se utiliza como terapia única o asociada a otros tratamientos.

Tabla 2

Pruebas científicas y recomendaciones en la comparativa de fármacos para el tratamiento de la rinitis alérgica según GRADE

| Tratamientos comparados | Rinitis alérgica estacional | Rinitis alérgica perenne |
|---|--|---|
| Combinación anti-H1 oral + corticoide intranasal vs. corticoide intranasal solo ^a | Ambos [Sí / Débil / Baja (2C)] | Corticoide intranasal solo [Sí / Débil / Muy baja (2D)] |
| Formulación intranasal anti-H1 + corticoide (MP-AzeFlu) vs. corticoide intranasal solo ^a | Ambos [Sí / Débil / Moderada (2B)] | Ambos [Sí / Débil / Muy baja (2D)] |
| Formulación intranasal anti-H1 + corticoide (MP-AzeFlu) vs. anti-H1 intranasal solo ^a | Formulación intranasal anti-H1 + corticoide [Sí / Débil / Baja (2C)] | Sin análisis |
| Antileucotrieno vs. anti-H1 oral ^a | Ambos [Sí / Débil / Moderada (2B)] | Anti-H1 oral [Sí / Débil / Baja (2C)] |
| Anti-H1 intranasal vs. corticoide intranasal ^a | Corticoide intranasal [Sí / Débil / Moderada (2B)] | Corticoide intranasal [Sí / Débil / Baja (2C)] |
| Anti-H1 oral vs. anti-H1 intranasal ^a | Ambos [Sí / Débil / Baja (2C)] | Ambos [Sí / Débil / Muy baja (2D)] |
| Anti-H1 oral (2.ª generación) vs. anti-H1 oral (1.ª generación) ^b | Anti-H1 oral (2.ª generación) [Sí / Fuerte / Baja (1C)] | Anti-H1 oral (2.ª generación) [Sí / Fuerte / Baja (1C)] |
| Corticoide intranasal vs. anti-H1 oral ^b | Corticoide intranasal [Sí / Débil / Baja (2C)] | Corticoide intranasal [Sí / Débil / Moderada (2B)] |
| Corticoide intranasal vs. antileucotrieno ^b | Corticoide intranasal [Sí / Fuerte / Baja (1C)] | Sin análisis |
| Combinación anti-H1 oral + descongestivo oral vs. anti-H1 oral ^b (uso continuado) | Anti-H1 oral [Sí / Débil / Moderada (2B)] | Anti-H1 oral [Sí / Débil / Moderada (2B)] |

MP-AzeFlu: formulación intranasal de azelastina con propionato de fluticasona. GRADE: Recomendación (Sí, No); Fortaleza de la recomendación (1, fuerte; 2, condicional); Nivel de pruebas científicas (A, alta; B, moderada; C, baja; D, muy baja).

^a Según GRADE (Brozek et al.³⁷).

^b Según GRADE (Brozek et al.³⁵).

Existen además una serie de terapias que son comunes tanto para la RA como para el asma alérgica: medidas de evitación alérgica, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast), anticuerpos monoclonales (anti-IgE u omalizumab y otros biológicos) e inmunoterapia específica subcutánea o sublingual (gotas o tabletas).

Evitación alérgica

La evitación alérgica es una estrategia aceptada aunque con controversia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias^{39,40}. En el caso de alergia a los epitelios de mascotas, cucarachas, hongos y agentes ocupacionales, su efecto parece ser más evidente, aunque en muchos casos son difíciles de implementar [Recomendación débil; Evidencia muy baja]³⁵.

Antileucotrienos

En monoterapia son menos efectivos que los antihistamínicos orales [Recomendación débil; Evidencia moderada-baja] o los corticoides intranasales [Recomendación fuerte; Evidencia baja], tanto en adultos como en niños (tabla 2)³⁵. En combinación pueden potenciar el tratamiento de los antihistamínicos y de los corticoides intranasales. Constituyen una buena alternativa terapéutica de

primera línea en los pacientes en que coexisten rinitis alérgica y asma [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 1)^{35,41}.

Inmunoterapia específica

Las indicaciones del uso de la inmunoterapia específica (ITE) en el asma incluyen la falta de un control óptimo del asma con medicación o evitación de los alérgenos, los efectos adversos de la medicación, el deseo del paciente de evitar la toma de fármacos y la presencia de comorbilidades asociadas al asma, en especial la rinitis alérgica. Con respecto a la eficacia de la ITE en el asma alérgica, esta ha demostrado ser eficaz en reducir la necesidad de corticoides inhalados⁴² y en reducir los síntomas de rinitis y de la medicación necesaria para tratar la rinitis asociada [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 1)^{35,43}. Recientemente la ITE sublingual (gotas o tabletas) ha demostrado que en pacientes con asma alérgica a ácaros del polvo no controlada reduce el número de exacerbaciones durante la reducción de los corticoides inhalados⁴³. Por otra parte, la ITE ha demostrado ser eficaz en pacientes con rinitis alérgica con sensibilización a ácaros del polvo, diversos pólenes (olivo, ambrosía, gramíneas, parietaria, ciprés) y epitelios de animales (perro y gato) [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 1)³⁵. Tiene la ventaja añadida de una persistencia en la mejoría incluso durante años después de cesar la inmunoterapia⁴⁴.

Tratamientos biológicos

El omalizumab o anticuerpo monoclonal anti-IgE libre tiene la indicación de tratamiento en el asma alérgica grave no controlada en mayores de 12 años [Recomendación débil; Evidencia moderada] (tabla 1)³⁵. Aunque el omalizumab ha demostrado también su eficacia en rinitis alérgica [Recomendación débil; Evidencia

moderada] (tabla 1)^{35,45}, no está indicado en esta enfermedad por su elevado coste.

Tratamiento de la rinitis no alérgica en pacientes con asma

La RNA, con síntomas nasales similares a los de la RA pero con pruebas alérgicas negativas, tanto cutáneas como en sangre, es una entidad mucho menos definida y de etiopatogenia diversa: inflamatoria, hormonal o neurógena. Por el mismo motivo su tratamiento no está tan bien estudiado ni estandarizado. Si bien el tratamiento sintomático es similar al descrito para la RA, con antihistamínicos, lavados nasales y corticoides intranasales u orales, no se dispone de ensayos clínicos para valorar las recomendaciones en la RNA y otros tratamientos pueden variar si la etiología es conocida. Además, debemos tener en cuenta que una RNA puede esconder una RSC con o sin pólipos nasales, dado que los síntomas son indistinguibles.

Tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en el paciente asmático (fig. 5)

La RSCcPN es un subtipo diferenciado de RSC con características especiales de gravedad y tendencia a la recurrencia.

Tratamientos de primera línea

Corticoides intranasales

Son la única opción, con una demostrada relación eficacia/seguridad óptima para el tratamiento de la RSCcPN⁴⁶ [Evidencia de metaanálisis]². Mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con asma coexistente, pero no hay datos de que consigan mejorar la función pulmonar.

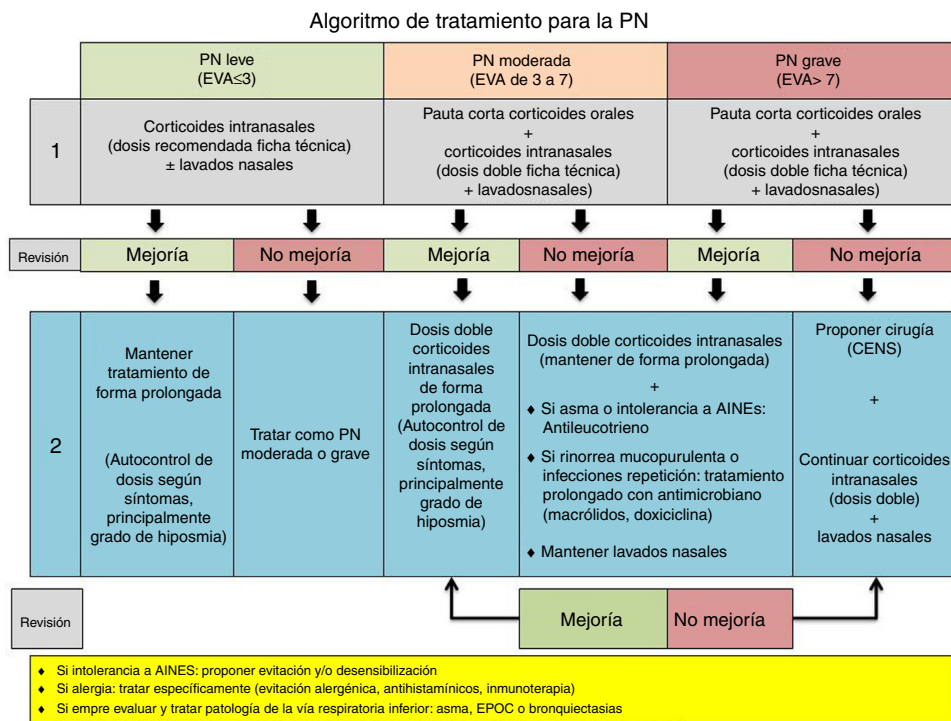


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. Esquema de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CENS: cirugía endoscópica nasosinusal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVA: escala visual analógica de gravedad (0-10 cm); PN: pólipos nasales. Modificada de Alobid et al.⁹.

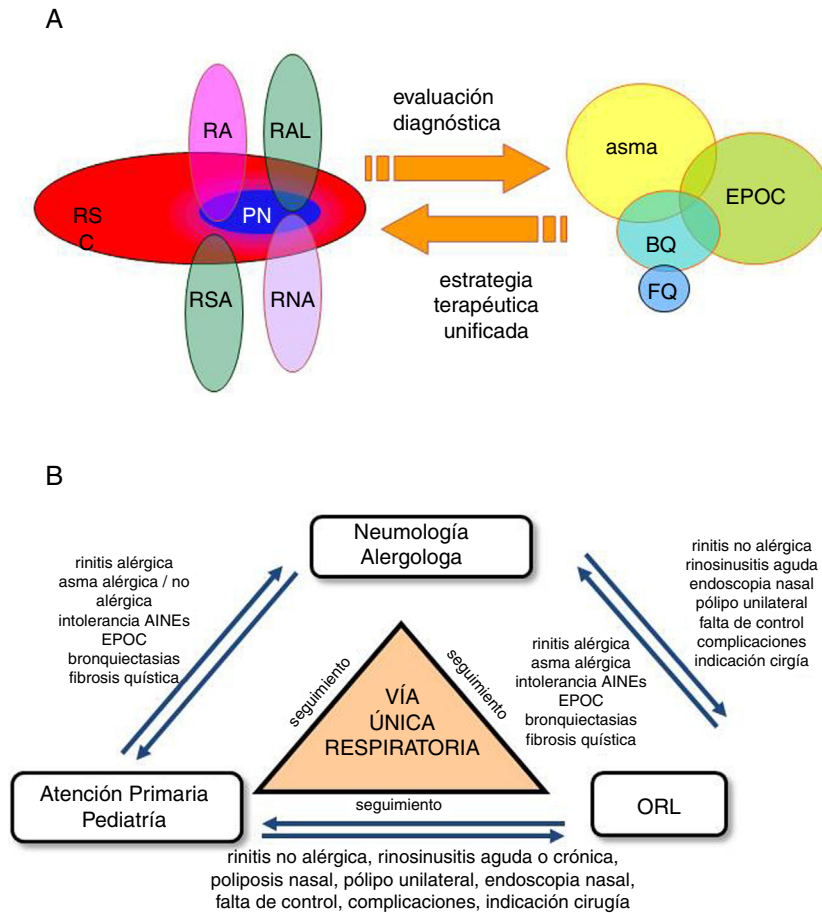


Figura 6. Comorbilidades y manejo multidisciplinario de la patología de la vía respiratoria única. A) Comorbilidades de enfermedades nasosinusales y broncopulmonares en el concepto de vía respiratoria única. Además del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las bronquiectasias (BQs) y la fibrosis quística (FQ) pueden asociarse a diferentes enfermedades de la vía respiratoria superior, como rinitis alérgica (RA), rinitis alérgica local (RAL), rinitis no alérgica (RNA), rinosinusitis aguda (RSA) o crónica (RSC) con o sin pólipos nasales (PN). Para su manejo conjunto es necesario realizar una evaluación diagnóstica completa junto a una estrategia terapéutica unificada. B) Manejo multidisciplinario de la vía respiratoria única. La vía respiratoria es un ámbito común entre varias especialidades médicas. Idealmente, los diferentes especialistas implicados (neumólogos, alergólogos, especialistas ORL, médicos de atención primaria o de familia y pediatras) deberían colaborar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para conseguir un manejo integral de estos pacientes. Modificada de Alobid et al.⁶.

Corticoides orales

La administración de corticoides por vía oral (1 a 3 semanas) ha demostrado utilidad en el tratamiento de la RSCcPN como tratamiento de rescate (polipectomía médica) [Evidencia de metaanálisis]². Su uso a largo plazo está limitado por sus efectos adversos y siempre deben acompañarse del tratamiento prolongado con corticoides intranasales⁴⁶.

Lavados nasales con suero salino

Con soluciones hipertónicas y en gran volumen (150 ml o más) mejoran los síntomas y la calidad de vida de pacientes con pólipos nasales, sin datos sobre la mejoría del asma y prácticamente sin efectos adversos⁴⁷ [Evidencia de metaanálisis]².

Tratamientos de segunda línea

Cirugía endoscópica nasosinusal

La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) puede ser muy limitada (polipectomía o exéresis simple de los pólipos nasales) o muy extensa (radical y con apertura y limpieza de todos los senos paranasales), y está indicada en los pacientes que no responden al tratamiento médico.

Aunque el nivel de pruebas científicas no es alto (IV), numerosas series demuestran la eficacia de la cirugía en la RSCcPN, aunque no su superioridad frente al tratamiento médico^{2,48,49}.

Antileucotrienos (montelukast)

Se ha demostrado una moderada eficacia en la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida, signos de la endoscopia nasal e imagen (TC nasosinusal), así como la reducción del consumo de medicación antiastmática en pacientes con RSCcPN y asma, pero no de la función pulmonar, al añadir montelukast al tratamiento de base para la RSCcPN^{2,50}. Tras la cirugía, no han demostrado una eficacia superior a la de los corticoides intranasales.

Antibióticos

El tratamiento con antibióticos orales (eritromicina 3 meses o doxiciclina 21 días) ha demostrado una leve eficacia pero significativa para el tratamiento de la poliposis nasal (RSCcPN), y solo con el primero en pacientes con RSCcPN y asma^{2,51}.

Tratamientos biológicos (anticuerpos monoclonales)

Un ensayo clínico con pocos pacientes y una serie de casos con bajo número de participantes han demostrado el efecto del omalizumab (anti-IgE libre) sobre la mejoría de los síntomas, de los signos endoscópicos y de imagen (TC nasosinusal) y de la calidad de vida en pacientes con RSCcPN y asma, pero sin efecto sobre la función pulmonar^{2,52}.

Tanto omalizumab como dupilumab (anti-IL-4Rα que bloquea las vías de IL-4 e IL-13) y mepolizumab (anti-IL-5 libre) han demostrado eficacia en RSCcPN con y sin asma en ensayos clínicos de fase

2. Actualmente, omalizumab, dupilumab, mepolizumab y benralizumab (anti-IL-5R α) están siendo estudiados en RSCcPN con y sin asma en ensayos clínicos de fase 3.

Desensibilización a la aspirina

La desensibilización a la aspirina vía oral o mediante la aplicación intranasal de acetilsalicilato de lisina es una opción en pacientes con EREA. Solo puede realizarse en centros con experiencia en dicha desensibilización, aunque sin evidencia científica de suficiente calidad^{2,53}.

Manejo integral de los pacientes y criterios de derivación

Manejo multidisciplinar y criterios de derivación en los pacientes con asma y afectación de la vía respiratoria superior (fig. 6):

El abordaje de la «vía respiratoria única» suele precisar de una intervención multidisciplinar, sobre todo de ORL, de alergología y de neumología, pero también de pediatría y de atención primaria.

Los criterios de interconsulta entre especialistas (ORL, alergología, neumología) dependen del objetivo final de la interconsulta y de la disponibilidad de técnicas adecuadas para su diagnóstico y seguimiento (fig. 6B).

Decálogo de recomendaciones generales

Decálogo para el tratamiento integral de los pacientes asmáticos con afectación de la vía respiratoria superior (fuerza de la recomendación y nivel de evidencia)

1. En todo paciente asmático debe investigarse la presencia de rinitis, alérgica o no alérgica, y/o rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales (1A) y especialmente en el asma no controlada.

2. El diagnóstico de rinitis alérgica en un paciente asmático debe realizarse mediante presencia de síntomas nasales y pruebas epicutáneas alérgicas positivas y/o IgE específica en sangre a alérgenos clínicamente relevantes (1A).

3. El diagnóstico de rinosinusitis crónica con/sin pólipos nasales en un paciente asmático debe realizarse mediante síntomas nasales (incluyendo la pérdida del olfato), endoscopia nasal y/o TC nasosinusal (1A).

4. La rinitis alérgica leve en un paciente asmático debe tratarse con antihistamínicos (1C), antileucotrienos (2A) o corticoides intranasales (1A).

5. La rinitis alérgica moderada-grave en un paciente asmático debe tratarse con corticoides intranasales (1A) o formulación intranasal de corticoide + antihistamínico (MP-AzeFlu) (2B).

6. Para la rinitis alérgica en un paciente con asma que no responde al tratamiento médico o en pacientes seleccionados con alérgeno clínicamente relevante y correspondencia clínica, puede recomendarse inmunoterapia específica (2B).

7. La rinosinusitis crónica con pólipos nasales leve-moderada en los pacientes con asma debe tratarse con corticoides intranasales, en spray o en gotas, a dosis plena (de 2 a 4 veces la dosis para la rinitis alérgica) (1A).

8. En la rinosinusitis crónica con pólipos nasales grave o en sus exacerbaciones se recomienda no sobrepasar tres tandas anuales de corticoides orales (1A), manteniendo siempre la administración de corticoides intranasales.

9. En pacientes asmáticos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales grave o no controlada con el tratamiento médico con corticoides intranasales y orales se recomienda realizar cirugía endoscópica nasosinusal (1A). Esta indicación puede cambiar en un futuro inmediato debido a la disponibilidad de fármacos biológicos para su tratamiento (1B).

10. En nuestro entorno solo se recomienda, y únicamente en centros expertos, la desensibilización a la aspirina en los pacientes asmáticos con enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) que precisen tratamiento antiinflamatorio crónico o antiagregante plaquetario (p.ej., protección cardíaca) (1B).

Conflicto de intereses

Dr. José Antonio Castillo Vizuete ha colaborado con MSD, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Uriach, GSK, Leti y ALK.

Dr. Joaquim Mullol i Miret declara colaboraciones como miembro de comités asesores científicos nacionales e internacionales, haber realizado presentaciones financiadas, recibido becas para proyectos de investigación para UCB Farma, Grupo Uriach SA, GSK, ALK-Abelló, Johnson & Johnson, y haber participado en ensayos clínicos como coordinador nacional o investigador principal para Allakos, ALK-Abelló, Mylan/MEDA Pharma, FAES, GSK, MSD, Sanofi-Genzyme & Regeneron, Genentech-Roche-Novartis, Hyp-hens, Pierre-Fabre, Menarini; ha recibido becas para proyectos de investigación de Grupo Uriach SA y UCB Pharma.

Dr. Joaquín Sastre Domínguez ha colaborado con Stallergenes, ALK-Abelló, Novartis, Sanofi, Roche, Faes Farma, GSK, Teva, Mundipharma.

Dr. Alfonso del Cuvillo Bernal no tiene conflictos de intereses.

Dr. César Picado Vallés no tiene conflictos de intereses.

Dra. Eva Martínez Moragón declara haber recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Chiesi, Teva y Novartis y como consultora de ALK-Abelló, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim.

Dra. Carolina Cisneros declara haber recibido financiación de AstraZeneca, Chiesi, Novartis, TEVA, Mundifarma, GSK, Orionpharma, Boehringer, en concepto de ponencias, estudios de investigación, asistencia a congresos o cursos de formación.

Dr. José María Ignacio declara haber recibido financiación de AstraZeneca, Novartis, GSK, en concepto de ponencias, estudios de investigación, asistencia a congresos o cursos de formación.

Dr. Francisco J. Álvarez Gutiérrez no tiene conflictos de intereses.

Bibliografía

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50 Suppl 23:1-299.
- Shaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: A longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372:1049-57.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, el-Solh AA, Ernst A, et al. ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605-14.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ*. 1999;7183:593-6.
- Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAI-SEORL. Consensus document of nasal polyposis. POLINA Project. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 1:1-58.
- Plaza V. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51 Supl 1:2-54.
- Roldán C, Bogas G, Barrionuevo E, Blanca M, Torres MJ, Campo P. Non-allergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy*. 2017;72:24-34.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24:758-64.
- Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (Estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:593-9.
- Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR Study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:233-8.
- Castillo JA, Molina J, Valero A, Mullol J. Prevalence and characteristics of rhinitis in asthmatic patients attended in Primary Care in Spain (RINOASMAIR Study). *Rhinology*. 2010;48:35-40.
- Castillo JA, Navarro A, Quirce S, Molina J, García-Marcos L, Juliá B, et al. Prevalencia y características de la rinitis en pacientes asmáticos de las consultas de

- atención primaria, alergología y neumología en España (estudio AIR). *Med Clin (Barc)*. 2011;136:284–9.
14. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Martínez-Cócerca C, Murio C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38:186–94.
 15. Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:7–13.
 16. Guerra S, Sherrill DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:419–25.
 17. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1431–40.
 18. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GALEN study. *Allergy*. 2011;66:1216–23.
 19. Alobid I, Bernal-Spekelsen 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*. 2008;63:1267–79.
 20. Castillo JA, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J. Aspirin sensitivity as clinical marker for severe asthma and united airway disease. *Chest*. 2014;145 Suppl 3:17A [Abstract].
 21. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:163–76.
 22. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:205–8.
 23. Castillo JA, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J. Nasal polyps, aspirin sensitivity, and late onset asthma are crucial to identify severe asthma. *Clin Transl Allergy*. 2015;5 Suppl 2:O3 [Abstract].
 24. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152 Suppl 1:S1–43.
 25. Galimberti M, Passalacqua G, Incorvaia C, Castella V, Costantino MT, Cucchi B, et al. Catching allergy by a simple questionnaire. *World Allergy Organ J*. 2015;8:16.
 26. Castillo JA, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J, and Researchers from the IRIS-ASMA Group. Loss of smell as symptom-guide to discriminate chronic rhinosinusitis from rhinitis alone in asthma patients. *Allergy*. 2015;70 Suppl 101:124 [Abstract].
 27. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:359–65.
 28. Demoly P, Calderón MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun JJ, et al. 2013 Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin Trans Allergy*. 2013;3:7.
 29. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al., MASK study group. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:367–74.
 30. Dietz de Loos DA, Segboer CL, Gevorgyan A, Fokkens WJ. Disease-specific quality-of-life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: Review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:162–70.
 31. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24.
 32. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro AM, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:1–12.
 33. Lluch-Bernal M, Dordal MT, Antón E, Campo P, Colás C, Dávila I, et al. Nasal hyperreactivity: Nonspecific nasal provocation tests review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25:396–407.
 34. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergy*. 2013;68:569–79.
 35. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466–76.
 36. Nguyen PT, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: Allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:148–56.
 37. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevic S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950–8.
 38. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1282–9.
 39. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: A systematic review of efficacy. *Br J Gen Pract*. 2003;53:318–22.
 40. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: Problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:694–6.
 41. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: A systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:779–86.
 42. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Tretas-Pietras E, Andrés LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:568–75.
 43. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715–25.
 44. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:586–93.
 45. Tsubouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:332–40.
 46. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.
 47. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Glenis Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011995.
 48. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006991.
 49. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006990.
 50. Wentzel JL, Soler ZM, de Young K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:482–9.
 51. Head K, Chong LY, Pirochchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994.
 52. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, de Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110–6.e1.
 53. Xu JJ, Sowerby L, Rotenberg BW. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): A systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:915–20.