

Rinosinusología y base de cráneo

Sinusitis Crónica Polipoidea

Chronic Rhino sinusitis with Nasal Polyps

Sinusite polipoide crónica

Dra. Candelaria Serrano⁽¹⁾, Dra. Lourdes Príncipe⁽²⁾

Resumen

Introducción: La prevalencia reportada de rinosinusitis crónica polipoidea varía. Según la EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020), afecta a 5-12%. Está asociada a inflamación tipo 2 y el tratamiento depende de la severidad. La recurrencia es común y, a veces, no se logra el control. Una terapia sobre la inflamación de tipo 2 ofrecería un método eficaz.

Material y Método: Estudio de corte transversal, que incluyó mayores de 18 años, desde abril de 1999 hasta diciembre de 2022. Se registraron variables demográficas, escala tomográfica, grado de poliposis, cirugías, terapias corticoideas, anatomía patológica, IgE y eosinofilia, anosmia y comorbilidades. Para estimar prevalencia, se usó el número de pacientes con pólipos como numerador y los afiliados como denominador. Resultado reportado como casos por cada 1000 pacientes.

Resultados: La prevalencia reportada es de 1.7 por cada 1000 pacientes. Un 65.09% fueron hombres con una mediana de 59 años. La mediana del score de poliposis fue 2 y el tomográfico de 12. La mediana de IgE fue de 254 y 86.1% presentaron eosinofilia con una mediana de 6.5. Un 78.9% fue operado con una mediana de 1 procedimiento. Un 60.7% recibió corticoides. 5 pacientes biológicos. 33.09% presentaba asma, 6.55%, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) y 5.09% dermatitis. 3.6% síndrome de Widal.

Conclusiones: La prevalencia estimada es de 1.7 por cada 1000 pacientes. Conocer el endotipo permite guiar la terapéutica. Es importante el seguimiento a largo plazo, que incluya la pesquisa activa

de indicaciones de nuevas terapias dirigidas, específicamente, a la inflamación de tipo 2.

Palabras clave: sinusitis, pólipos nasales, prevalencia, inflamación tipo 2, biológicos.

Abstract

Introduction: The reported prevalence of chronic polypoid rhinosinusitis varies. According to EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020), it affects 5-12%. It is associated with type 2 inflammation and treatment depends on the severity. Recurrence is common and sometimes control is not achieved. A therapy on type 2 inflammation would offer an effective method.

Material and Method: Cross-sectional study including individuals aged 18 years and older from April 1999 to December 2022. The following variables were registered: demographic data, tomographic scale, degree of polyposis, surgeries, corticosteroid therapies, pathological anatomy, IgE levels, eosinophilia, anosmia, and comorbidities. To estimate prevalence, the number of patients with polyps was used as the numerator and the total number of patients as the denominator. The result was reported as cases per 1000 patients.

Results: The reported prevalence is 1.7 cases per 1000 patients. 65.09% were males with a median age of 59 years. The median polyposis score was 2, and the tomographic score was 12. The median IgE level was 254, and 86.1% had eosinophilia with a median count of 6.5. 78.9% underwent surgery with a median of 1 procedure. 60.7% received corticosteroids. 5 patients received biological therapy. 33.09% had asthma, 6.55% had EREA, and 5.09% had dermatitis. 3.6% had Widal Syndrome.

Becaria de Perfeccionamiento de Investigación en Otorrinolaringología.

Médica Asociada del sector de Rinología Plástica.

^(1,2) Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Mail de contacto: candelaria.serrano@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de envío: 07 de junio de 2023 - Fecha de aceptación: 26 de febrero de 2024.

Conclusions: The estimated prevalence is 1.7 per 1000 patients. Understanding the endotype allows for guiding therapy. Long-term follow-up is important, including active screening for indications of new therapies specifically targeting type 2 inflammation.

Keywords: sinusitis, nasal polyps, prevalence, type-2 inflammation, biologics.

Resumo

Introdução: A prevalência relatada de rinossinusite crônica polipoide varia. De acordo com a EPOS (European Position Paper sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais 2020), afeta de 5 a 12%. Está associada à inflamação tipo 2 e o tratamento depende da gravidade. A recorrência é comum e, às vezes, o controle não é alcançado. Uma terapia direcionada à inflamação tipo 2 oferecería um método eficaz.

Material e Método: Estudo transversal que incluiu indivíduos com idades acima de 18 anos, de abril de 1999 a dezembro de 2022. Foram registradas as seguintes variáveis: dados demográficos, escala tomográfica, grau de polipose, cirurgias, terapias com corticoides, anatomia patológica, níveis de IgE e eosinofilia, anosmia e comorbidades. Para estimar a prevalência, o número de pacientes com pólipos foi usado como numerador e o número total de pacientes como denominador. O resultado foi relatado como casos por cada 1000 pacientes.

Resultados: A prevalência relatada é de 1.7 casos por cada 1000 pacientes. 65.09% eram homens com uma mediana de 59 anos. A mediana do escore de polipose foi 2 e a tomográfica foi de 12. A mediana de IgE foi de 254 e 86.1% apresentaram eosinofilia com uma mediana de 6.5. 78.9% foram submetidos a cirurgia, com uma mediana de 1 procedimento. 60.7% receberam corticosteroides. 5 pacientes receberam terapia biológica. 33.09% apresentaram asma, 6.55% apresentaram EREA e 5.09% apresentaram dermatite. 3.6% apresentaram síndrome de Widal.

Conclusões: A prevalência estimada é de 1,7 casos por cada 1000 pacientes. O conhecimento do endótipo permite orientar a terapia. É importante o acompanhamento a longo prazo, incluindo a busca ativa de indicações de novas terapias direcionadas especificamente à inflamação tipo 2.

Palavras-chave: sinusite, pólipos nasais, prevalencia, inflamação tipo 2, biológicas.

Introducción

La RSCcPN está asociada a una reacción inflamatoria tipo 2. Esta respuesta es mediada por cito-

quinas claves en la producción de inmunoglobulina E e infiltración de eosinófilos, linfocitos y mastocitos en la mucosa nasal y la generación de pólipos⁽¹⁾.

Los criterios diagnósticos son sensibles, pero poco específicos, ya que los síntomas son similares a otras enfermedades. Es por esto que se introducen también los criterios objetivos, como la tomografía y la endoscopia nasal, para el diagnóstico acertado y la identificación de cambios estructurales rinosinuales.

El tratamiento debe administrarse acorde a la severidad de la enfermedad. Los corticosteroides intranasales son la primera línea de terapia, pero tiene escasos efectos sobre el tamaño de los pólipos. Los corticoides sistémicos proveen eficacia cuando los síntomas empeoran, pero los efectos adversos impiden su uso a largo plazo. Cuando estas alternativas terapéuticas no son exitosas, la cirugía puede ser efectiva, pero sin lograr el control de la enfermedad inflamatoria subyacente⁽²⁾.

Se ha demostrado que la RSC tiene un importante impacto en la calidad de vida, con una alta carga clínica, económica y humana. La recurrencia es común, resultando en ciclos repetidos de tratamiento y múltiples cirugías. Una terapia dirigida directamente sobre la inflamación de tipo 2, podría ofrecer un método eficaz y bien tolerado. Asimismo, mejoraría otras patologías concomitantes⁽³⁾.

El objetivo primario de este trabajo fue estimar la prevalencia de sinusitis crónica polipoidea. El objetivo secundario fue caracterizar a estos pacientes: su forma de presentación, severidad de la patología, diagnóstico y tratamiento recibido.

Material y Método

Se diseñó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años, afiliados al Plan de Salud, desde abril de 1999 hasta diciembre de 2022, en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se definió como denominador a la totalidad de afiliados activos a diciembre de 2022 (158.670) y como numerador se identificaron aquellos portadores de sinusopatía crónica con pólipos. Sobre la base de datos secundarios, se solicitó el listado de los pacientes que contaran con el «problema» cargado en la historia clínica electrónica de un subset terminológico (poliposis nasal, pólipo nasal, sinusitis polipoidea, sinusitis y poliposis o sinusopatía polipoidea). A través de la revisión manual de los registros por expertos, se obtuvieron variables demográficas (sexo y edad al momento del diagnóstico), el grado de poliposis tomográfica (según escala

de Lund-Mackay), el grado de poliposis por rinoscopia o endoscopia, antecedentes quirúrgicos, antecedente de terapia corticoidea sistémica, resultados de anatomía patológica, valores de Inmunoglobulina E (IgE) sérica, valores de eosinofilia, presencia de anosmia y comorbilidades (asma, alergia a la aspirina, y dermatitis atópica).

Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de poliposis evidenciados al examen físico (rinoscopia o rinofibrolaringoscopia) o por tomografía computada de macizo craneofacial y que fueron evaluados por el Servicio de Otorrinolaringología. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico erróneo de poliposis (ej., quiste de seno maxilar, papiloma invertido).

Para la estimación de prevalencia, se reportó como casos por cada 1000 pacientes con su respectivo IC 95%. Para la descripción de los pacientes, se utilizó estadística descriptiva. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias relativas y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media y desvío estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo a normalidad. Se utilizó STATA versión 16.

El proyecto contó con la aprobación del comité de ética institucional. La información fue almacenada de forma confidencial y restringida a los investigadores. La revisión manual de historias se realizó manteniendo la confidencialidad de los participantes.

Resultados

De un total de 384 sujetos potencialmente incluidos, solo 275 cumplieron criterios de inclusión. La prevalencia de poliposis arrojó 1.7 por cada 1000 pacientes (IC 95%: 1.5-1.9). La «Tabla I» muestra la descripción de los pacientes, cuya mediana de edad fue de 59 años (con un mínimo de 19 y un máximo de 89 años), y 65.09% eran de sexo masculino.

En cuanto al examen físico, la rinoscopia o endoscopia arrojó una mediana del score de poliposis de 2 para ambas fosas nasales. Un 25.09% refirieron alguna vez anosmia durante su evolución.

La mediana de tomografías de macizo craneofacial sin contraste solicitadas para cada paciente fue de 2 tomografías (con un mínimo de 0 y un máximo de 12). La mediana del score de Lund-Mackay fue de 12 (RIC 4-18). De estas tomografías, un 60.7% correspondían a estudios realizados de forma prequirúrgica, de los cuales se obtuvo una mediana del score de 16 (RIC 8-21). El restante 39.3% contó, además, con imágenes postoperatorias, con una mediana del score de 8.5 (RIC 3.5-14.5).

Tabla I. Características generales

Sexo	
Femenino	34.91% (96)
Masculino	65.09% (179)
Edad	59 (46-68)
Score poliposis endoscópica	2 (1-2)
Tomografías solicitadas	2 (1-3)
Score Lund-Mackay	12 (4-18)
Antecedente quirúrgico	78.9% (217)
Cantidad de cirugías	1 (1-2)
Antecedente corticoterapia sistémica	60.7% (167)
Anosmia	25.09% (69)
Enfermedades asociadas	
ASMA	33.09% (91)
EREA*	6.5% (18)
Triada de Samter/Enfermedad de Widal (poliposis, asma y EREA)	3.6% (10)
Dermatitis	5.09% (14)

*EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina.

En cuanto a los valores de laboratorio relacionados a la respuesta inflamatoria de tipo 2 (Tabla II), a un 41.8% se le solicitó IgE, con una mediana de 123. En el subgrupo con valores de IgE superiores a 100 U/ml, la mediana fue de 254 con un rango de 100 a 3637.

Tabla II. Parámetros respuesta inflamatoria tipo 2

Eosinófilos	4.9 (3.4-6.6)
Eosinofilia (valores >4)	6.5 (5.2-7.9)
IgE sérica	123 (47-296)
IgE > 100 UI/ml	254 (147-648)

*IgE: inmunoglobulina E.

Con respecto a la eosinofilia, 237 pacientes (86.1%) la presentaron en algún momento de su evolución. La mediana global fue de 4.9%, mientras que en aquellos pacientes con valores >4% la mediana fue de 6.5%, con un rango entre 4 a 19.9.

Un 78.9% (217 pacientes) fue sometido al menos a una cirugía de senos paranasales, siendo la mediana de procedimientos realizados de 1 (con un mínimo de 1 y máximo de 10). Un 67.6% presentó estudio por anatomía patológica de sus lesiones. En la «Tabla III» se especifican los diferentes informes obtenidos, el más prevalente fue «Rinosinusitis crónica polipoide con eosinófilos» (41.4%).

Además, un 60.7% (167) recibió tratamiento sistémico con corticoides. Un 52% recibió ambos tratamientos (corticoides y cirugía) durante la evolución de su enfermedad.

Tabla III. Resultados anatomía patológica

Anatomía patológica	67.6 % (186)
Pólipos inflamatorios	37.10% (69)
Pólipo inflamatorio nasosinusal con rinosinusitis alérgica	2.15% (4)
Proceso inflamatorio crónico	10.22% (19)
Rinosinusitis crónica	01.08% (2)
Rinosinusitis crónica con eosinófilos	2.69% (5)
Rinosinusitis crónica polipoide	5.38% (10)
Rinosinusitis crónica polipoide con eosinófilos	41.40% (77)

Con respecto a los antecedentes concomitantes, un 33.09% presentaba asma, un 6.55% EREA y un 5.09% dermatitis. Ningún paciente presentó las 3 comorbilidades juntas. Sin embargo, un 3.6% presentó asma y alergia a la aspirina (en conjunto con la poliposis nasal, conocida como tríada de Samter o enfermedad de Widal), y un 2.9% presentaba asma y dermatitis.

Se identificaron solo 5 pacientes (1.8%) que recibieron terapia con biológicos (Tabla IV), mayoritariamente hombres (60%), con una mediana de 41 años. Todos presentaron anosmia en su evolución y una mediana del score endoscópico de 2. La mediana de tomografías solicitadas fue de 5, con una mediana del score de Lund-Mackay de 21 (aunque 60% corresponde a tomografía del preoperatorio). Estos pacientes presentaron una mediana de IgE de 668 (RIC 82-1336). La mediana de valores >100 UI/ml fue de 1219. Todos presentaron eosinofilia con una mediana de 7.08. El 100% fue sometido a cirugía, con una mediana de 3 procedimientos. El 80% recibió corticoterapia sistémica y un 80% recibió ambos. El informe más frecuente de anatomía patológica fue «pólipos inflamatorios» en un 60%. Tres pacientes presentaban asma y otros tres EREA. Un 40% (2/5) presentaban ambas comorbilidades (tríada de Samter).

Discusión

El presente estudio arrojó una prevalencia de 1.7 casos en 1000 pacientes, resultando inferior a la descrita en la bibliografía, que varía entre un 3 y 12%^(2, 4, 5, 6). Esto podría explicarse por el subregistro en las historias y también por la definición utilizada (casos donde no hubo certeza debido a la falta de rinoscopia, rinofibrolaringoscopia o tomografía que certificara).

La evidencia describe asociaciones de género y edad. Se encuentra fuertemente asociado al género masculino y su prevalencia aumenta con la edad. La edad típica de diagnóstico oscila entre los 40 y

Tabla IV. Pacientes tratados con biológicos

Sexo	
Femenino	40% (2)
Masculino	60% (3)
Edad	41 (36-61)
Score poliposis endoscópica	2 (1-2)
Tomografías solicitadas	5 (5-6)
Score Lund-Mackay	21 (8-23)
Eosinofilia > 4	7.08 (6.2-7.3)
IgE* > 100 UI/ml	1219 (118-1454)
Antecedente quirúrgico	100% (5)
Cantidad de cirugías	3 (2-3)
Antecedente corticoterapia sistémica	80% (4)
Anosmia	100% (5)
Enfermedades asociadas	
ASMA	60% (3)
EREA**	60% (3)
Tríada de Samter/Enfermedad de Widal (poliposis, asma y EREA)	40% (2)

*IgE: inmunoglobulina E.

**EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

60 años^(4, 5), similar a la población estudiada, cuya mediana fue de 59, con predominio masculino.

La endoscopia (flexible o rígida), permite visualizar y clasificar el grado de los pólipos. El tipo de óptica utilizada fue según la preferencia del médico tratante. Para su clasificación se utiliza el siguiente score según lo visualizado en la endoscopia, pudiendo ser: grado 0: sin pólipos; grado 1: pólipos en meato medio; grado 2: pólipos que sobrepasan meato medio, pero no obstruyen la totalidad de la fosa; grado 3: pólipos que obstruyen la fosa nasal. Nuestra mediana fue de 2. Este score debe correlacionarse con los estudios por tomografía, que valoran la opacificación parcial o total de los senos paranasales, y el compromiso del complejo osteomeatal, mediante la escala Lund-Mackay⁽⁷⁾, cuya mediana resultó de 12 (cuando el score varía entre 0 y 24). Cuando se analizó el subgrupo de imágenes postoperatorias, la mediana del score fue de 8.5, lo que se correspondería a la mejoría postoperatoria.

Históricamente, la RSC se ha clasificado de forma binaria según la presencia (RSCcPN) o la ausencia (RSCsPN) de pólipos nasales. Más recientemente se ha incluido la consideración del endotipo (enfermedad inflamatoria tipo 2 o no tipo 2), que ha demostrado ser importante predictor en la respuesta al tratamiento. La guía EPOS de 2020 ha sido la primera en recomendar la evaluación y el tratamiento del RSC en el contexto del endotipo. Aque-

llos con inflamación tipo 2, se correlacionan con mayor grado de poliposis y con asociación de asma⁽²⁾.

La respuesta innata a los alérgenos puede inducir a citoquinas involucradas en el inicio y desarrollo de la inflamación tipo 2 (interleuquinas 4, 5 y 13). Las mismas, desempeñan un papel importante en la maduración de eosinófilos y producción de IgE. Este patrón se observa en los pólipos nasales, lo que sugiere el importante papel de estas en la RSCcPN⁽⁶⁾. En el presente trabajo, se estudiaron dos biomarcadores importantes de la inflamación tipo 2: la eosinofilia y la IgE⁽²⁾. A pesar de que en la totalidad de los pacientes se obtuvieron los valores de eosinofilia, debido a que forma parte de una práctica de laboratorio habitual (hemograma), solo al 41.8% de los pacientes se les solicitó IgE. Por lo tanto, se sugiere considerar la solicitud rutinaria de ambos marcadores para una evaluación más completa. La bibliografía respalda que la identificación de marcadores clave permitiría la estratificación en endotipos e identificar objetivamente candidatos a ciertas terapias médicas⁽⁸⁾.

La inflamación sistémica de tipo 2 es una característica común a numerosas enfermedades inflamatorias como el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica o la poliposis nasal⁽⁹⁾. El asma afecta entre un 30%-70% de los pacientes con RSCcPN. Los asmáticos pueden tener una RSCcPN comórbida de mayor severidad con peor control y más exacerbaciones, y tasas más altas de recurrencia, por lo que también debe abordarse para optimizar su control del asma^(2, 10). La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, asimismo condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico de la enfermedad⁽⁹⁾. De la población en estudio, un 33.09% presentaba también asma, un 6.55% EREA y un 5.09% dermatitis. Además, un 3.6% presentó tríada de Samter.

El tratamiento es un verdadero reto debido a las dificultades en el manejo del proceso inflamatorio crónico subyacente. El objetivo del tratamiento quirúrgico consiste en reducir los síntomas y disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones⁽²⁾. El procedimiento consiste en la resección de los pólipos, junto a la permeabilización de los senos paranasales afectados. Un 78.9% de nuestros pacientes fue sometido a cirugía endoscópica nasal. Está descrito que alrededor de 40% de los pacientes sufren una recurrencia clínicamente evidente dentro de los 18 meses posteriores a la cirugía, con alrededor del 60% dentro de los 7 años y casi el 80% dentro de los 12 años⁽¹⁰⁾. Es frecuente que los pacientes portadores de poliposis deban ser sometidos a múltiples ciru-

gías. En este estudio se reportó un máximo de hasta 10 intervenciones quirúrgicas.

Además, el estudio por anatomía patológica permitiría excluir un tumor y, en segundo lugar, identificar el grado de eosinofilia tisular⁽⁴⁾. El resultado obtenido más prevalente fue rinosinusitis crónica polipoide con eosinófilos.

La alta carga de enfermedad no controlada, la recurrencia y los efectos secundarios asociados a corticosteroides, subrayan la necesidad de nuevas terapias⁽¹¹⁾. Productos biológicos dirigidos al asma están siendo utilizados. Diferentes autores han realizado ensayos clínicos sobre omalizumab (anti-IgE), mepolizumab (anti-IL-5) y dupilumab (anti-IL-4/IL-13), los cuales pudieron reducir los pólipos nasales y mejorar notablemente la sintomatología y la necesidad de nuevas cirugías^(3, 12, 13, 14). Las guías EUFOREA 2019/EPOS 2020 señalan las indicaciones: presencia de signos de inflamación de tipo 2 (IgE y eosinofilia), un máximo de 2 tandas de corticosteroides sistémicos al año, alteración importante en la calidad de vida, asma y la pérdida de olfato^(2, 15). De los pacientes estudiados, 5 recibieron tratamiento con biológicos (Tabla IV) y 4 tenían registrada la sugerencia de la indicación (potenciales candidatos). En conclusión, una subpoblación de pacientes permanece insuficientemente controlada. Productos biológicos serían una prometedora modalidad de tratamiento para ser integrada al estándar de atención^(12, 13).

Las limitaciones del trabajo son inherentes al diseño, como el sesgo de información relacionado a la estrategia de búsqueda de los potenciales pacientes, lo que podría conllevar a una prevalencia subestimada. Asimismo, el sesgo de información relacionado a los datos faltantes, atenta a la correcta identificación de los posibles candidatos a recibir terapia con biológicos. Se conoce que existe un subregistro en la historia clínica, por parte de los profesionales de salud, y una falta de seguimiento a largo plazo sistematizado, que permita medir las indicaciones dentro de una misma ventana temporal.

Conclusiones

La sinusitis crónica polipoidea es una condición crónica con una prevalencia estimada de 1.7 por cada 1000 pacientes en nuestra institución. Conocer el endotipo, permite guiar la intervención terapéutica adecuada; sin embargo, solo el 41.8% tenían al menos una medición de IgE. La cirugía, que se realizó en el 78.9% de los casos, debe utilizarse para eliminar la carga de la enfermedad y aumentar la

eficacia del tratamiento médico. Es importante el seguimiento a largo plazo, que incluya la pesquisa activa de indicaciones de nuevas terapias dirigidas específicamente a la inflamación de tipo 2.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017; 12: 331-357.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(Suppl S29): 1-464.
- 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): 1638-1650.
- González V. Guia_POLINA_2023.pdf. Zoho WorkDrive. <https://workdrive.zohoexternal.com/external/file/iyl6g77a-4fba690014449b3ce730b2c87b70e>. Accessed April 18, 2023.
- Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(6): 1395-1403.
- Sanchez-Collado I, Mora T, Munoz-Cano R, Ribo P, Mullol J, Valero A. Prevalence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Catalonia (Spain): a retrospective, large-scale population-based study. *Rhinology.* 2022; 60(5): 384-396.
- Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 117(3 Pt 2): S35-S40.
- Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38(4): 679-692.
- Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(4): 318-325.
- DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope.* 2017; 127(3): 550-555. doi:10.1002/lary.26391.
- Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2021; 11(7): 1087-1101. doi:10.1002/alr.22780.
- Newshean S, Darveaux JI. Dupilumab in the treatment of nasal polyposis: A retrospective, real-world study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(3): 386-387.
- Van der Lans RJL, Fokkens WJ, Adriaansen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2022; 77(2): 670-674.
- De Corso E, Settini S, Montuori C, Corbò M, Passali GC, Porru DP, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in the First Year of Treatment. *J Clin Med Res.* 2022; 11(10). doi:10.3390/jcm11102684.
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019; 74(12): 2312-2319.