



Caracterización del compartimento leucocitario de los pólipos nasosinuales

Corona-Hernández LE¹, Jiménez-Chobillon MA², Peña-Mirabal ES³

Resumen

ANTECEDENTES: la poliposis nasosinusal es el resultado de un proceso inflamatorio crónico, caracterizado por infiltrado celular, en su mayor parte de eosinófilos, que con frecuencia se asocian con enfermedades como el asma; sin embargo, también se encuentran otros tipos celulares implicados en su fisiopatología, como los neutrófilos, que tienen comportamiento clínico distinto, por lo que son necesarios tratamientos específicos.

OBJETIVOS: describir y caracterizar el compartimento leucocitario en pacientes con poliposis nasosinusal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias e identificar casos de poliposis nasosinusal con predominio neutrofílico no sindrómico.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo de cuantificación absoluta y porcentual de eosinófilos y neutrófilos en muestras obtenidas de 123 pacientes sometidos a cirugía endoscópica por diagnóstico de poliposis nasosinusal. También se identificaron las características clínicas de los pacientes con poliposis nasosinusal mediante la revisión de los expedientes clínicos, dividiéndose en cuatro grupos conforme a sus características histológicas y asociación con otros síndromes.

RESULTADOS: se identificaron 27 (22%) pacientes con infiltrado neutrofílico mayor a 60%; mientras que 96 (78%) pacientes tuvieron predominio eosinofílico mayor a 60%. En el análisis de regresión logística no se encontró correlación estadística entre la cantidad de eosinófilos y neutrófilos con la recurrencia clínica ($p=0.649$ en el grupo con predominio eosinofílico sindrómico y $p=0.756$ en el grupo neutrofílico no sindrómico).

CONCLUSIONES: no se encontró diferencia estadística entre el tipo de compartimento leucocitario predominante respecto a la recurrencia y el grado endoscópico prequirúrgico, lo que sugiere que es necesario estudiar, además del compartimento leucocitario, la medición de los factores proinflamatorios.

PALABRAS CLAVE: poliposis nasosinusal, eosinófilos, neutrófilos.

An Orl Mex 2016 March;61(2):119-130.

Characterization of leukocitary compartment of nasosinusal polyposis.

Corona-Hernández LE¹, Jiménez-Chobillon MA², Peña-Mirabal ES³

Abstract

BACKGROUND: The nasosinusal polyposis is the result of a chronic inflammatory process characterized by a cellular infiltration of eosino-

¹ Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Curso de alta especialidad en Laringología y fonocirugía, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

² Profesor adjunto del curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

³ Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica. Departamento de Otorrinolaringología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Lizette Elena Corona Hernández
Fray Pedro de Gante 56
14310 Ciudad de México
dralizcorona@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Corona-Hernández LE, Jiménez-Chobillon MA, Peña-Mirabal ES. Caracterización del compartimento leucocitario de los pólipos nasosinuales. An Orl Mex. 2016 mar;61(2):119-130.

phils, which collaborate often to pathologies such as asthma; nevertheless, other cellular types are also involved in its physiopathology as neutrophils which have different clinical behavior, being necessary specific treatments.

OBJECTIVES: To describe and to characterize the leukocitary compartment in patients with nasosinusal polyposis of the National Institute of Respiratory Diseases of Mexico, and to identify cases of nasosinusal polyposis with neutrophil not syndromic predominance.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, cross-sectional, observational and comparative study of absolute and percentage eosinophil and neutrophil quantification was made in samples obtained from 123 patients submitted to endoscopic surgery due to nasosinusal polyposis diagnosis. Clinical characteristics of patients with nasosinusal polyposis were identified by reviewing clinical records, splitting into 4 groups in accordance with histological characteristics and association to syndromes.

RESULTS: 27 (22%) patients were identified with neutrophilic infiltration more than 60%; while 96 (78%) patients had eosinophilic predominance more than 60%. In the analysis of logistic regression statistical interrelation was not found between the quantity of eosinophils and neutrophils with the clinical recurrence ($p=0.649$ in the group with syndromic eosinophilic predominance and $p=0.756$ in the group with not syndromic neutrophilic predominance).

CONCLUSIONS: There was not found statistical difference between the type of predominant leukocitary compartment respect to recurrence and presurgical endoscopic degree, which suggests that it is necessary to measure the proinflammatory factors.

KEYWORDS: nasosinusal polyposis; eosinophils; neutrophils

¹ Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Curso de alta especialidad en Laringología y fonocirugía, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

² Profesor adjunto del curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

³ Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica.

Departamento de Otorrinolaringología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Lizette Elena Corona Hernández
Fray Pedro de Gante 56
14310 Ciudad de México
dralizcorona@gmail.com

ANTECEDENTES

La rinosinusitis crónica polipoidea se caracteriza en términos clínicos por la existencia de pólipos nasosinuales, que son masas pediculadas pseudotumorales de tejido inflamatorio que con frecuencia se originan en las celdillas etmoidales anteriores y el complejo ostiomeatal, además en las celdillas etmoidales posteriores, medial y lateralmente al cornete medio.¹⁻³ Es más frecuente en hombres que en mujeres, con relación 2-3:1 y afecta aproximadamente a 1-4% de la población adulta general; se ha identificado hasta 52% de antecedentes familiares positivos.^{4,5}

La poliposis nasosinusal se manifiesta con obstrucción nasal, hiposmia, descarga nasal anterior o posterior y ocupación difusa de los senos paranasales.^{1,4}

Los pólipos nasosinuales son el resultado de la inflamación crónica de la pared lateral nasal, están constituidos por estroma de tejido conectivo laxo con depósitos de albúmina, formación de pseudoquistes, infiltrado subepitelial y perivascular de células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, células plasmáticas y fibroblastos, glándulas mucosas y neoformación vascular, epitelio columnar glan-



dular pseudoestratificado.⁶ De acuerdo con sus características histológicas se han clasificado en pólipos eosinofílicos y no eosinofílicos; o según los hallazgos inmunohistoquímicos, en fenotipo altamente neutrofílico o altamente eosinofílico.⁷ En términos histológicos, los pólipos eosinofílicos constituyen 85 a 90% de todos los pólipos nasales;⁵ sin embargo, en población china se ha encontrado hasta 46% de pólipos con fenotipo neutrofílico y 36% con fenotipo mixto.⁷

Otras clasificaciones incluyen criterios endoscópicos y clínicos, como la de Stammberger: pólipo antrocoanal, poliposis aislada, poliposis asociada con rinosinusitis crónica, no eosinofílica dominante y no relacionada con síndromes de hiperreactividad de la vía aérea; pólipos asociados con rinosinusitis crónica, eosinofilo dominante y poliposis asociada con enfermedades específicas (fibrosis quística-sinusitis fúngica no alérgica).⁸ En la actualidad, los pólipos eosinofílicos se han clasificado, con base en sus características histológicas, en cuatro tipos: eosinofílicos edematosos (gran número de eosinofílicos, 86%), fibróticos inflamatorios crónicos (principalmente linfocitos y neutrófilos, 7%), seromucinosos glandulares y atípicos estromales.⁹

Los factores asociados con la poliposis nasal incluyen infecciones bacterianas, fúngicas, virales, alergias y predisposición genética.^{4,10}

Existe controversia respecto a la cuantificación del compartimento celular, por lo que se han propuesto varias clasificaciones, como la siguiente, en la que se toma en cuenta el número de eosinofílicos por campo, por 400, en términos de porcentaje: grado 0: menos de 5, grado 1: entre 5 y 19, grado 2: entre 20 y 50 y grado 3: más de 50.

Otros autores han descrito: grado 1, infiltración ligera; grado 2, infiltración moderada; grado 3 infiltración marcada. Conforme a esto se han considerado varias cifras arbitrarias: desde mayor

de 5 eosinofílicos por campo, como pólipos eosinofílicos, o menor de 10, 10 a 20 y más de 20; así como grado 0: sin células eosinofílicas; grado 1: menor de 10; grado 2: 10 a 100 y grado 3: mayor de 100 células positivas por campo. Asimismo, se ha descrito que un porcentaje mayor o igual a 11 (respecto al número total de células inflamatorias por campo) es el mejor punto de corte asociado, en el caso de poliposis eosinofílica, con incidencia alta de asma y alergia que los sujetos con cuenta mayor de 11%.¹¹

En estudios previos, en la población celular de los pólipos se ha encontrado incluso 96% de células plasmáticas, 92% de eosinofílicos y 36% de neutrófilos.¹² Estas células están ligadas directamente a los mecanismos fisiopatológicos propios de la poliposis nasal y suelen asociarse también con asma bronquial e hipersensibilidad a la aspirina.^{1,4,13}

En la poliposis nasosinusal con infiltrado predominantemente neutrofílico, la inflamación tisular mediada por IgE tiene escasa expresión de interleucina (IL) 5 y eotaxinas, baja infiltración eosinofílica, edema e incremento de las células T y células plasmáticas, y sobre todo, diferenciación de los linfocitos Th hacia Th1 con liberación de IL-8.^{4,12,14} Los linfocitos T helper (Th) tipo 1 y 2 tienen un papel decisivo en la respuesta inmunitaria, debido a que las células Th1 producen interferón (INF- γ), con lo que promueven la inmunidad mediada por células y el control de los patógenos intracelulares; mientras que los Th2 producen IL-4, con lo que promueven respuestas de tipo alérgico; en el patrón Th1 se ha encontrado expresión disminuida del factor de transcripción (FOXP3) y del factor de crecimiento transformante (TGF beta1), elevación de factor de transcripción (T-bet), factor de transcripción eritroide (GATA 3), IL-5 e IL-13; mientras que los marcadores de respuesta inmunitaria innata, como el receptor tipo Toll 9 (TLR-9), defensina humana beta 2 y proteína surfactante A están disminuidas en su expresión en los pacientes con poliposis nasosi-

nusal con patrón de inflamación eosinófilo.^{4,15} La IL-6 promueve respuesta de tipo Th2, eleva las concentraciones de sialoglicoproteína integral de la membrana plasmática (sgp 130), la fosforilación del factor de transducción y transcripción (STAT3) y favorece la activación de células B, con la subsecuente síntesis y secreción de anticuerpos.³

Por lo anterior, se ha sugerido que durante el proceso inflamatorio la activación de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas cumple un papel importante en la fisiopatología de los pólipos nasales.^{2,12}

En el caso específico de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), se ha asociado sobreproducción y respuesta exagerada con los cisténil-leucotrienos, IL-4 (induce la activación del transductor de señal y activador de transcripción STAT 6 en respuesta a los inhibidores de la vía de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), lo que incrementa la expresión de enzimas de la vía 5-lipooxigenasa, específicamente C4 leucotrieno sintetasa (LTC4S) y de manera secundaria se incrementa la producción de IL-5 (promueve reclutamiento y activación de eosinófilos); concomitantemente existe respuesta escasa y disminución en la producción de prostaglandinas, principalmente prostaglandina E2 (a través de su acción en el receptor EP2) y su sintasa microsomal 1 (actúa funcionalmente acoplada con COX-2), así como sobreexpresión de los receptores cisténil leucotrieno 1, que responden primariamente a leucotrienos D4 y específicamente en EREA a E4. También se ha observado sobreexpresión de interferón γ (INF- γ) por eosinófilos (que producirán C4 leucotrieno sintetasa). Todo esto ha sugerido un perfil mixto Th1/Th2; por otra parte, explicaría la ausencia de alergia en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, debido a que bloquea la recombinación de inmunoglobulina E (IgE).^{16,17}

El predominio neutrofílico en el compartimento leucocitario en los pólipos nasales en población

asiática se asocia con una franca diferenciación linfocitaria hacia Th1/Th17, aumento significativo en la liberación de IL-8, mieloperoxidasa (MPO) y mediador proinflamatorio IL-1b, además del incremento en las concentraciones de ciertas citocinas: IL-1, IL-6, IL-17, CCL2, CCL20, CXCL5, CXCL8 y CXCL10;⁷ así como sobreexpresión de factor nuclear (RORC), implicado en la organogénesis linfoide y la diferenciación de CD4+ en células Th17. Se han encontrado patrones genéticos sobreexpresores, entre los que se han identificado: IL-8, lipooxigenasas 15 y 12 (ALOX15, ALOX 12), óxido nítrico sintasa (NOS2A), metaloproteínasa 10 y 3 (MMP10, MMP3), gen DMBT1 (*deleted in malignant brain tumours 1*) y lactoferrina (LTF); éstos últimos están implicados en la respuesta inmunitaria innata como mediadores de la respuesta inflamatoria. De manera local, en el tejido polipoideo se ha encontrado incremento en la expresión del factor activador de células B de la familia del factor de necrosis tumoral e IL-6, además de incremento en las concentraciones de anticuerpos IgG anti-ADN de doble cadena, producido por células B autorreactivas.^{6,18,19} En pacientes con fibrosis quística o discinesia ciliar se ha observado edema y disrupción de la matriz con infiltración neutrofílica prominente, en lugar de inflamación eosinófilica; sin embargo, también se ha observado que IL 17+ incrementa la producción de IL-8 y la infiltración por neutrófilos y eosinófilos, lo que indica que la patogénesis de la poliposis conlleva un proceso inflamatorio complejo.²⁰ La IL-8 es el principal mediador de la respuesta inflamatoria y el factor quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos, por lo que causa degranulación de éstos. Por lo anterior, y por su efecto en la neovascularización, constituye un importante mecanismo para la evolución de poliposis nasosinusal.^{21,22}

Los neutrófilos son efectores que, al igual que los eosinófilos, actúan en defensa contra bacterias y parásitos.^{4,8,13,15} Una comorbilidad excepcional



en pacientes con poliposis neutrofílica es el asma, que significativamente es más frecuente en pacientes caucásicos que en asiáticos; esta diferencia se correlaciona con la activación de los eosinófilos, que son reclutados de la médula ósea y circulan hacia otros órganos blanco, como los pulmones; sin embargo, durante un proceso alérgico o reacciones asmáticas se ha identificado infiltración neutrofílica, lo que se ha asociado con un subtipo severo inestable que es resistente al tratamiento con corticosteroides.^{4,7,8,13}

La diferenciación de los linfocitos T hacia Th1 en pacientes orientales parece justificar la prescripción de macrólidos a dosis inmunomoduladoras por periodos prolongados en poliposis neutrofílicas, debido a que estos fármacos inducen principalmente la reducción de IL-8, observada en reportes previos; la administración de corticosteroides sistémicos y locales, que es el tratamiento de primera línea de la poliposis nasosinusal, no afecta las concentraciones de IL-8, IL-17 y el número de neutrófilos.^{7,23,24} Debido a que existe estimulación de las vías Th1, Th2 y TH17 por la enterotoxina de *Staphylococcus aureus*, se ha propuesto el tratamiento con antibióticos, debido a que tienen actividad antiinflamatoria mediante la disminución de la mieloperoxidasa-9, como en el caso de la doxiciclina.²⁵ Los pacientes con poliposis nasosinusal no eosinofílica han sido tratados con cirugía endoscópica y macrólidos, con índice menor de recurrencia que en la poliposis nasosinusal eosinofílica (menor de 50%).²⁶ Los macrólidos actúan mediante la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por la interacción con 23S ARNr en el asa central de la peptidiltransferasa; están constituidos por un anillo lactona macrocíclico con uno o dos azúcares fraccionados. El efecto antiinflamatorio es provocado por la inhibición de la síntesis de IL-1, protein cinasa C, IL-8 inducida por lipopolisacáridos, gen de activación, expresión y secreción de células T

normales (RANTES), eotaxina y factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos.²⁷⁻³⁰

La sobreexpresión de IL-17 y su receptor, ácido lisofosfatídico, superóxido dismutasa, defensina beta-2, ciclooxigenasa-1, CD 40, IL-1 beta, IL-6, IL-8 y factor transformador beta, factor de necrosis tumoral alfa, factor de transcripción beta, C1q y GATA-3, activan la cascada inflamatoria, incrementan el estrés oxidativo, reclutan subpoblaciones de células T y promueven el patrón no alérgico en la patogénesis de la poliposis; mientras que la disminución en la expresión de ciclooxigenasa 2, receptor Toll 9, defensina beta 2, proteína surfactante A y proteína inhibidora de cinasa Raf afectan la inmunidad innata mucosa.²⁷

La sobreexpresión de IL-5, acuaporina-1, proteína cinasa C, eotaxina, oncogén alfa relacionado con el crecimiento, quimosina ligando 2, regulador de la señalización de proteína G e IL-8 están implicados en el reclutamiento y activación de los eosinófilos, inhiben la apoptosis de éstos y favorecen la liberación de los factores inflamatorios.^{15,27}

Los cambios estructurales en el epitelio de la mucosa de los senos paranasales, como la angiogénesis, están influidos por el factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento similar a insulina; la proliferación epitelial ocurre por el factor de crecimiento de hepatocitos, gen de linfoma de células B (Bcl-2), factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento de queratinocitos, p53; la regulación de las glándulas mucosas está influida por el factor de crecimiento epidérmico, mientras que la degeneración quística es promovida por mucinas (1, 4, 5a y 5b), proteína fas-L y la proliferación fibroblástica es promovida por el factor transformador de crecimiento beta 1.^{14,15}

Existe asociación genética entre ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, que está codificado en el cromosoma 6, y la

poliposis nasosinusal; los portadores de HLA DR7 DQA1*0201 y HLA DR7 DQB1*0202 tienen dos a tres veces más riesgo de padecer poliposis nasosinusal e incluso los sujetos con HLA DQA1*0201 DQB1*0201 tienen 5.53 veces más riesgo. Algunos alelos de susceptibilidad pueden estar influidos por etnicidad; en población mestiza mexicana se han relacionado con la existencia de HLA DRB1*03 y HLA DRB1*04.^{14,15,22}

La teoría de la colonización primaria del continente americano a través del estrecho de Bering permite suponer que parte del capital genético de la población mestiza es compartida con poblaciones asiáticas, notablemente con la mongólica. Se han detectado similitudes genéticas entre la población nativa siberiana y la población mesoamericana y andina, por lo que se ha establecido que en población hispana existen patrones raciales en los están implicadas cinco razas: amerindia, nativa de Alaska, caucásica, africana y asiática.³⁰⁻³²

Es de suponer entonces que pueden existir similitudes en los patrones de diferenciación linfocitaria en poliposis nasal entre poblaciones asiáticas y población mestiza mexicana; posiblemente existen casos de poliposis nasosinusal con infiltrado de predominio neutrofílico en nuestra población.

La poliposis nasosinusal constituye uno de los diagnósticos diferenciales en la obstrucción nasal asociado con rinosinusitis crónica, ésta es la segunda causa más frecuente de consulta de enfermedad nasal en Otorrinolaringología. La poliposis con infiltrado eosinofílico se reporta en un alto porcentaje; se trata principalmente con cirugía endoscópica y corticosteroides tópicos y sistémicos de manera recurrente, debido a su alto índice de recurrencia; el tratamiento con corticosteroides sistémicos conlleva efectos sistémicos secundarios a largo plazo. En tanto

que los pólipos inflamatorios con actividad Th1 e infiltrado neutrofílico predominante tienen respuesta al tratamiento con macrólidos. Identificar casos de poliposis neutrofílica en nuestra población de estudio podría llevar a la elaboración de futuros estudios experimentales con macrólidos a dosis inmunomoduladoras por tiempos prolongados en este subgrupo de pacientes, lo que podría tener repercusión en su tratamiento integral y mejorar su pronóstico a largo plazo, sin los efectos secundarios que implica un tratamiento esteroide sistémico.

Los objetivos de este trabajo son describir y caracterizar el compartimento leucocitario en pacientes con poliposis nasosinusal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México, identificar los casos de poliposis nasosinusal no sindrómica con predominio neutrofílico, así como determinar la asociación entre el infiltrado leucocitario y el índice de recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo, en el que se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México con poliposis nasosinusal. Se incluyeron 123 pacientes con poliposis nasosinusal; 64 (52%) eran mujeres y 59 (48%), hombres, con edad promedio de 42.7 años (límites 15-72 años). Del total de pacientes, 101 (82%) tenían poliposis sindrómica y 22 (18%), poliposis no asociada con síndromes.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con resultados histopatológicos de pólipos nasosinuales resultado de cirugía endoscópica nasal realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, pacientes con diagnóstico de poliposis nasosinusal con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos y con asma, poliposis nasosinusal no sindrómica, fibrosis quística o



discinesia ciliar no diagnosticada. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con otras lesiones de los senos paranasales, resultados histopatológicos no encontrados en los expedientes de pacientes sometidos a cirugía nasosinusal y los pacientes que no fueran derechohabientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los pacientes se dividieron en grupos: grupo I, poliposis nasosinusal de predominio eosinofílico sintromico; grupo II, poliposis nasosinusal de predominio eosinofílico no sintromico; grupo III, poliposis nasosinusal de predominio neutrofilico sintromico; grupo IV, poliposis nasosinusal de predominio neutrofilico no sintromico.

Características histológicas

Se realizó la caracterización del compartimento leucocitario de pólipos nasosinuales enviados al departamento de Anatomía Patológica, posterior a su resección quirúrgica en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de diciembre de 2004 a enero de 2014; se analizaron de manera sistemática las laminillas obtenidas de estas muestras y se cuantificó el número de eosinófilos y neutrófilos en 10 campos aleatorizados a 40x seco fuerte, expresado en porcentajes y números absolutos; se estableció de 40 a 60% la población eosinofílica o neutrofilica como poliposis mixta y valores mayores a 60% de cualquiera de éstas, como poliposis eosinofílica o neutrofilica, considerando que en la mucosa normal, el número de células inflamatorias de este tipo es cercano a 0.

Debido que no existe consenso respecto al punto de corte para establecer poliposis eosinofílica y no eosinofílica, se estableció un porcentaje de manera arbitraria, como ya se explicó; además, se incluyeron mediciones con infiltrados leucocitarios mayor o igual a 11%, con fines comparativos.

Características clínicas

Del archivo clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se obtuvieron datos clínicos y demográficos de cada paciente, previa aceptación por parte del Comité de ética e investigación de la institución, como edad, género, diagnóstico, que incluyó enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, poliposis nasosinusal no asociada con asma o intolerancia a antiinflamatorios no esteroides, poliposis nasosinusal asociada con asma o intolerancia a antiinflamatorios no esteroides y fibrosis quística o discinesia ciliar; de acuerdo con esto se dividieron en grupo sintromico o no sintromico; además de la valoración endoscópica prequirúrgica bilateral de la poliposis nasosinusal con la finalidad de realizar el análisis estadístico, conforme a lo siguiente (Meltzer, 2006): grado I, poliposis que no rebasaba el borde inferior del cornete medio; grado II, pólipos que alcanzaban el borde inferior del cornete medio; grado III, pólipos que rebasaban el borde inferior del cornete medio sin llegar al piso nasal; grado IV, pólipos que tocaban el piso nasal y recurrencia tres meses después de la operación; no se consideró mayor tiempo debido a que en algunos pacientes no fue posible el seguimiento a largo plazo.

Definiciones operacionales de las variables

Variables histológicas

Pólipo nasosinusal: pseudotumor inflamatorio originado de la mucosa de los senos paranasales secundario a rinosinusitis crónica.

Pólipo no eosinofílico o neutrofilico: lesión polipoidea con infiltrado eosinofílico menor a 40%.

Pólipo eosinofílico: lesión polipoidea con infiltrado eosinofílico igual o mayor a 60%.

Variables clínicas

Recurrencia: existencia de poliposis nasosinusal determinada mediante revisión endoscópica igual o mayor a grado I, tres meses posteriores a la intervención quirúrgica.

Sindrómico: poliposis nasosinusal asociada con algún síndrome, como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, fibrosis quística o discinesia mucociliar primaria.

No sindrómico: poliposis nasosinusal no asociada con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, fibrosis quística o discinesia ciliar.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva en todas las variables: medidas de tendencia central de las variables continuas y frecuencias, así como porcentajes para las variables nominales. Una vez obtenida la información, se determinó la distribución de las variables dependientes para decidir el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas. De esta manera se utilizaron pruebas de χ^2 y r de Pearson, según la naturaleza de las variables; se aplicó un análisis de regresión logística para la correlación entre el grupo de pacientes con predominio neutrofílico y eosinofílico y su efecto en la recurrencia. El análisis se realizó con el programa SPSS Statistics versión 21.0.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

De los pacientes con pólipos sindromáticos, 83 (67.5%) tuvieron enfermedad respiratoria asociada con aspirina, 1 (0.8%) fibrosis quística y 17 (14%), fibrosis asociada con asma o intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos.

Posterior a la cirugía se registraron 5 (4%) pacientes con poliposis grado I derecho y 5 (4%) izquierdo, 25 (20%) izquierdo y 30 (24%) derecho grado II, 51 (41.5%) izquierdo y 49 (40%) derecho grado III y 41 (33%) izquierdo y 40 (32.5%) derecho grado IV.

Hallazgos histológicos

Todas las variables mostraron un patrón de distribución anormal, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas. En el conteo de células inflamatorias identificamos 27 (22%) pacientes con infiltrado neutrofílico mayor a 60%, mientras que 96 (78%) pacientes tenían predominio eosinofílico mayor a 60%. Si se considera el punto de corte en 11% de infiltrado celular inflamatorio eosinofílico o neutrofílico para su

Cuadro 1. Datos estadísticos descriptivos de la población en estudio

Edad	
Media	42.76
Mediana	42.00
Desviación típica	12.194
Mínimo	15
Máximo	72
Neutrófilos totales	
Media	475.80
Mediana	100
Desviación típica	627.651.17
Eosinófilos totales	
Media	1.388
Mediana	1.700
Variación	397.179.84
Desviación típica	630.22
Grado derecho	
Media	3.00
Mediana	3.00
Variación	0.73
Desviación típica	0.85
Grado izquierdo	
Media	3.05
Mediana	3.00
Variación	0.70
Desviación típica	0.83



preponderancia, 95% (117) de los pacientes tuvo más de 11% de infiltrado eosinofílico, mientras que en 43% (53) de los pacientes se observó más de 11% de infiltrado neutrofílico.

En la correlación de neutrófilos totales con eosinófilos totales se obtuvo un valor de -0.865 (r de Pearson con $p=0.001$) y -0.871 (Spearman), considerada una correlación inversa.

Respecto a la cuantificación de neutrófilos según la lateralidad, se obtuvo 0.912 (r de Pearson) y 0.910 (Spearman), mientras que para los eosinófilos, los valores fueron 0.919 y 0.926 , respectivamente, con correlación positiva. 21 (17%) pacientes tuvieron recurrencia de la poliposis a tres meses del posquirúrgico. Se aplicó la prueba de T para muestras independientes, en donde se obtuvo $p=0.57$ y 0.56 respecto a la recurrencia en poliposis eosinofílica; además, se encontró relación positiva respecto al infiltrado de eosinófilos y la recurrencia, e inversa respecto a la existencia de neutrófilos, mediante la prueba de χ^2 .

En el análisis de regresión logística no se encontró correlación estadística entre la cantidad de eosinófilos y neutrófilos con la recurrencia clínica ($p=0.649$ en el grupo con predominio eosinofílico sintromico y $p=0.756$ en el grupo neutrofílico no sintromico).

Asimismo, con punto de corte en 11% para cada tipo celular, no se obtuvo correlación positiva respecto a la recurrencia, con $p=0.31$ en el caso de infiltrado eosinofílico y $p=0.30$ en infiltrado neutrofílico mayor a 11%.

Se analizó la relación entre el compartimento leucocitario y su asociación sintromica o no sintromica con la recurrencia y el grado de poliposis prequirúrgico; no se encontró correlación estadística, con $p=0.99$. De los pacientes con enfermedad respiratoria asociada con aspirina,

84% (70) tuvo predominio eosinofílico (mayor de 60%).

DISCUSIÓN

La poliposis nasosinusal es el resultado de un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de los senos paranasales; su incidencia mayor es en pacientes masculinos, aunque también se ha reportado que no existe predominio respecto al género, como se obtuvo en nuestro estudio. Respecto al grupo etario, la poliposis no sintromica con frecuencia se diagnostica en la edad adulta, entre la cuarta y quinta décadas de la vida. En nuestra base de datos la edad promedio de aparición fue de 42 años, lo que coincide con reportes previos.^{2,5,15}

La poliposis nasosinusal aparece en afecciones como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina incluso en 80 a 90%; este grupo fue el predominante en nuestra población de estudio, debido a que en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias existe una clínica de Samter, lo que es un importante sesgo; en nuestro estudio se encontró relacionado con esta enfermedad en 67.5%, cifra menor a la referida en la bibliografía referente a pacientes caucásicos. Asimismo, se reportó el predominio eosinofílico en el compartimento leucocitario de los pólipos asociados con esta afección alrededor de 90%; la poliposis nasosinusal aparece en 20% de los pacientes con fibrosis quística, en pacientes con asma en 5% y con intolerancia a la aspirina en 35%, lo que se ratificó en el grupo de poliposis eosinofílica y neutrofílica sintromica. Se confirmó la hipótesis alterna de la existencia de casos con poliposis no eosinofílica no sintromica; sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a recurrencia entre los grupos de estudio.^{2,6}

La existencia de casos de poliposis neutrofílica no sintromica en nuestra población fue de 17%, en la población asiática se reporta incluso en

46%, lo que sugiere la gran variedad genética en raza mestiza; además, se ha observado un comportamiento más agresivo en pacientes caucásicos con poliposis de predominio eosinofílico.^{15,22,30}

En algunos casos fue posible analizar la lateralidad respecto a la recurrencia y al grado endoscópico prequirúrgico; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El grado endoscópico prequirúrgico no se relacionó con la recurrencia, como se ha descrito en otros estudios, pero sí se asoció mayor recurrencia con la existencia de algún síndrome asociado, específicamente con asma, como se ha descrito en otros reportes de casos; también en otros estudios se ha analizado si existe relación entre la severidad de la enfermedad mediante valoraciones tomográficas y endoscópicas entre grupos eosinofílicos y neutrofílicos, y no se encontró asociación positiva. En otros estudios se compararon las concentraciones de IgE sérica, eosinofilia en sangre, proteína catiónica eosinofílica elevadas, asociadas con atopia y, por tanto, con mayor índice de recurrencia, lo que no se ha corroborado en estudios posteriores; en otros casos se asoció la recurrencia con asma, eosinofilia y con la existencia de más de 120 eosinófilos por campo; este último es un punto controvertido en la definición de pólipo eosinofílico, neutrofílico o no eosinofílico no neutrofílico, por lo que los hallazgos han sido inconstantes.²¹

La recurrencia puede estar influida por el tipo de técnica quirúrgica utilizada. En nuestro estudio la realizó el mismo cirujano y con modificaciones discretas en la técnica, por lo que no se encontró algún efecto en la recurrencia. El éxito del tratamiento quirúrgico de la cirugía endoscópica se ha reportado de 73 a 97.5% en cirujanos experimentados; en nuestra población de estudio ocurrió en 17%.²¹

En la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se ha observado un alto índice de re-

currencia, incluso de 15 a 40%, y en la que se requerirán procedimientos quirúrgicos como polipectomía, etmoidectomía o nasalización. En nuestro estudio se observó un índice de recurrencia general de 17%, que se relaciona con lo expuesto en la bibliografía.^{2,8}

Como se describió en este estudio, la poliposis nasosinusal evoluciona mediante mecanismos complejos, que no sólo dependen de la celularidad presente en la mucosa de los senos paranasales, sino que existen varios factores moleculares implicados, regulados por la expresión de factores nucleares que conllevan al reclutamiento y migración de granulocitos, linfocitos, liberación de inmunoglobulinas y citocinas proinflamatorias; por lo que no es suficiente la medición de la cantidad de celularidad ni sus productos y es necesaria la determinación de la polarización de células T efectoras y sus factores de transcripción, lo que influye en la elección del tratamiento adecuado, como la administración de macrólidos a dosis inmunomoduladora, como se describe a continuación.

Se han prescrito antimicrobianos como claritromicina-roxitromicina contra placebo, 150 mg cada 24 horas, durante tres meses, que mostraron mejoría en varios parámetros clínicos (prueba de rinosinusitis SNOT-20 y endoscopia nasal) y de laboratorio (prueba de la sacarina y concentraciones de IL-8 en secreciones nasales), eritromicina a dosis baja (250 mg al día durante tres meses). La eficacia de los antibióticos macrólidos observada en múltiples ensayos clínicos abiertos se ha explicado no sólo por sus acciones antimicrobianas, sino por su posible efecto antiinflamatorio al disminuir diversas citocinas proinflamatorias a través de su acción en el factor NF-κB. También se ha prescrito tratamiento con doxiciclina 100 mg/día, durante 20 días, comenzando el primer día con 200 mg, contra metilprednisolona, en una pauta descendente desde 32 a 8 mg cada cinco días; se observó un



efecto más duradero en la reducción del tamaño de los pólipos nasosinusales de la doxiciclina contra la metilprednisolona, aunque al inicio fue mucho mayor el efecto de metilprednisolona; la doxiciclina no tuvo efecto significativo en los síntomas de la poliposis nasosinusal.²³⁻²⁵

Cuando los pólipos están asociados con enfermedades con patrón de respuesta Th2, se han administrado 10 mg de montelukast al día como tratamiento único o concomitante, con alivio de los síntomas clínicos, como cefalea, dolor facial o estornudos en pacientes con poliposis nasosinusal. En situaciones específicas, como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, se ha propuesto la desensibilización a ácido acetilsalicílico con la administración de 100-300 mg/día de L-ASA oral o intranasal, lo que alivia los síntomas de asma y previene el crecimiento progresivo de la poliposis en pacientes con síntomas respiratorios de difícil control, múltiples cirugías de los senos paranasales, requieran dosis altas de corticoesteroides crónicas o intermitentes, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroides como tratamiento de otras enfermedades.^{1,2,4,9}

Debido a que no existe un tratamiento curativo, es necesaria la individualización de éste, lo que requiere un enfoque a nivel celular y genético en el futuro cercano.

CONCLUSIONES

Conforme a lo reportado en este estudio, se encontraron casos de poliposis neutrofílica no sindrómica que son susceptibles de tratamiento con macrólidos a largo plazo; sin embargo, debido a la alta incidencia de pacientes con poliposis eosinofílica en nuestra población de estudio, sólo los pacientes con poliposis con predominio neutrofílico no sindrómico podrían incluirse en protocolos de investigación con dosis inmunomoduladoras de macrólidos.

Ha sido difícil establecer un punto de corte para determinar si existe relación con el predominio leucocitario; por ello se han propuesto escalas arbitrarias, además se ha reportado mayor asociación con el tipo de sustancias proinflamatorias producidas por estas células activadas. Por lo anterior, no se ha demostrado que una clasificación histopatológica tenga relación con el comportamiento clínico y su recurrencia, pero sí conduce al tratamiento específico en cada caso.

Asimismo, no se encontró diferencia estadística entre el tipo de compartimento leucocitario predominante respecto a la recurrencia y al grado endoscópico prequirúrgico, lo que sugiere que además del compartimento leucocitario, es necesario medir los factores proinflamatorios.

REFERENCIAS

1. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-614.
2. García Cruz ML, Jiménez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy* 2012;2012: 273752.
3. Peters A, Kato A, Zhang N, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:397-403.
4. Cheng W, Zheng C, Tian J. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:297-301.
5. Lacroix JS, Zheng CG, Goytom SH, et al. Histological comparison of nasal polyposis in black African, Chinese and Caucasian patients. *Rhinology* 2002;40:118-121.
6. Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013;123:1-9.
7. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1966-1972.
8. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:1-6.
9. Jeong WJ, Lee CH, Cho SH, Rhee CS. Eosinophilic allergic polyp: a clinically oriented concept of nasal polyp. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;144:241-246.
10. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-1289.

11. Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, Peters AT. Biology of nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1503.
12. Wen W, Liu W, Zhang L, Bai J, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1522-1528.
13. Yamamoto H, Okamoto Y, Horiguchi S, Kunii N, et al. Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis. *Allergy* 2007;62:1451-1455.
14. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novó C, Van Bruaene N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:961-968.
15. Wang de Y. Significance of susceptible gene expression profiles in nasal polyposis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:177-183.
16. Steinke JW, Payne S, Borish L. Factors driving the aspirin exacerbated respiratory disease phenotype. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:35-40.
17. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013;33:163-176.
18. Tan B, Li QZ, Suh L, Kato A, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1198-1206.
19. Hoiby N, Koch C, Spencer D. Cystic fibrosis: with special reference to respiratory infections. Ryan DW (ed.) *Current Practice I Critical Illness*. London: Arnold, 1999;15-43.
20. Tecimer H, Kasapoglu F, Demir U, Ozmen O, et al. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 2015;272:915-921.
21. Rostkowska B, Kapral M, Fraczek M, Kowalczyk M, et al. A microarray study of gene expression profiles in nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:58-64.
22. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393-405.
23. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:689-703.
24. Van Zele T, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-1076.
25. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:583-588.
26. Culic O, Erakovic V, Parnham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001;429:209-229.
27. Yamada T, Fujeda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000;14:143-148.
28. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:31-80.
29. Shin SH, Ye MK, Kim JK, Cho CH. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:95-98.
30. Humes K, Jones N, Ramírez R. Overview of race and hispanic origin: 2010. U.S. Census Bureau 2010.
31. Payne S, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:710-720.
32. Wang S, Lewis C, Jakobsson M, Ramachandran S, et al. Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS Genet* 2007;3:185.