



Descubriendo la carga oculta: Entendiendo la pérdida del olfato en la RSCcPN

Descargo de responsabilidad: Este documento ha sido revisado por el Profesor Peter Hellings, Universidad de Lovaina, Bélgica

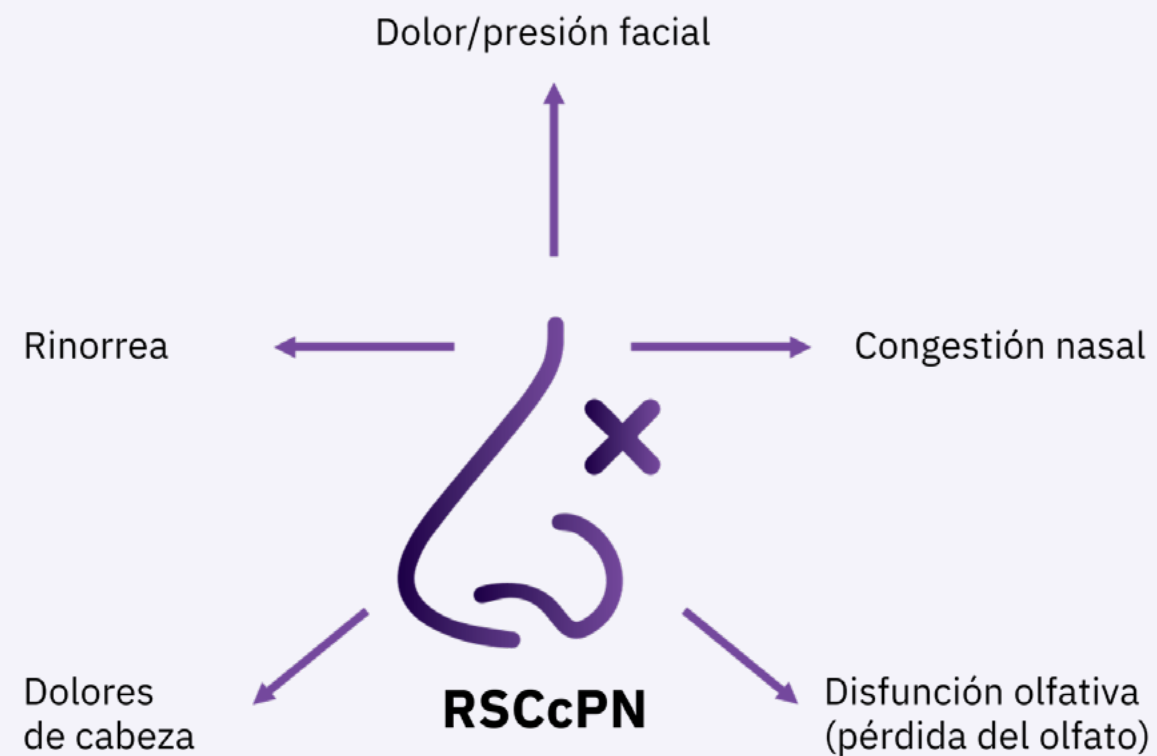
Descripción general de la RSCcPN y su carga de enfermedad

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una enfermedad crónica de la mucosa nasal y senos paranasales mediada predominantemente por inflamación de tipo 2^{1,2}.

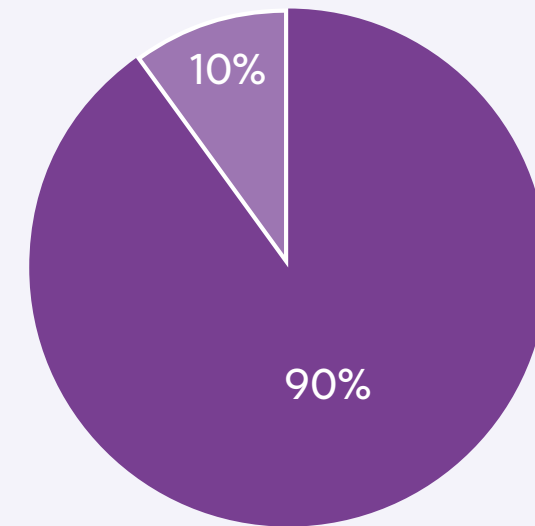
- La RSCcPN afecta aproximadamente al 1-2 % de la población europea³
- El rango de edad promedio de inicio es 40-60 años y muchos pacientes con RSCcPN también tiene asma concomitante y/o enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA)^{1,2}
- La RSCcPN es más frecuente en hombres que en mujeres, excepto en presencia de EREA^{4,5}



Síntomas principales de RSCcPN^{1,2}



Alta prevalencia de pérdida del olfato en pacientes con RSCcPN (%)²



■ Pacientes con pérdida del olfato ■ Pacientes sin pérdida del olfato

El impacto oculto: Cómo la pérdida del olfato afecta la calidad de vida de los pacientes

Comentarios de pacientes:⁶

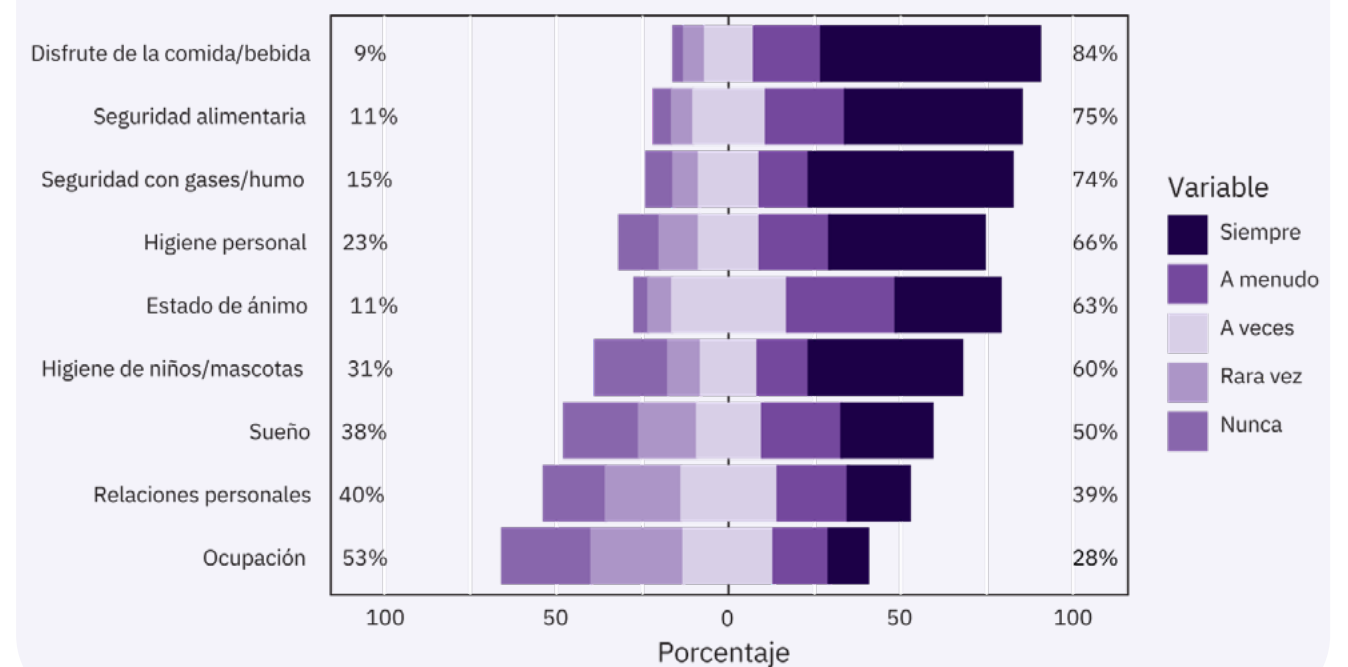
” Vivir sin sentido del olfato y el sabor es como ver la televisión en blanco y negro en el siglo XXI. [...] Te pierdes muchas percepciones del entorno, no recibes ningún aporte.

” Cuando voy a cenar con amigos, a menudo no saboreo la comida. No me atrevo a decirlo porque el problema es demasiado difícil de explicar y nadie lo entiende.

- Los resultados de una encuesta anónima demostraron que la disfunción olfativa era el síntoma que más afectaba a la calidad de vida de los pacientes, ya que el 71% de los pacientes con RSCcPN describían la pérdida de olfato como el síntoma más debilitante y «lo peor que les podía pasar»⁷
- La mala calidad de vida asociada a la pérdida del olfato en la RSCcPN es el resultado de múltiples factores físicos y psicológicos, entre los que se incluyen la incapacidad para oler los peligros ambientales, la higiene personal, el disfrute de la comida y la bebida, la ansiedad y la depresión.^{1,7}
- La presencia de pólipos nasales es un fuerte predictor de la pérdida del olfato⁸
- La RSCcPN a menudo se puede tratar con intervenciones quirúrgicas y médicas; sin embargo, algunos pacientes experimentan una enfermedad recurrente/crónica a pesar del tratamiento⁹
- El uso de corticoides orales puede mejorar el sentido del olfato de los pacientes, pero estos beneficios suelen ser temporales y sólo permanecen mientras se sigue el tratamiento¹⁰
- La pérdida del olfato también se asocia con una pérdida subjetiva del sabor en muchos pacientes muchos pacientes¹¹



Impacto de la reducción o pérdida del olfato y el sabor en diversos aspectos de la vida⁷



El porcentaje en cada uno de los extremos muestra el porcentaje de respuestas por encima y por debajo de «A veces». Resultados de una encuesta transversal y anónima realizada en línea a pacientes con RSCcPN (N = 107). Adaptado de: Luke L, et al. J Clin Med. 2023;12(16):5367. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12165367>. Copyright © 2023 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Licenciado bajo Creative Commons 4.0 www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/

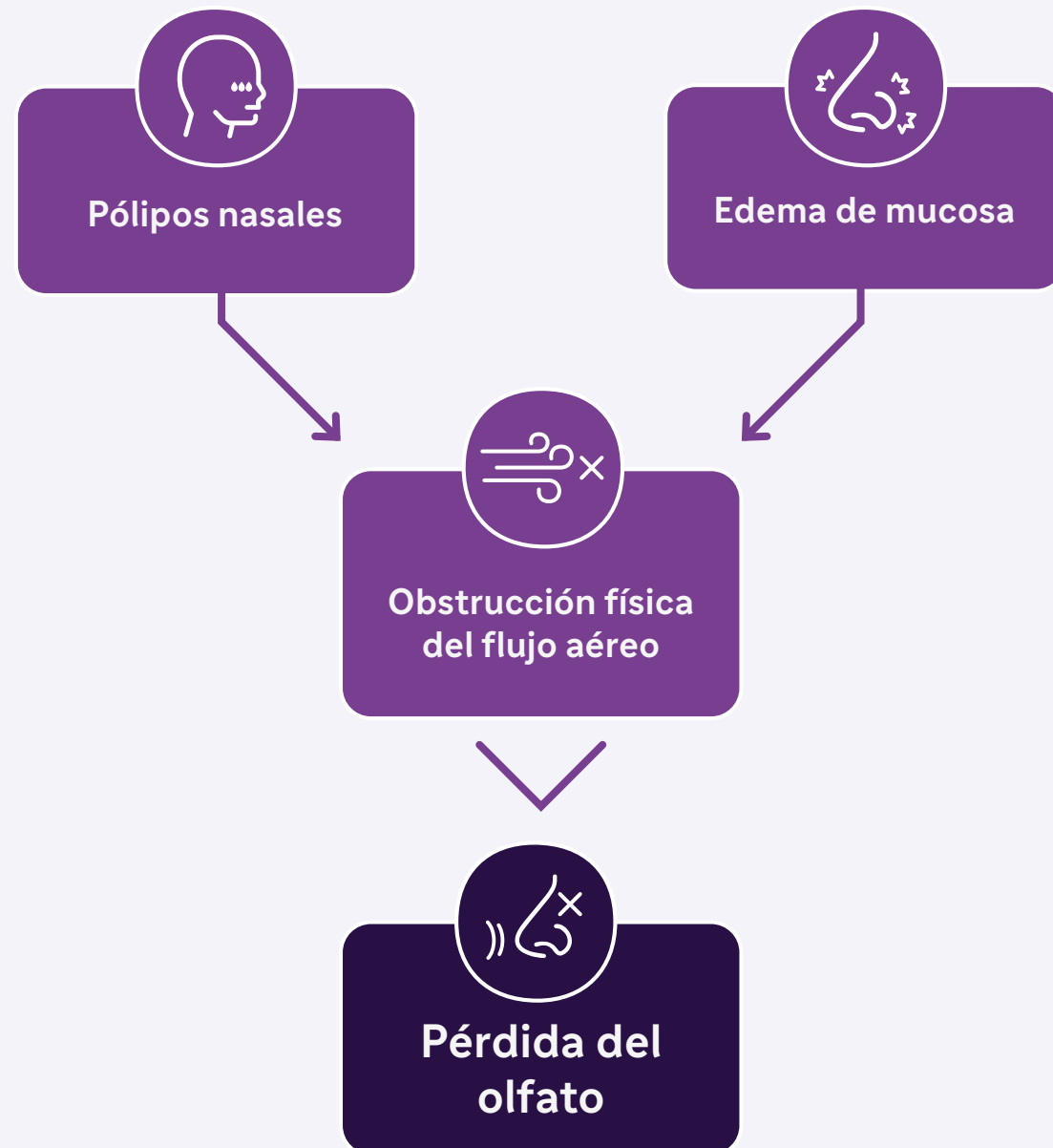
Comprendiendo la disfunción olfativa en la RSCcPN

Mecanismos de la disfunción olfativa

En pacientes con RSCcPN la disfunción olfativa puede ser consecuencia de una alteración conductiva y neurosensorial.¹²

Disfunción olfativa conductiva

En las enfermedades conductivas, las obstrucciones físicas del flujo de aire impiden que los odorantes lleguen al epitelio olfativo en la cavidad nasal.¹³⁻¹⁵



Pérdida del olfato neurosensorial

En la enfermedad neurosensorial, la señalización de los receptores olfativos hacia el cerebro se ve afectada.¹³



• Pérdida de receptores olfativos

- La evidencia sugiere que la inflamación de tipo 2 contribuye a la pérdida de millones de neuronas receptoras olfativas a nivel del neuroepitelio olfativo, lo que exacerba la reducción o pérdida del olfato en pacientes con RSCcPN.^{13,15,16}



• Daño nervioso

- Se cree que la inflamación neurogénica, causada por sustancias que las fibras nerviosas liberan en las fosas nasales, estaría implicada en la fisiopatología de la RSCcPN. Los mediadores inflamatorios interactúan con las fibras nerviosas epiteliales nasales, mientras que las células neurales e inmunitarias producen neurotransmisores y neuropéptidos, lo que provoca una exacerbación de la inflamación neurogénica durante el estado patológico de la RSCcPN.¹⁷
- El sistema nervioso autónomo, incluyendo el nervio vago, regula muchas funciones de la mucosa nasal, entre ellas el procesamiento olfativo, y la evidencia sugiere que la alteración del sistema nervioso autónomo podría estar relacionada con la fisiopatología de la RSCcPN a través de cambios en la respuesta inmune local y un aumento de la inflamación.^{1,17,18}

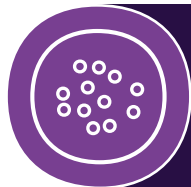


• Desequilibrio de citocinas en la mucosa e inflamación de tipo 2

- Existen tres tipos de endotipos inflamatorios asociados con la RSCcPN:
 - El endotipo de tipo 2 (T2) se caracteriza por una respuesta inflamatoria de tipo 2, y aproximadamente el **80 %** de los pacientes con RSCcPN en los países occidentales presentan este perfil inflamatorio robusto mediado por linfocitos T helper tipo 2 (Th2).⁵ El aumento de la liberación de citocinas Th2, incluidas la interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, junto con niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) y una infiltración eosinofílica dominante en los pólipos nasales, son características distintivas del endotipo T2.¹⁹
 - Los endotipos de T1 y T3 se asocian con la expresión de IL-17A e interferón gamma por las células Th1 y Th17 y la infiltración de neutrófilos.¹⁹ El endotipo T3 se asocia con características clínicas, como la presencia de pus.²⁰
 - La inflamación mixta eosinofílica-neutrófila se asocia con una respuesta de tipo 2 grave que implica proporciones variables de eosinófilos y neutrófilos.²⁰
- La inflamación de tipo 2, caracterizada por niveles elevados de eosinófilos, es un fuerte predictor de la recurrencia de la enfermedad y la pérdida del olfato en la RSCcPN.^{14, 20-22}
- La inflamación también puede contribuir a cambios estructurales en el epitelio olfativo, lo que interrumpe la propagación de la señal hacia los bulbos olfativos y la corteza cerebral.²³

El papel de las citocinas en la fisiopatología de la RSCcPN

En el neuroepitelio olfativo, se han observado niveles elevados de IL-4, IL-5 e IL-13, así como mastocitos y eosinófilos que se infiltran en la mucosa olfativa en la RSCcPN.²⁴ Además, los niveles elevados de citocinas inflamatorias de tipo 2, IL-4, IL-13, IL-5, linfopoyetina estromal tímica (TSLP), eotaxina-3 y periostina se han correlacionado con una disminución de la función olfativa.²¹⁻²⁵⁻²⁸



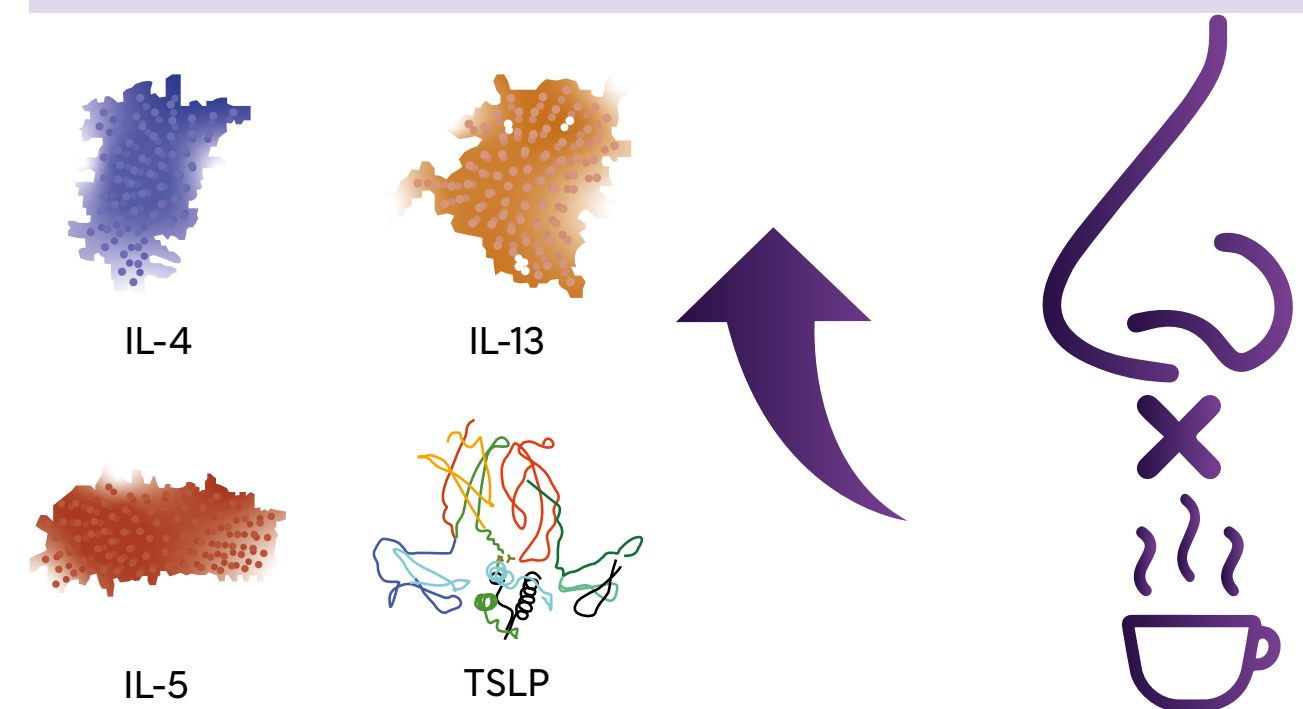
Citocinas implicadas en la inflamación de Tipo 2

- **La IL-4** es una citocina producida por las células Th2 que contribuye a varios procesos fundamentales para la respuesta inflamatoria de tipo 2, incluida la producción de IgE y el reclutamiento de células innatas, que sustentan la fisiopatología de la RSCcPN.^{28,29} Además, la IL-4 está implicada en la disfunción de la barrera epitelial nasal y la formación de pólipos nasales en la RSCcPN.³⁰⁻³² En modelos murinos, la activación de la IL-4 se ha relacionado con la disfunción olfativa al actuar sobre la captación de calcio de las neuronas sensoriales olfativas, lo que pone de relieve su complejo papel en la percepción sensorial más allá de sus funciones inmunes clásicas.^{25,26} Futuras investigaciones tienen como objetivo revelar los mecanismos precisos a través de los cuales la IL-4 afecta a las vías olfativas, lo que ofrecerá información sobre posibles estrategias terapéuticas para los trastornos olfativos.
- **La IL-13** también se ha relacionado con la fisiopatología de la RSCcPN, ya que altera la función mucociliar y provoca una hipersecreción mucosa que puede conducir a la obstrucción nasal y a la secreción mucosa nasal.³³⁻³⁵ Se ha demostrado que la sobreexpresión de IL-13 en modelos murinos impulsa procesos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de pólipos nasales, con pruebas que sugieren que la IL-13 induce hiperplasia de células caliciformes y pérdida de células ciliadas en las células epiteliales bronquiales humanas.^{36,37} También se ha demostrado que la IL-13 está implicada en el deterioro de la barrera epitelial nasal y promueve la pérdida de neuronas en el neuroepitelio olfativo.^{30,36} La IL-13 provoca fibrosis subepitelial de las vías respiratorias y depósito de matriz extracelular al estimular los macrófagos M2 que inhiben la degradación de la fibrina, lo que favorece la formación de pólipos nasales.^{31,32,37} Estos cambios estructurales y funcionales facilitados por la IL-13 pueden contribuir a la obstrucción del entorno nasal, lo que puede afectar gravemente a la función olfativa y contribuir a los síntomas de la RSCcPN.
- **La IL-5** es un regulador importante del desarrollo y la maduración de los eosinófilos, y sus niveles elevados están relacionados con la infiltración de tejido eosinofílico como parte de la inflamación de tipo 2. La IL-5 está regulada en parte por la IL-4, y su expresión se correlaciona con la gravedad de los **pólipos nasales** y es un fuerte predictor de malos resultados olfativos después de la cirugía de

poliposis nasal.^{21,38,39} La IL-5 también tiene un efecto regulador negativo sobre las moléculas de adhesión celular en las células epiteliales humanas, lo que sugiere que la IL-5 podría comprometer la integridad de la barrera epitelial, aunque se necesitan más investigaciones para corroborar el papel de la IL-5 en la RSCcPN.³⁹

- **La TSLP** es una alarmina que se expresa en las células epiteliales y que impulsa la activación de las células dendríticas y la producción de citocinas Th2, desempeñando un papel clave en la inflamación de tipo 2 en la RSCcPN.⁴⁰

Se ha demostrado que la TSLP está elevado en el tejido de los pólipos nasales de los pacientes con RSCcPN en comparación con los controles, y la inhibición de la TSLP puede mejorar la disfunción de la barrera epitelial nasal, lo que pone de relieve su posible papel en la fisiopatología de la RSCcPN.^{28,30} El aumento de las células epiteliales nasales positivas para TSLP se correlaciona con los niveles de eosinófilos e IgE en el tejido de los pólipos nasales, y se cree que la metilación del ADN del locus TSLP contribuye a la fisiopatología de la RSCcPN.⁴²



Las terapias que tienen como diana la señalización de IL-4, IL-5 e IL-13 han proporcionado una mejora significativa en el sentido del olfato y una reducción del tamaño de los pólipos nasales y la congestión nasal en ensayos de fase 3, lo que destaca la importancia de las citocinas inflamatorias de tipo 2 como dianas valiosas para mejorar la carga sintomática de los pacientes con RSCcPN.^{1,43,44} Actualmente se están llevando a cabo diferentes estudios que investigan la terapia inhibidora de la TSLP en la RSCcPN.^{30,45}

Prueba Sniffin' Sticks

La prueba Sniffin' Sticks es un método no invasivo, rápido de administrar, estandarizado y económico que se utiliza para evaluar la función olfativa mediante dispositivos similares a bolígrafos que contienen diversos aromas. Evalúa tres aspectos clave del olfato: la identificación de olores, en la que los participantes identifican diferentes aromas a partir de opciones de elección múltiple; la discriminación de olores, en la que los participantes distinguen los diferentes aromas entre conjuntos de tres; y el umbral olfativo, que determina el olor más débil detectable aumentando gradualmente la concentración del olor.⁴⁶ Las pruebas Sniffin' Sticks se utilizan a menudo en la investigación académica y en estudios clínicos (por ejemplo, centros de rinología que participan en registros), así como para uso clínico.⁴⁷

Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT)

La prueba UPSIT se utiliza ampliamente como prueba estandarizada en ensayos clínicos y está diseñada para evaluar la función olfativa y ayudar en el diagnóstico de trastornos olfativos. La prueba consiste en un folleto con 40 tiras olfativas para rascar y oler, cada una de las cuales desprende un aroma específico. Se pide a los participantes que identifiquen cada aroma entre cuatro opciones de respuesta múltiple proporcionadas para cada tira, y su puntuación final se basa en el número de identificaciones correctas de las 40, siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mejor función olfativa.⁴⁸ Es posible que algunos de los olores utilizados en esta prueba no sean reconocidos por los pacientes europeos.⁴⁹

Prueba de olfato de la escala visual analógica (EVA)⁵⁰

La prueba de olfato mediante EVA es un método subjetivo para evaluar la función olfativa, que consiste en una línea recta de 10 cm, donde 0 indica un olfato normal y 10 corresponde a la pérdida total del olfato (anosmia). Los participantes determinan su pérdida del olfato subjetiva marcando un punto en esta línea horizontal. Puntualmente, pueden oler un odorante específico marcando en la línea donde perciben la intensidad del olor.

Existen otras pruebas olfativas adicionales que se utilizan habitualmente en entornos clínicos y de investigación. La prueba olfativa de Connecticut evalúa la identificación y discriminación de olores utilizando estándares seriados de odorantes, mientras que el método Smell Diskettes incluye cápsulas que contienen aromas específicos para que los participantes los identifiquen. La prueba olfativa de Barcelona evalúa la función olfativa a través de 24 olores capturados en geles semisólidos y evalúa la detección y la identificación. La prueba del umbral olfativo es un método mediante el cual se mide la sensibilidad olfativa del paciente determinando la concentración más baja de un odorante diluido que el paciente puede oler, y la prueba olfativa universal incluye 12 olores en rotuladores y descriptores presentados en imágenes y escritos. Existen pruebas objetivas, como la resonancia magnética funcional o los potenciales relacionados con eventos olfativos, pero suelen ser costosas y su uso se reserva para la investigación experimental en centros especializados.^{50,51}

Al igual que se requiere una prueba de audición para evaluar la pérdida auditiva, realizar una prueba de olfato para evaluar la pérdida del olfato debería ser una práctica habitual.⁵²

Las herramientas de evaluación de la disfunción olfativa, como la prueba Sniffin' Sticks, la UPSIT y la EVA para la pérdida del olfato, pueden utilizarse para diagnosticar la disfunción olfativa en la RSCcPN, controlar la pérdida del olfato y orientar las decisiones terapéuticas.^{3, 50, 53-55}

Diagnóstico

- La alteración del olfato es uno de los cuatro síntomas principales de la RSCcPN y se utiliza para el diagnóstico clínico en las guías sobre la rinosinusitis, tanto estadounidenses como europeas.^{3, 50, 56}
 - El grado de pérdida del olfato es un indicador de la gravedad de la enfermedad y se correlaciona con otros resultados de la RSCcPN, como la endoscopia nasal y la calidad de vida.⁵⁰

Seguimiento de la progresión de la enfermedad

- Las evaluaciones del olfato han demostrado ser una herramienta útil para caracterizar la enfermedad. La pérdida del olfato es un marcador clínico de gravedad, de control y de remisión de la RSCcPN, además de un criterio de indicación de y respuesta a la terapia biológica. El grado de deterioro olfativo puede estar asociado al estado inflamatorio y se correlaciona con la recurrencia de la enfermedad en la RSCcPN.^{53, 54}

Respuesta al tratamiento

- La función olfativa se incluye en los criterios de consenso de expertos del Foro Europeo para la Investigación y la Educación en Alergias y Enfermedades Respiratorias (EUFOREA) y en el Documento de Posición Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales (EPOS) para determinar la respuesta terapéutica en los pacientes y también puede ser indicativa del control de la enfermedad.^{3, 56} La gravedad de los síntomas y la recurrencia de la enfermedad se utilizan generalmente para orientar un enfoque terapéutico gradual de intervenciones tópicas, sistémicas o quirúrgicas para pacientes con RSCcPN.^{3, 55}

”

La función olfativa es un indicador importante de la calidad de vida y la fisiopatología subyacente del paciente en la RSCcPN, y las mejoras en el olfato representan un objetivo terapéutico valioso.⁵³

”

Referencias

1. Bachert C, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:127–134.
2. Chen S, et al. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(11):1897–1911.
3. Fokkens WJ, et al. *Rhinology*. 2024;62(3):287–298.
4. Passali GC, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(2):773–777.
5. Chaaban MR, et al. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):473–478.
6. Claeys N, et al. *Front Allergy*. 2021;2:761388.
7. Luke L, et al. *J Clin Med*. 2023;12(16):5367.
8. Schlosser RJ, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(1):7–14.
9. Benson VS, et al. *OTO Open*. 2022;6(4):2473974X221128930.
10. De Corso E, et al. *J Pers Med*. 2022;12(6):846.
11. Peters AT, et al. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(9):1105–1109.
12. Desai M and Oppenheimer J. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):7–12.
13. Ahmed OG and Rowan NR. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):223–232.
14. Qureshi HA and Lane AP. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):168–174.
15. Song J, et al. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(8):993–1004.
16. Dekeyser A, et al. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4460.
17. Czerwaty K, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2361.
18. Rodenkirch C, et al. *Front Neurosci*. 2022;16:922424.
19. Shah SA and Kobayashi M. *Heliyon*. 2023;9(9):e19249.
20. Stevens WW, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812–2820.
21. Zhang Z, et al. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103561.
22. Fokkens WJ, et al. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319.
23. Kohli P, et al. *Laryngoscope*. 2017;127(2):309–320.
24. Rouyar A, et al. *Allergy*. 2019;74(3):549–559.
25. Chaker A, et al. *Laryngorhinootologie*. 2023;102(S 02).
26. Hara Y, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(2):AB128.
27. Soler ZM, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(3):343–355.
28. Laidlaw TM and Buchheit KM. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):326–332.
29. Bao K and Reinhardt RL. *Cytokine*. 2015;75(1):25–37.
30. Chiang S and Lee SE. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):193–197.
31. Takabayashi T, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):49–57.
32. Takabayashi T, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):584–592.
33. Kariyawasam HH, et al. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1757–1769.
34. Zhu Z, et al. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779–788.
35. Yu L, et al. *J Inflamm Res*. 2017;10:181–188.
36. Saraswathula A, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(3):230–241.
37. Rael EL and Lockey RF. *World Allergy Organ J*. 2011;4(3):54–64.
38. Bullens DM, et al. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(3):384–91.
39. Gevaert P, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(11):1413–1423.
40. Shen S, et al. *Asia Pac Allergy*. 2024;14(1):26–31.
41. Li J, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:71.
42. Kimura S, et al. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):186–193.
43. GlaxoSmithKline. Nucala® Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Last updated 16/07/2024. Last accessed Oct 2024
44. Sanofi and Regeneron. Dupixent® Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf. Last updated 15/07/2024. Last accessed Oct 2024.
45. Efficacy and Safety of Tezepelumab in Participants With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (WAYPOINT). NCT04851964. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851964?cond=Chronic%20Rhinosinusitis&intr=Tezepelumab&rank=1> [Last accessed October 2024].
46. Rumeau C, et al. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(3):203–206.
47. Oleszkiewicz A, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):719–728.
48. Brumm MC, et al. *Neurology*. 2023;100(16):e1691–e1701.
49. Muirhead N, et al. *Otorhinolaryngologist*. 2013;6:99–103.
50. Mullol J, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):773–776.
51. Luke L, et al. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2022;10(4):377–384.
52. Types of Tests Used to Evaluate Hearing in Children and Adults. American Speech-Language-Hearing Association. <https://www.asha.org/public/hearing/types-of-tests-used-to-evaluate-hearing/> [Last accessed August 2024].
53. Macchi A, et al. *Front Allergy*. 2023;4:1083964.
54. Bakhshaei M, et al. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(85):125–134.
55. Bachert C, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29–36.
56. Fokkens WJ, et al. *Rhinology*. 2020;(Suppl.29):1–464.