



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**SEGURIDAD DEL DUPILUMAB, MEPOLIZUMAB Y OMALIZUMAB
COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON RINOSINUSITIS
CRÓNICA CON POLIPOSIS NASAL**

AUTORA

María Teresa Burgos Ortega

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Tutora	Dra. D ^a . Amparo Callejón
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2022/23)</i>
©	María Teresa Burgos Ortega
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Seguridad del dupilumab, mepolizumab y omalizumab como tratamiento en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

María Teresa Burgos Ortega
23 de junio de 2023

RESUMEN

Hasta hace pocos años, el tratamiento de los pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal que no presentan un control adecuado y tienen síntomas residuales y/o pólipos recidivantes, se basaba en corticoides orales de rescate +/- antibióticos y cirugía nasosinusal múltiples en muchas ocasiones.

El desarrollo de nuevos agentes biológicos ha aportado avances terapéuticos muy prometedores en el tratamiento de la RSCcPN, particularmente en pacientes difíciles de tratar/ que no responden al algoritmo de tratamiento clásico.

Pero como cualquier medicamento nuevo, la seguridad a mediano y largo plazo sigue siendo una inquietud. Por lo tanto, además de los efectos adversos conocidos y resumidos en esta revisión, es importante reportar los que aparezcan a lo largo de su uso.

En esta revisión, el objetivo ha sido valorar la información existente con respecto a la seguridad del fármaco para los agentes biológicos aprobados en España para su uso en pacientes con RSCcPN (dupilumab, omalizumab, mepolizumab).

Comparando dichos anticuerpos monoclonales, se evidenció poca o ninguna diferencia significativa entre ellos en cuanto a aparición de efectos adversos, sin embargo, el nivel de certeza de dichos resultados es baja o muy baja según describen Oyhkham et al y Agache et al.

Se concluye que, si bien la información que se puede recopilar en concreto sobre los efectos adversos de los fármacos biológicos utilizados para el tratamiento de pacientes con RSCcPN es escasa o con baja certeza de los resultados, hay que reconocer que estos fármacos en concreto (omalizumab, mepolizumb y dupilumab) han sido utilizados por años para otras enfermedades como asma severa sin presentar alertas de seguridad importantes¹³.

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea superior presente entre un 4-12% en la población adulta a nivel global^{1,2} y específicamente en Europa con una prevalencia del 10,9%³.

Si bien se trata de una enfermedad de la vía aérea superior, se traduce directamente en un severo impacto en las enfermedades que afectan la vía aérea inferior, apoyando el paradigma de la vía aérea única, ya que es una comorbilidad frecuente en pacientes con asma⁴, la calidad de vida del paciente y los costes en salud pública que estos representan, de allí la importancia del correcto diagnóstico y control sintomático.

El diagnóstico de la RSC está basado en signos clínicos, endoscopia nasal y hallazgos en la tomografía computarizada (TC) ^{1,2} (Tabla1).

Diagnóstico de rinosinusitis crónica en adultos
Presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión nasal y/o rinorrea anterior/posterior <ul style="list-style-type: none">• +/- dolor/presión facial o• +/- reducción/pérdida del olfato, Durante ≥ 12 semanas
Además: <ul style="list-style-type: none">• Signos endoscópicos de:<ul style="list-style-type: none">○ pólipos nasales y/o○ secreción mucopurulenta y/o○ edema en meato medio;• y/o cambios en la TC de:<ul style="list-style-type: none">○ meato medio,○ senos paranasales.

Tabla1.

Fuente: adaptado de la Guía POLINA: Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal 2023⁵.

Históricamente se ha clasificado la RSC basándonos en la presencia de pólipos nasales: rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) y ausencia de éstos: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales, sin embargo, esta clasificación ha sido más desarrollada en los últimos años (figura1), sobre todo intentando acercarnos a ese control sintomático que en un porcentaje importante de pacientes no se logra conseguir.

A partir de la EPOS (European position paper on rinosinusitis and nasal polyps) 2020 se profundiza en el conocimiento de la RSC, no solo dividiéndola a partir de la presencia o no de pólipos, sino intentando describir la enfermedad subyacente mediante los endotipos tipo 2 y no tipo 2^{3,5} que especifican el tipo de inflamación que se produce y los distintos fenotipos que representa (figura1).

En general, la etiología de la RSC no está del todo dilucidada. Varios biomarcadores han sido identificados como parte del proceso inflamatorio, que han servido para clasificar los endotipos, como por ejemplo la abundancia de eosinófilos o neutrófilos, las poblaciones de linfocitos Th, los niveles de inmunoglobulina E (IgE) o citoquinas como interleucina (IL)-4, IL-5 o IL-13⁴.

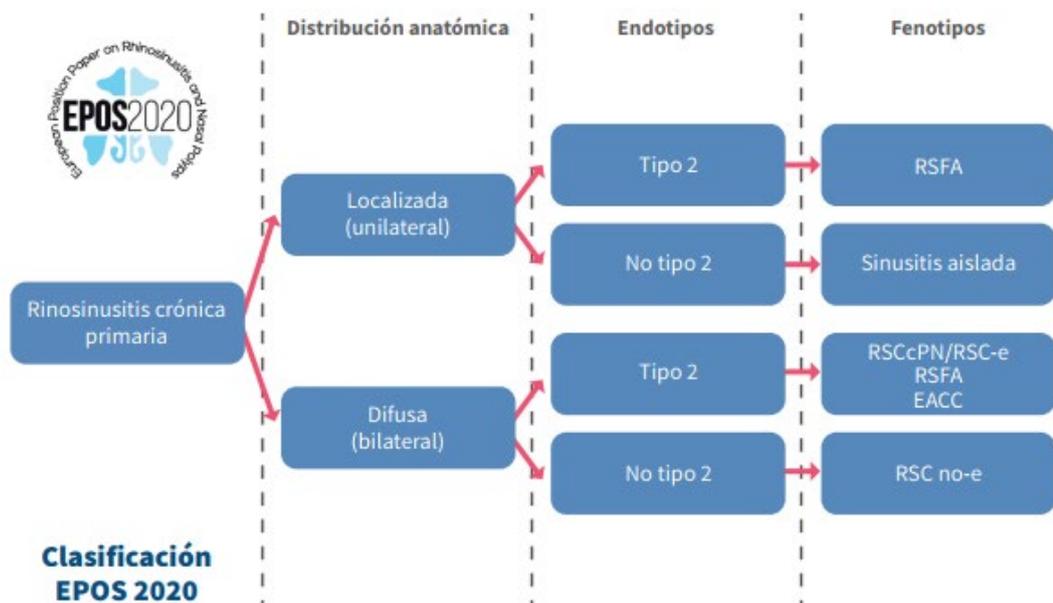


Figura1. EACC: enfermedad atópica del compartimento central. EPOS 2020: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. RSC: rinosinusitis crónica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. RSC-e: rinosinusitis crónica eosinofílica. RSC no-e: rinosinusitis crónica no eosinofílica. RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica.

Fuente: Guía POLINA: Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal 2023⁵.

La RSCcPN, la cual representa una de las formas difusas dependiente de inflamación tipo 2 según la clasificación de EPOS 2020 (figura1), presenta sintomatología/signos en pruebas complementarias específicos (tabla2).

Características del fenotipo de la RSCcPN	
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media (30-50 años). • Alteración del olfato frecuente. • Hipersensibilidad a aspirina y AINE frecuente. • Asociación con asma muy frecuente
Endoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis difusa. • Rinorrea/mucosidad eosinofílica espesa.
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • Opacificación sinusal bilateral. • Remodelación ósea con neoosteogénesis.
Perfil inflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> • T2 • Eosinofilia tisular/sérica marcada

Tabla2 AINE: antiinflamatorios no esteroideos. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE.

Fuente: adaptado de McCormick JP, et al⁶.

El paradigma básico del tratamiento de la RSCcPN se ha centrado en el uso de corticoides intranasales.

Cuando no hay respuesta adecuada a estos agentes tópicos se indican los corticoides orales, los cuales suelen inducir una rápida mejoría del control de la enfermedad, asociados a pautas cortas de antibióticos para exacerbaciones agudas con sospecha de origen bacteriano a la par de mantener el tratamiento intranasal⁷.

Los corticoides oral, si bien suelen ser muy efectivos, su uso por periodos largos de tiempo puede implicar efectos secundarios significativos por la supresión del eje suprarrenal y/o del sistema inmune, lo que conlleva un síndrome de Cushing iatrogénico, que puede incluir: osteoporosis, desequilibrio electrolítico, síndrome metabólico y arritmias cardíacas⁸.

Para los pacientes que no responden a este esquema de tratamiento se plantea cirugía endoscópica nasal funcional, seguido inmediatamente por corticoides intranasales de mantenimiento para evitar en la medida de lo posible la recidiva sobre todo a nivel sintomático (Figura3).

Habitualmente se ha mantenido como normal general que este paradigma funciona para la mayoría de los pacientes, pero ya sabemos hay un número no despreciable de pacientes que no presenta un adecuado control y tienen síntomas residuales y/o pólipos recidivantes hasta en un 40% de los pacientes⁹; sin olvidar que existen pacientes que por diversas razones no quieren o no pueden ser candidatos quirúrgicos¹⁰.

En un metaanálisis que incluye 45 estudios de pacientes con RSCcPN, la ratio general de pacientes que requirieron cirugía de revisión por recidiva luego de ser intervenidos de cirugía nasosinusal fue de 19%¹¹.

Se ha descrito que los factores de riesgo relacionados a cirugía de revisión incluyen: polipsectomía previa, enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA), rinosinusitis alérgica fúngica y asma, por lo que se piensa que estos pacientes serían buenos candidatos de terapia biológica¹².

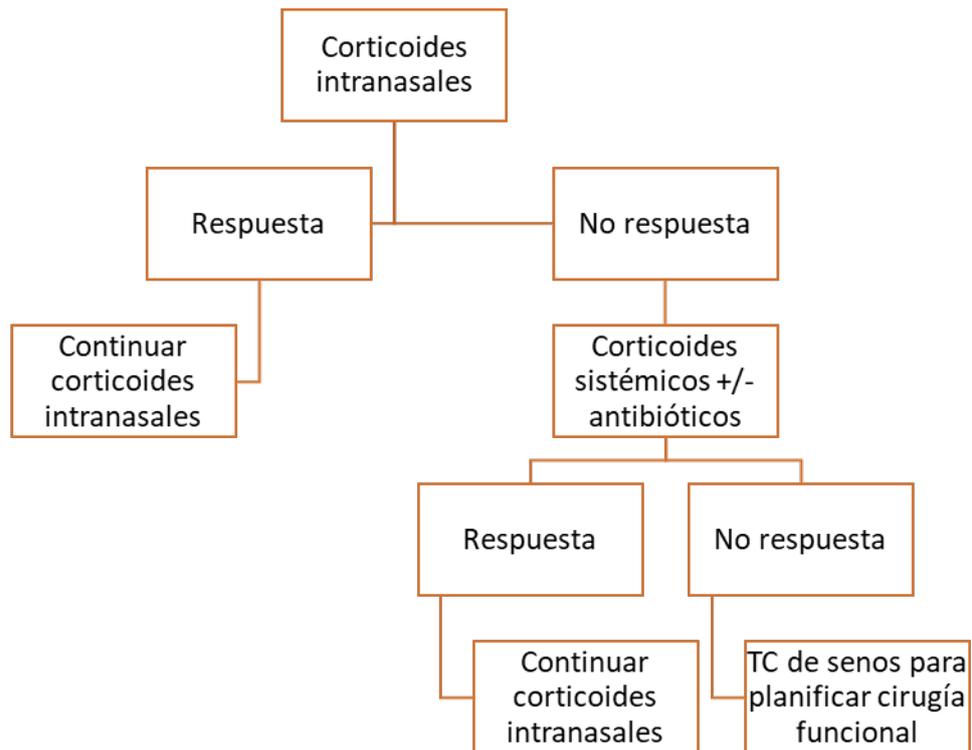


Figura3. Esquema clásico del tratamiento de la RSCcPN

Si bien se ha mencionado que la RSCcPN es mediada a través de la inflamación tipo 2, sigue siendo una enfermedad multifactorial, con mecanismos fisiopatológicos que se solapan y algunos que aún se desconocen¹.

Tanto los niveles de IgE y IL-5 se han descrito elevados en el tejido polipoideo. La inflamación eosinofílica y la liberación de toxinas producidas por un aumento de la de expresión de IL-5 y de la eotaxina juegan un papel crucial en el mecanismo que controla el desarrollo de los pólipos nasales.

Precisamente, unos de los anticuerpos monoclonales más estudiados, el omalizumab, efectúa su acción mediante la inhibición de la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad en los basófilos, eosinófilos y mastocitos y además disminuye la expresión del receptor de IgE en estas células efectoras, lo cual lo ha convertido en uno de los principales tratamientos del asma severa no controlada y de la urticaria crónica por más de dos décadas¹³.

Por otro lado, la inhibición de la IL-5 ha sido examinada en diversos estudios clínicos con uso de anticuerpos monoclonales anti-IL-5 en un esfuerzo para disminuir la activación eosinófila con la esperanza de reducir los pólipos nasales¹⁴, como en el caso del mepolizumab y el reslizumab.

Paralelamente, el anticuerpo monoclonal anti-IL-4 (dupilumab) está dirigido a la cadena alfa de la IL-4Ra, un receptor común tanto de IL-4 como de IL-13, las cuales desempeñan un papel importante en la cascada de inflamación tipo 2 y por ende en la patogénesis de la formación de pólipos nasales¹⁵(Figura4).

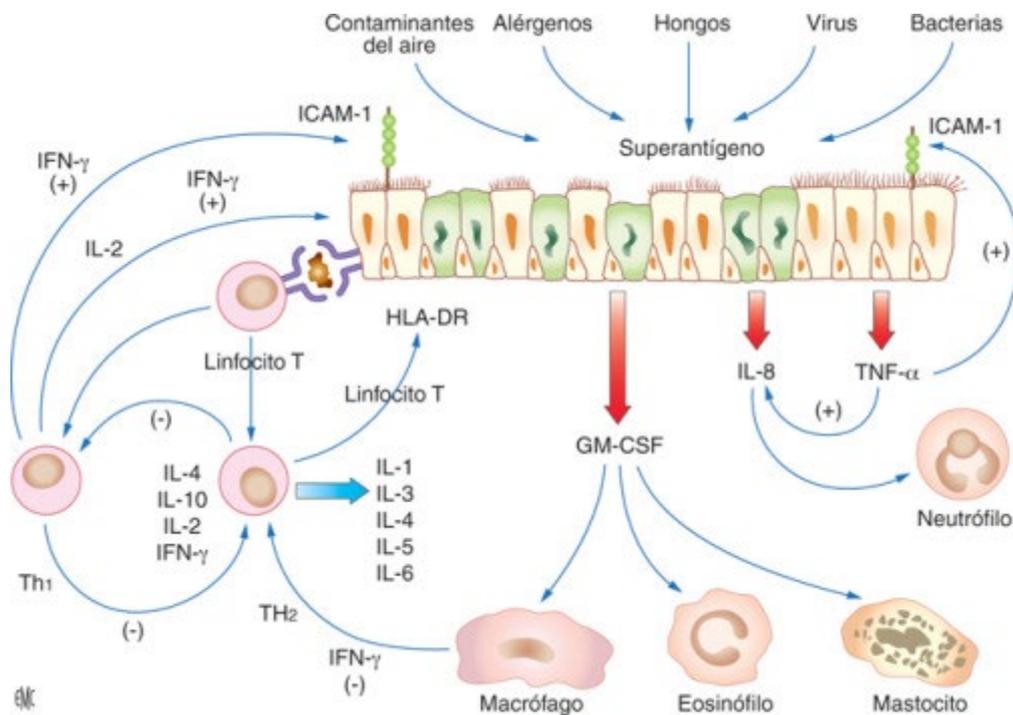


Figura4. Fisiopatología de la RSCcPN

Fuente: P. Bonfils et al¹⁶.

Precisamente estas vías inflamatorias han sido ampliamente estudiadas para obtener, a partir de este conocimiento, nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades también inflamatorias como el asma severa.

Recientemente se han iniciado y aumentado exponencialmente los estudios clínicos que evalúan la eficacia de terapias biológicas para la inflamación nasal severa⁶ como la que presentan los pacientes con RSCcPN (figura5).

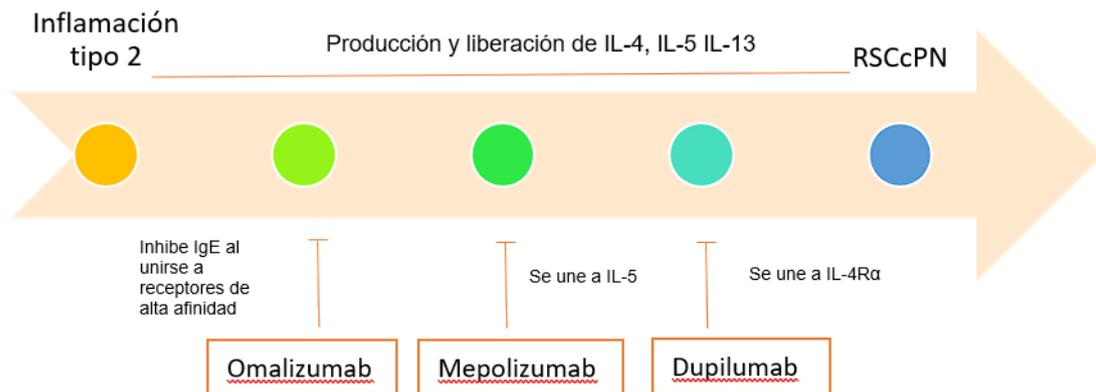


Figura5. Biológicos aprobados en España para el tratamiento de la RSCcPN actualmente

Fuente: adaptado de Xu, X et al¹³.

Los pacientes con enfermedad severa o refractaria a pesar de haber sido intervenidos quirúrgicamente, que requieren repetir ciclos de corticoides sistémicos, o sea, pacientes con RSCcPN no controlada (tabla3) o que tienen comorbilidades inflamatorias como el asma suelen ser buenos candidatos para iniciar terapias con agentes biológicos^{17,18,19}.

Es importante tener en cuenta que no hay datos que comparen la eficacia de la cirugía directamente con el uso de fármacos biológicos en cuanto a RSCcPN, en parte por la gran heterogeneidad que suele haber entre procedimientos quirúrgicos catalogados como cirugía nasosinusal.

Por lo tanto, el rol de los agentes biológicos junto a la cirugía o como una alternativa de esta debe ser investigado más a fondo.

Evaluación del control clínico actual de la RSC*

	Controlada (todos)	Parcialmente controlada (al menos 1)	No controlada (3 o más)
Obstrucción nasal	Ausente o poco molesto	Presente la mayoría de los días de la semana	Presente la mayoría de los días de la semana
Rinorrea anterior/posterior	Escasa y hialina	Mucopurulento la mayoría de los días de la semana	Mucopurulento la mayoría de los días de la semana
Dolor/presión facial	Ausente o poco molesto	Presente la mayoría de los días de la semana	Presente la mayoría de los días de la semana
Olfato	Normal o poco afectado	Afectado	Afectado
Trastorno del sueño o fatiga	Ausente	Presente	Presente
Endoscopia nasal	Mucosa normal o casi normal	Mucosa enferma	Mucosa enferma
Tratamiento de rescate en los últimos 6 meses	No necesario	Necesidad de 1 tratamiento de rescate	Síntomas persistentes a pesar de rescate

Tabla 3. Evaluación del control clínico actual en la RSCcPN

*Los síntomas se valoran preguntando al paciente sobre el mes previo con respecto a la visita.

Fuente: Fokkens WJ et al²⁰.

Varios biológicos, incluidos el dupilumab, mepolizumab y omalizumab (figura6) han sido aprobados en Europa y Estados Unidos y han demostrado ser efectivos en pacientes con RSCcPN y juntos representan una opción terapéutica importante para la práctica clínica habitual¹⁴.

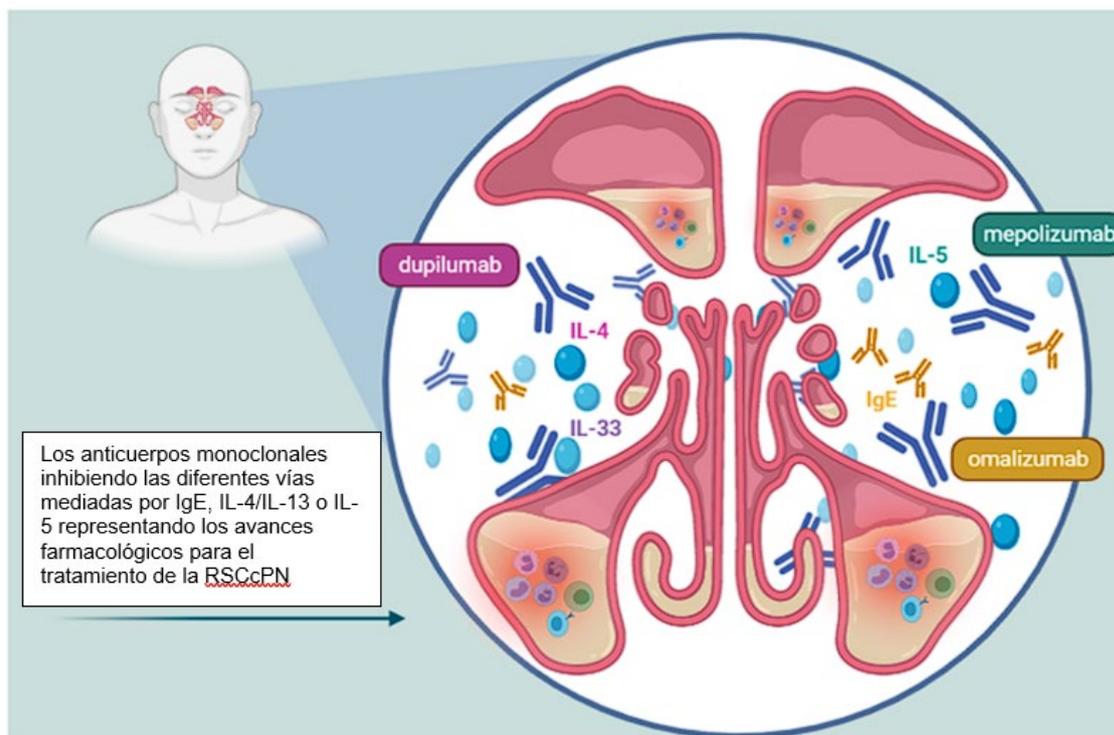


Figura6. Esquema gráfico de dianas terapéuticas del dupilumab, mepolizumab y omalizumab en la RSC.

Fuente: Adaptado de Cox L²¹.

La IgE, IL-4 y IL-5 representan las dianas terapéuticas de los agentes biológicos catalogados como efectivos en el tratamiento de la RSCcPN. Sin embargo, existen a la fecha otras dianas posibles que están en fase de estudio como la IL-33, IL-17 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP)²².

Por lo tanto, es de gran valor científico y práctico tener toda la información posible sobre cuáles son los posibles efectos adversos, sobre todo los graves, y qué tan frecuentemente aparecen, ya que estos fármacos cada vez tienen mayor preponderancia en el tratamiento de la RSCcPN refractaria o recidivante, he allí el objetivo de esta revisión.

Si bien algunos de los agentes biológicos a estudiar llevan más de dos décadas en el mercado, como el omalizumab, su indicación ha estado enfocada en pacientes con asma severa no controlada, que de base puede ser una población similar (su alta asociación a RSCcPN), mas no homogénea.

Lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la seguridad de los fármacos biológicos aprobados en España para la indicación de RSCcPN (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) hoy en día?

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología fue realizada siguiendo las guías PRISMA. La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando los términos: “omalizumab”, “mepolizumab”, “dupilumab” y “seguridad” de manera que estuviesen los cuatro términos incluidos en la base de datos de Pubmed, filtrando los resultados por:

- Idioma: español e inglés
- Tipo de estudio: ensayo clínico, metaanálisis, ensayo clínico controlado aleatorizado, revisión, revisión sistemática.
- Línea temporal: 2018-2022 (ambos inclusive)

Resultando 35 publicaciones de dicha búsqueda, a estos se les valoró según los criterios de inclusión y exclusión dispuestos previamente (tabla 4 y figura7).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Publicación entre 2018-2022	Paciente <18 años
Ensayo clínico, metaanálisis, ensayo clínico controlado aleatorizado, revisión, revisión sistemática.	Indicación del fármaco biológico: asma, urticaria crónica, otros.
Indicación del fármaco biológico: RSCcPN	No texto completo disponible
Paciente ≥ 18 años	
Con o sin comorbilidades	

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión

Para seleccionar los estudios de la búsqueda se realizó el cribado mediante la lectura del título y el resumen/abstract de los mismos.

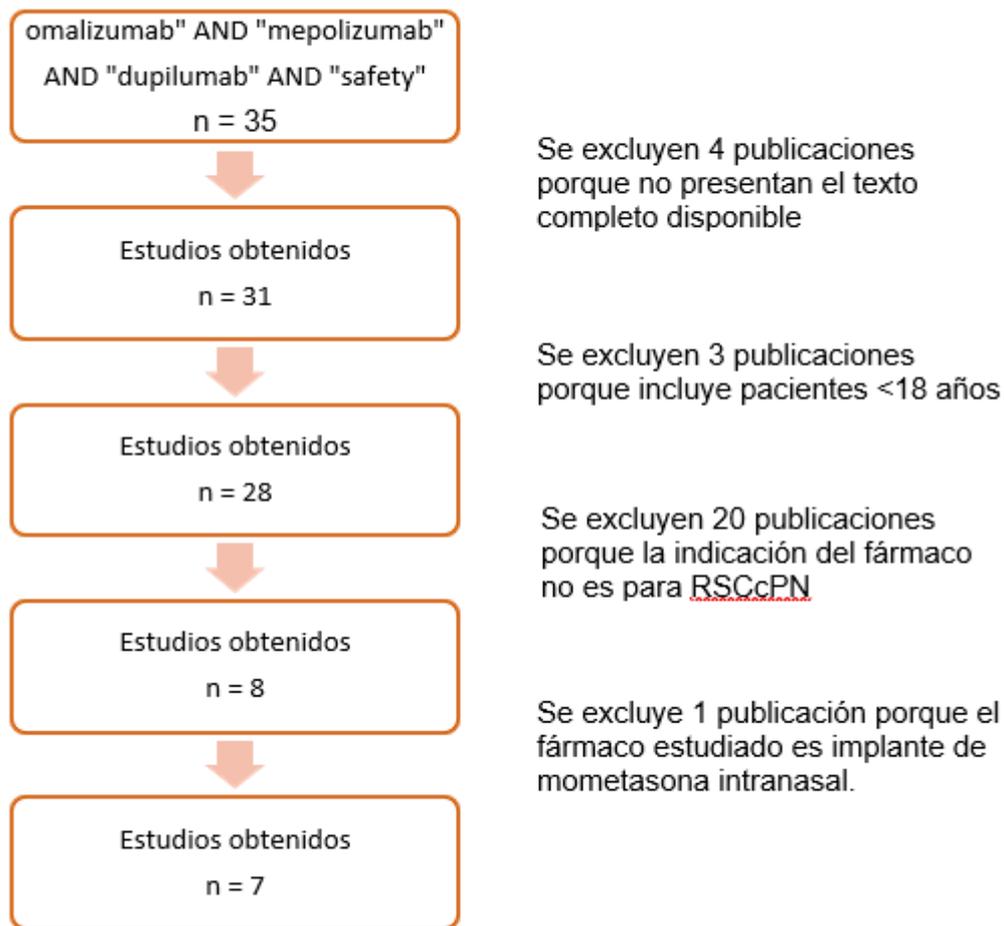


Figura 7. Selección de estudios

De los 7 estudios obtenidos todos son revisiones sistemáticas o metaanálisis por lo tanto no presentan el riesgo de sesgo de los estudios individuales.

RESULTADOS

Al analizar los 7 estudios obtenidos luego del cribaje, se excluye el estudio de Desai et al²³, porque a pesar de mencionar enfermedades inflamatorias tipo 2 de la vía aérea, se enfoca en la indicación de asma severa.

Por otra parte, también se excluye la publicación de T. Saco et al²⁴ y la de Ruggiero et al²² ya que la primera no menciona los efectos adversos y la segunda, aunque menciona los que ocurren con respecto al mepolizumab y el

dupilumab (cefalea, nasofaringitis, eritema de la zona de punción), pero no los cuantifica, además no menciona los relacionados al omalizumab.

Se excluye también el estudio de Cox²¹ ya que sólo menciona los efectos adversos del dupilumab: “no se halla efectos adversos significativos en el uso de dupilumab en los ensayos clínicos para asma y RSCcPN”.

Por último, se excluye el estudio de Jackson y Bahna²⁵ ya que detalla los efectos adversos encontrados en las indicaciones de asma y urticaria crónica de los tres fármacos, pero en la indicación de RSCcPN solo menciona los relacionados a dupilumab: el reporte de cualquier efecto adverso fue relativamente elevado en el grupo que recibía dupilumab (65-83%) como el que recibía placebo (71-91%). Inicialmente cuando se analizó por 24 semanas, los pacientes que recibieron dupilumab reportaron reacción en el sitio de la inyección en un 9.1% (vs 5.6% en el grupo placebo) y epistaxis en un 7.7% (vs 3% en el grupo placebo). Un 13.3% de los pacientes con dupilumab presentaron nasofaringitis vs 15.2% con placebo²⁵.

Posteriormente en el estudio de 52 semanas, en comparación a placebo, dupilumab se asoció a bronquitis en un 6% (vs 5%), tos en un 6% (vs 5%) y reacción cutánea en el sitio de inyección en un 3% (vs 2%)²⁵.

Por lo tanto, se analiza las características de 2 publicaciones que se describen en la tabla 5:

Estudios comparativos de efectos adversos relacionados al uso de omalizumab, mepolizumab y dupilumab en la RSCcPN					
Primer autor/año	Número de sujetos aleatorizados	Dosis	Duración de tratamiento	Principal objetivo	Objetivos secundarios
Oykhman et al / 2021 ²⁶	2554*	-dupilumab: dosis de carga de 600mg y luego 300mg SC* c/2semanas -omalizumab: entre 75-600mg SC (depende del peso del paciente) c/2 4semanas -mepolizumab: 750mg IV o 100mg SC c/4semanas	24-52 semanas	-Eficacia (calidad de vida) -Seguridad (algún efecto adverso)	-olfato -Síntomas de sinusitis -Rescate con corticoides orales -Cambios en endoscopia -Cambios en TC -Cirugía de rescate
Agache et al / 2021	1236	-dupilumab: dosis de carga de 600mg y luego 300mg SC* c/2semanas -omalizumab: entre 75-600mg SC (depende del peso del paciente) c/2 4semanas -mepolizumab: 750mg IV*** o 100mg SC c/4semanas	24-52 semanas	-Recurrencia de poliposis -Rescate con corticoides -Cirugía de rescate -Seguridad (efectos adversos)	-Calidad de vida -Corticoides intranasales -Olfato -Cambios en TC

Tabla 5. Estudios comparativos de efectos adversos relacionados al uso de omalizumab, mepolizumab y dupilumab en la RSCcPN

*Incluye pacientes en tratamiento con dupilumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, AK001, etokimab y desensibilización a la aspirina.

SC: subcutáneo. *IV: intravenoso.

Posteriormente, se muestra un breve resumen sobre cada una de estas publicaciones donde se explican los resultados obtenidos con respecto a la seguridad de los fármacos estudiados:

- Oykhman et al²⁶: reportan los hallazgos de 23 ensayos clínicos aleatorizados (n=2554) en los cuales se informa los efectos adversos con el uso de dupilumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, AK001, etokimab y desensibilización a la aspirina indicados en pacientes con RSCcPN. Nos enfocaremos en los efectos adversos hallados en los 3 primeros fármacos:
 - Dupilumab presenta poca o ninguna diferencia significativa en cuanto a efectos adversos con respecto a placebo (riesgo relativo [RR] 0.13% [95% IC [intervalo de confianza] -8.12 a 9.88]).
 - Omalizumab tampoco conlleva diferencias significativas en cuanto a efectos adversos con respecto a placebo (RR -2.60% [95% IC -15.58 a 13.28]).
 - Mepolizumab presenta unos resultados muy similares a dupilumab y omalizumab, sin evidenciar diferencias significativas con respecto al placebo (RR -3.07% [95% IC -13.44 a 9.07]).

Por lo tanto, si comparamos dichos anticuerpos monoclonales, se evidenció poca o ninguna diferencia significativa entre ellos en cuanto a aparición de efectos adversos²⁶, sin embargo, según los autores, estos resultados presentan una certeza moderada a tener en cuenta.

- Agache et al: los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron reportados en 2 ensayos clínicos de dupilumab¹⁹, 2 ensayos clínicos de omalizumab²⁷ y un ensayo clínico de mepolizumab²⁸.
 - Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron menos efectos adversos en comparación a placebo (RR 0.95; 95% CI 0.89–1.02) y menos efectos adversos graves (RR 0.61; 95% IC 0.31–1.17).

- Para el omalizumab se evidenció un aumento de efectos adversos (RR 1.73; 95% IC 0.60–5.03)
- En general, para el mepolizumab, los efectos adversos también aumentaron con respecto al placebo (RR 1.64; 95% IC 0.41–6.50).

Manualmente se agrega una revisión de Cochrane en el 2021, la cual se enfoca en el tratamiento clínico de los pacientes con RSC evaluaba estudios para comparar la eficacia y la seguridad de dupilumab, mepolizumab y omalizumab. Las principales variables eran: calidad de vida, severidad de la enfermedad y efectos adversos graves⁷.

El dupilumab utilizado entre 16 y 52 semanas puede representar una reducción en los efectos adversos graves en comparación al placebo (5.9% vs 12.5% (DR) 0.47, 95% IC 0.29 a 0.76; 3 estudios, 782 participantes; certeza baja).

Por otro lado, concluyeron que es muy incierta la diferencia de efectos adversos graves entre mepolizumab y placebo entre 25 y 40 semanas (1.4% vs 0%; DR 1.57, 95% IC 0.07 a 35.46; 2 estudios; 135 participantes, certeza muy baja).

Por último, concluyeron que es también muy incierta la diferencia que existe entre omalizumab y placebo, en cuanto a efectos adversos graves en un seguimiento entre 20 y 26 semanas (0.8% vs 2.5%, DR 0.32, 95% IC 0.05 a 2.00; 5 estudios; 329 participantes; certeza muy baja)⁷.

DISCUSIÓN

Los agentes biológicos actualmente aprobados en pacientes con RSCcPN (dupilumab, omalizumab y mepolizumab) llevan muchos años siendo utilizados para tratar enfermedades inflamatorias como el asma y la urticaria crónica y en general se consideran como fármacos seguros, ya que los efectos adversos que presentan más comúnmente son altamente tolerados.

Toda la literatura disponible sobre la seguridad de estos fármacos se orienta mayoritariamente en la indicación para asma por lo que es importante toda la

información que se pueda recopilar de estos biológicos recientemente aprobados para la indicación de RSCcPN.

En la tabla 6 se describen los efectos adversos descritos en la literatura para omalizumab, mepolizumab y dupilumab.

Efectos adversos según fármaco en la indicación para RSCcPN (3,4)		
Omalizumab	Mepolizumab²⁹	Dupilumab
Nasofaringitis (resfriado común)	Cefalea	Conjuntivitis
Fatiga	Nasofaringitis	Eosinofilia
	Odinofagia	Nasofaringitis
	Dolor abdominal	Reacción cutánea en el sitio de inyección
	Diverticulitis*	Cefalea

Tabla 6. Efectos adversos según fármaco en la indicación para RSCcPN ^{3,4}.

*El único efecto adverso grave reportado es diverticulitis, sin embargo, debido a la enfermedad preexistente en este paciente (diverticulosis) los investigadores lo han catalogado como no relacionado al fármaco biológico.

Del metaanálisis realizado por Chong et al⁷ (Cochrane) ya podemos evidenciar las diferencias que hay entre las poblaciones estudiadas, sobre todo en el tiempo de tratamiento/seguimiento del paciente, algo muy similar a lo que ocurre en esta revisión.

Por ejemplo, en la publicación de Oykman et al, juntando todas estudios incluidos presenta una n= 3461 sin embargo solo se estudia la variable efectos adversos en 2554 pacientes, en el resto de estudio no se toma en cuenta el hecho de que existan o no estos efectos (907 pacientes), además también varían notablemente los tiempos de duración/seguimiento del tratamiento.

Además, tanto en el estudio de Oykman et al y de Ogache et al, si bien se encuentra poca o ninguna diferencia significativa en comparación con placebo para la variable efectos adversos/efectos adversos graves, estos resultados tiene baja o muy baja certeza^{1,26}.

Por lo tanto, queda mucho por investigar y analizar en cuanto a los posibles efectos adversos que puedan presentar los pacientes con RSCcPN en tratamiento con estos biológicos.

LIMITACIONES

Esta revisión también tiene sus limitaciones. Solo se ha incluido estudios publicados en inglés y en español obtenidos de la base de datos (PubMed), si bien es cierto que se ha analizado manualmente la revisión de Cochrane⁷ lo cual disminuye en parte la posibilidad de estudios faltantes.

Como se ha mencionado previamente los eventos adversos analizados carecen de alta certeza de la evidencia en los resultados publicados.

CONCLUSIONES

Esta revisión incluye estudios sobre ensayos clínicos que tienen importantes implicaciones económicas y un gran compromiso por parte del paciente, tanto con respecto al tiempo de tratamiento como a la posibilidad de recibir placebo, mientras se tiene una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida; lo cual tiene una gran repercusión en poder implementar estudios con muchos más pacientes.

Es por esto por lo que suelen estar destinados a los pacientes “difíciles de tratar” /que no responden al algoritmo de tratamiento clásico y suelen ser poblaciones pequeñas que pueden arrojar resultados con baja o muy baja certeza de evidencia científica.

Teniendo esto en cuenta, se concluye que ningún estudio de la revisión reportó efectos adversos severos directamente relacionados al uso del fármaco biológico, si bien se describen efectos adversos leves (cefalea, nasofaringitis, reacción cutánea en el sitio de inyección, entre otros), no existen diferencias significativas entre los pacientes que recibieron el fármaco (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) según Oykhman et al.

Sin embargo, según Agache et al, el grupo de pacientes que recibió omalizumab y el grupo de pacientes que recibieron mepolizumab sí presentaron un aumento de los efectos adversos con respecto al placebo. Las limitaciones más importantes de los principales ensayos clínicos son las muestras de pacientes pequeñas y el tiempo de seguimiento corto de los mismos. Por esto los estudios de vida real irán demostrando la variación de la

seguridad con respecto a los estudios iniciales y si existen secuelas a largo plazo.

No cabe duda de que la introducción de los fármacos biológicos en el tratamiento de la RSCcPN ha contribuido a la medicina de precisión o individualizada. Sin embargo, se requiere más comprensión sobre el metabolismo del fármaco, influencia genética, la presencia de comorbilidades y la interacción con otras drogas, en concreto con otros fármacos biológicos²⁷.

Además, como ninguno de estos fármacos ha demostrado cambiar o curar la enfermedad, necesitamos encontrar la mejor pauta terapéutica en cuanto a dosis, duración del tratamiento, efectos de retirar los corticoides intranasales, y cuándo y cómo reiniciar o cambiar agentes biológicos²⁶.

De momento persiste como una pregunta sin resolver si hay realmente un biomarcador predictivo de qué terapia será la más efectiva para el paciente y por cuánto tiempo se debe administrar al paciente⁴, por lo que revisiones como ésta serán de gran utilidad a medida que aumente el tiempo de uso de estos fármacos en los pacientes con RSCcPN.

Se concluye que, si bien la información que se puede recopilar en concreto sobre los efectos adversos de los fármacos biológicos utilizados para el tratamiento de pacientes con RSCcPN es escasa o con baja certeza de los resultados, hay que reconocer que estos fármacos en concreto (omalizumab, mepolizumb y dupilumab) han sido utilizados por años para otras enfermedades como asma severa sin presentar alertas de seguridad importantes¹³.

Es muy probable que dichos pacientes se solapan en muchas ocasiones, ya que el asma y la RSCcPN ocurren en un mismo paciente frecuentemente, lo cual da una certeza seguridad extra a la hora de valorar el perfil de seguridad del fármaco para utilizarlo en pacientes con RSCcPN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(8):2337-2353. doi:10.1111/all.14809.
2. Bajpai S, Marino MJ, Rank MA, Donaldson AM, O'Brien EK, Lal D. Benefits of biologic therapy administered for asthma on co-existent chronic rhinosinusitis: A real-world study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(8):1152-1161. doi:10.1002/alr.22774.
3. Meier EC, Schmid-Grendelmeier P, Steiner UC, Soyka MB. Real-Life Experience of Monoclonal Antibody Treatments in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):736-743. doi:10.1159/000514262.
4. Iqbal IZ, Kao SST, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):165-174. doi:10.1002/alr.22473.
5. Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal 2023.
6. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Feb 14;20(2):6. doi:10.1007/s11882-020-0898-7. PMID: 32067114; PMCID: PMC7883751.

7. Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(3). doi:10.1002/14651858.CD013513.pub3.
8. Saag K, Furst ME (2017) Major side effects of systemic glucocorticoids. In: Matteson E (ed) *UpToDate.*
9. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(2):141-149. doi:10.1007/s12016-019-08734-z.
10. Naclerio R, Baroody F, Bachert C, et al. Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1532-1549.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.02.023.
11. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):199–207.
12. Gayatri B. Patel, MD1, Anju T. Peters, MD M. The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Ear Nose Throat J.* 2021;176(1):139-148. doi:10.1177/0145561320964653.
13. Xu X, Reitsma S, Wang Y FW. Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2022;4(1):88-100.
14. Borish L, Cohen NA, Chupp G, et al. Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2022;129(2):160-168. doi:10.1016/j.anai.2022.04.004.
15. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. Biologic Agents for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(2):203-211. doi:10.1177/1945892418814768.
16. P. Bonfils, P. Halimi, A.-L. Gaultier, Q. Lisan, Poliposis nasosinusal. *Rinosinusitis crónica con pólipos, EMC - Otorrinolaringología, Volume 46, Issue 3, 2017, Pages 1-22, ISSN 1632-3475, https://doi.org/10.1016/S1632-3475(17)85515-6.*

17. Bachert C, Mannent L, Naclerio R, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-479.
18. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29–36.
19. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111. doi:10.4193/RHIN20.601
21. Cox L. Biologics and Allergy Immunotherapy in the Treatment of Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):687-700. doi:10.1016/j.iac.2020.06.008.
22. Ruggiero R, Motta G, Massaro G, et al. Pharmacological, Technological, and Digital Innovative Aspects in Rhinology. *Front Allergy*. 2021;2(December):1-13. doi:10.3389/falgy.2021.732909.
23. Desai M, Oppenheimer J, Lang DM. Immunomodulators and Biologics: Beyond Stepped-Care Therapy. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):179-192. doi:10.1016/j.ccm.2018.10.011.
24. Saco T, Ugalde IC, Cardet JC, Casale TB. Strategies for choosing a biologic for your patient with allergy or asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021;127(6):627-637. doi:10.1016/j.anai.2021.09.009.
25. Jackson K, Bahna SL. *Hypersensitivity and Adverse Reactions to Biologics for Asthma and Allergic Diseases*. Vol 16. Taylor & Francis; 2020. doi:10.1080/1744666X.2020.1724089.
26. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal

- polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-1295. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.009.
27. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595-605.
28. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-1031.e14.
29. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos M del C, et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines.* 2023;11(2):1-15. doi:10.3390/biomedicines11020485.