

“Papel de los medicamentos biológicos en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales.”

Alfonso del Cuviillo Bernal.

Médico especialista en Otorrinolaringología. Unidad de Rinología y Asma. UGC ORL. Hospital Universitario de Jerez.

1. Introducción

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales bilaterales (RSCcPN) es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas y los senos paranasales, muy heterogéneo y prevalente, que afecta hasta a un 4% de la población general (1) y hasta a un 25-30% de todos los pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) (2).

La enfermedad se define como un síndrome caracterizado por dos o más de los síntomas congestión/obstrucción nasal, dolor facial o cefalea frontal, rinorrea anterior o posterior y trastorno del olfato, que se prolongan más de 12 semanas sin resolución, en el que la tomografía computarizada de los senos o/y la endoscopia nasal muestran signos característicos (ocupación de las fosas nasales por tejido polipoideo, rinorrea, ocupación de meatos, ocupación de las cavidades sinusales) (3). El fenotipo específico de la RSCcPN se caracteriza por la presencia de neoformaciones polipoideas bilaterales benignas que nacen del área donde asienta el neuroepitelio olfatorio (meatos superior y medio) progresando en algunos casos más graves hasta ocupar la totalidad de las fosas nasales, en muchas ocasiones asociadas a un asma grave de difícil control, y en otros casos sin embargo se mantienen estables incluso sin tratamiento, siendo desconocidos los factores que determinan la evolución hacia las formas más graves (4).

La RSCcPN supone un importante carga socioeconómica debido a sus elevados costes sanitarios y laborales, agravada por la alta tasa de recurrencia a pesar de múltiples tratamientos y procedimientos quirúrgicos (5).

2. Mecanismos de inflamación en la RSCcPN

La etiología y patogénesis de la RSCcPN es aún controvertida. Los estudios más recientes proponen una etiología multifactorial en la que defectos de la barrera mucoepitelial,

sobre la que actúan desencadenantes ambientales y una disbiosis de la microbiota, junto con alteraciones de la inmunidad innata y entrenada, una polarización inmune anormal, basada en la producción de citoquinas derivadas de células T y finalmente un remodelado de la mucosa, parecen estar mediados por estímulos derivados del epitelio respiratorio (6). Estos factores podrían determinar diferentes patrones de inflamación dependiendo de variaciones étnicas relacionadas con la región, incluso cambiantes en el curso del tiempo, desde patrones eosinofílicos en las regiones occidentales a patrones mixtos eosinofílicos / neutrofílicos en regiones orientales (7).

En las últimas décadas el conocimiento de los mecanismos moleculares de la inflamación en las enfermedades crónicas de la vía respiratoria ha crecido exponencialmente, distinguiéndose entre fenotipos Th1, Th2 y Th17. En la actualidad se clasifican en función del patrón de citoquinas predominante en inflamación tipo 2 o no tipo 2, debido a que en los países occidentales (Europa y EE.UU de norteamérica), el patrón más frecuente con mucha diferencia en la RSCcPN es el tipo 2 (7).

La respuesta inflamatoria tipo 2 se caracteriza por una presencia abundante de eosinófilos, mastocitos, basófilos, células Th2 y citoquinas tipo 2: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, e IL-33. El mecanismo que desencadena la respuesta inflamatoria tipo 2 en la RSCcPN es aún desconocido, pero es posible que se deba a una interacción anormal/patológica entre el epitelio respiratorio y su entorno/microambiente (microbios, alérgenos, antígenos u otros factores medioambientales) basado en una función de barrera mucociliar alterada (defectos en las uniones estrechas, inducidas genéticamente o por el microambiente) (8). Esta interacción patológica determina un daño en el epitelio que desencadena un aumento de la producción de citoquinas epiteliales proinflamatorias como son la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), la IL-25 y o la IL-33, que pueden iniciar y amplificar una respuesta inmune anormal tipo 2 (9). La TSLP se une a su receptor en las células dendríticas activando la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia Th2, a través del ligando OX40 (10). Además, la TSLP activa a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), que son fundamentales en la inflamación tipo 2 ya que tienen una función similar a las células Th2 pero sin el lento procesado y presentación dependiente de antígeno de las células dendríticas (10).

Las ILC2 son centrales en el proceso inflamatorio tipo 2 de la RSCcPN, a través de la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-5 media la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos en la médula ósea, y en el sitio de la inflamación su quimiotaxis y supervivencia (11). La IL-4 y la IL-13 contribuyen al remodelado tisular y a la fibrosis, a la hiperplasia de las células caliciformes y la hiperproducción de moco y al incremento de la producción de Ig E tisular a través del cambio de clase (12).

Los niveles de inmunoglobulinas están incrementados en los pacientes con RSCcPN con inflamación tipo 2, tanto a nivel tisular como sérico, especialmente los de Ig E policlonal (y sobre todo la Ig E específica frente a la enterotoxina del estafilococo SE-Ig E) y los autoanticuerpos, de forma independiente al estatus atópico o la presencia de sensibilización alérgica (13).

3. Papel de los medicamentos biológicos en el tratamiento de la RSCcPN

La RSCcPN es una enfermedad que provoca una afectación importante a un porcentaje elevado de pacientes. Más de un tercio de los pacientes permanece muy sintomático incluso en un régimen de máximo tratamiento con corticoides intranasales, antibióticos y varios ciclos de corticoides sistémicos al año, e incluso de varias intervenciones quirúrgicas (14), llegando hasta el 40% los pacientes cuyos pólipos recurren antes de los dos años tras una intervención quirúrgica adecuada (15).

Las opciones de tratamiento actuales parecen no ser suficientes para muchos pacientes, por lo que se están ensayando nuevas opciones de tratamiento específico con anticuerpos monoclonales que actúan sobre vías específicas de la inflamación de algunos fenotipos de RSCcPN. Estos medicamentos ya se han ensayado previamente con éxito para mejorar el control del asma, y su uso en RSCcPN se justifica dado que ambas enfermedades comparten aspectos de su patogenia y coexisten en un número elevado de pacientes (16).

En los últimos años se han publicado numerosas revisiones que analizan, en pacientes con RSCcPN, el efecto de los anticuerpos monoclonales (medicamentos biológicos) sobre los síntomas, tamaño de los pólipos y calidad de vida, y síntomas bronquiales y función pulmonar en los pacientes con asma coexistente, sin embargo, aún se han realizado pocos ensayos clínicos, por lo que el grado de respaldo científico para su indicación es todavía escaso. Hasta la fecha de redacción de este manuscrito sólo el anticuerpo monoclonal contra el receptor alfa de la IL 4 (Dupilumab) ha conseguido la indicación para el tratamiento de los pacientes con RSCcPN, aunque se espera que en breve el anticuerpo monoclonal contra la Ig E Omalizumab consiga también esta indicación, dado que los resultados de los ensayos clínicos pivotaes han sido favorables. De la misma manera, en los próximos años es posible que Mepolizumab (anti IL 5) y Benralizumab (anti receptor de la IL 5) también soliciten la ampliación de indicación ya que están finalizando los ensayos pivotaes fase III.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano Ig G4 contra el receptor α de la IL-4 que inhibe la señal de las IL 4 e IL 13 al bloquear la unión de estas IL a sus receptores (tipo I y tipo II respectivamente). Dupilumab ha demostrado suprimir los niveles de biomarcadores de inflamación tipo 2: TARC, eotaxina 3, Ig E sérica y FeNO. En los ensayos clínicos pivotaes que han permitido su autorización por las principales agencias del medicamento, dupilumab ha demostrado reducir significativamente en 1,80 puntos más que el placebo el tamaño de los pólipos (en una escala de 0 a 8) en 24 semanas, y en 2,40 puntos más que el placebo en 52 semanas. De la misma manera redujo significativamente en 0,87 puntos más que el placebo la puntuación de congestión/obstrucción nasal (en una escala de 0 a 3) y en 0,98 más que el placebo en 52 semanas. También se obtuvieron mejoras significativas frente a placebo en todas las variables de resultado estudiadas como la puntuación de Lund-Mackay de la tomografía computarizada, la puntuación total de síntomas nasales, el test del olfato Upsit, la puntuación de pérdida del olfato o el cuestionario

de calidad de vida SNOT-22, tanto a 24 como a 52 semanas (17). En el ensayo clínico de fase 2 previamente publicado se demostró que la eficacia de Dupilumab era máxima en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (18).

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la Ig E circulante (libre) que reduce la Ig E disponible para unirse a los receptores celulares en las células efectoras (mastocitos y basófilos) evitando la liberación de sus mediadores pro inflamatorios, así como también ha demostrado reducir el número de receptores de alta afinidad para la Ig E en estas células. Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma grave alérgica no controlada y aunque aún no tiene la ampliación de su indicación para el tratamiento de la RSCcPN, ha presentado recientemente los resultados de los ensayos clínicos pivotaes con los que pretende conseguir esta indicación. Omalizumab ha demostrado reducir significativamente en estos ensayos pivotaes la puntuación del tamaño de los pólipos 0,59 puntos (de 0 a 8) más que el placebo, y con respecto a la puntuación de la congestión/obstrucción nasal, 0,50 puntos (de 0 a 3) más que el placebo, en pacientes con RSCcPN en los que se comprobó Ig E elevada. También demostró una reducción significativa frente a placebo en el resto de variables secundarias como la puntuación total de síntomas nasales, el cuestionario de calidad de vida SNOT-22, la puntuación de pérdida de olfato o la puntuación en el test Upsit para valorar el olfato, así como la puntuación en el cuestionario de calidad de vida del asma AQLQ (19). En un metanálisis publicado previamente en el que se incluyeron 3 estudios aleatorizados y controlados para valorar el efecto de omalizumab en el tratamiento de la RSCcPN se concluyó que el efecto de omalizumab frente a placebo para reducir el tamaño de los pólipos no llegaba a ser significativo, excepto que se seleccionaran a los pacientes en los que coexistía la RSCcPN y el asma (20).

Mepolizumab y Reslizumab son anticuerpos monoclonales humanizados tipo IgG que neutralizan la IL 5 circulante y libre, evitando que se una a su receptor. Han demostrado efecto reduciendo la eosinofilia en sangre periférica y en el esputo, mediante un mecanismo que interrumpe su maduración, activación y supervivencia. Un metanálisis reciente revisó los estudios prueba de concepto (con pocos pacientes) que han evaluado su efecto como tratamiento de la RSCcPN, concluyendo que ambos medicamentos biológicos reducen un global de 0,66 puntos más que el placebo el tamaño de los pólipos de forma significativa. Además mepolizumab demostró una mejoría significativa en otras variables como la puntuación total de los síntomas y en la puntuación de la tomografía computarizada, lo que no consiguió Reslizumab (20). Tanto Reslizumab como Mepolizumab tienen indicación en la actualidad para el tratamiento del Asma Eosinofílica no controlada. El estudio pivotal con Mepolizumab con el objeto de solicitar la ampliación de la indicación para el tratamiento de la RSCcPN, acaba de terminarse en Diciembre de 2019, aunque aún no se han publicado ni comunicado los resultados (21).

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al residuo aminoácido isoleucina 61 incluido en el dominio 1 del receptor de la IL- 5 impidiendo su acción. Determina una depleción casi total de los eosinófilos circulantes mediante bloqueo de quimiotaxis, supervivencia y a través de un efecto citotóxico mediado por anticuerpos citotóxicos para las células NK. También tiene efecto disminuyendo los basófilos circulantes. Aprobado en EEUU y Europa como tratamiento del asma grave eo-

sinofílica no controlada y en EEUU para la esofagitis eosinofílica. No hay en la actualidad ningún resultado publicado del efecto de Benralizumab para el tratamiento de los pacientes con RSCcPN, pero se está realizando (con fecha prevista de finalización en agosto de 2020) el ensayo clínico pivotal que pretende servir para conseguir la ampliación de la indicación para este medicamento biológico poder ser utilizado en pacientes con RSCcPN (22).

Los medicamentos biológicos como tratamiento de la RSCcPN han demostrado tener un adecuado perfil de seguridad, presentando eventos adversos leves aunque sus efectos adversos en tratamientos a largo plazo deben ser cuidadosamente investigados (23).

4. Consideraciones en el manejo de la RSCcPN en el panorama actual de la medicina de precisión y ante la llegada de los medicamentos biológicos

La presencia de pólipos en un paciente con diagnóstico clínico de rinosinusitis crónica no es un rasgo fenotípico suficiente para predecir el endotipo subyacente, habiéndose comprobado patrones de citoquinas muy diferentes en función de aspectos como la localización geográfica o incluso el momento de la evolución de la enfermedad (7). El manejo de la rinosinusitis crónica basado en los endotipos subyacentes puede tener importancia no sólo para la decisión del tratamiento médico sino incluso también para el tipo de cirugía a plantear (24). Una revisión reciente, liderada por uno de los grupos más activos en el campo de la investigación con biológicos en RSCcPN, recomienda diferenciar a estos pacientes en función de su endotipo en no tipo 2, tipo 2 con inflamación moderada y tipo 2 con inflamación intensa, para lo cual proponen determinar la eosinofilia en sangre (más de 300/microlitro), los niveles séricos de Ig E total (más de 150 Ku/L), la presencia de SE-IgE en suero, los niveles elevados de periostina en suero, la presencia de biomarcadores de inflamación tipo 2 de vía aérea inferior, la coexistencia con asma de inicio tardío y/o la recurrencia de los pólipos a pesar de cirugía adecuada. Esta diferenciación permite orientar a los pacientes con inflamación tipo 2 intensa hacia un tratamiento con corticoides tópicos intranasales a altas dosis, cirugía radical endoscópica extirpando toda la mucosa y estructuras enfermas y finalmente el planteamiento del tratamiento con medicamentos biológicos en caso de fracaso de las opciones iniciales (24).

Aún así, quedan muchos aspectos por dilucidar en cuanto al manejo de la RSCcPN, dado que los estudios de investigación en esta enfermedad son aún escasos y sobre todo serán necesarios estudios que consideren la comorbilidad asma + RSCcPN como un aspecto relevante a la hora de plantear un enfoque global del manejo, teniendo en cuenta el concepto de medicina de precisión y de una vía respiratoria unificada. En este sentido, aspectos como en qué momento realizar la intervención quirúrgica para los pacientes con RSCcPN grave y no controlada, son muy relevantes, teniendo en cuenta el alto índice de recurrencias de la enfermedad, independientemente de una cirugía adecuada y la posibilidad de evitar la indicación quirúrgica, y sus riesgos. con los nuevos medicamentos biológicos (25). También es relevante la eficacia de los medicamentos biológicos para controlar de forma eficaz la enfermedad de toda la vía respiratoria (26).

Uno de los determinantes más importantes a la hora de decidir el tratamiento con biológicos para la RSCcPN es el problema de los costes económico. Son necesarios estudios de coste-efectividad en esta patología, ya que se ha demostrado que la cirugía endoscópica de los senos es coste-efectiva frente al tratamiento médico convencional pero que deja de serlo cuando la tasa de recurrencia es superior al 24%, lo que ocurre en pacientes con fenotipo inflamatorio T2, sobre todo en la enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs. Estos estudios de costes podrían aclarar también posibles estrategias de manejo con más de una opción terapéutica: combinar cirugía de los senos con medicamentos biológicos o incluso desensibilización a AINEs (27).

5. Conclusión

Los medicamentos biológicos suponen un nuevo y esperanzador horizonte en el tratamiento de los pacientes con RSCcPN mas graves y difíciles de controlar, cuya enfermedad coexiste en muchos casos con un asma grave y también de difícil control , suponiendo un impacto grave en la salud y la calidad de vida de estos pacientes, además de en la sociedad, dado el alto coste socioeconómico de este problema de salud.

Bibliografía

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216–23.
2. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Aug;4(4):565–72.
3. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 1:1–58.
4. Oscarsson M, Johansson L, Bende M. What Happens With Untreated Nasal Polyps Over Time? A 13-Year Prospective Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016 Sep;125(9):710–5.
5. Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May 16;5(6):1512–6.
6. Heffler E, Malvezzi L, Boita M, Brussino L, De Virgilio A, Ferrando M, et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Aug 22;14(9):731–7.
7. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul 15;138(5):1344–53.
8. Kariyawasam HH. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: insights into mechanisms of disease from emerging biological therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan;15(1):59–71.
9. Liao B, Cao PP, Zeng M, Zhen Z, Wang H, Zhang YN, et al. Interaction of thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and their receptors in epithelial cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2015 Sep;70(9):1169–80.
10. Liu T, Li T-L, Zhao F, Xie C, Liu A-M, Chen X, et al. Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Med Sci*. 2011 Jan;341(1):40–7.

11. Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb;45(2):394–403.
12. Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017 Jan 24;12:331–57.
13. De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Jul;7(4):321–31.
14. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):282–90.
15. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550–5.
16. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312–9.
17. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638–50.
18. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr 4;7(7):2462–2465.e1.
19. Xolair® (omalizumab) significantly reduced nasal polyps and congestion symptoms in adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in two phase III studies | Novartis [Internet]. [cited 2020 Feb 8]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/xolair-omalizumab-significantly-reduced-nasal-polyps-and-congestion-symptoms-adults-chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps-two-phase-iii-studies>
20. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017 Nov;126(11):739–47.
21. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Feb 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797?term=mepolizumab&draw=3&rank=28>
22. Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients With Severe Nasal Polyposis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Feb 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229?term=benralizumab&cond=Nasal+Polyps&draw=2&rank=3>
23. Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps - state of the art. *World Allergy Organiz J*. 2019 Aug 9;12(8):100050.
24. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1543–51.
25. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024–1031.e14.
26. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together—a real life study. *Rhinology*. 2018 Mar 1;56(1):42–5.
27. Codispoti CD, Mahdavinia M. A call for cost-effectiveness analysis for biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jul 8;123(3):232–9.