

Omalizumab para la rinosinusitis crónica

Rocío Brañes^{a,b}, Andrés Rosenbaum^{b,c}, Claudio Callejas^[c], Matías Winter^{b,c}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor correspondiente mwinterd@gmail.com

Citación Brañes R, Rosenbaum A, Callejas C, Winter M. Omalizumab for chronic rhinosinusitis. *Medwave* 2018;18(7):e7346

Doi 10.5867/medwave.2018.07.7346

Fecha de envío 27/8/2018

Fecha de aceptación 15/11/2018

Fecha de publicación 23/11/2018

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Chronic rhinosinusitis, omalizumab, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria crónica de alta prevalencia que compromete la mucosa de la cavidad nasal y senos paranasales. La inmunoglobulina E es un mediador inflamatorio que juega un rol etio-patogénico en esta condición, por lo que se ha planteado que omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina E, podría constituir una alternativa de tratamiento.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron cinco estudios primarios, de los cuales dos corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Concluimos que en pacientes con rinosinusitis crónica, no está claro si omalizumab lleva a una mejoría en la escala de pólipos na-

sales, la calidad de vida, el bienestar general o los síntomas nasales porque la certeza de la evidencia es muy baja. Por otra parte, el uso de omalizumab probablemente se asocia a efectos adversos frecuentes.

Problema

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa de la cavidad nasal y senos paranasales que persiste por al menos 3 meses. Se trata de una enfermedad frecuente, que podría afectar a más del 15% de la población total en Estados Unidos¹, por lo que se sitúa como un importante problema de salud que afecta la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien existen alternativas terapéuticas, un grupo de pacientes persiste sintomático. Se ha planteado que esto podría deberse a que la mayoría de los tratamientos se centran en el alivio de los síntomas y en la reducción de la inflamación, en lugar de su causa. Las investigaciones actuales han cambiado el enfoque para apuntar a la respuesta de barrera y los estados de inflamación crónica².

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente a la región fragmento cristalizable (Fc) de la inmunoglobulina E (IgE) reduciendo la inmunoglobulina E libre, lo que produce un efecto antiinflamatorio y apoptosis de los eosinófilos. Sin embargo, no está claro hasta donde este efecto se traduce en la clínica.

Mensajes clave

- En pacientes con rinosinusitis crónica, no está claro si omalizumab lleva a una mejoría en la escala de pólipos nasales, la calidad de vida, el bienestar general o los síntomas nasales porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de omalizumab probablemente se asocia a efectos adversos frecuentes.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos seis revisiones sistemáticas³⁻⁸ que en conjunto incluyeron cinco estudios primarios⁹⁻¹³ de los cuales dos corresponden a ensayos controlados aleatorizados^{9,12}. Esta tabla y el resumen en general se basan en los últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Ambos ensayos incluyeron a pacientes mayores de 18 años de edad^{9,12}. Un ensayo evaluó a pacientes que padecían rinosinusitis crónica con pólipos nasales y diagnóstico de asma desde hace más de 2 años¹², y el otro ensayo evaluó a pacientes post cirugía de senos paranasales⁹.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Todos los ensayos utilizaron omalizumab como intervención. Un ensayo administró omalizumab 150-375 mg cada 2 semanas¹² y otro 0,016 mg/kg 1 vez al mes⁹. Ambos ensayos fueron comparados contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados en las revisiones sistemáticas de la siguiente manera: • Escala de pólipos nasales (Nasal Polyp Score - NPS) • Síntomas nasales • Calidad de vida y bienestar general • Efectos adversos: tales como cefalea, obstrucción nasal, dificultad para respirar, alergias, resfriado común, gastroenteritis, otitis media, dolor de hombros e hipoestesia de cubital izquierdo. El promedio de seguimiento fue de 12,9 meses, con un rango entre 5 y 28 meses.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de omalizumab en rinosinusitis crónica está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyeron 38 pacientes en total^{9,12}.

Ambos ensayos reportaron el efecto sobre la escala de pólipos nasales (31 pacientes), los cambios en calidad de vida (38 pacientes) y los síntomas nasales (38 pacientes)^{9,12}. Sólo un ensayo reportó los efectos adversos (24 pacientes)¹².

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si omalizumab lleva a una mejoría en la escala de pólipos nasales en rinosinusitis crónica porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si omalizumab lleva a una mejoría en la calidad de vida y el bienestar general porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si omalizumab lleva a una mejoría en síntomas nasales porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Omalizumab probablemente tiene efectos adversos en pacientes con rinosinusitis crónica. La certeza de la evidencia es moderada.

Omalizumab para rinosinusitis crónica				
Pacientes	Rinosinusitis crónica			
Intervención	Omalizumab			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN omalizumab	CON omalizumab		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Escala de pólipos nasales**	DM 1,1 puntos mejor (4,08 mejor a 1,89 peor)		--	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
Calidad de vida y bienestar general	Omalizumab mejoró el puntaje en escalas de síntomas RSOM-31 y SNOT-20 [9],[12].			⊕○○○ ^{2,4} Muy baja
Síntomas Nasales	Omalizumab mejoró los síntomas nasales, tales como obstrucción nasal, rinorrea anterior y alteraciones del olfato [9],[12].			⊕○○○ ^{2,4} Muy baja
Efectos Adversos	El 95,7% de los participantes informó al menos un evento adverso, la mayoría leves. Resfrío común fue el más frecuente [12].			⊕⊕⊕○ ^{2,4} Moderada
Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). DM: Diferencia de medias. GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).				
*Los riesgos SIN omalizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON omalizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error) ** <i>Nasal Polyp Score</i> : El sistema de puntuación de pólipos utilizado para evaluar el tamaño del pólipo en cada orificio nasal mediante endoscopia nasal con una escala de Likert que va desde un puntaje 0= “sin pólipos”, puntaje 2= “pólipos que se encuentran por debajo del límite inferior del cornete medio”, puntaje 3= “pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos medial a la concha media”, hasta un máximo de 4= “Pólipos grandes que causan la obstrucción completa de la cavidad nasal inferior”.				
¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia (I ² =73%). ² Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo principalmente porque no estaba clara la secuencia de aleatorización, ocultamiento de ésta ni existió ciego. Para el desenlace de efectos adversos no se disminuyó por este factor, ya que en ausencia de sesgo se reforzaría la conclusión. ³ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que exista un efecto de relevancia clínica mínima, además que cada extremo de este intervalo conlleva a decisiones diferentes ⁴ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, debido al reducido tamaño muestral de los ensayos				

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados de este resumen se aplican a pacientes adultos con rinosinusitis crónica.

Debido a las limitaciones de la evidencia identificada, no es posible sacar conclusiones sobre si existe algún subgrupo de pacientes que se beneficie especialmente con la intervención.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en este resumen son aquellos que los autores de este resumen consideraron críticos para la toma de decisión. En general, coinciden con los reportados por las principales revisiones sistemáticas.

Se decidió enfocar los desenlaces a cambios en la escala de pólipos nasales, que constituye un desenlace ampliamente utilizado en la clínica, y para el cual los ensayos aportan la información necesaria para realizar un metanálisis.

Si bien ambos ensayos incluyeron dentro de sus desenlaces los cambios en la tomografía computada de cavidades perinasales, se decidió no incluirlo en la tabla de resumen de resultados por tratarse de un desenlace sustituto.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia es muy baja para todos los posibles beneficios, por lo que no es posible estimar adecuadamente un balance riesgo/beneficio.

Por otro lado, si bien los ensayos tienen un tamaño muestral pequeño, la evidencia es suficiente para concluir que los efectos adversos son probablemente frecuentes.

Consideraciones de recursos

Omalizumab es un fármaco de alto costo, por lo que es particularmente importante para la toma de decisiones contar con información certera sobre los beneficios. Dada la incertidumbre asociada a los beneficios, no es posible realizar una adecuada estimación del costobeneficio.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Frente a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los clínicos y pacientes deberían inclinarse en contra del uso de omalizumab como primera línea terapéutica en rinosinusitis crónica, debido principalmente a la incertidumbre sobre su beneficio, a su costo y a la frecuencia de efectos adversos.

Sin embargo, en casos refractarios o con comorbilidades, es probable que algunos pacientes o sus tratantes decidan utilizarlo, en especial si no existen restricciones de recursos.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Este resumen presenta conclusiones concordantes con las de las seis revisiones sistemáticas identificadas³⁻⁸.

Las conclusiones de este resumen son concordantes con el Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales 2012².

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es muy probable que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen, debido a la incertidumbre existente sobre los beneficios.

Identificamos tres ensayos en curso en la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud sobre uso de Omalizumab en rinosinusitis crónica con pólipos^{14,15,16}.

No se encontraron revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO (International prospective register of systematic reviews).

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Pinto JM 2010	Gevaert P 2013	Vennera Mdel 2011	Penn R 2007	Tajiri T 2013
Rivero A 2017					
Santos TS 2014					
Hong CJ 2015					
Tsetsos N 2018					
Banglawala SM 2014					

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Omalizumab para la rinosinusitis crónica](#).

Referencias

1. Collins JG, Blackwell DL, Tonthat L, Shashy RG, Moore EJ, Weaver A, et al. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 1997 Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Vital Health Stat* 10. 1997;130(194):1-89.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. | CrossRef | PubMed |
3. Hong CJ, Tsang AC, Quinn JG, Bonaparte JP, Stevens A, Kilty SJ. Anti-IgE monoclonal antibody therapy for the treatment of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Syst Rev*. 2015 Nov 18;4:166. | CrossRef | PubMed | PMC |
4. Santos TS, Certal VF, Gonçalves P, Carvalho C. Effectiveness of omalizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: systematic review. *European Scientific Journal*, ESJ. 2014;10(10).
5. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Dec;4(12):986-94. | CrossRef | PubMed |

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

6. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2017;126(11):3489417731782.
7. Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frendø M, von Buchwald C. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. *American journal of rhinology & allergy*. 2015;29(3):193-201.
8. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018;56(1):11-21.
9. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48(3):318-24.
10. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66(9):824-5.

11. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):428-32.
12. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2013;131(1):110-6.e1.
13. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, Ono J, Ohta S, Ito I, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Ito J, Niimi A, Mishima M. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2013;110(5):387-8.
14. Hoffmann-La Roche. An Extension Study of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *clinicaltrials.gov.* 2018.
15. Hoffmann-La Roche. A Clinical Trial of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *clinicaltrials.gov.* 2017.
16. Medical University of Vienna. Effect of Omalizumab in patients with Aspirin intolerance, nasal polyposis and allergic asthma. *EUCTR2017-003119-21-AT.*

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.