

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

Management of United Airway Disease Focused on Patients with Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review.

Manejo de la enfermedad de la vía respiratoria única centrada en los pacientes con asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales: Una revisión sistemática.

Joaquim Mullol, MD, PhD^a, Miguel Maldonado, MD, PhD^b, José A. Castillo, MD, PhD^c, Celia Miguel-Blanco, PhD^d, Ignacio Dávila, MD, PhD^{e,f}, Javier Domínguez-Ortega, MD, PhD^g, and Marina Blanco-Aparicio, MD, PhD^h

^a Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain

^b Otorhinolaryngology Unit, Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres, Spain

^c Department of Respiratory Medicine, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, Spain

^d Medical Statistics Consulting S.L., Valencia, Spain

^e Allergy Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

^f Biomedical and Diagnostics Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain

^g Department of Allergy, La Paz University Hospital, Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain

^h Department of Respiratory Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain

Mullol J, Maldonado M, Castillo JA, Miguel-Blanco C, Dávila I, Domínguez-Ortega J, Blanco-Aparicio M.

Management of United Airway Disease Focused on Patients With Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Sep;10(9):2438-2447.

Comentario:

Alfonso del Cuvillo Bernal

Unidad de Rinología y Asma

UGC Otorrinolaringología. Hospital de Jerez. Cádiz

E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN:

A pesar de que el concepto “enfermedad de la Vía Respiratoria Única (VRU)” (*United Airway Disease: UAD*) tiene más de 20 años de evolución¹, una búsqueda en *Pubmed* con estos términos en el título sólo selecciona 29 artículos, frente a los miles de publicaciones anuales con los términos rinitis, rinosinusitis o asma. La mayor parte de estos artículos son de opinión, desarrollando hipótesis patogénicas o exponiendo los múltiples argumentos epidemiológicos, fisiopatogénicos o terapéuticos que lo justifican. Muy pocos originales comunicando estudios de investigación concretos o ensayos clínicos para el manejo de la VRU se pueden encontrar en las bases de datos de publicaciones científicas.

El concepto “enfermedad de la Vía Respiratoria Única (EVRU)” describe la coexistencia de manifestaciones clínicas provenientes de la vía respiratoria superior e inferior, secundarias a una etiopatogenia común, que subyace en pacientes en los que enfermedades inflamatorias crónicas de la vía respiratoria superior e inferior coexisten como una única entidad². El término EVRU engloba a un heterogéneo grupo de enfermedades con múltiples fenotipos y endotipos que los justifican, y que se expresan de una forma multimórbida. Entre ellas, y en los últimos años, toma especial relevancia por su prevalencia e impacto tanto en la salud individual como a nivel socioeconómico, la multimorbilidad de rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) y asma, en especial el fenotipo que asocia intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En un porcentaje muy elevado de pacientes con estos fenotipos (hasta un 80% en áreas geográficas de occidente) se demuestra una inflamación en la que destaca la presencia de un infiltrado de eosinófilos y elevación de las interleuquinas (IL) -4, -5 y -13, caracterizando la denominada inflamación tipo 2³.

El manuscrito seleccionado para comentar es un original que describe la revisión sistemática realizada para resumir los conocimientos más recientes en relación al manejo, incluida la estrategia terapéutica, en pacientes con EVRU, especialmente enfocada en los pacientes con RSCcPN y asma multimórbidos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Los autores han adoptado las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁴ para comunicar una revisión sistemática y en el artículo (repositorio) publican su lista de comprobación cumpliendo todos los requisitos. De la misma manera han seguido las instrucciones de la colaboración Cochrane para asegurar la calidad de la revisión sistemática⁵, por lo que han realizado un trabajo exquisito desde el punto de vista metodológico. Para realizar la revisión sistemática se elaboraron 9 preguntas clínicas relevantes utilizando el esquema PICO (paciente, intervención, comparador y resultado *-outcome-*) sobre las que se definieron unas estrategias de búsqueda en las principales bases de datos de artículos científicos. Estas estrategias se publican en el repositorio del artículo de forma que puedan ser consultadas abiertamente. Los aspectos de selección de los estudios y agrupamiento de los datos, la evaluación de la calidad de los estudios (utilizando las herramientas del programa CASPe⁶), y cómo se realiza la síntesis de la evidencia, quedan transparentemente descritos en la metodología. Los autores especifican que dada la naturaleza heterogénea de las preguntas clínicas formuladas para la revisión sistemática y de los estudios seleccionados, la evidencia extraída se expone en el artículo de forma narrativa.

RESULTADOS:

Tras revisar 1.013 registros se seleccionaron 47 publicaciones que correspondían a 32 estudios de investigación. Los diagramas PRISMA de esta selección y descarte de artículos se disponen en el repositorio de la publicación.

En la sección de resultados los autores redactan de forma narrativa, pero con el apoyo de tablas muy sintéticas e ilustrativas, los argumentos que responden a cada una de las 9 preguntas PICO:

- 9 estudios respaldaron el efecto de medicamentos biológicos (dupilumab, omalizumab, mepolizumab, tezepelumab y benralizumab) para controlar la inflamación T2 en pacientes con EVRU.
- 5 estudios se seleccionaron para la pregunta de marcadores clínicos y bioquímicos de respuesta al tratamiento con biológicos en pacientes con EVRU, concluyéndose que la puntuación de pólipos nasales (PPN), la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos, la afectación del sentido del olfato, el impacto en la calidad de vida y la reducción del impacto de las multimorbilidades respiratorias como marcadores clínicos, así como la quimiocina sérica activada y regulada por el timo (TARC), la IgE total, la eotaxina-3 plasmática y la periostina sérica, así como los cambios en la eosinofilia, como marcadores bioquímicos, tenían respaldo científico como biomarcadores pero ninguno podría concluirse que predice la respuesta al tratamiento biológico.
- Con respecto a la pregunta reducción del uso de corticoides orales para el tratamiento del asma o de la RSCcPN, se seleccionaron 7 y 2 estudios respectivamente que demostraron este efecto para dupilumab, omalizumab y benralizumab en el caso del asma y dupilumab y mepolizumab en el caso de la RSCcPN.

- El impacto de la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) o el tratamiento con biológicos, antes o después de la cirugía, sobre los parámetros del asma o la RSCcPN se analizaron en: 3 estudios que demostraron reducción de las exacerbaciones asmáticas, mejoría de la función pulmonar y el control del asma tras CENS para la RSCcPN, y 6 estudios que demostraron reducción de la necesidad de CENS para la RSCcPN en pacientes recibiendo tratamiento con biológicos (dupilumab, mepolizumab y omalizumab), mejor cuanto más cerca de la cirugía previa (si la hubo) además de mejorar los parámetros clínicos de ambas enfermedades (asma y RSCcPN).
- 9 estudios se seleccionaron para evaluar el impacto de los biológicos sobre el asma, la enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA) y/o la RSCcPN en pacientes con EVRU. De ellos se concluyó que Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab y Benralizumab producen mejorías significativas en parámetros clínicos del asma y la RSCcPN en pacientes con EVRU (incluidos los pacientes con EREA).

COMENTARIO FINAL:

El artículo seleccionado para comentar puede catalogarse como la primera revisión sistemática que analiza las pruebas científicas en cuanto al manejo de pacientes con asma y RSCcPN multimórbidas, desde un punto de vista integral, considerados como una única enfermedad que se expresa en dos órganos diferentes que constituyen la vía respiratoria. Es de agradecer que, aunque no pueda ser considerado evidencia primaria, se trate de un original que analiza de forma sistematizada y aspirando a alcanzar los máximos niveles de calidad científica, toda la literatura primaria existente con respecto

a resultados en salud en la EVRU, en su expresión asma más RSCcPN coexistentes (incluida EREA). La metodología del estudio queda explícita en el artículo al haberse esforzado los autores en cumplir los requisitos de las recomendaciones internacionales más importantes (PRISMA y COCHRANE) a la hora de elaborar revisiones sistemáticas. Los mismos autores subrayan las limitaciones derivadas de no ser consideradas el asma y la RSCcPN multimórbidas como una sola enfermedad en los estudios seleccionados, sino como entidades diferenciadas con variables de resultado independientes, una simplificación que no refleja la realidad de los pacientes que las padecen. De la misma manera, esta es la principal oportunidad del artículo, el proponer este enfoque holístico en los pacientes con la multimorbilidad no sólo RSCcPN y asma, sino también otras enfermedades de la vía aérea superior e inferior que a menudo se manifiestan de forma multimórbida (EPOC, bronquiectasias, rinitis o rinosinusitis).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb;1(1):7-13.
2. Yii ACA, Tay TR, Choo XN, Koh MSY, Tee AKH, Wang DY. Precision medicine in united airways disease: A "treatable traits" approach. *Allergy*. 2018 Oct;73(10):1964-1978.
3. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2812-2820.
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
5. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 3;10:ED000142.
6. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>