

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis.

Comparación de la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales frente a la desensibilización a la aspirina para la rinosinusitis crónica con pólipos nasales: una revisión sistemática y metanálisis en red.

Paul Oykhman¹, Fernando Aleman Paramo¹, Jean Bousquet², David W Kennedy³, Romina Brignardello-Petersen⁴, Derek K Chu⁵

¹ Department of Medicine, Division of Clinical Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

² Charité Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Department of Dermatology and Allergy, Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center, Berlin, Germany; CHU and MACVIA-France, Montpellier, France.

³ Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.

⁴ Department Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

⁵ Department of Medicine, Division of Clinical Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Department Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Research Institute of St Joe's Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada. Electronic address: chudk@mcmaster.ca.

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 Apr;149(4):1286-1295. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.009. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543652.

Comentario:

Alfonso del Cuvillo Bernal

Unidad de Rinología y Asma

UGC Otorrinolaringología. Hospital de Jerez. Cádiz

E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN:

Bajo el término rinosinusitis crónica con pólipos se engloba a una gran variedad de fenotipos de enfermedades que presentan inflamación crónica de la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales. Uno de ellos es la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (EREA), fenotipo que se caracteriza por síntomas y signos de rinosinusitis crónica con pólipos nasales, asma de inicio tardío y característicamente hipersensibilidad grave a los antiinflamatorios no esteroideos¹. Este fenotipo de rinosinusitis crónica conlleva unas especiales características de gravedad, dificultad en el control y recurrencia a la cirugía¹, y un porcentaje elevado de los pacientes que la sufren no encuentran alivio con el tratamiento estándar con corticoides tópicos intranasales con o sin intervención quirúrgica. Se ha observado que característicamente los síntomas nasales y de oído se controlan peor que los de asma².

En las últimas décadas se está avanzando en el conocimiento de nuevas opciones de tratamiento para este fenotipo, entre las que destacan la desensibilización a la aspirina (ASA-D)³ y el tratamiento con fármacos biológicos de la inflamación tipo 2, que es la patogenia subyacente más prevalente en estos pacientes⁴.

Los metanálisis en red o metanálisis de múltiples intervenciones son una forma de síntesis de la evidencia que permite maximizar el uso de la información disponible, especialmente cuando para una condición existen múltiples intervenciones disponibles o no existen comparaciones directas. También tienen utilidad para establecer un ranking entre las diferentes intervenciones en cuanto a tamaño del efecto. Para que sus conclusiones sean válidas es muy importante que pueda aplicarse el principio de transitividad entre las comparaciones, evaluar el grado de homogeneidad

clínica y metodológica de los estudios incluidos y también las diferencias sistemáticas a la hora de extraer la evidencia indirecta⁵.

El artículo seleccionado para comentar presenta una revisión sistemática y metanálisis en red para evaluar la eficacia y seguridad comparada de los biológicos estudiados en esta indicación frente a la ASA-D en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales, con el objetivo de evaluar la selección de unos frente a otros.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La revisión sistemática y el metanálisis en red se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane⁶ y la Guía GRADE⁷ y el artículo se redactó siguiendo las recomendaciones para informar revisiones sistemáticas PRISMA⁸.

Los autores registraron el estudio de forma prospectiva en la base de datos PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) con el número CRD42020177334. De esta manera en el artículo puede leerse con detalle la estrategia de búsqueda y los criterios de selección, cómo se recogieron los datos de los estudios seleccionados, así como la selección de las variables de resultados. También se informa de cómo se evaluó el riesgo de sesgo siguiendo la metodología de la colaboración Cochrane.

El análisis de los datos se realizó basado en el principio de “intención de tratar”. Se describe en detalle, en la sección de análisis de datos, cómo se realiza la metodología estadística de forma que sea perfectamente reproducible el análisis, siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane y de la Guía GRADE.

RESULTADOS:

Se seleccionaron en la revisión sistemática 24 ensayos clínicos evaluando 7 diferentes anticuerpos monoclonales, de entre 201 artículos potencialmente relevantes de los 5872 registros obtenidos en la búsqueda. Estos 24 ensayos clínicos se integraron con otros 5 ensayos clínicos evaluando la ASA-D, seleccionados de una revisión sistemática realizada previamente por los mismos autores⁹.

Los motivos de exclusión de estudios para incluir en el metanálisis se explican de forma suficientemente clara y los autores ofrecen en el artículo una tabla de los estudios incluidos que resume sus características. Asimismo, se detalla el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La revisión sistemática con metanálisis en red incluyó 29 estudios que agruparon a más de 3.400 pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos en 29 ensayos clínicos (25 con monoclonales y 5 ASA-D) que evaluaron 9 opciones de tratamiento (7 anticuerpos monoclonales, tratamiento estándar y ASA-D). La conclusión final fue que hay de moderada a alta certeza en la evidencia que demuestra una mejoría de la calidad de vida para dupilumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab y ASA-D, de los síntomas de la rinosinusitis con dupilumab, omalizumab, mepolizumab, y ASA-D; del olfato con dupilumab, omalizumab mepolizumab, benralizumab, y ASA-D; necesidad de rescate con corticoides orales para dupilumab, mepolizumab, y benralizumab; necesidad de cirugía de rescate para los pólipos nasales con dupilumab, omalizumab, mepolizumab, y ASA-D; reducción del tamaño de los pólipos nasales con dupilumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, y ASA-D; y mejoría en la gravedad radiológica con dupilumab y omalizumab. Las comparaciones entre biológicos y ASA-D muestra con certeza de moderada a alta que dupilumab es el más beneficioso para 7 de las 7 variables importantes para pacientes, omalizumab para 2 de 7 (calidad

de vida y síntomas de la sinusitis) mepolizumab para 1 de 7 (síntomas de la sinusitis), mepolizumab para 1 de 7 (síntomas de la sinusitis) y ASA-D para 1 de 7 (síntomas de la sinusitis). Desde el punto de vista de la seguridad los biológicos no parecen mostrar diferencias en eventos adversos frente a placebo y tienen un mejor perfil de seguridad que la ASA-D.

COMENTARIO FINAL:

Dado el escaso número de estudios que realizan comparaciones directas entre diferentes opciones de tratamiento, para pacientes que no responden al tratamiento estándar y no alcanzan el control deseado, estos estudios que evalúan de forma indirecta la eficacia comparada entre diferentes opciones son la mejor herramienta disponible. Los metanálisis en red permiten evaluar con el menor riesgo de sesgo, de forma sistemática, comparable y transparente, los efectos beneficiosos y no deseados de estas nuevas opciones de tratamiento que normalmente son mucho más costosas.

El artículo seleccionado para comentar constituye un trabajo de actualización de gran rigor, con metodología transparente y del máximo nivel de calidad, incluyendo un gran número de ensayos clínicos y aportando conclusiones relevantes a la hora de la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes de máxima gravedad.

Como limitaciones, ya subrayadas por los mismos autores, cabe destacar que, aún contando con un número elevado de ensayos clínicos, el tamaño muestral es limitado y el tamaño de los efectos comunicados podrían estar influidos por las altas tasas de tratamiento de rescate con corticoides sistémicos o cirugía para los pólipos nasales. También se destaca que, aunque se evalúan comparativamente los tamaños de los efectos, no se estudian los beneficios derivados de la combinación de tratamientos (varios

anticuerpos monoclonales o combinación de un anticuerpo monoclonal y ASA-D). Otras limitaciones que se describen son la posible heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios, que, aunque se compensan con subanálisis de grupos y estratificados que la corrigen, obligan a tenerla en cuenta a la hora de los resultados.

En definitiva, se trata de un trabajo de gran interés y calidad, elaborado por un grupo de autores con varios metanálisis a sus espaldas, por lo que en mi opinión debe ser tenido en cuenta a la hora de elaborar recomendaciones y guías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Klimek L, Laidlaw TM, Mullol J, Nankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sanchez-Garcia S, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ, White AA, Wardzyska A. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
2. Suikkila A, Hafrén L, Lyly A, Klockars T, Saarinen R. Patient-Reported Control of Asthma, Nasal Polyposis, and Middle-Ear Symptoms in NSAID-Exacerbated Respiratory Disease. *Front Allergy*. 2021 Jul 15;2:716169.
3. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, Cahill KN, Campo P, Cho SH, Keswani A, Levy JM, Nanda A, Laidlaw TM, White AA. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):827-844. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.043. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307116; PMCID: PMC7980229.
4. Buchheit KM, Laidlaw TM, Levy JM. Immunology-based recommendations for available and upcoming biologics in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;148(2):348-350.
5. González-Xuriguera CG, Vergara-Merino L, Garegnani L, Ortiz-Muñoz L, Meza N. Introduction to network meta-analysis for evidence synthesis. *Medwave*. 2021 Jul 15;21(6):e8315. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2021.06.8315. PMID: 34292922.
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021. Available at: <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Accessed September 20, 2021
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
8. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
9. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schunemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1409-19.