

## Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma

Omalizumab es eficaz en pacientes con poliposis nasosinusal y asma tanto alérgicos como no alérgicos

**Gevaert P<sup>1</sup>, Calus L<sup>1</sup>, Van Zele T<sup>1</sup>, Blomme K<sup>1</sup>, De Ruyck N<sup>1</sup>, Bauters W<sup>2</sup>, Hellings P<sup>3</sup>, Brusselle G<sup>4</sup>, De Bacquer D<sup>5</sup>, van Cauwenberge P<sup>1</sup>, Bachert C<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Upper Airways Research Laboratory, Department of Otorhinolaryngology; <sup>2</sup>Department of Radiology, and <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital; <sup>4</sup>Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Leuven; <sup>5</sup>Department of Public Health, Ghent University

*J Allergy Clin Immunol. Available online 26 September 2012, ISSN 0091-6749, 10.1016/j.jaci.2012.07.047 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674912012948>)*

**Comentario:** Alfonso del Cuvello Bernal  
Unidad de Rinología y Asma  
UGC Otorrinolaringología  
Hospital de Jerez  
Cádiz  
*E-mail:* [dr.cuvello@comcadiz.es](mailto:dr.cuvello@comcadiz.es)

## INTRODUCCIÓN

La poliposis nasosinusal es un subtipo de rinosinusitis crónica especialmente prevalente con características clínicas específicas que determinan un abordaje diferenciado con respecto al resto de rinosinusitis. La prevalencia de asma (30%) y de intolerancia a la aspirina (15%) en estos pacientes es muy elevada, mucho mayor que en la población general y que en el resto de rinosinusitis.

Un porcentaje muy elevado de pacientes con poliposis nasosinusal presenta una inflamación eosinofílica característica con elevada producción de proteína catiónica del eosinófilo, interleucina 5 (IL-5) e inmunoglobulina E (IgE) que se correlacionan con la gravedad clínica y el pronóstico de la enfermedad. Los niveles de inflamación tisular y de formación de IgE son independientes de la presencia de sensibilización alérgica. La IgE se detecta en la poliposis nasosinusal a nivel local (del tejido inflamado) sin estar elevada necesariamente a nivel sistémico, es de tipo policlonal, y este hecho se ha explicado patogénicamente como una respuesta a la acción como superantígenos de las enterotoxinas del estafilococo áureo que colonizan frecuentemente la mucosa de los pacientes con poliposis. Se ha comprobado que estos niveles de IgE policlonal son funcionales y se correlacionan fuertemente con la presencia de asma en pacientes con poliposis.

Las opciones de tratamiento para la poliposis nasosinusal van desde el tratamiento médico con corticoides

tópicos y orales a altas dosis hasta la cirugía, pero los pacientes con poliposis y asma concomitante suelen tener una pobre respuesta al tratamiento, con altas tasas de recurrencia, y sufren una importante afectación de su calidad de vida.

Omalizumab es un anticuerpo para la IgE aprobado para su uso en el tratamiento del asma alérgica grave (en Europa) o moderada-grave (en EE.UU.) cuyos síntomas permanecen no controlados después de un tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados y  $\beta$ -agonistas de larga duración. El efecto de omalizumab es debido a su unión con la IgE, disminuyendo los niveles de IgE funcional y provocando una disminución de receptores de IgE en mastocitos, basófilos y células dendríticas.

Este artículo comunica un trabajo de investigación realizado en dos centros de otorrinolaringología de Bélgica, cuyo objetivo es evaluar la eficacia de omalizumab como tratamiento de la poliposis nasosinusal asociada a asma.

## METODOLOGÍA

Se trata de un ensayo clínico con diseño aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de poliposis nasosinusal siguiendo los criterios del documento EPOS, y diagnóstico de asma, realizado por un especialista en respiratorio (según los criterios *Global Initiative for Asthma guidelines* [GINA]), de más de 2 años de evolución.

Los pacientes recibieron de forma aleatorizada omalizumab o placebo de forma parenteral, en función de los niveles de IgE total y de su peso (siguiendo las indicaciones del fabricante para el medicamento: Xolair, de Novartis) durante 16 semanas de tratamiento (algunos cada 2 semanas y otros cada 4 semanas). No queda muy claro en la publicación cuál era el tratamiento permitido, aunque queda expresamente reflejado que la medicación prohibida durante el ensayo clínico era: los corticoides sistémicos, los corticoides inhalados, el tratamiento antibiótico, los antagonistas de los receptores de leucotrienos y los descongestionantes nasales.

La eficacia de los tratamientos se evaluó mediante una escala del tamaño de los pólipos determinada mediante endoscopia nasal y como variables secundarias con la puntuación de Lund-Mackay de la tomografía computarizada (TC) de fosas y senos paranasales, los síntomas nasales y de asma, los resultados de la espirometría y varios cuestionarios de calidad de vida, específicos de las enfermedades y uno genérico.

La seguridad se evaluó mediante signos vitales, examen físico, análisis de sangre y los informes de efectos adversos.

## RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes en el ensayo clínico; un paciente se excluyó previo a iniciar el tratamiento, por lo

que la población con intención a tratar fue de 23. Quince pacientes recibieron omalizumab y 8 placebo.

A la semana 16 de tratamiento se apreció una reducción significativa en el tamaño de los pólipos (determinados mediante endoscopia en una escala de 0-4) en los pacientes que recibieron omalizumab frente a los que recibieron placebo (en los que no se redujo). También se apreciaron diferencias significativas en el resto de las variables secundarias: la puntuación de la afectación en la TC (Lund-Mackay), las puntuaciones de síntomas tanto nasales como de asma, las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida (de rinosinusitis [RSOM-31], de asma [AQLQ], de salud general [SF-36]). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados en las pruebas espirométricas entre pacientes que recibieron omalizumab y pacientes que recibieron placebo.

Se realizó un subanálisis de los resultados de eficacia entre los pacientes con sensibilización alérgica y los pacientes no alérgicos, según el resultado de las pruebas cutáneas, sin encontrarse diferencias significativas en las variables de eficacia entre los siete pacientes considerados alérgicos y los ocho no alérgicos, salvo en la puntuación de Lund-Mackay en la TC, que mejoró más en los pacientes alérgicos, y en el cuestionario de calidad de vida AQLQ, que mejoró más en los pacientes no alérgicos.

Con respecto a seguridad, solo un efecto adverso se informó con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió omalizumab, y fue el catarro común. La mayoría de los efectos adversos comunicados fueron leves. Solo un paciente tuvo que abandonar por crisis de asma en el grupo placebo. Solo cuatro pacientes terminaron el periodo de seguimiento en el grupo placebo (cuatro abandonaron por tomar medicación prohibida, por necesitar cirugía o por crisis de asma). Un paciente sufrió un linfoma linfoblástico fatal 1 año después de finalizar el tratamiento, aunque esta enfermedad no se ha podido relacionar con el tratamiento con omalizumab.

## COMENTARIO FINAL

Esta magnífica publicación es la primera, según me consta, que comunica un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, de la eficacia de omalizumab en la poliposis nasosinusal. Previamente, se habían comunicado series de casos, una muy interesante, la del grupo de Barcelona, que permitía aventurar la indicación de este anticuerpo monoclonal, pero esta publicación asienta por primera vez esta indicación.

Las conclusiones del trabajo son muy interesantes, no solo por demostrar la eficacia, ya sospechada, de omalizumab en poliposis nasosinusal, sino también por contribuir a aclarar el papel de la IgE policlonal a nivel local en la patogenia de la enfermedad, ya que el tratamiento

con omalizumab no redujo la presencia de mediadores inflamatorios.

La metodología es muy correcta y el resultado es muy evidente, tanto a nivel de síntomas como de calidad de vida. Sin embargo sus puntos débiles son la corta duración del ensayo, el tamaño muestral demasiado pequeño (en el caso de comparar pacientes alérgicos con no alérgicos no parece llegarse a un tamaño muestral suficiente para detectar las diferencias que se propone detectar) y el no haber planteado evaluar la eficacia en función de la gravedad, cuestión esta que puede ser muy interesante desde el punto de vista de afianzar la indicación, habida cuenta de que se trata de una opción de tratamiento de elevado coste.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alobid I, Antón E, Armengot M, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 1:1-58.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50 Suppl 23:1-299.
- Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(6):747-56.
- Vennera MC, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66(9):824-5.
- Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66(1):141-8.