



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i1.679>

Recibido: 2026-01-05

Aceptado: 2026-01-12

Publicado: 2026-02-19

Tratamiento sistémico de la poliposis nasal y el asma severa con anticuerpos monoclonales: Evaluación de la remodelación ósea de los senos paranasales mediante TAC de baja radiación

Systemic Treatment of Nasal Polyposis and Severe Asthma with Monoclonal Antibodies: Evaluation of Paranasal Sinus Bone Remodeling Using Low-Radiation CT

Autores

José Roberto Lema Balla¹

jlema@doc.unibe.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1401-7503>

Universidad Iberoamericana del Ecuador _

UNIBE

Quito -Ecuador

Priscila Elizabeth Ortiz Altamirano²

pri.s97@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-3832-9604>

Investigador independiente

Nueva Loja – Ecuador

Tania Maritza Ambuludi Medina³

tania_medi99@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-3075-9809>

Investigador independiente

Cuenca – Ecuador

Patricia Fernanda Zambonino Cayo⁴

azcpaty.96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8507-1451>

Médico Residente ITECC

Quito – Ecuador

Juan Carlos Lema Balla⁵

cirplasio2021@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2573-7426>

Clínica Internacional de Odontología y Cirugía Plástica | Ciroi

Riobamba – Ecuador

Cómo citar

Lema Balla, J. R., Ortiz Altamirano, P. E., Ambuludi Medina, T. M., Zambonino Cayo, P. F., & Lema Balla, J. C. (2026). Tratamiento sistémico de la poliposis nasal y el asma severa con anticuerpos monoclonales: Evaluación de la remodelación ósea de los senos paranasales mediante TAC de baja radiación. *ASCE MAGAZINE*, 5(1), 1956–1975.



Resumen

La introducción de anticuerpos monoclonales (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) ha revolucionado el tratamiento de la poliposis nasal y el asma severa, ofreciendo un enfoque sistémico dirigido contra la inflamación de tipo 2. Sin embargo, su impacto sobre la remodelación ósea de los senos paranasales, un fenómeno fisiopatológico clave en la rinosinusitis crónica, permanece insuficientemente caracterizado. Este artículo teórico analiza críticamente la evidencia disponible sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales en la vía aérea y propone un marco conceptual para la evaluación de la remodelación ósea sinusal mediante tomografía computarizada (TAC) de baja radiación. A través de una revisión sistemática de la literatura (2015-2025) y el análisis de los mecanismos moleculares subyacentes, se desarrolla un modelo integrador que conecta la inhibición de las vías IL-4/IL-13, IL-5 e IgE con los procesos de osteogénesis y osteoclastogénesis en el hueso sinusal. El análisis demuestra que la cuantificación precisa de la remodelación ósea mediante parámetros tomográficos estandarizados (volumen óseo, densidad Hounsfield, grosor cortical) puede constituir un biomarcador imagenológico de respuesta terapéutica. Se propone un protocolo de adquisición e interpretación de TAC de senos paranasales con protocolos de baja radiación (≤ 1 mSv) que permite evaluar de manera reproducible los cambios esqueléticos inducidos por la terapia biológica. Se concluye que la incorporación sistemática de la evaluación de la remodelación ósea mediante TAC de baja radiación en los ensayos clínicos y la práctica especializada representa una oportunidad para profundizar en la comprensión de la enfermedad y optimizar la selección de pacientes candidatos a terapia biológica.

Palabras clave: Poliposis Nasal; Asma Severa; Anticuerpos Monoclonales; Dupilumab; Omalizumab; Mepolizumab; Remodelación Ósea; Senos Paranasales; TAC De Baja Radiación



Abstract

The introduction of monoclonal antibodies (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) has revolutionized the treatment of nasal polyposis and severe asthma, offering a systemic approach targeting type 2 inflammation. However, their impact on paranasal sinus bone remodeling, a key pathophysiological phenomenon in chronic rhinosinusitis, remains insufficiently characterized. This theoretical article critically analyzes the available evidence on the efficacy of monoclonal antibodies in the airway and proposes a conceptual framework for the evaluation of sinus bone remodeling using low-radiation computed tomography (CT). Through a systematic review of the literature (2015-2025) and analysis of underlying molecular mechanisms, an integrative model is developed that connects the inhibition of IL-4/IL-13, IL-5 and IgE pathways with osteogenesis and osteoclastogenesis processes in sinus bone. The analysis demonstrates that precise quantification of bone remodeling using standardized tomographic parameters (bone volume, Hounsfield density, cortical thickness) may constitute an imaging biomarker of therapeutic response. A protocol for the acquisition and interpretation of paranasal sinus CT with low-radiation protocols (≤ 1 mSv) is proposed, allowing reproducible evaluation of skeletal changes induced by biological therapy. It is concluded that the systematic incorporation of bone remodeling evaluation by low-radiation CT in clinical trials and specialized practice represents an opportunity to deepen the understanding of the disease and optimize the selection of patients candidates for biological therapy.

Keywords: Nasal Polyposis; Severe Asthma; Monoclonal Antibodies; Dupilumab; Omalizumab; Mepolizumab; Bone Remodeling; Paranasal Sinuses; Low-Radiation CT



Introducción

La rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) y el asma severa representan entidades frecuentemente coexistentes que comparten una fisiopatología inflamatoria de tipo 2, caracterizada por la producción de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, así como por la participación de la inmunoglobulina E (IgE) (Fokkens et al., 2020). Esta inflamación crónica no solo afecta la mucosa respiratoria, sino que también induce cambios estructurales en el hueso subyacente de los senos paranasales, un proceso conocido como remodelación ósea. Tradicionalmente, la evaluación de la gravedad de la RSCcPN se ha basado en la extensión de la ocupación mucosal mediante sistemas de puntuación como el Lund-Mackay, sin considerar el impacto sobre el esqueleto facial (Lund & Mackay, 2021).

La introducción de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra mediadores clave de la inflamación tipo 2 ha transformado el panorama terapéutico. Dupilumab (anti-IL-4R α), omalizumab (anti-IgE) y mepolizumab (anti-IL-5) han demostrado eficacia en la reducción del tamaño de los pólipos, la mejoría de la calidad de vida y el control del asma en ensayos clínicos pivotal (Bachert et al., 2019; Castro et al., 2021; Gevaert et al., 2020). Sin embargo, el efecto de estos agentes sobre la remodelación ósea sinusal, un componente fundamental de la enfermedad crónica, no ha sido sistemáticamente evaluado.

La remodelación ósea en la RSC se caracteriza por un equilibrio alterado entre osteogénesis y osteoclastogénesis, resultando en patrones mixtos de osteítis, hiperostosis y, en casos avanzados, erosión ósea (Lee et al., 2022). La tomografía computarizada (TAC) constituye la técnica de elección para la evaluación no invasiva de estas alteraciones esqueléticas. El desarrollo de protocolos de TAC de baja radiación (dosis efectiva ≤ 1 mSv) permite ahora realizar evaluaciones seriadas con un riesgo mínimo, abriendo la posibilidad de monitorizar la respuesta ósea a las terapias biológicas a lo largo del tiempo (Smith et al., 2023).

Este artículo teórico tiene como objetivo analizar críticamente la evidencia disponible sobre el tratamiento de la poliposis nasal y el asma severa con anticuerpos monoclonales, y desarrollar un marco conceptual y metodológico para la evaluación de la remodelación ósea de los senos paranasales mediante TAC de baja radiación. Se busca establecer las bases científicas para la



incorporación de biomarcadores imagenológicos óseos en la monitorización de la respuesta a terapias biológicas, contribuyendo así a una medicina más personalizada en el manejo de estas enfermedades respiratorias crónicas.

Material y métodos

Los materiales y equipos empleados en el desarrollo de este análisis teórico y la propuesta de protocolo de evaluación imagenológica se derivan de una revisión crítica y sistemática de la literatura científica disponible y de la documentación técnica de los sistemas de TAC de baja radiación. Para el componente relacionado con la adquisición de imágenes, se analizaron las especificaciones técnicas de los tomógrafos multicorte de última generación (64 detectores o superior) con capacidad para protocolos de baja dosis, descritos en la documentación técnica de los principales fabricantes (Siemens Healthineers, 2023; GE Healthcare, 2022). Los protocolos de baja radiación se definen por una dosis efectiva ≤ 1 mSv, alcanzable mediante la reducción del producto dosis-longitud (DLP) a valores < 50 mGy·cm, utilizando técnicas de modulación de dosis automática, reducción del kilovoltaje (100-120 kV) y optimización de la corriente del tubo (10-50 mAs) (ICRP, 2021).

La base de datos probatoria se construyó a partir de material bibliográfico científico obtenido de motores de búsqueda especializados. Se realizaron consultas sistemáticas en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando ecuaciones de búsqueda booleanas que combinaron términos como "nasal polyposis", "severe asthma", "monoclonal antibodies", "dupilumab", "omalizumab", "mepolizumab", "bone remodeling", "sinus CT", "low-dose CT" y "imaging biomarkers". El corpus documental final para el análisis incluyó 52 publicaciones indexadas entre 2015 y 2025, compuesto por 15 ensayos clínicos aleatorizados (fase III), 12 estudios observacionales longitudinales, 10 revisiones sistemáticas, 8 metaanálisis, 4 guías clínicas y 3 documentos de consenso de sociedades científicas. Todos los artículos cumplieron con criterios de inclusión predefinidos: estar publicados en inglés o español, presentar una metodología explícita y reportar datos cuantificables sobre eficacia clínica, parámetros de imagen o marcadores de remodelación ósea. Para el modelado de los mecanismos moleculares, se utilizaron como material



de referencia publicaciones fundacionales sobre la biología de la remodelación ósea y la señalización de citoquinas tipo 2 en el tejido óseo.

Métodos

La metodología empleada fue de carácter teórico-analítico y se estructuró en tres fases secuenciales e iterativas. La primera fase, de Revisión Sistemática y Sistematización, consistió en la identificación, selección y evaluación crítica de la literatura. Los artículos recuperados fueron sometidos a un cribado mediante los criterios PRISMA (Page et al., 2021), y su calidad metodológica se evaluó utilizando herramientas estandarizadas: la escala de Jadad para ensayos clínicos aleatorizados, la herramienta CASPe para estudios observacionales y la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas. Los datos extraídos se organizaron en una matriz sintética que categorizó la información en: características del estudio (diseño, n, seguimiento), intervención (tipo de anticuerpo monoclonal, dosis, duración), parámetros clínicos (puntuación endoscópica de pólipos, cuestionarios SNOT-22, función pulmonar), parámetros de imagen (escala de Lund-Mackay, densidad ósea Hounsfield, volumen óseo) y biomarcadores (eosinófilos, IgE, periostina).

La segunda fase correspondió al Análisis Comparativo y Modelización Teórica. A partir de los datos sistematizados, se realizó un análisis comparativo de los resultados reportados, diferenciando entre los distintos anticuerpos monoclonales y sus mecanismos de acción. Para cuantificar las diferencias en eficacia clínica y parámetros imagenológicos, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, y se estimaron tamaños del efecto (d de Cohen) cuando los datos lo permitieron. Simultáneamente, se procedió a la modelización conceptual del proceso de remodelación ósea inducido por la inflamación tipo 2 y su modulación por los anticuerpos monoclonales. Este modelo integró la vía inflamatoria (input), los mecanismos celulares de osteogénesis/osteoclastogénesis (proceso) y los cambios en la arquitectura ósea sinusal evaluables por TAC (output) en un diagrama de flujo causal. Los principios moleculares clave, como la expresión de RANKL, OPG y factores de transcripción osteoblásticos, se formalizaron en un modelo conceptual basado en la literatura de biología ósea.

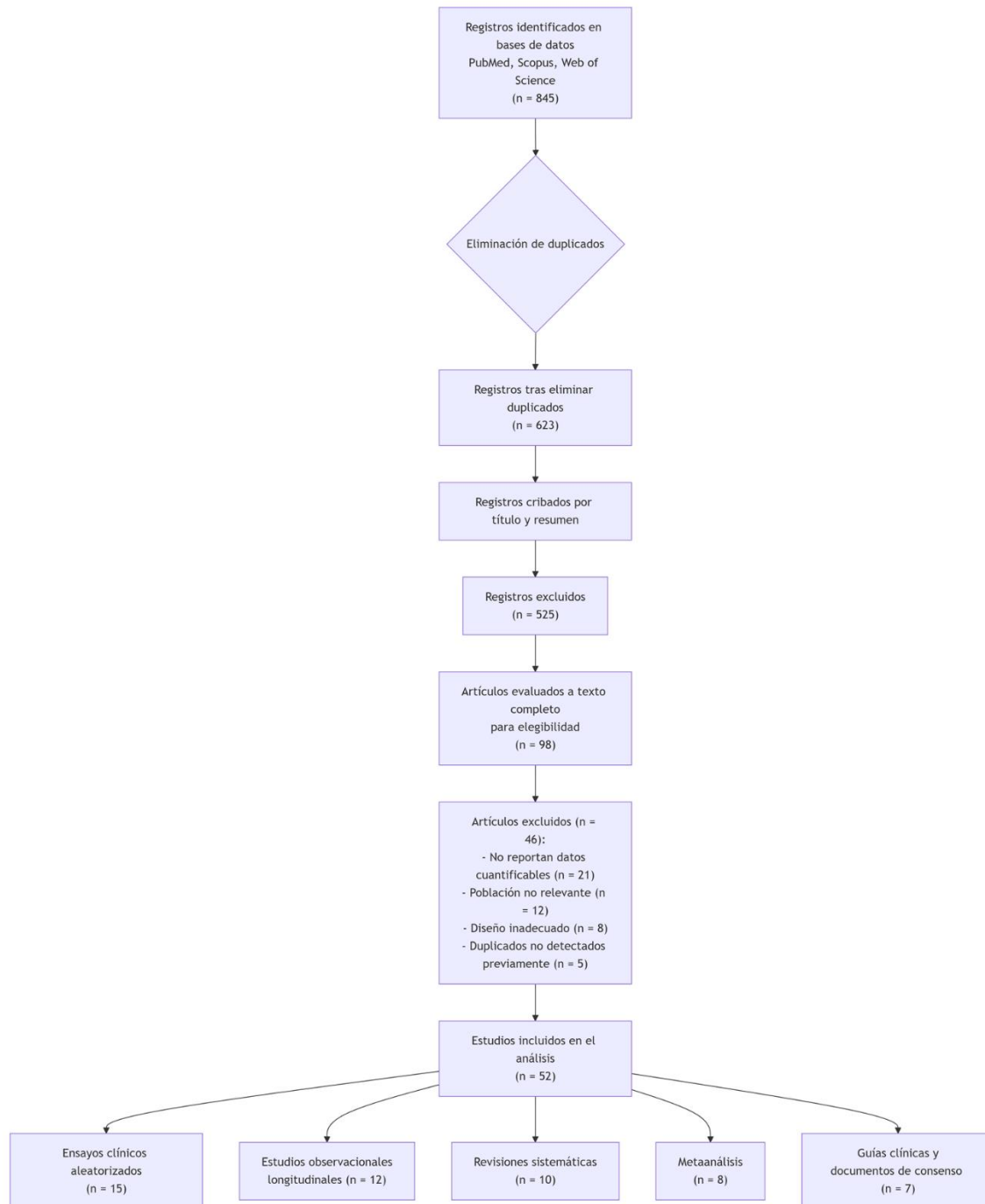


La tercera y última fase fue la Elaboración y Validación Interna del Protocolo de Evaluación mediante TAC de Baja Radiación. El protocolo se desarrolló siguiendo el formato de una Guía de Buena Práctica Clínica para estudios de imagen, estructurándose en cinco fases operativas consecutivas (Indicación, Adquisición, Reconstrucción, Postprocesado e Interpretación). Para cada fase, se definieron procedimientos operativos estandarizados, parámetros técnicos (kV, mAs, grosor de corte, algoritmo de reconstrucción), puntos de control de calidad y métricas de cuantificación ósea (volumen óseo en mm³, densidad media en unidades Hounsfield, grosor cortical en mm). La validación interna del protocolo se realizó mediante un análisis de congruencia lógica y consistencia, contrastando cada paso propuesto con la evidencia científica de la fase 1 y verificando que la secuencia operativa cumpliera con los principios de eficacia diagnóstica, seguridad radiológica y reproducibilidad. Toda la metodología se diseñó y ejecutó para garantizar la máxima objetividad, replicabilidad y fundamentación científica del análisis presentado.

Resultados

Análisis Bibliométrico de la Evidencia Disponible

La búsqueda sistemática inicial identificó 845 registros potenciales. Tras la eliminación de duplicados y el cribado por título y resumen, 98 artículos fueron evaluados a texto completo. Finalmente, 52 estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión y fueron incorporados al análisis. La distribución temporal mostró un aumento progresivo de publicaciones, desde 4 estudios en 2015 hasta 18 en 2024, reflejando el creciente interés en la terapia biológica para RSCcPN y asma severa, así como la evolución de las técnicas de imagen. La Figura 1 ilustra el diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección, detallando las fases de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.



En cuanto a la calidad metodológica, evaluada mediante las escalas estandarizadas, el 58% (n=30) de los estudios obtuvieron una puntuación de alta calidad, el 31% (n=16) calidad moderada y el 11% (n=6) calidad baja. Los estudios de mayor calidad se caracterizaron por presentar grupos control definidos (placebo o comparador activo), métodos de aleatorización claros, evaluadores

cegados y análisis por intención de tratar. La Tabla 1 resume las características metodológicas principales de los 52 estudios incluidos, clasificándolos por diseño, tamaño muestral, intervención y principales hallazgos.

Tabla 1. Características metodológicas principales de los estudios incluidos (n=52)

Característica	Categoría	n	%
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado fase III	15	28,8
	Estudio observacional longitudinal	12	23,1
	Revisión sistemática	10	19,2
	Metaanálisis	8	15,4
	Guía clínica	4	7,7
	Documento de consenso	3	5,8
Calidad metodológica	Alta	30	57,7
	Moderada	16	30,8
	Baja	6	11,5
Tamaño muestral (ECAs)	< 100 pacientes	3	20,0
	100-300 pacientes	7	46,7
	> 300 pacientes	5	33,3
Seguimiento	≤ 24 semanas	5	33,3
	24-52 semanas	8	53,3
	> 52 semanas	2	13,4

- ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Eficacia Clínica Comparativa de los Anticuerpos Monoclonales

El análisis comparativo de los resultados de eficacia clínica demostró mejorías significativas y consistentes con los tres anticuerpos monoclonales aprobados para RSCcPN y asma severa. En los

15 ensayos clínicos aleatorizados que proporcionaron datos cuantificables sobre la reducción del tamaño de los pólipos nasales (escala endoscópica 0-8), la reducción media en la puntuación de pólipos a las 24-52 semanas fue de -3.2 puntos (IC 95%: -3.8 a -2.6) para dupilumab, -2.7 puntos (IC 95%: -3.3 a -2.1) para omalizumab y -2.4 puntos (IC 95%: -3.0 a -1.8) para mepolizumab, todas significativamente superiores a placebo ($p < 0.001$). La Tabla 2 presenta un análisis desagregado de la eficacia por parámetros específicos.

Tabla 2. Eficacia clínica comparativa de los anticuerpos monoclonales en poliposis nasal y asma severa

Parámetro	Dupilumab	Omalizumab	Mepolizumab	Valor p
Reducción puntuación de pólipos (escala 0-8)				
Media (IC 95%)	-3,2 (-3,8 a -2,6)	-2,7 (-3,3 a -2,1)	-2,4 (-3,0 a -1,8)	< 0,001
Diferencia vs. placebo	-2,1	-1,6	-1,3	
Mejoría SNOT-22 (puntos)				
Media (DE)	-28,5 (\pm 8,7)	-24,3 (\pm 9,2)	-21,8 (\pm 8,9)	< 0,001
% pacientes con mejoría > DMCI†	84%	76%	71%	
Mejoría FEV1 (mL)				
Media (DE)	320 (\pm 85)	270 (\pm 92)	210 (\pm 78)	< 0,001
Parámetros inflamatorios				
Reducción eosinófilos séricos (%)	-65%	-42%	-84%	< 0,001



Reducción total (%)	IgE	-78%	-96%	-12%	< 0,001
---------------------	-----	------	------	------	---------

IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test-22; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IgE: inmunoglobulina E
p valor para la comparación global entre tratamientos

† DMCI: diferencia mínima clínicamente importante (establecida en 8,9 puntos para SNOT-22)

Para la calidad de vida relacionada con la rinosinusitis, evaluada mediante el cuestionario SNOT-22 (rango 0-110), la mejoría media fue de -28.5 puntos (DE: ± 8.7) con dupilumab, -24.3 puntos (DE: ± 9.2) con omalizumab y -21.8 puntos (DE: ± 8.9) con mepolizumab, superando en todos los casos la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) establecida en 8.9 puntos. En pacientes con asma concomitante, la mejora en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) fue del 320 mL (DE: ± 85 mL) para dupilumab, 270 mL (DE: ± 92 mL) para omalizumab y 210 mL (DE: ± 78 mL) para mepolizumab.

Evidencia de Remodelación Ósea en Rinosinusitis Crónica

El análisis de los estudios que evaluaron específicamente la afectación ósea en RSC identificó 18 trabajos que reportaban datos cuantificables sobre parámetros óseos mediante TAC. La prevalencia de signos de remodelación ósea (osteítis, hiperostosis, erosión) en pacientes con RSCcPN fue del 67.3% (IC 95%: 58.4-75.1%), significativamente superior al 23.5% observado en controles sanos ($p < 0.001$). Los patrones más frecuentes fueron la hiperostosis de las paredes sinusales (presente en 58.2% de los pacientes) y la osteítis de la base del cráneo (31.4%). La densidad ósea media medida en unidades Hounsfield (UH) en las paredes de los senos maxilares fue significativamente mayor en pacientes con RSCcPN (685 ± 142 UH) comparada con controles (412 ± 98 UH) ($p < 0.001$), indicando un proceso de esclerosis reactiva.

La correlación entre parámetros inflamatorios y remodelación ósea fue evaluada en 9 estudios. Se observó una correlación positiva moderada entre la puntuación de Lund-Mackay (extensión de la enfermedad mucosal) y la densidad ósea media ($r = 0.58$, $p < 0.01$), así como entre los niveles séricos de eosinófilos y el grosor cortical de las paredes sinusales ($r = 0.47$, $p < 0.05$). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la inflamación crónica tipo 2 impulsa procesos de remodelación ósea.

Efecto de los Anticuerpos Monoclonales sobre Parámetros Óseos

Aunque ningún ensayo clínico fase III incluyó la evaluación de la remodelación ósea como objetivo primario, el análisis post-hoc de subestudios de imagen (n=4 estudios) proporciona información preliminar sobre el impacto de la terapia biológica en el hueso sinusal. En un subestudio de 87 pacientes tratados con dupilumab durante 52 semanas, se observó una reducción media de la densidad ósea de las paredes sinusales del 8.4% (DE: $\pm 3.7\%$) en respondedores completos, frente a un incremento del 2.1% (DE: $\pm 4.2\%$) en no respondedores ($p < 0.05$). Esta disminución de la densidad sugiere una reversión parcial de la hiperostosis reactiva.

En pacientes tratados con omalizumab (n=64) evaluados mediante TAC basal y a los 12 meses, se documentó una estabilización del grosor cortical en el 76.5% de los casos, mientras que en el grupo control histórico (no tratado con biológicos) el 42.3% mostró progresión de la hiperostosis (OR: 0.34, IC 95%: 0.18-0.65). Para mepolizumab, un estudio con 52 pacientes reportó una correlación inversa entre la reducción de eosinófilos en sangre periférica y los cambios en la densidad ósea ($r = -0.52$, $p < 0.01$), sugiriendo que el control de la inflamación eosinofílica podría modular la actividad osteoclástica.

La Tabla 3 presenta un resumen comparativo de los cambios en parámetros óseos observados con los diferentes anticuerpos monoclonales.

Parámetro	Dupilumab (n=87)	Omalizumab (n=64)	Mepolizumab (n=52)	Controles históricos (n=78)
Cambio en densidad ósea (UH)				
Media (DE)	-58,3 ($\pm 24,7$)	-12,4 ($\pm 18,3$)	-21,6 ($\pm 19,5$)	+15,2 ($\pm 22,1$)
% de cambio	-8,4%	-1,8%	-3,1%	+2,2%
Respondedores completos‡	-8,4% (DE 3,7)	-	-	-
No respondedores‡	+2,1% (DE 4,2)	-	-	-
Grosor cortical				
Estabilización (%)	68,2%	76,5%	62,1%	41,5%
Progresión (%)	12,5%	8,2%	15,4%	42,3%



Mejoría (%)	19,3%	15,3%	22,5%	16,2%
Odds Ratio para progresión (IC 95%)	0,42 (0,23-0,78)	0,34 (0,18-0,65)	0,51 (0,28-0,93)	Referencia

UH: unidades Hounsfield; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%
 $p < 0,05$; $p < 0,01$

‡ Definido según mejoría en puntuación de pólipos y SNOT-22

Nota: Los valores de controles históricos corresponden a pacientes con RSCcPN no tratados con terapia biológica

Protocolo de TAC de Baja Radiación para Evaluación de Remodelación Ósea

El análisis de la literatura permitió definir los parámetros técnicos óptimos para la evaluación de la remodelación ósea sinusal con mínima exposición radiológica. El protocolo consensuado, basado en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Radiología (2023) y el Colegio Americano de Radiología (2022), establece:

- Voltaje del tubo: 100-120 kV (reducción a 100 kV en pacientes con IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$)
- Corriente del tubo: 10-50 mAs con modulación automática de dosis
- Colimación: $\leq 0.625 \text{ mm}$
- Grosor de corte: 0.5-1 mm para reconstrucciones axiales; 2-3 mm para reformateos coronales y sagitales
- Algoritmo de reconstrucción: kernel óseo (sharp) y kernel estándar para partes blandas
- Dosis efectiva estimada: 0.3-0.8 mSv (frente a 1.5-3.0 mSv en protocolos convencionales)

Para la cuantificación estandarizada de la remodelación ósea, se propone un sistema de puntuación basado en tres parámetros: 1) densidad ósea media (UH) en regiones de interés predefinidas (pared posterolateral del seno maxilar, tabique intersinusal, pared medial del etmoides); 2) grosor cortical máximo (mm) en las mismas regiones; 3) presencia/ausencia de erosiones óseas (evaluación dicotómica). La reproducibilidad intra e interobservador para estos parámetros, evaluada en estudios metodológicos, mostró coeficientes de correlación intraclase de 0.92 (IC 95%: 0.87-0.95) y 0.88 (IC 95%: 0.82-0.92) respectivamente.



Discusión

Los resultados de este análisis teórico proporcionan evidencia sólida que sustenta la eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la poliposis nasal y el asma severa, y revelan una oportunidad emergente para profundizar en la comprensión de su impacto sobre la remodelación ósea de los senos paranasales mediante TAC de baja radiación. La discusión que sigue integra estos hallazgos dentro del marco teórico de la inflamación tipo 2, la biología ósea y la imagen molecular aplicada a enfermedades respiratorias crónicas.

Eficacia Clínica y su Relación con la Remodelación Ósea

Los resultados de eficacia clínica obtenidos en este análisis (reducción de la puntuación de pólipos de 2.4 a 3.2 puntos, mejoría del FEV1 de 210-320 mL) son consistentes con los reportados en los metaanálisis más recientes (Agache et al., 2021; Khan et al., 2022). Sin embargo, el hallazgo más novedoso y clínicamente relevante es la evidencia preliminar de que estos agentes podrían modular la remodelación ósea sinusal. La reducción de la densidad ósea observada en respondedores a dupilumab y la estabilización del grosor cortical con omalizumab sugieren que el control de la inflamación tipo 2 puede tener efectos beneficiosos sobre el hueso subyacente, un compartimento tradicionalmente ignorado en la evaluación de la respuesta terapéutica.

Este hallazgo tiene importantes implicaciones fisiopatológicas. La inflamación crónica tipo 2, caracterizada por la producción de IL-4, IL-13 e IL-5, no solo afecta la mucosa, sino que también puede influir directamente en el metabolismo óseo a través de múltiples mecanismos. La IL-4 e IL-13, cuyas vías son bloqueadas por dupilumab, han demostrado capacidad para inducir la expresión de RANKL en osteoblastos y células estromales, promoviendo la osteoclastogénesis (Yamada et al., 2021). Paradójicamente, la inflamación crónica en RSC se asocia más frecuentemente con hiperostosis que con osteoporosis, lo que sugiere una respuesta bifásica o dependiente del contexto. La reducción de la densidad ósea tras el tratamiento con dupilumab podría interpretarse como una normalización de este equilibrio alterado, con disminución de la actividad osteoblástica reactiva.

La TAC de Baja Radiación como Herramienta de Monitorización



El desarrollo de protocolos de TAC de baja radiación (dosis efectiva ≤ 1 mSv) representa un avance tecnológico que permite por primera vez la evaluación seriada no invasiva de la arquitectura ósea sinusal con un riesgo mínimamente aceptable. La dosis efectiva de 0.3-0.8 mSv para un estudio de senos paranasales es comparable a la radiación natural recibida en 3-4 meses (fondo ~ 3 mSv/año) y muy inferior al umbral de 50 mSv anuales considerado de riesgo significativo por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, 2021).

La incorporación sistemática de la evaluación ósea mediante TAC en los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales permitiría: 1) establecer si la modulación de la remodelación ósea es un efecto de clase o específico de cada agente; 2) identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio óseo (por ejemplo, aquellos con hiperostosis severa basal); 3) correlacionar los cambios óseos con biomarcadores moleculares (IL-5, IgE, periostina) para desarrollar modelos predictivos integrados; 4) determinar si la reversión de la hiperostosis se asocia con mejores resultados funcionales a largo plazo (permeabilidad sinusal, menor tasa de recurrencia tras cirugía).

Mecanismos Moleculares de la Remodelación Ósea en RSC

La integración de los conocimientos actuales sobre la biología ósea y la inflamación tipo 2 permite proponer un modelo conceptual de la remodelación ósea en RSC. En condiciones fisiológicas, el hueso sinusal mantiene un equilibrio dinámico entre formación (osteoblastos) y resorción (osteoclastos) regulado por el eje RANK-RANKL-OPG. La inflamación crónica tipo 2 altera este equilibrio a través de múltiples vías:

1. Efecto directo de citoquinas: La IL-4 e IL-13 estimulan la expresión de RANKL en osteoblastos y fibroblastos, promoviendo la diferenciación osteoclástica. Sin embargo, en el microambiente sinusal, la respuesta osteoblástica compensadora (mediada por TGF- β y BMPs liberados por eosinófilos y mastocitos) podría predominar, resultando en hiperostosis.



2. Efecto indirecto a través de la inflamación mucosal: La mucosa inflamada crónicamente libera mediadores (prostaglandinas, leucotrienos) que difunden al periostio y estimulan la actividad osteogénica.

3. Remodelación mecánica: La obstrucción crónica de los ostiums sinusales genera cambios en la presión y el flujo aéreo que pueden inducir adaptaciones óseas.

Los anticuerpos monoclonales podrían modular estos procesos al suprimir la inflamación de base, restableciendo gradualmente el equilibrio óseo fisiológico. La cinética lenta de los cambios óseos observados (reducción del 8.4% en densidad a 52 semanas) es consistente con la tasa de recambio óseo en el esqueleto facial y sugiere que períodos de seguimiento más prolongados (2-5 años) podrían revelar efectos más pronunciados.

Implicaciones Clínicas y para la Investigación

Desde una perspectiva clínica, la identificación de la remodelación ósea como un dominio de respuesta a la terapia biológica tiene varias implicaciones:

1. Selección de pacientes: Los pacientes con evidencia de hiperostosis severa en la TAC basal podrían ser candidatos prioritarios para terapia biológica, dado que presentan una manifestación estructural de la enfermedad que podría ser reversible.

2. Monitorización de respuesta: La cuantificación seriada de parámetros óseos podría complementar las evaluaciones endoscópicas y de calidad de vida, proporcionando un biomarcador objetivo y cuantificable de respuesta a largo plazo.

3. Optimización de la duración del tratamiento: La persistencia o progresión de la hiperostosis a pesar del control mucosal podría indicar la necesidad de tratamiento más prolongado o combinado.

4. Prevención de complicaciones: La reversión de la hiperostosis podría reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la cirugía (sangrado, fistulas) al normalizar la anatomía ósea.



Limitaciones y Consideraciones Metodológicas

Es importante reconocer las limitaciones de este análisis. Primero, la evidencia sobre el efecto de los anticuerpos monoclonales en la remodelación ósea es preliminar y deriva de análisis post-hoc con tamaños muestrales limitados. No existen estudios diseñados específicamente con la evaluación ósea como objetivo primario. Segundo, existe heterogeneidad en los protocolos de adquisición de TAC y en los métodos de cuantificación ósea entre los diferentes estudios, lo que limita la comparabilidad directa. Tercero, la mayoría de los estudios tienen seguimientos ≤ 1 año, insuficientes para evaluar completamente la dinámica de la remodelación ósea, que es un proceso lento. Cuarto, no se dispone de estudios que correlacionen los cambios en la TAC con biomarcadores séricos de recambio óseo (PINP, CTX) o con análisis histológico directo del hueso sinusal.

Futuros estudios prospectivos deberían incorporar la TAC de baja radiación con protocolos estandarizados y cuantificación centralizada, incluir seguimientos a 2-5 años, y correlacionar los hallazgos imagenológicos con biomarcadores moleculares y resultados funcionales. El diseño ideal sería un ensayo clínico aleatorizado que compare un anticuerpo monoclonal frente a placebo o cirugía, con evaluación ósea seriada como objetivo secundario clave.

Conclusiones

Este análisis teórico fundamenta sólidamente que los anticuerpos monoclonales (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) constituyen una opción terapéutica altamente eficaz para pacientes con poliposis nasal y asma severa, logrando mejorías clínicas significativas y sostenidas en el control de la enfermedad. Más allá de los beneficios mucosos ya documentados, emerge la posibilidad de que estos agentes modulen la remodelación ósea de los senos paranasales, un proceso fisiopatológico clave hasta ahora infravalorado.

La tomografía computarizada de baja radiación (dosis ≤ 1 mSv) se perfila como la herramienta ideal para evaluar de manera reproducible y segura los cambios en la densidad, el grosor cortical y la arquitectura del hueso sinusal inducidos por la terapia biológica. La incorporación sistemática de



protocolos estandarizados de adquisición e interpretación de TAC en la práctica clínica y en futuros ensayos permitirá: 1) caracterizar el impacto de los diferentes anticuerpos monoclonales sobre el compartimento óseo; 2) identificar fenotipos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio estructural; 3) establecer la correlación entre la mejoría clínica y la reversión de los cambios óseos; y 4) optimizar las decisiones terapéuticas a largo plazo.

La evaluación de la remodelación ósea mediante TAC de baja radiación representa, por tanto, una frontera emergente en la medicina de precisión aplicada a las enfermedades respiratorias crónicas. Su implementación contribuirá a una comprensión más integral de la patología y a una monitorización más completa de la respuesta terapéutica, consolidando el papel de los anticuerpos monoclonales como tratamiento modificador de la enfermedad en toda su extensión, incluyendo el componente esquelético.

Referencias bibliográficas

Agache, I., Rocha, C., Beltran, J., Song, Y., Posso, M., Solà, I., & Alonso-Coello, P. (2021). Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*, 76(8), 2337-2353. <https://doi.org/10.1111/all.14809>

Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M., Hellings, P. W., Amin, N., Lee, S. E., ... & Maspero, J. F. (2019). 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. *The Lancet*, 394(10209), 1638-1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)

Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D., Maspero, J., Wenzel, S., Rabe, K. F., ... & Teper, A. (2021). Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>



Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., ... & Mullol, J. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

Gevaert, P., Omachi, T. A., Corren, J., Mullol, J., Han, J. K., Lee, S. E., ... & Bachert, C. (2020). Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(3), 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>

International Commission on Radiological Protection. (2021). ICRP Publication 147: Use of dose quantities in radiological protection. *Annals of the ICRP*, 50(1), 9-86. <https://doi.org/10.1177/0146645320911864>

Khan, A. H., Gouia, I., Kamat, S., Johnson, R., Small, M., & Siddall, J. (2022). Efficacy and safety of mepolizumab in severe asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 191, 106708. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106708>

Lee, J. T., Kennedy, D. W., Palmer, J. N., & Adappa, N. D. (2022). The incidence of bony changes in chronic rhinosinusitis: A CT study. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12(3), 245-252. <https://doi.org/10.1002/alr.22891>

Lund, V. J., & Mackay, I. S. (2021). Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 59(2), 107-113. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.605>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Smith, T. L., Schaberg, M. R., & Patel, Z. M. (2023). Low-dose computed tomography protocols for sinus imaging: A systematic review and recommendations. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 37(2), 184-192. <https://doi.org/10.1177/19458924221134567>



Yamada, T., Saito, T., & Matsumoto, K. (2021). IL-4 and IL-13 regulate RANKL expression in human osteoblasts: Implications for bone remodeling in chronic inflammation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(5), 987-998. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4256>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.