



UTILIDAD DEL OMALIZUMAB EN UNA PACIENTE CON ASMA GRAVE Y ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

A. Pereira Vega, F.L. Gil Muñoz, R. Ayerbe García, F.J. Fernández de Córdoba, J.A. Maldonado Pérez, J. Grávalos Guzmán, J.M. Bravo Nieto, M. Alwakil Olbah.

Sección de Neumología. Área hospitalaria Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Mujer de 64 años diagnosticada de asma bronquial en la juventud, catalogada como asma de difícil control y corticodependiente. En las pruebas complementarias se ha objetivado una eosinofilia mantenida (>7%), IgE total elevada con un pico máximo de 1840 UI/mL y precipitinas positivas para *Aspergillus fumigatus*. En la radiografía de tórax se identifican imágenes sugestivas de bronquiectasias en lóbulo medio y lingula (confirmadas en la tomografía computarizada) e infiltrados alveolares cambiantes. En la espirometría se aprecia una obstrucción grave con prueba broncodilatadora positiva. A pesar de su tratamiento de base con budesonida/formoterol, montelukast, anticolinérgicos, salbutamol como medicación de rescate y corticoides orales a dosis medias, ha presentado una evolución tórpida. Desde el inicio del tratamiento con omalizumab no ha requerido nuevos ingresos hospitalarios, se ha podido retirar los glucocorticoides orales de su medicación habitual y se ha constatado una mejoría en el test de control del asma (ACT)*.

Palabras clave: omalizumab, aspergilosis broncopulmonar alérgica, terapia anti inmunoglobulina E y asma de difícil control.

* Asma Control Test (ACT): Cuestionario validado para medir el control del asma mediante la realización de cinco preguntas relacionadas con los síntomas asmáticos. <http://www.qoltech.co.uk/acq.html>

Use of omalizumab in a patient with severe asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis Abstract

A 64 year-old woman diagnosed with bronchial asthma, proven difficult to control and corticoid-dependent since an early age, was studied. Complementary tests performed demonstrated sustained eosinophilia (>7%), showing total IgE increase, with a maximum peak of 1840 UI/mL and positive precipitins for *Aspergillus fumigatus*. Thorax x-ray images suggested bronchiectasis identified in the mid lobe and lingula (confirmed by computer tomography) and changing alveolar infiltrates. Spirometry yielded an obstruction, with a positive bronchodilator test. Despite basic treatment with budesonide/formoterol, montelukast, anticholinergics, and salbutamol as rescue medication and oral corticoids at customary doses, she presented a torpid evolution. Since she began treatment with omalizumab, she has not had to be readmitted into the hospital. The patient has been able to discontinue oral glucocorticoids as part of her regular medication and a significant improvement has been verified by the asthma control test (ACT).

Key words: omalizumab, allergic bronchopulmonary aspergillosis, anti immunoglobulin E therapy and difficult to control asthma.

INTRODUCCIÓN

Tras la implantación del tratamiento antiinflamatorio en el asma, uno de los avances más significativos en el manejo de esta enfermedad ha sido la aparición del anticuerpo monoclonal omalizumab. Actualmente las guías de tratamiento del asma¹ posicionan el manejo del omalizumab en el asma grave mediado por IgE. Los criterios universalmente aceptados para el uso de omalizumab son los siguientes²: a) un diagnóstico de asma persistente moderado a severo, b) edad mayor de 12 años, c) nivel de IgE entre 30 y 700 UI/ml y d) positividad de los tests cutáneos o IgE específica para al menos un alérgeno perenne.

Posteriormente la Asociación de Neumólogos del Sur (Neumosur) ha publicado unas recomendaciones para el uso de omalizumab³ en las que, además de la

necesidad de cumplir los criterios habituales, se consideran unos criterios adicionales, valorables pero no necesarios: FEV₁ prebroncodilatación <80% del teórico, no fumar e ingresos hospitalarios por asma en el año previo. Recientemente se han modificado los niveles máximos de IgE total (>700UI/ml) en la que puede estar indicado el omalizumab, actualmente de 30 a 1.500 UI/ml⁴ y se ha autorizado el uso en niños de 6 a 12 años⁵.

Entre las perspectivas futuras de su utilización en asma, se ha planteado su indicación en escalones inferiores de la clasificación del asma, en pacientes con "componente alérgico" sin demostración de un alérgeno perenne, o en patologías específicas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)^{6,7,8}. Presentamos el caso de una paciente con ABPA y buena respuesta clínica al tratamiento con omalizumab.

Recibido: 25 de marzo de 2010. Aceptado: 22 de julio de 2010.

Dr. Antonio Pereira Vega.
apv01h@saludalia.com

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 64 años con los siguientes antecedentes personales: no hábitos tóxicos, hipertensión arterial sistémica, eczema de contacto a detergentes, poliartralgias y osteopenia que se han relacionado con toma habitual de esteroides. Diagnosticada de asma bronquial desde la juventud y catalogada desde hace años como asma de difícil control y corticodependiente. Comenzó a estudiarse en nuestras consultas externas en febrero de 1991, presentando un asma no controlada a pesar de su tratamiento habitual con budesonida a dosis diaria >1.000 microgramos, salbutamol a demanda (habitualmente > 10 inhalaciones al día) y deflazacort 30 mg en días alternos. En la exploración física destaca la auscultación, en sucesivas revisiones, de crepitantes bilaterales y sibilancias dispersas ocasionales.

Las exploraciones complementarias realizadas han mostrado una eosinofilia mantenida (9,1% eosinófilos de un total de 10.100 leucocitos = 920 eosinófilos/ml), IgE total elevada (832 a 1840 UI/ml), precipitinas positivas (1/2048) a *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*, y débilmente positivas a *Aspergillus nidulans*; RAST positivo a *Aspergillus* y *Aspergillus* en esputo ocasionalmente positivo. En la radiografía de tórax se visualizan imágenes sugestivas de bronquiectasias en lóbulo medio y lingula y, en ocasiones, infiltrados alveolares cambiantes (figura 1). En la tomografía computarizada de tórax se observan bronquiectasias centrales en lóbulo superior derecho, lóbulo medio y lingula (figura 2). El test de Mantoux ha sido negativo y la determinación de alfa-1 antitripsina normal. La espirometría objetiva una obstrucción grave (FEV₁ 42% y FEV₁/FVC 57%) con prueba broncodilatadora positiva. Los tests cutáneos han sido positivos para dermatofagoides pteronissinus y alternaria. La determinación de enzima convertidora de la angiotensina, la serología reumática

y los marcadores de enfermedades sistémicas son negativas (salvo ANA 1/40 patrón moteado).

La paciente ha presentado una evolución tórpida a pesar de su tratamiento de base con budesonida/formoterol, montelukast, anticolinérgicos, salbutamol como medicación de rescate y corticoides orales a dosis media de 15 mg al día de deflazacort; con una media de dos ingresos hospitalarios en los últimos años. En Enero 2009 la paciente tenía un peso de 60 kg y una IgE basal de 1.200UI/ml. A pesar de tener un valor de IgE total superior a 700 UI/ml, y que en esa fecha la indicación de omalizumab no incluía valores superiores a dicho valor, ante la mala evolución clínica de la paciente y algunas comunicaciones en las que se refería su posible utilización en estos casos⁴, iniciamos tratamiento con 300 mg de omalizumab cada dos semanas, con buena tolerancia. Desde entonces no ha requerido nuevos ingresos hospitalarios, se ha constatado una mejoría en el ACT y se han podido retirar los esteroides orales de su medicación basal habitual.

DISCUSIÓN

La aparición de omalizumab y su posicionamiento en las guías de tratamiento¹ como medicación para pacientes con asma alérgica grave representa una de las escasas novedades terapéuticas que en los últimos años se han producido en el asma. Así mismo, el hecho de su utilización en un grupo muy particular de pacientes, para los que la alternativa son los glucocorticoides sistémicos con su ya conocida carga iatrogénica, motivan el interés de su aplicación. Como ya es conocido y ha sido señalado, omalizumab⁹ está indicado como terapia añadida a pacientes con asma grave en los que se demuestra una etiología alérgica (niveles de IgE entre 30 y 700 UI/ml y demostración de sensibilización a un alérgeno perenne). Esta aseveración es coincidente y está contenida en todas las principales guías actuales de tratamiento del asma. Sin embargo, hay diferen-

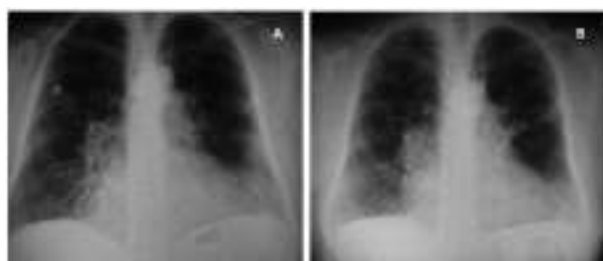


Figura 1 a y b. Radiografía de tórax con infiltrados alveolares cambiantes.

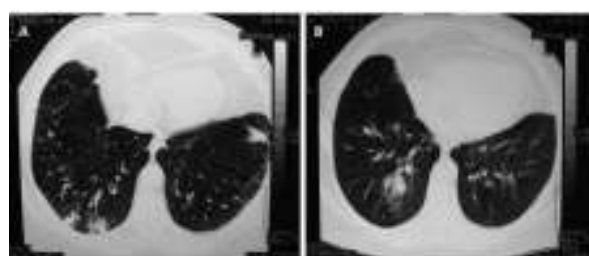


Figura 2 a y b. Bronquiectasias centrales en lóbulo inferior derecho, lóbulo medio y lingula.

cias entre estas guías en el lugar de inclusión de este tratamiento y, mientras unas consideran que estaría indicado en el asma no controlado con corticoides inhalados a altas dosis y β_2 de acción larga (LABA) incluso antes de la utilización de corticoides orales¹⁰, otros lo plantean tras la utilización de éstos últimos¹. Por otro lado, la última guía británica de tratamiento del asma¹¹, indica que omalizumab está indicado en “pacientes con altas dosis de esteroides inhalados y LABA, con deterioro en la función pulmonar, sintomáticos con frecuentes exacerbaciones y que tienen alergia como causa importante de su asma”. La dosis se determina por el peso y el nivel basal de IgE total, no debiendo sobrepasar los 375 mg.

En nuestro caso, la paciente tiene un asma de difícil control y requería corticoides orales desde hacía años para intentar su control. Así mismo, presenta una serie de criterios que sugieren el diagnóstico de ABPA^{8,12}: asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares cambiantes, bronquiectasias centrales, precipitinas a *Aspergillus*, RAST positivo a *Aspergillus*, *Aspergillus* en esputo e IgE elevada (832 a 1.840 UI/ml). Aunque la paciente no reúne los criterios estrictos para el uso de omalizumab, presenta un ABPA, una IgE total superior a 700 UI/ml y asma de difícil control. Dado que hay estudios en los que se analiza la posible utilización de omalizumab en el ABPA^{8,12}, intentamos ver el posible efecto beneficioso de este tratamiento en nuestra paciente. Tras solicitar, en nuestro caso, el uso pasivo con omalizumab, se inició dicho tratamiento. Seleccionamos la dosis, según peso y nivel de IgE total de 700 UI/ml (no teníamos evidencia de dosificaciones con niveles superiores de IgE en enero de 2009), con 300 mgrs cada 2 semanas.

Tras el inicio de omalizumab, un fármaco con pocos efectos secundarios, no sólo se ha podido disminuir la dosis de corticoides orales¹³ sino que se han retirado de su tratamiento de base. En la evolución, el efecto sobre la función pulmonar ha sido pequeño y el último valor de IgE detectado (septiembre de 2009) ha sido de 1.580, ligeramente superior al del inicio del tratamiento. Estos dos últimos hechos han sido constatados por otros autores¹⁴ sugiriendo una “desconexión” entre la función pulmonar, nivel de IgE total, exacerbaciones y calidad de vida. En nuestra paciente, el ACT que realizamos para intentar analizar datos sobre la calidad de vida, mejoró tras la utilización de omalizumab de una puntuación de 9 (2/1/2/2/2) a 14 (3/2/3/3/3). Aunque en ambos casos se podría consi-

derar que el asma no está controlada, la mejoría de la calidad de vida parece evidente y podría ir mejorando en evaluaciones posteriores.

Como resumen, presentamos el caso de una paciente con una ABPA y niveles elevados de IgE superiores a 700, en la que el uso de omalizumab, ha conseguido una mejoría clínica evidente con mejoría en el ACT y la suspensión de los corticoides orales de su medicación habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for asthma (GINA) Updated 2009. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: www.ginasthma.com.
2. Marcus P. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. *Chest* 2006; 129: 466-474.
3. FJ Álvarez Gutiérrez, LM Entrenas Costa, A Pereira Vega y JA Rodríguez Portal. Utilidad e indicaciones de omalizumab en el asma bronquial. *Revista Española de Patología Torácica* 2009; 21: 106-115.
4. Hirdt AP. Effectiveness of omalizumab in patients with IgE greater than 700. Abstract presented at the 2008 AAAAI meeting, 14-18 March, 2008, Philadelphia.
5. Jenny M. Campbell, Jonathan D. Wofford, Alan P. Knutsen. Omalizumab treatment in children 6 to 18 years old with severe asthma at a children's medical center. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 2008; 21(3):129-136.
6. Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatric Pulmonology* 2008 Dec; 43(12):1249-51.
7. 43 Congreso SEPAR. La Coruña Junio 2010 (poster discusión): http://www.congresosepar.es/sesiones/omalizumab_pacientes_aspergilosis_broncopulmonar_alergica_abpa_estudio_multicentrico_casos_espana.html
8. Cornelis K van der Ent, Hans Hoekstra and Ger T Rijkers. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007;62:276-277. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/cgi/content/full/62/3/276>.
9. Ficha EMEA Omalizumab (Junio 2009): <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/Xolair-H-606-II-18-AR.pdf>
10. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008 May. 121 p. (SIGN publication; no. 101).
12. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in patients with and without bronchiectasias. *Ann Allergy* 1993; 70: 333-338.
13. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341:1966-73.
14. Christopher WT Miller, Narayanaswamy Krishnaswamy, Chambless Johnston and Guha Krishnaswamy. Severe asthma and the omalizumab option. *Clinical and Molecular Allergy* 2008; 6: 4.