

Anticossos monoclonals anti-IgE. Què ens han aportat en el maneig de l'asma greu al·lèrgica?

Rosa M. Busquets Monge

Unitat de Pneumologia i Al·lèrgia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

L'asma és una de les malalties cròniques més freqüents al món¹. A Espanya, la prevalença de símptomes compatibles amb asma oscil·la entre el 5,7 i el 15%, amb una mitjana d'aproximadament el 10%, semblant a la de la Unió Europea¹⁻². Els estudis en població pediàtrica duts a terme a Espanya mostren una prevalença de sibilàncies recents entre el 7,1 i el 12,9% en nens i nenes de 6-7 anys, i entre el 7,1 i el 15,3% en els de 13-14 anys, amb grans diferències segons les àrees geogràfiques³. La prevalença d'asma greu en la infància es considera que és del 0,5% de la població general infantil i del 4,5% dels infants amb asma. Encara que aquest percentatge sigui baix, els pacients amb asma greu consumeixen la majoria de recursos dedicats a l'asma. Malgrat els avenços en el seu tractament, l'asma greu encara s'associa a una gran morbiditat i a una mortalitat que, encara que ha baixat en els últims anys, continua sent apreciable⁴.

Durant els últims anys s'ha intentat arribar a una definició adequada sobre l'asma greu no controlada (AGNC) i actualment inclou a tot pacient amb asma que persisteix mal controlat malgrat rebre tractament amb glucocorticoides inhalats amb broncodilatadors de llarga duració a dosis altes en l'últim any, assegurant-se que existeix un compliment del tractament i havent exclòs altres malalties⁵. Definim asma no controlada quan el pacient necessita prendre broncodilatadors d'acció curta més de 3 vegades a la setmana, perd més de 5 dies d'escola al trimestre o té un episodi o més de sibilàncies al mes.

Els corticoides orals administrats de forma diària i altres immunomoduladors han sigut una de les opcions terapèutiques per intentar controlar aquest grup de pacients amb tots el efectes secundaris que comporten el seu ús. Però en els últims anys, gràcies als avenços en anticossos monoclonals, tenim accés a un nou fàrmac que és l'omalizumab. És un anticòs monoclonal humanitzat derivat de l'ADN recombinant que s'uneix a la immunoglobulina E humana (IgE). El bloqueig de la IgE constituïria un tractament etiològic clau en aquells pacients amb asma, al·lèrgic⁶⁻⁷.

L'omalizumab està indicat en el tractament de l'asma com a teràpia afegida per millorar el control del asma al·lèrgica persistent greu en infants de més de 6 anys, adolescents i adults que tinguin un AGNC i una sensibilització a aeroal·lèrgens perennes^{5,7}.

Hi ha evidència de l'eficàcia de l'omalizumab en pacients amb asma al·lèrgica en la vida real mitjançant estudis observacionals prospectius, estudis retrospectius de sèries de casos o descripcions de casos clínics. Entre ells vull destacar el treball de Brodli⁸ sobre la reducció de l'ús de corticoides orals, dut a terme amb 34 infants amb una mitjana de 12 anys i que portaven corticoides orals de forma diària. Al cap de 16 setmanes de haver iniciat l'omalizumab es va observar a una reducció de la mitjana d'ús de prednisolona diària de 20 a 5 mg al dia ($p < 0,0001$) i en 7 nens es va retirar la prednisolona completament. La puntuació del *Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) es va incrementar de 3,5 a 5,9 (avaluat en 24 pacients; $p < 0,0001$), mentre que la puntuació del qüestionari del control de l'asma (C-ACT) es va incrementar de 12 a 20 (avaluat en 23 pacients; $p < 0,0001$). Es va observar un increment del volum espirat màxim en el primer segon de l'inspiració forçada (FEV1) de 2,10 a 2,25 litres, encara que no va ser estadísticament significatiu.

En la mateixa línia, Kirk⁹ va estudiar 18 pacients d'entre 6 i 12 anys amb asma al·lèrgica persistent greu i que rebien corticoides orals de manteniment. En tots els pacients es va reduir el tractament amb esteroides orals amb una reducció mitjana de 15,4 mg/dia (de 22,0 a 6,5 mg), el 70,2% de la dosi. La reducció mitjana es va aconseguir en 14,6 setmanes. En 4 pacients es van suspendre del tot els esteroides orals.

En altres estudis també es veu millora de la FEV1, reducció dels glucocorticoides inhalats (GCI), i dels glucocorticoides orals, i reducció de les exacerbacions de la malaltia. Així mateix, recents articles de revisió o guies en recomanen l'ús en l'asma greu^{1,5}.

Encara queda molt per conèixer sobre la resposta a llarg termini a la vida real dels nostres pacients. Segons els models matemàtics de Lowe y Renard¹⁰ la producció de immunoglobulina E disminueix exponencialment durant els 5 anys de tractament, i que aquest efecte persisteix durant almenys 15 anys.

Per tant, com a conclusió, es podrien proposar els següents conceptes clau:

1. L'asma no controlada seria quan els símptomes persisteixen malgrat un tractament adequat i l'asma greu no controlada (AGNC) seria quan és un asma no controlada malgrat rebre GCI en dosis mitjanes-altes més LABA i/o ARLT.
2. El tractament ideal és l'etiòlogic, adreçat a la causa de la malaltia. Per tant, l'omalizumab es fixa a la IgE circulant, i així evita la seva unió a mastòcits i basòfils i, per tant, la cascada inflamatòria al·lèrgica des de l'inici.
3. Es tracta d'un fàrmac d'eficàcia i seguretat contrastades, indicat a partir dels 6 anys com a tractament addicional en pacients amb AGNC al·lèrgica.
4. En assajos clínics i en la pràctica clínica real ha demostrat la reducció del nombre de crisis asmàtiques, les hospitalitzacions, els símptomes i la dosi diària de GCI, així com un augment del control de l'asma i de la qualitat de vida, encara que la millora de la funció pulmonar és més discreta.
5. És desitjable promoure més assajos clínics que analitzin la resposta individual del tractament en infants i aconseguir consensuar el nivell en què s'ha de situar segons les escales de tractament.
6. No es coneix la durada dels efectes post tractament, per la qual cosa en l'actualitat no se'n pot recomanar la seva suspensió.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update). Accessible a la xarxa [data de consulta: 5-03-2015]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf.
2. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo Perales A, Díaz Vazquez CA, Moreno Galdó A. Cost of childhood asthma in Spain: a cost evaluation model based on the prevalence. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):145-53.
3. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(12):659-66.
4. Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, Gómez-Torrijos E, Cárdenas R, Sánchez-García S, et al. Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(7):460-75.
5. Guía GEMA 4.0 2015. Accesible a la xarxa [data de consulta: 30-09-2015]. Disponible a: <http://www.gemasma.com/?download=7384>
6. McKeage K. Omalizumab: A review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013;73(11):1197-212.
7. European Medicine Agency. Xolair, INN-omalizumab. 2005. Accessible a la xarxa [data de consulta: 5-11-2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
8. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012;97(7):604-9.
9. Kirk A, Spencer D, Radian A. P23 Effect of omalizumab on oral corticosteroid requirements of young children with severe asthma; results of a UK survey. *Thorax*. 2010;65(Suppl4):A86 doi:10.1136/thx.2010.150961.23
10. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:306-20.