

Evolución de la función pulmonar en niños con asma grave en tratamiento con omalizumab

L. Moreno-Galarraga^{1,2}, L. Urriza Yeregui¹, I. Urriza Ripa¹, A. Fernández-Montero^{2,3}, D. Peñafiel Freire¹, N. Viguria Sánchez^{1,2}

¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (Navarra). ²IdisNa: Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. ³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. Pamplona (Navarra)

Resumen

Introducción: Omalizumab es un anticuerpo monoclonal frente a la inmunoglobulina E utilizado en el tratamiento del asma alérgica grave. El objetivo de este estudio fue describir el efecto de omalizumab sobre los valores de la función pulmonar y la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Análisis estadístico de la función pulmonar y de la Fe_{NO} en los 13 niños tratados con omalizumab en el servicio de pediatría de un hospital terciario entre los años 2010 y 2016.

Resultados: Se observa una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento que se mantiene estable en el tiempo, tanto en valores de función pulmonar (pretratamiento: capacidad vital forzada [FVC] 84,1% y volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] 72%; postratamiento: FVC 101% [p= 0,02] y FEV₁ 92% [p= 0,01]) como en la Fe_{NO} (pretratamiento: 82 ppb; postratamiento: 36 ppb).

Conclusiones: En nuestros pacientes pediátricos con asma grave, omalizumab es capaz de mejorar y mantener estable en el tiempo la función pulmonar y disminuir el valor de la Fe_{NO}.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Asma grave, niños, función pulmonar, fracción exhalada de óxido nítrico, omalizumab

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria, que cursa con una hiperreactividad bronquial y una obstrucción reversible del flujo aéreo. En nuestro país es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, con una prevalencia entre el 7,1 y el 15,3%¹.

Aproximadamente un 10% de los pacientes pediátricos con asma padecen asma grave. Las recomendaciones para definir asma grave y las indicaciones para evaluar el grado de control del as-

Abstract

Title: Lung function evolution in children with severe asthma treated with omalizumab

Introduction: Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E used in the treatment of severe allergic asthma. The aim of this study was to describe, in pediatric patients, the effects of omalizumab in pulmonary function values and in the nitric oxide concentration levels in exhaled breath (Fe_{NO}).

Material and methods: We performed a statistical analysis of lung function and Fe_{NO} evolution in 13 children treated with omalizumab in a pediatric service, between year 2010 and 2016.

Results: A statistically significant improvement was observed after 3 months of treatment, which remained stable over time, in lung function values (pre-treatment: forced vital capacity [FVC] 84.1% and forced expiratory volume in the first second [FEV₁] 72%; after treatment: FVC 101% [p= 0.02] and FEV₁ 92% [p= 0.01]). A significant improvement was also detected in the Fe_{NO} levels (pre-treatment: 82 ppb; after treatment: 36 ppb).

Conclusions: In our pediatric patients with severe asthma, omalizumab was able to improve and maintain stable in time both pulmonary function and Fe_{NO} values.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Severe asthma, children, pulmonary function, nitric oxide concentration levels in exhaled breath, omalizumab

ma son muy heterogéneas y varían según las distintas guías de práctica clínica. La gravedad del asma es una característica intrínseca de la enfermedad y refleja no sólo la intensidad de las anomalías fisiopatológicas, sino también la intensidad del proceso y la respuesta al tratamiento de base. El nivel de gravedad del asma se puede clasificar en función del tratamiento necesario para conseguir un buen control clínico y una adecuada función pulmonar².

En pacientes con asma alérgica grave mal controlada a pesar de recibir tratamiento médico, se puede considerar la utiliza-

TABLA 1

Evolución de los parámetros de la función pulmonar en pacientes tratados con omalizumab. Valores previos y a los 3 meses de tratamiento: absolutos (L) y porcentuales (%)

Valores de la función pulmonar	Pretratamiento	Postratamiento	p
FVC (L) (DE)	2,20 (0,57)	3,19 (0,87)	0,002
FVC % (DE)	84% (16,1)	101% (16,7)	0,02
FEV ₁ (L) (DE)	1,60 (0,47)	2,46 (0,69)	0,002
FEV ₁ % (DE)	72% (18,8)	92% (19,2)	0,01
Mesoflujos (L) (DE)	1,30 (0,64)	2,12 (0,83)	0,008
Mesoflujos % (DE)	48% (26,2)	66% (23,09)	0,03
FEV ₁ /FVC % (DE)	71 (12,58)	77 (7,97)	0,07

DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; L: litros.

ción de omalizumab (Xolair®), un anticuerpo monoclonal con capacidad para bloquear la inmunoglobulina E (IgE)^{3,4}. Este tratamiento está indicado en niños mayores de 6 años, para mejorar el control del asma. Se administra en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan un test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y un mal control clínico, caracterizado por la presencia de síntomas intercrisis frecuentes o exacerbaciones asmáticas, a pesar de una utilización correcta del tratamiento de base habitual (corticoides inhalados en dosis altas más un agonista beta-2 inhalado de larga duración o montelukast)⁵. Omalizumab ha demostrado que reduce las exacerbaciones, la intensidad de los síntomas y el uso de glucocorticoides inhalados, y mejora la calidad de vida de los pacientes^{6,7}.

Pese a los avances logrados en el tratamiento del asma, el asma grave aún se asocia a una gran morbilidad, y ocasiona elevados costes directos e indirectos, generando un importante problema de salud pública. Por ello, es fundamental la identificación adecuada de estos pacientes, así como la elección de tratamientos adecuados y eficaces y realizar un estricto seguimiento⁸.

Nuestro trabajo pretende evaluar si omalizumab, además de producir una mejoría clínica, es capaz de mejorar algunos parámetros objetivos cuantificables, como la función pulmonar o la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{N₀}), un marcador de la inflamación pulmonar eosinofílica, en niños con asma alérgica grave^{5,9}.

Material y métodos

Se analizaron de forma retrospectiva los pacientes tratados con omalizumab en el Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), entre los años 2010 y 2016.

Se incluyó un total de 13 pacientes. Se revisaron las historias clínicas y los valores de la función pulmonar y la Fe_{N₀},

analizando su evolución en el tiempo. Se estudiaron los valores previos al inicio del tratamiento con omalizumab, a los 3 meses de tratamiento y el último valor registrado en cada paciente. Los pacientes fueron seguidos mensualmente de manera ambulatoria en la Unidad de Neumología Infantil del Servicio de Pediatría del CHN. Omalizumab se administró en el Hospital de Día Polivalente de la Unidad de Pediatría, mediante inyección subcutánea, estimando la dosis y la frecuencia (quincenal o mensual) según el peso y los niveles de IgE de los pacientes, como se indica en la ficha técnica del producto³. Se realizaron espirometrías forzadas mediante espirómetro Jaeger, a partir de los valores de referencia establecidos por la normativa SEPAR¹⁰, y se realizó una cuantificación de la inflamometría pulmonar mediante análisis de la Fe_{N₀} con el sistema NIOX-MINO portátil⁹.

Para el análisis de normalidad de las variables se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Tras comprobar la normalidad de todas las variables analizadas, se aplicó el test de la t de Student para medidas repetidas (pretratamiento, a los 3 meses y último valor registrado). El nivel de significación estadística utilizado fue p < 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata-12.0. Para la realización del estudio se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Resultados

En los últimos 6 años, 13 pacientes han recibido tratamiento con omalizumab en el Servicio de Pediatría del CHN. Dos niños se excluyeron del presente estudio (uno por no presentar asma alérgica grave, sino dermatitis atópica, y otro por mal cumplimiento y abandono del tratamiento), por lo que se incluyeron finalmente 11 pacientes para el análisis.

De estos 11 pacientes, 10 se trataron con omalizumab por asma alérgica grave mal controlada, y 1 por asma moderada persistente no alérgica. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 12,4 años (rango: 5-15), y un 81% eran varones.

La duración media del tiempo de seguimiento fue de 37 meses (desviación estándar [DE]= 23). La duración mínima de seguimiento fue de 14 meses y la máxima de 76 meses. Todos los pacientes presentaban al inicio del tratamiento niveles elevados de IgE total en sangre, con valores medios antes del tratamiento de 1.147 kU/L (DE= 1.208). Antes de omalizumab, todos los niños seguían tratamiento de base inhalado con un combinado en dosis elevadas de corticoide inhalado (8 de ellos salmeterol/fluticasona, 2 furoato de fluticasona/vilanterol y 1 formoterol/budesonida). Nueve de los 11 pacientes asociaban antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast). Todos los pacientes que se trataron con omalizumab presentaban antes del inicio del tratamiento un asma de difícil control pese al tratamiento de base recibido. Se analizó la evolución de la función pulmonar, comparando los valores obtenidos mediante espirometría basal forzada justo antes de la primera dosis de omalizumab con los valores a los 3 meses de tratamiento (tabla 1). Antes del tratamiento los valores medios (en porcentaje respecto al valor teórico) de la capacidad vital forzada (FVC) eran de 2,2 L (84,1%), los del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de 1,6 L (72%) y los de mesoflujos (FEV 25-75%) de 1,3 (48%), con un cociente FEV₁/FVC del 71%, lo que refleja unos patrones pulmonares obstructivos.

A los 3 meses de tratamiento se puso de manifiesto una mejoría estadísticamente significativa tanto en los valores absolutos como en los porcentajes, tal como se detalla en la tabla 1, con los siguientes valores: FVC 3,2 L (101%), FEV₁ 2,4 L (92%).

Nueve pacientes presentaron una completa normalización de sus funciones pulmonares, con pruebas de la función pulmonar y un patrón espirométrico normales para su edad a los 3 meses de tratamiento, manteniendo la misma medicación de base que la previa antes de iniciar el tratamiento con omalizumab. La mejoría observada a los 3 meses de tratamiento se mantuvo estable en el tiempo en todos los pacientes.

En la figura 1 se muestra gráficamente esta evolución de la función pulmonar, que refleja los valores previos al inicio del tratamiento con omalizumab (periodo 0), la evolución a los 3 meses de tratamiento (periodo 1) y la situación actual (periodo 2, que representa el último valor registrado de cada paciente).

El análisis de la Fe_{NO} es otro marcador utilizado para la estimación indirecta de la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria inferior en los pacientes asmáticos. En la figura 2 se muestra la evolución de la Fe_{NO}, cuantificada en partes por billón (ppb). Nuestros pacientes presentaron unos valores medios previos al tratamiento de 82,5 ppb (DE= 8,3) y a los 12 meses de tratamiento de 36,6 ppb (DE= 6,1), lo que refleja una disminución de la inflamación pulmonar eosinofílica estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Respecto a la medicación concomitante, ha sido posible disminuir el tratamiento de base en todos los pacientes, por lo que actualmente 4 de los 11 pacientes en tratamiento con

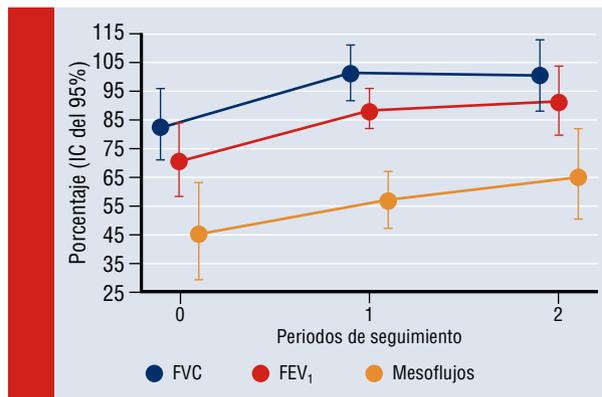


Figura 1. Representación gráfica en el tiempo de la función pulmonar en niños con asma grave tratados con omalizumab. Periodo 0: valores al inicio del tratamiento; periodo 1: valores a los 3 meses de tratamiento; periodo 2: situación actual o último valor registrado

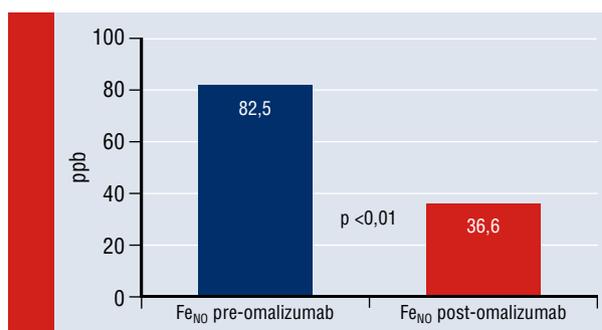


Figura 2. Evolución de la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) en niños con asma grave tratados con omalizumab. Valores previos al tratamiento y a los 12 meses

omalizumab no reciben ninguna otra medicación de base, manteniendo la mejoría de los valores de la función pulmonar y un buen grado de control clínico.

Discusión

Se han realizado múltiples estudios encaminados a evaluar la eficacia de omalizumab en el tratamiento del asma alérgica en la infancia desde que, en 2009, la Agencia Europea del Medicamento incluyera su administración a partir de los 6 años de edad¹¹. Nuestros resultados son congruentes con los de otros estudios publicados. Numerosas publicaciones respaldan la eficacia de omalizumab en la disminución de las exacerbaciones de asma y su efecto como ahorrador de corticoides. Sin embargo, la mejora de la función pulmonar encontrada en nuestro trabajo no siempre coincide con los diversos resultados obtenidos en estudios previos realizados con omalizumab^{11,12}. Esto podría deberse a que muchos de estos estudios se han realizado en población adulta, en la que los cambios encontrados en las espirometrías son más difícilmente reversi-

bles, mientras que en los niños todavía no se ha asentado el proceso de remodelado pulmonar, por lo que un tratamiento adecuado e instaurado precozmente es capaz de revertir el proceso y recuperar una función pulmonar normal.

Nuestro estudio incluye además la medición de la Fe_{NO} , un marcador sencillo y replicable de la inflamación eosinofílica pulmonar, que permite cuantificar la inflamometría pulmonar de manera no invasiva. La Global Initiative for Asthma (GINA) considera la Fe_{NO} un buen marcador, reproducible y no invasivo, de inflamación eosinofílica de la vía respiratoria en niños, que resulta útil no sólo en el diagnóstico del asma, sino también en el control de la enfermedad y en la monitorización del tratamiento¹³. Los resultados de un amplio análisis retrospectivo han determinado que los pacientes con cifras más elevadas de biomarcadores, como la Fe_{NO} o el valor de eosinófilos en sangre periférica, son los que mejores resultados presentan en el tratamiento con omalizumab, y también han establecido que estos mismos marcadores de la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria son buenas alternativas para el control y seguimiento de la evolución de los pacientes con asma bronquial alérgica en tratamiento con omalizumab¹⁴. Los resultados obtenidos en los niños de nuestro estudio muestran que omalizumab disminuye de manera significativa los valores de Fe_{NO} , y puede ser un buen marcador, sencillo, reproducible, poco invasivo y eficaz en la monitorización clínica de los pacientes pediátricos. Debido al elevado coste del fármaco, la identificación de los pacientes mediante biomarcadores predictivos de respuesta es de gran importancia, aunque se precisan más estudios en esta línea de investigación para evaluar la utilidad de la Fe_{NO} como predictor de buena respuesta y marcador de seguimiento en la población pediátrica¹⁵.

Nuestros resultados apoyan la eficacia de omalizumab como fármaco ahorrador de corticoides, lo que permite una reducción de la medicación de base en todos nuestros pacientes; además, es capaz de mejorar la función pulmonar y disminuir la inflamación pulmonar eosinofílica a los pocos meses de tratamiento, manteniendo este efecto en el tiempo de manera estable.

Son necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral y un tiempo de seguimiento más largo para confirmar estos resultados, así como estudios posteriores que evalúen si estas mejoras producidas tanto en la clínica como en la función pulmonar y la Fe_{NO} se mantienen estables una vez finalizado el tratamiento con omalizumab.

Conclusiones

- En nuestros pacientes pediátricos con asma grave, omalizumab mejora significativamente los valores de la función pulmonar a los 3 meses de tratamiento.
- El tratamiento con omalizumab redujo de manera significativa la Fe_{NO} en nuestros pacientes pediátricos con asma grave.
- En nuestro estudio, omalizumab ha sido capaz de mantener estable la mejora de los valores de la función pulmonar, lo

que ha permitido disminuir en todos nuestros pacientes la dosis de corticoides inhalados utilizados como tratamiento de base. ■

Bibliografía

1. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005; 41(12): 659-666.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2016. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
3. Ficha técnica Xolair® solución inyectable. Fecha de la revisión del texto: junio de 2015. Disponible en: http://www.vademecum.es/medicamento-xolair_ficha_29597
4. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foidelli T, Barberi S, et al. Omalizumab in children. Paediatric Drugs. 2014; 16(6): 491-502.
5. Comité Ejecutivo de GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma-GEMA 4.1, 2016. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
6. Özgür ES, Özge C, İlvan A, Nayci SA. Assessment of long-term omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma. J Asthma. 2013; 50: 687-694.
7. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Study Group. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a randomized phase III study. Allergy Asthma Immunol Res. 2016; 8(4): 319-328.
8. Plaza V, Quirce S, Delgado J, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L. Debate multidisciplinar de expertos. Asma no controlada: causas, consecuencias y posibles soluciones. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2016 Dic [citado 2018 Oct 15]; 39(3): 357-370. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000300003&lng=es
9. De Diego Damiá A. Nitric oxide in asthma: what good does it do? Arch Bronconeumol. 2010; 46(4): 157-159.
10. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013; 49(9): 388-401.
11. Rivas Juevas C, Gimeno Díaz de Aauri A. El omalizumab mejora el control del asma alérgica moderada y grave. Evid Pediatr. 2011; 7: 46.
12. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2).
13. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 41-51.
14. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(8): 804-811.
15. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(2): 265-269.