

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Experiencia pediátrica en el tratamiento del asma grave con anticuerpos anti IgE (omalizumab)

M. Bosque García

Unidad de Neumología y Alergia Pediátricas, Hospital de Sabadell, CPT, Sabadell, Barcelona, España

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se caracteriza por una obstrucción reversible con o sin tratamiento, con aumento de células inflamatorias y un aumento de los valores de IgE, en las 2/3 partes de los enfermos, sobre todo en la edad pediátrica. Se debe de considerar, asma grave en la edad pediátrica, cuando el niño tiene mala calidad de vida en relación con la sintomatología asmática, independientemente de la función pulmonar, ya que los niños, pueden presentar crisis de broncospasmo, que les puede llevar a ingresos en la unidad de cuidados intensivos y durante las intercrisis tener un funcionalismo respiratorio basal completamente normal. Y asma no controlada o asma de difícil control, cuando persiste la sintomatología a pesar de llevar un tratamiento adecuado, técnica de inhalación correcta y buena adherencia al tratamiento.

En el caso de asma no controlada con tratamiento con corticoides inhalados a dosis altas o que se precisa repetidamente de tandas de corticoides sistémicos, las guías actuales de tratamiento del asma, proponen tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-i.e. difícil c (omalizumab), siempre y cuando se demuestren valores elevados de IgE.

El hecho de que las 2/3 partes de la población asmática tenga unos valores altos de IgE, es debido a que la mayoría del asma bronquial se presenta en sujetos alérgicos, y que la respuesta inflamatoria secundaria a la presentación del antígeno por las células dendríticas será del tipo TH2, activando las células plasmáticas productoras de IgE. Las moléculas de IgE se fijan al receptor de alta afinidad de IgE, que

se encuentran, en la superficie de los mastocitos y basófilos, condicionando bajo la presencia del antígeno, la degranulación de estas células, produciendo la liberación de factores, que desencadenan la respuesta inflamatoria alérgica (figs. 1 y 2).

En 3 fases: 1.ª fase, liberación de forma inmediata del contenido de los gránulos: histamina, portegasas, heparina; 2.ª fase, fase intermedia en la que se liberan leucotrienos, prostaglandinas, y una 3.ª fase, lenta, al cabo de unas horas, en donde se liberan citoquinas específicas: IL-5, IL-4, IL-13, produciendo: activación de IgE y reclutamiento de eosinófilos. Con la producción de moco y fibrosis. Al cabo de los años, si el asma bronquial no se trata desde el punto de vista inmunológico, se va instaurando de forma crónica esta tercera fase, a modo de un sistema de retroalimentación y sin necesidad de la presencia de alérgeno, se lleva a cabo la liberación de citoquinas específicas produciendo la infiltración eosinofílica en el endotelio pulmonar y la subsecuente fibrosis pulmonar.

Los anticuerpos anti-IgE, son anticuerpos tipo IgG de origen murino humanizados, que se fijan en el tercer dominio constante de la cadena de IgE, en el mismo lugar donde la IgE se fija al receptor de alta afinidad, produciendo complejos de pequeño tamaño que se excretan por orina y no estimulan al complemento. Bloqueando a la IgE, evitando que ésta se fije al receptor de alta afinidad. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE, reducen la expresión del receptor de alta afinidad en los mastocitos y basófilos, trabajos actuales han demostrado una marcada disminución de IL-4, eosinófilos y linfocitos.

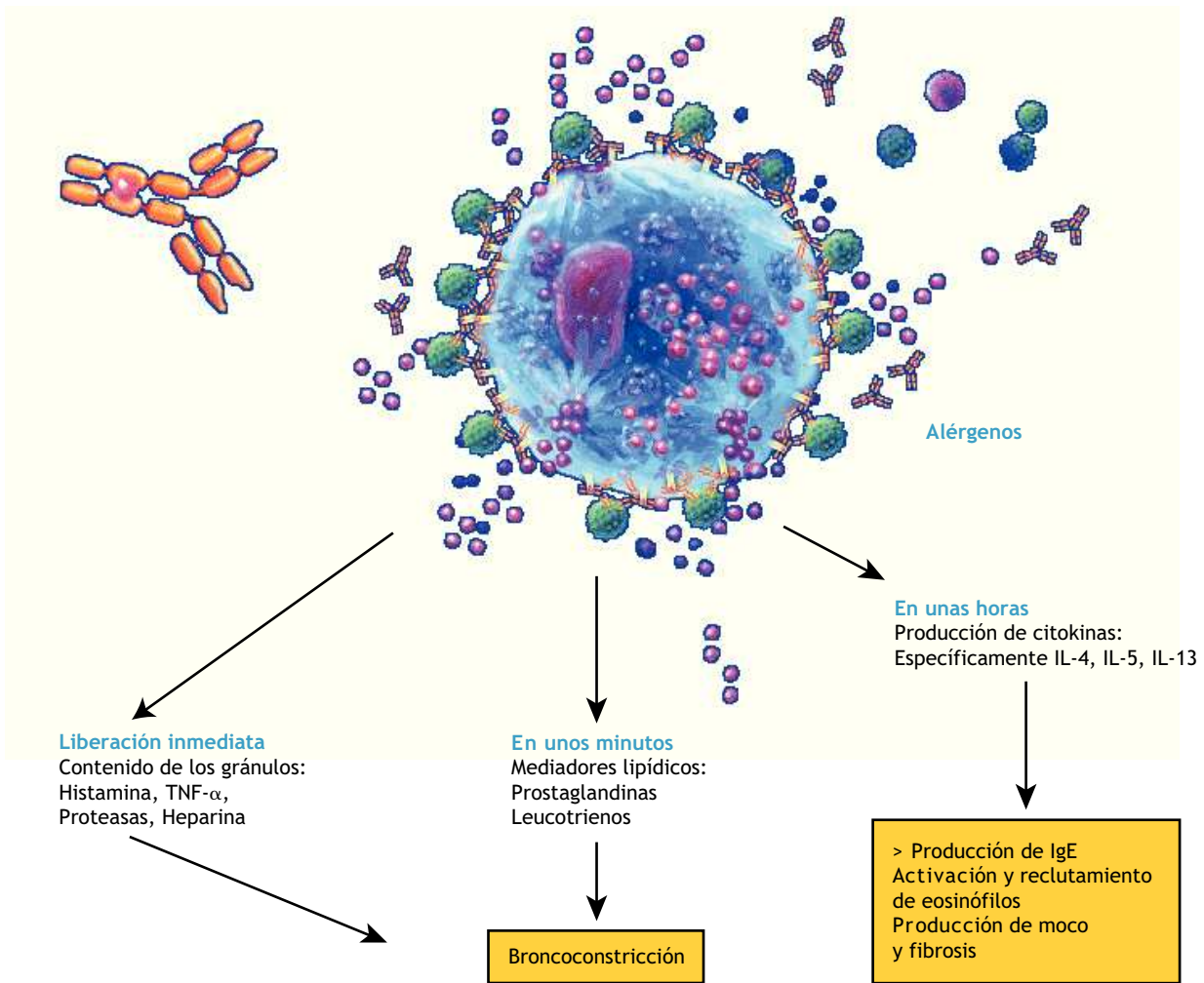


Figura 1 Respuesta alérgica inflamatoria en el asma.

Tabla 1 Tabla de dosificación de omalizumab para niños de 6- < 12 años (miligramos de omalizumab por dosis)

Intervalo de dosis	Valor de la IgE (IU/ml)	Peso (kg)									
		20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
Cada 30 días	≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	225	300
	> 100-200	150	150	150	225	225	225	300	300	225	300
	> 200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
	> 300-400	225	225	300	225	225	225	300	300		
	> 400-500	225	300	225	225	300	300	375	375		
	> 500-600	300	300	225	300	300	375				
	> 600-700	300	225	225	300	375					
Cada 15 días	> 700-800	225	225	300	375						
	> 800-900	225	225	300	375						
	> 900-1.000	225	300	375							
	> 1.000-1.100	225	300	375							
	> 1.100-1.200	300	300								
	> 1.200-1.300	300	375								
									Sin dosis en esta área		

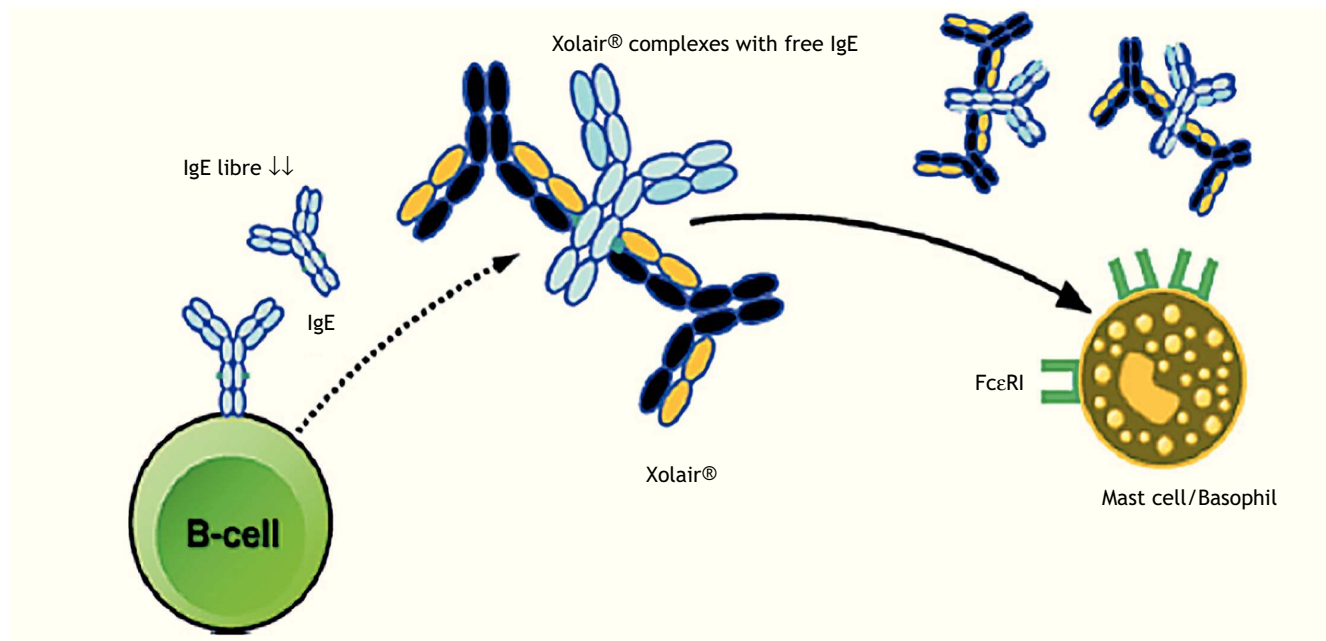


Figura 2 Anti-IgE prevents binding of free IgE to the high affinity IgE receptor (FcεRI).

Los estudios realizados de eficacia y seguridad con tratamiento con omalizumab, han demostrado una incidencia estadísticamente significativa tanto en la reducción de hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas no programadas, reducción de síntomas, como en el número de las exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida y función pulmonar. Seguridad excelente.

Más concretamente, los estudios y ensayos pediátricos llevados por Milgrom en niños con asma grave tratados con altas dosis de corticoides inhalados y no controlados, publicados en 1999, 2001 y 2003 y el último trabajo publicado por Lanier en 2009, respectivamente, en niños entre 6 y 12 años de edad, han demostrado, que al añadir al tratamiento de base omalizumab, una disminución de la sintomatología asmática, reducción de los corticoides inhalados, mejor PEF matutino, comparado con el placebo.

Lemanske publica un estudio de calidad de vida con la misma cohorte con mejoría de la puntuación en comparación al placebo y Berger en la misma cohorte de Milgrom un estudio de seguridad y tolerancia en 52 semanas de tratamiento sin prácticamente efectos secundarios que se puedan atribuir al omalizumab.

El tratamiento con omalizumab también ha demostrado una disminución del óxido nítrico exhalado y de los eosinófilos, tanto en esputo inducido como en biopsias pulmonares.

La dosificación de omalizumab se realiza mediante una tabla de dosificación (tabla 1), que relaciona el valor de la IgE con el peso del niño. Cada 15 días o 30 días. Por vía subcutánea.

Bibliografía recomendada

- Domingo C, Pacheco A, Hinojosa M, Bosque M. The relevance of IgE in the pathogenesis of allergy: the effect of an anti-IgE drug in asthma and other diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2007;1:151-64.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1210-6.
- Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
- Massanari M, Milgrom H, Pollard S, Maykut RJ, Kianifard F, Fowler-Taylor A, et al. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate-severe allergic asthma. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48:859-65.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:E36.
- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1966-73.
- Milgrom H. Anti-IgE therapy in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:642-7.
- Milgrom H. Anti-IgE therapy in children with asthma. *Minerva Pediatr.* 2004;56:469-79.
- Milgrom H. Is there a role for treatment of asthma with omalizumab? *Arch Dis Child.* 2003;88:71-4.
- Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics.* 2004;113:e308-12.