

Uso de omalizumab en cinco pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC (SOAE) en un Hospital Universitario de Puebla: Un estudio observacional

José Carlos Herrera-García,^{*‡} ✉ Ek I. Arellano-Montellano,^{*} Luis Enrique Jaramillo-Arellano,[‡]
 Andrea Espinoza-Arellano[‡]

^{*}Hospital Universitario de Puebla; [‡]Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, México.

RESUMEN. Introducción: El binomio asma/EPOC denominado SOAE (sobreposición asma/EPOC) es un subconjunto de pacientes con persistencia y limitación del flujo aéreo que presenta características clínicas tanto del asma como de la EPOC. Los estudios iniciales han demostrado que omalizumab puede ser útil en pacientes con SOAE. Ha demostrado mejorar los síntomas, reducir las exacerbaciones y la hospitalización, así como mejorar parámetros de función pulmonar y requerimiento de esteroides reducido en estos pacientes. **Objetivo:** Describir el efecto de omalizumab en cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición asma/EPOC (SOAE) y administración de omalizumab. Describimos la experiencia de nuestro centro y los beneficios que el tratamiento ha dado a nuestros pacientes. **Material y métodos:** Se presentan 5 casos de pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición asma/EPOC que tras la aplicación de omalizumab (300 mg SC cada mes) mejoraron significativamente sus síntomas y sus pruebas funcionales respiratorias, principalmente en la espirometría. Los 5 pacientes dieron su consentimiento de presentación de casos. **Resultados:** Los 5 pacientes con síndrome de sobreposición asma/EPOC que recibieron omalizumab experimentaron mejoría de los síntomas con mejoría del Cuestionario del Control del Asma de 10 a 20 y 25 puntos, así como en la espirometría. Omalizumab fue bien tolerado sin presentar complicaciones. El 100% de los pacientes presentó mejoría de los síntomas en el Cuestionario del Control del Asma, el mayor porcentaje fueron mujeres igual a como lo describe la literatura, los pacientes toleraron adecuadamente el tratamiento sin presentar efectos adversos mayores. **Conclusión:** Los casos descritos ofrecen una evidencia inicial de nuestra práctica médica sobre los beneficios del omalizumab en los pacientes con síndrome de sobreposición asma/EPOC mejorando clínicamente. Omalizumab demuestra buena tolerancia sin presentar efectos adversos. Estos beneficios permiten al paciente una mejor calidad de vida y disminuir de manera radical su morbilidad.

Palabras clave: Sobreposición asma/EPOC, omalizumab, tratamiento.

Use of omalizumab in 5 patients with Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in a University Hospital of Puebla: a observational study

ABSTRACT. Introduction: The binomial term overlap asthma/COPD is a subset of patients with persistence and airflow limitation that presents clinical features of both asthma and COPD. Initial studies have shown that omalizumab may be useful in patients with ACOS, it has been shown to improve symptoms, reduce exacerbations and hospitalization, as well as improve lung function parameters and reduced steroid requirement in these patients. **Objective:** To describe the effect of omalizumab in 5 patients with a diagnosis of overlying asthma/COPD syndrome (OAC) and administration of omalizumab. We describe the experience of our center and the benefits that the treatment has given to our patients. **Material and methods:** We present 5 cases of patients with a diagnosis of overlap asthma/COPD syndrome after application of omalizumab (300 mg SC each month) significantly improved their symptoms in ACT (asthma control test) and respiratory function tests, mainly in spirometry. This 5 patients gave their consent to present cases. **Results:** The 5 patients with OAC received Omalizumab have experienced improvement of symptoms in ACT (asthma control test) and improvement of 10 to 20 and 25 points. Omalizumab was well tolerated without complications. 100% of patients showed improvement in symptoms (ACT), higher percentage are women as described in the literature, patients tolerated the treatment without presenting major adverse effects. **Conclusion:** The cases described offer initial evidence of our medical practice on the benefits of omalizumab in patients with clinically improving overlying asthma/COPD syndrome. Omalizumab demonstrates good tolerance without presenting adverse effects. These benefits have allowed the patient a better quality of life and radically reduce their morbidity.

Key words: Overlap asthma/COPD, omalizumab, treatment.

✉ Autor para correspondencia:

Dr. José Carlos Herrera García, Hospital Universitario de Puebla.
 Correo electrónico: jchg10@yahoo.com.mx

Trabajo recibido: 02-IV-2018; aceptado: 26-IX-2018

INTRODUCCIÓN

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos enfermedades respiratorias comunes que están asociadas con la inflamación

crónica de las vías respiratorias. En libros de texto los dos se describen como trastornos distintos; sin embargo, cada vez hay más conciencia de que en la clínica son muy parecidos. La clínica en muchos pacientes puede tener características de ambos. El término asma/EPOC denominado SOAE (sobreposición asma/EPOC) es un subconjunto de pacientes con persistencia y limitación del flujo aéreo que presentan características clínicas tanto del asma como de la EPOC.¹

Los pacientes con SOAE han sido excluidos en gran parte de los estudios y, por lo tanto, la información sobre su epidemiología, patogénesis y el tratamiento son escasos. Existen prevalencias de asma en un 10 y 25% en la cohorte de asma. Otro estudio descrito en la cohorte EPOC tiene un 15% de ellos cumpliendo los criterios para SOAE. Otro estudio realizado en asmáticos que eran fumadores encontró que el 27% tenían SOAE. Empero, otro estudio más mostró que sólo el 7% de los pacientes con asma/EPOC tenían SOAE. Esta variación puede atribuirse en parte a los distintos criterios utilizados para diagnosticar SOAE en los estudios anteriores. La falta de consenso sobre una definición de SOAE ha llevado a la amplia gama en prevalencia que varía entre 11 y 56% en EPOC; 13 y 61% en asma, y 2% entre la población general.¹⁻⁶

Asma y EPOC como enfermedades entrelazadas por los síntomas

En la última década, el interés en las características clínicas, importancia y consecuencias para los pacientes con síntomas superpuestas de asma y EPOC han sido renovados. En su estado más puro, las formas, el asma y la EPOC son entidades clínicas distintas y fácilmente reconocibles. Además, las pautas para el tratamiento del asma y EPOC están bien establecidas y basadas en la evidencia.

Las incógnitas siguen aumentando para los pacientes que están en este grupo de síndrome de solapamiento y que no responden a los tratamientos existentes, pero siguen siendo sintomáticos y con mayor riesgo para exacerbaciones. La ausencia de pautas de tratamiento se vuelve particularmente problemática cuando se considera el uso de biológicos. La experiencia con biológicos es más extensa con asma, pero los estudios de tratamientos para el asma a menudo excluyen a los sujetos con antecedentes de fumar. Además, en los estudios sobre EPOC, casi siempre se excluye el antecedente de asma. Por lo tanto, la orientación basada en la evidencia está ausente en gran medida como a lo que podría ser

el mejor enfoque terapéutico, como también cuáles son las características de los pacientes predictivos al seleccionar un próximo tratamiento específico de los resultados con mayor probabilidad de reflejar respuesta al tratamiento.⁷

Como muchos pacientes con síndrome de superposición de asma-EPOC podrían no lograr el control de la enfermedad con los tratamientos existentes, la consideración y la selección de un agente biológico es una importante necesidad clínica no satisfecha, tanto para el clínico como para el paciente afectado.⁷

Evidencia de vida real a nivel mundial en el tratamiento con omalizumab con SOAE

Maltby *et al.* de la Universidad de Newcastle, Australia, abordaron esta pregunta en gran parte abierta, ¿cuáles son los efectos de omalizumab en esta cohorte de pacientes? El registro australiano de Xolair lo utilizó para evaluar el uso real de omalizumab para asma alérgica severa no controlada. Un total de 177 participantes fueron evaluados y 17 tuvieron un diagnóstico médico de EPOC. Omalizumab resultó ser equivalentemente efectivo en pacientes con asma alérgica grave y un diagnóstico médico de EPOC, así como asma grave sin EPOC. En el asma grave y la EPOC, el Cuestionario de Control del Asma (CCA) fue mejorado de 3.68 a 1.69 con la adición de omalizumab.^{8,9}

Los estudios iniciales han demostrado que omalizumab puede ser útil en pacientes con SOAE. Ha demostrado mejorar los síntomas, reducir las exacerbaciones y la hospitalización; y mejorar parámetros de función pulmonar y requerimiento de esteroides reducido en estos pacientes. No obstante, se requiere un ensayo aleatorizado para validar aún más esta observación. Nayci *et al.* publicaron la efectividad del tratamiento con omalizumab en la superposición de asma-EPOC en 2016 y describió una reducción clínica en las exacerbaciones y el requerimiento de esteroides y mejores síntomas y parámetros de la función pulmonar en seis pacientes. Dammert *et al.* publicaron el uso de omalizumab en pacientes con EPOC y fenotipos atópicos en siete cohortes de pacientes con prueba de alergia positiva y mostraron que omalizumab redujo el número de exacerbaciones, hospitalizaciones y síntomas mejorados.⁹⁻¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan cinco casos de pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición asma/EPOC de acuerdo con los criterios establecidos (GINA/SEPAR) en el Departamento de Neumología (Clínica de Asma/

EPOC) del Hospital Universitario de Puebla, México, pertenecientes a la clínica y a la Consulta Externa que tras la aplicación de omalizumab (300 mg SC cada mes) mejoraron significativamente sus síntomas y sus pruebas funcionales respiratorias, principalmente en la espirometría así como en el CCA. Los 5 pacientes dieron su consentimiento de presentación de casos.

RESULTADOS

Se describen los 5 casos de pacientes entre 55-78 años, 60% con atopia familiar y el otro 50% atopia durante la infancia, 80% femenino y 20% masculino. Cien por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de asma en la infancia-adolescencia. Cien por ciento de los pacientes presentaron tabaquismo positivo con un índice tabáquico entre 5-30 cig/día. Las radiografías de tórax presentaron en un 60% cambios crónicos de enfermedad pulmonar como: hiperinflación pulmonar, aumento de la trama broncovascular, etc. La espirometría en el 100% obstruida con respuesta a broncodilatador entre 13-22% que correspondió con el diagnóstico, los pacientes respondieron al tratamiento con esteroide inhalado de manera parcial con una puntuación en el CCA de 10 puntos con diferentes síntomas secundarios. Las pruebas cutáneas del 100% de los pacientes fueron positivas. En los niveles de IgE entre 67-150 UI/ml por

peso y talla se administró un estándar de 300 mg de omalizumab cada 4 semanas. El CCA pretratamiento fue de 10 puntos en todos los pacientes, pero a las 4-6 semanas del tratamiento se incrementó de 20 a 25 puntos, mejorando significativamente los síntomas y datos espirométricos (tablas 1 y 2). El 60% de los pacientes continuaron el tratamiento con esteroide inhalado y broncodilatador.

DISCUSIÓN

Los pacientes cumplieron con todos los requisitos de diagnóstico de SOAE con mejoría parcial y síntomas persistentes. Así, se decidió bajo estudios anteriores de vida real descritos en pacientes con SOAE, iniciar con un tratamiento a base de omalizumab. El 100% de los pacientes presentó mejoría de los síntomas y en el CCA. El mayor porcentaje fueron mujeres como lo describe la literatura. Los pacientes toleraron el tratamiento sin presentar efectos adversos mayores, sólo los descritos en la aplicación del mismo (figura 1).

CONCLUSIÓN

Existe evidencia de que omalizumab mejora a los pacientes con sobreexposición asma-EPOC como lo demuestra la descripción de los cinco casos. En

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de sobreposición asma/EPOC.

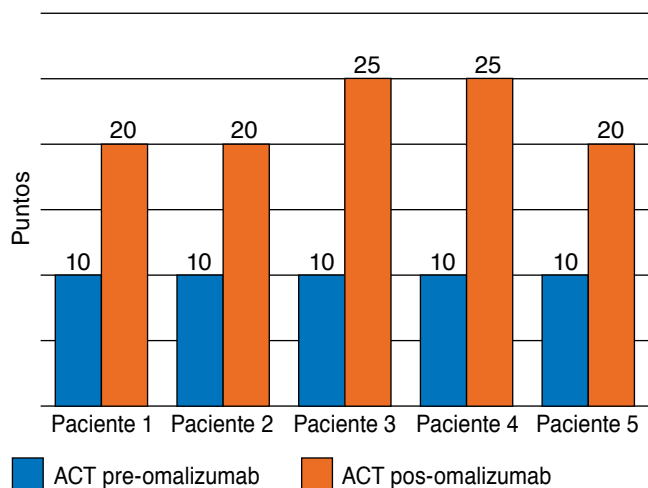
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	56	65	67	78	59
Antecedente de asma familiar	-	+	+	+	-
Atopia en la infancia	+	-	+	-	+
Diagnóstico de asma	+	+	+	+	+
Tabaquismo	+	+	+	+	+
Índice tabáquico	5	9	15	30	8
Rx. de tórax	N	ANL	ANL	N	ANL
Espirometría					
REL	68	67	65	65	65
FEV1	57	56	55	58	60
PosBD	70	72	76	80	80
%	13	16	21	22	20
ml	230	250	310	340	300
Pruebas cutáneas	+	+	+	+	+

+ = Presente, - = Ausente; REL = Relación; FEV1 = Fracción espirada en 1 segundo; PosBD = Posbroncodilatador; ml = mililitros; N = Normal; ANL = Anormal (aumento de flujo broncovascular, atrapamiento aéreo).

Tabla 2. Mejoría clínica de los pacientes con síndrome de sobreposición asma/EPOC tras la aplicación de omalizumab.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Niveles de IgE (UI/L)	110	150	104	98	67
Dosis de omalizumab (mg)	300	300	300	300	300
CCA previo a omalizumab	10	10	10	10	10
CCA posterior a omalizumab	20	20	25	25	20
Uso de inhaladores	BD/EI	BD/EI	BD/EI	BD/EI	BD/EI
Pretratamiento	+	+	+	+	+
Postratamiento	+	-	+	-	+
REL FEV1/FVC pre-OMA	65	67	69	70	68
FEV1 pre-OMA	75	77	67	70	69
REL FEV1/FVC pos-OMA	66	67	70	70	69
FEV1 pos-OMA	80	81	82	85	90

CCA = Cuestionario de Control de Asma; BD/EI = Broncodilatador/esteroides inhalado; IgE: Inmunoglobulina E; OMA = Omalizumab (xolair); REL FEV1/FVC: relación volumen espirado en 1 segundo/capacidad vital forzada.

**Figura 1.** Mejoría tras la aplicación de omalizumab.

la era de la medicina personalizada, es importante caracterizar por completo a nuestros pacientes y prescribir el tratamiento que tiene como objetivo mejorar su calidad de vida siempre y cuando realicemos todo un estudio minucioso de las comorbilidades que lo complementen. Este trabajo demuestra como evidencia de vida real, el uso exitoso del omalizumab en los pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Postma DS, Rabe KF. *The asthma-COPD overlap syndrome*. N Engl J Med 2015;373(13):1241-1249. doi: 10.1056/NEJMra1411863.
2. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. *What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion*. Eur Respir J 2016;48(3):664-673. doi: 10.1183/13993003.00436-2016.
3. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, et al.; CHAIN Study. *Defining the asthma-COPD overlap syndrome in COPD cohort*. Chest 2016;149(1):45-52. doi: 10.1378/chest.15-1055.
4. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. *Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study*. NPJ Prim care respire Med 2015;25:15047. doi: 10.1038/nppcrim.2015.47.
5. Rodrigues D, Galego MA, Teixeira M, Vaz AP, Ferreira J. *Characterization of ACOS patients in a pulmonary outpatient consultation-applying the questionnaire proposed by GINA/GOLD consensus*. Eur Respir J 2016;48:PA869. doi: 10.1183/13993003.
6. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. *Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels*. Immunopharmacol Immunotoxicol 2016;38(3):253-256. doi: 10.3109/08923973.2016.1173057.
7. Busse WW. *Biologics for asthma in patients with asthma-COPD overlap*. The Lancet 2017;5(3):175-177. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30055-3
8. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. *Omalizumab treatment response in a population with*

- severe allergic asthma and overlapping COPD*. Chest 2017;151(1):78-89. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.035.
9. Nayci SA, Ozgur E, Tastekin E, Ozge C. *Effectiveness of omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome*. In: Chest 2016 Annual Meeting, 2016-10-12, 2016-10-26, Los Angeles, Cal. doi: <http://dx.doi.org/101016/j.chest.2016.08.967>
 10. Dammert P, Jawahar D. *Omalizumab in patients with COPD and atopic phenotype: a case series*. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A6246.
 11. Xia Y, Cao Y, Xia L, Li W, Shen H. *Severe asthma and asthma-COPD overlap: a double agent or identical twins?* J Thorac Dis 2017;9(12):4798-4805. doi: 10.21037/jtd.2017.11.113.