



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

“OMALIZUMAB EN EL NIÑO CON ASMA DE DIFÍCIL CONTROL”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA
DRA KARELYN ITZEL MORALES ARROYO

TUTOR: DR ERNESTO HUGO VILORIA HERRERA
MEXICO DF NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INFORMACIÓN GENERAL

Unidad Médica: HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

Título: **OMALIZUMAB EN EL NIÑO CON ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE
INVESTIGADOR RESPONSABLE	DR. ERNESTO HUGO VILORIA HERRERA
INVESTIGADOR ASOCIADO	DRA. KARELYN ITZEL MORALES ALROYO

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El asma es un problema de salud pública a nivel mundial, lo cual se agudiza en países en desarrollo como México. La población pediátrica afectada en muchas ocasiones no recibe tratamiento óptimo y dentro de los que lo reciben no llegan a obtener un control del asma.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal en el manejo de asma de difícil control. Mediante este estudio se evaluarán los posibles beneficios de este medicamento, en la reducción de las exacerbaciones del asma en la población pediátrica.

2. ANTECEDENTES

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea en la cual participan diversas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a la obstrucción generalizada pero variable en el flujo aéreo pulmonar que es a frecuentemente reversible

espontáneamente o con el tratamiento⁽¹¹⁾. Inicia generalmente en la infancia; tiene un gran impacto en la calidad de vida del que la sufre, produciendo importantes alteraciones en la economía y la dinámica familiar⁽¹⁰⁾

El diagnóstico del asma en niños de 5 años y menores presenta un problema particularmente difícil. Esto es porque las sibilancias episódicas y la tos también son comunes en niños que no tienen asma, particularmente en aquellos menores de tres años⁽¹¹⁾

El control de los síntomas del asma, puede lograrse con terapias principalmente basadas en combinación de corticoesteroides inhalados y agonistas B₂⁽⁶⁾ a pesar de ello, algunos pacientes siguen presentando exacerbaciones de los síntomas

La terapia anti IgE fue incluida en el 2006 en las guías globales para el asma, como una terapia adicional al manejo con esteroides, B₂ agonistas, modificadores de leucotrienos y teofilina. Después de ser introducida en Australia en 2002 y en US en 2003, el uso de omalizumab, un anticuerpo monoclonal, también fue aprobado en el 2005 por la Agencia Europea de Medicina para mejorar el

control del asma en adultos y adolescentes⁽⁶⁾

Inicialmente omalizumab fue lanzado al mercado como un medicamento de soporte a las terapias convencionales para el manejo del asma. En julio 2009 fue introducido como coadyuvante en el tratamiento del asma severo en pacientes de 6 a 11 años de edad, quienes tuvieran síntomas nocturnos y exacerbaciones a pesar del uso de esteroides y b2 inhalados. La autorización para omalizumab, indicaba su uso en pacientes con asma mediada por IgE con una revaloración por el médico a las 16 semanas de su tratamiento, para evaluar si el paciente ha presentado mejoría y si éste podrá continuar con el tratamiento o suspenderlo si es que no ha presentado beneficio en los síntomas⁽⁴⁾

3. JUSTIFICACIÓN

Hay información limitada acerca del uso de omalizumab en el grupo de edad pediátrica⁽⁷⁾
Según la revisión de Cochrane llevada a cabo en 2006, los autores pudieron concluir que omalizumab fue efectivo al reducir las exacerbaciones de asma como una terapia adjunta a los corticoesteroides y fue generalmente bien tolerada^(7,13)

Se tomarán datos recabados por otros investigadores como la base del estudio, para traspolar los beneficios del medicamento al grupo pediátrico, de esta forma, nuestro estudio emulará la metodología usada en adultos con la percentual para niños.

Es relevante aplicar en la población de este estudio nuevas estrategias, como el uso de terapias coadyuvantes, para favorecer la mejoría en niños con asma de difícil control. Siguiendo como ejemplo los resultados obtenidos por Milgrom H, en el estudio llamado Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody⁽¹⁾ publicado en el Pediatrics 2001; omalizumab es un medicamento que actualmente está siendo utilizado en otras partes del mundo, como Alemania, Estados Unidos, Australia e Italia^(4,6,7,9) sobre todo en adolescentes y adultos; sin embargo este estudio dará información acerca de su beneficio en niños, pues aún existe poca información en este grupo de pacientes.

Con la obtención de un mejor control del asma se conseguirá una mejoría clínica y psicosocial, lo cual irá de la mano con un ahorro en el consumo de insumos (medicamentos, ventilación mecánica invasiva, días de hospitalización, etc.) al prevenir complicaciones derivadas del descontrol del asma.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

El uso de omalizumab en pacientes pediátricos asmáticos clasificados en el grupo de difícil control disminuye las exacerbaciones de las crisis asmáticas a tal grado que el estado clínico cambie a un asma controlado, comparado con el grupo que no recibirá dicho fármaco.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar, si con el uso de omalizumab, los pacientes catalogados en el grupo de asma de difícil control, presentan mejoría clínica y entonces entrar en el grupo de asma controlado.

6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Valorar la evolución de enfermedades concomitantes al asma, con la finalidad de que usen estos pacientes, dosis mínimas de medicamentos de mantenimiento y rescate del asma

Determinar si existe mejoría en las exacerbaciones de asma con el uso de omalizumab, tras haber recibido dicho tratamiento por 16 semanas

Evaluar la mejoría de las enfermedades alérgicas asociadas al asma, con el uso de omalizumab en población pediátrica.

7. DISEÑO

7.1 TAMAÑO DE MUESTRA

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Fórmula para comparar proporciones.

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = .84$$

$$P_1 = .16 \text{ "16\%"}$$

$$P_2 = .04 \text{ "4\%"}$$

$$P = .10 \{(P_1+P_2)/2\}$$

$$N = \frac{\{1.96 \sqrt{2 \times .10(1-.10)} + .84 \sqrt{.16(1-.16) + .04(1-.04)}\}^2}{(.16 - .04)^2}$$

$$N = \frac{(0.8314 + 0.3491)^2}{.12^2}$$

$$N = 45 \text{ por grupo (90 pacientes)}$$

7.2 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

EXPEDIENTE CLÍNICO: se obtendrán los datos de las variables a evaluar a partir de los registros realizados en el expediente de los pacientes durante el seguimiento realizado a los participantes del protocolo.

7.3 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

Grupo de Casos:

- Niños con Dx de asma de difícil control quienes recibirán omalizumab como tratamiento

Grupo de Controles:

- Niños con Dxasma de difícil control quienes reciben manejo con esteroide y broncodilatadores inhalados

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Población pediátrica derechohabiente del HRGIZ del ISSSTE
- 1 año de duración no controlado después de los 4 pasos de la terapia Global Initiative for Asthma (GINA).
- Test positivo del pinchazo de la piel para al menos un aeroalergeno
- IgE 30-700 UI/ml.
- FEV1 40-80%.
- Con al menos dos exacerbaciones que hayan requerido corticoides sistémicos en el último año o que haya precisado acudir a urgencias u hospitalización. Y con tratamiento de altas dosis de corticoides inhalados (>1000 mcg beclometasona dipropionato o equivalente) y B2-agonistas de larga duración
- Los pacientes deben tener un rango de edad de 3 a 16 años
- Pacientes con enfermedades asociadas, como rinitis alérgica y dermatitis atópica
- Peso mínimo mayor o igual a 20 kg

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que lleven mal apego al tratamiento de asma establecido previamente
- Pacientes con asma controlada

7.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Aquellos pacientes que presenten efectos adversos graves a omalizumab
- Pacientes que no acudan a las citas agendadas para recibir omalizumab
- Pacientes que no cumplan el tratamiento completo de omalizumab (Análisis por protocolo)

7.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDIDA	PRUEBA A REALIZAR
CONTROL DEL ASMA	Dependiente	De acuerdo a las guías GINA	Cualitativa dicotómica (Si/No)	Chi-cuadrada
ADMINISTRACION DE OMALIZUMAB	Independiente	Disminución de las exacerbaciones de asma con el uso del medicamento	Cualitativa dicotómica (Con omalizumab/Sin omalizumab)	Chi-cuadrada
EDAD	Independiente	Cuantificación en años	Cuantitativa continua	
SEXO	Independiente	Fenotipo del humano con	Cualitativa	

		sus características físicas, biológicas, y sociales que establecen diferencias entre hombres y mujeres.	dicotómica	
--	--	---	------------	--

7.8 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos se obtendrán del expediente clínico, del cual se buscarán las variables a evaluar en función de su definición operacional.

Se aplicará la Cédula de recolección de datos.

Los pacientes serán citados cada dos semanas, para evaluar, según la clasificación de GINA, el progreso de los síntomas con el uso de omalizumab.

Característica	Controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente Controlada (alguna medida presente en una semana)	No Controlada
Síntomas en horas del día	Ninguna (dos veces o menos por semana)	Más de dos veces por semana	Tres o más características de Parcialmente Controlada por semana
Limitaciones en Actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas Nocturnos	Ninguna	Alguna	
Necesidad de un Aliviador / Tratamiento de Rescate	Ninguna (dos veces o menos por semana)	Más de dos veces por semana	
Función Pulmonar (PEF o FEV1)	Normal <80%	Predecible o el mejor personal (si es conocido)	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más por año	Una por semana

7.9 PRUEBA PILOTO

NO AMERITA

7.10 DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se incluyen en el estudio a los pacientes pediátricos con diagnóstico de asma de difícil control y cuyo registro se encuentra en el expediente. Se acudirá al archivo del HRGI Zaragoza.

Tipo de investigación: Estudio de Casos y Controles

- 6.1.1. Observacional () Experimental (X)
- 6.1.2. Longitudinal (X) Transversal ()
- 6.1.3. Prospectiva (x) Retrospectiva ()
- 6.1.4 Descriptiva () Comparativa (X)
- 6.1.5 Abierta () A ciegas ()

Descripción general del estudio

Se realizará una revisión de expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de asma de difícil control que acuden a la consulta externa de alergología pediátrica en el Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza del ISSSTE, usando los criterios de inclusión para dicho estudio.

Se extraerá la información de los mismos, como, edad, sexo, niveles séricos de IgE, uso de esteroides y broncodilatadores inhalados, número de exacerbaciones en el último año, uso de inmunoterapia sin lograr mejoría en la sintomatología; para entonces integrarlos en un ensayo clínico controlado e iniciar administración de omalizumab.

La dosis apropiada y la frecuencia de administración se calcula a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), determinada antes de iniciar el tratamiento y del peso corporal (Kg) En base a estas determinaciones podrán ser necesarios en cada administración entre 75-375 mg de omalizumab en 1 a 3 inyecciones.

Administración cada 2 semanas: dosis de omalizumab (mg por dosis) administrada por inyección SC cada 2 semanas.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (Kg)																			
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150										
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS (Ver tabla 1)																			
>100-200																			225	300
>200-300																225	225	225	300	375
>300-400														225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375												
>500-600			225	300	300	375	NO ADMINISTRAR													
>600-700		225	225	300	375	No se dispone de datos														

Cada dos semanas, se valorará si presenta o no mejoría clínica de acuerdo a la clasificación de asma según la Global InitiativeforAsthma (GINA) y si el paciente tiene enfermedades asociadas al asma, se vigilará su mejoría

Los resultados se expondrán en una base de datos de Excel.

Análisis Estadístico de los datos

- Se utilizará estadística descriptiva con medias de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar, varianza y error estándar).
- Se realizará estadística inferencial utilizando la prueba de chi-cuadrada para variables cualitativas.
- Se realizarán tablas de 2 x 2 para obtener Riesgo relativo (Hazard ratio).

- Se considerará un error α del 5% y se considerará significancia estadística una $p < .05$
- El análisis se realizará con el paquete estadístico SPSS edición 20.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, utilizará un medicamento que ya ha sido aprobada por la FDA y por la agencia europea de Medicina; como todo medicamento, los pacientes pueden tener reacciones adversas en su uso, en caso de encontrarse, se suspenderá el tratamiento y se otorgará uno para aliviar los síntomas que llegasen a tener. Además se les otorgará a los padres previamente al inicio del tratamiento con omalizumab, una hoja de consentimiento informado, donde autorizan el uso de este medicamento en su hijo. Dicho formato se anexa a este documento. De acuerdo a la clasificación de la Ley general de salud el actual protocolo tiene un riesgo mayor al mínimo.

9 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica, puesto que En nuestro trabajo, no se utilizarán dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos

10 PROGRAMA DE TRABAJO

Calendario de actividades (cronograma)

NOVIEMBRE Y DICIEMBRE 2013	Selección y recolección de datos de los pacientes que se encuentren con criterios de inclusión para la investigación. Estructura y revisión de protocolo
ENERO 2014	Estructura y revisión de protocolo
FEBERERO	Estructura y revisión de protocolo
MARZO	Estructura y revisión de protocolo
ABRIL	Estructura y revisión de protocolo
MAYO	Estructura y revisión de protocolo
JUNIO	Estructura y revisión de protocolo
JULIO	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para iniciar estadística
AGOSTO	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para estadística
SEPTIEMBRE	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para estadística
OCTUBRE	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para estadística
NOVIMEBRE	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para estadística
DICIEMBRE	Administración del medicamento omalizumab, recolección de datos para estadística
ENERO 2015	Procesamiento de los datos y análisis estadístico; entrega de trabajo final

11 RECURSOS HUMANOS

Humanos. Personal necesario para apoyar la investigación
Médico residente de pediatría de tercer grado

BIBLIOGRAFIA

1. Neil C. Thomson and RekhaChaudhuriOmalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma.*Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2012;6 27–40
2. Esparza Olcina MJ. Eficacia y seguridad del omalizumab subcutáneo frente a placebo como Tratamiento añadido a corticoides en niños y adultos con asma: revisión sistemática. *EvidPediatr.* 2012;8:66
3. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM; on behalf of the British Thoracic Society Difficult Asthma N. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax.* 2010;65:787–94.
4. CH KatelarisOmalizumab. Recommendations for use in the Australasian context. , A consensus paper of The Thoracic Society of Australia and New Zealand) 2009
5. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6 to 11 years. October 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence. LONDON, UKwww.nice.org.uk/guidance/TA201
6. GirolamoPelaia, LucaGallelli, Teresa Renda, Pasquale Romeo. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2011;4 49–59
7. Department of Vermont Health Access .OMALIZUMAB, drug review. UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS. 2011
8. Vennera MdC, Picado C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.08.001>
9. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, Rottbauer W, Kroegel C. (October 2012). "Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study". *ClinRespir J.6* (4): 215–27.
10. Johansson SG, Nopp A, Oman H, Ankerst J, Cardell LO, Grönneberg R, Matsols H, Rudblad S, Strand V, Stålenheim G (October 2009). "The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment". *Allergy*64 (10): 1472–7
11. www.ginasthma.org
12. (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Central de Asturias), OMALIZUMAB.Asma alérgica grave persistente, 2007
13. Walker S, Monteil M, Phelan K et al. En: la biblioteca Cochrane plus , 2006 Número 1. Oxford :Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
14. Comité de Neumología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría. Pautas de asma en pediatría. 2011
15. Rubio-Padilla M, Del Río-Navarro, BE, Segura NH, Sienra-Monge JLL. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *RevAlergMex* 2009;56(4):115-23.