



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EVOLUCION CLÍNICA PRE Y POST OMALIZUMAB EN PACIENTES CON  
ASMA DE DIFÍCIL CONTROL"**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:  
**DR. JESÚS EUCARIO ORANTES SÁENZ**

ASESORES DE TESIS:  
**DR. MARTÍN HERIBERTO BECERRIL ÁNGELES**  
**DR. ULISES ÁNGELES GARAY**



**CIUDAD DE MÉXICO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



## AUTORIZACION DE TESIS



CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**  
Jefe de División de Educación  
Centro Médico Nacional "La Raza"  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

**DR. MARTÍN HERIBERTO BECERRIL ÁNGELES**  
Titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza

**DR. JESÚS EUCARIO ORANTES SÁENZ**  
Médico Residente de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

PROTOCOLO NÚMERO  
R-2017-3501-30



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3501** con número de registro **13 CI 09 002 149** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **15/03/2017**

**DR. MARTIN BECERRIL ANGELES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

#### **Evolución Clínica Pre y Post Omalizumab en Pacientes con Asma de Difícil Control**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

|                  |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2017-3501-30   |

ATENTAMENTE

**DR. (A). ERNESTO ALONSO AYALA LÓPEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3501

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Contenido

|                            |    |
|----------------------------|----|
| RESUMEN ESTRUCTURADO ..... | 1  |
| INTRODUCCIÓN .....         | 3  |
| MATERIAL Y MÉTODOS .....   | 6  |
| RESULTADOS .....           | 7  |
| DISCUSIÓN .....            | 9  |
| CONCLUSIONES .....         | 12 |
| BIBLIOGRAFÍA .....         | 13 |
| ANEXOS .....               | 16 |

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### “EVOLUCIÓN CLÍNICA PRE Y POST OMALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA DE DIFÍCIL CONTROL”

Becerril-Ángeles Martín, Ángeles-Garay Ulises, Mogica-Martínez María Dolores, Mendieta-Flores Elizabeth Orantes-Sáenz Jesús Eucario,

**INTRODUCCION:** Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, eficaz en el asma de difícil control (ADC) en niños y adultos. Se desconoce la efectividad de omalizumab en la población mexicana.

**OBJETIVO:** Evaluar la evolución clínica de pacientes con ADC tratados con omalizumab.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de 20 pacientes con ADC tratados con omalizumab, de marzo del 2013 a febrero del 2017 en el CMN La Raza del IMSS. Los desenlaces primarios fueron: número de hospitalizaciones y exacerbaciones de asma que ameritaron visita a urgencias hasta por 12 meses de tratamiento. Los desenlaces secundarios fueron: dosis de corticosteroides inhalados (CSI), dosis de medicamento de rescate, volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF<sub>1</sub>] e IgE sérica, medidas al inicio y a los 3, 6 y 12 meses. El análisis estadístico fue con la prueba de Wilcoxon y prueba de Friedman, con significancia estadística  $p = <0.05$ .

**RESULTADOS:** A los 12 meses observamos una disminución significativa de las exacerbaciones asmáticas (de 5.7 episodios a 0.82 episodios,  $p=0.005$ ), de la dosis de CSI (de 585 mcg/día, a 454 mcg/día;  $p=0.047$ ) y la dosis de salbutamol (560 mcg/día, a 163 mcg/día  $p=0.001$ ); hubo tendencia a disminuir el número de hospitalizaciones y aumentar el VEF<sub>1</sub>, sin significancia estadística.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con ADC, omalizumab se relaciona a una mejoría clínica, con disminución de las exacerbaciones, dosis de CSI y salbutamol, y a una tendencia a aumentar la función pulmonar y reducir las hospitalizaciones.

Palabras clave: Omalizumab. Asma. Asma de difícil control, Corticosteroides inhalados

## ABSTRACT

### “PRE AND POST OMALIZUMAB CLINICAL EVOLUTION IN PATIENTS WITH DIFFICULT-TO-CONTROL ASTHMA”

**Introduction.** Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody, efficacious in difficult to control asthma in children and adults. The effectiveness in Mexican population is unknown.

**Objective.** To evaluate the clinical evolution of patients with difficult to control asthma treated with omalizumab.

**Material and methods.** This is a retrospective study of 20 patients with difficult to control asthma treated with omalizumab, from March 2013 to February 2017 at the CMN La Raza IMSS. The primary outcomes were: number of asthma exacerbations treated at emergency department and hospitalizations for asthma during 12 months of treatment. The secondary outcomes were: doses of inhaled corticosteroids (ICS), doses of rescue medication, forced expiratory volume at the first second (FEV<sub>1</sub>), and serum IgE, measured at onset and at 3, 6 and 12 months. Statistical analysis was done with Wilcoxon test and Friedman test, with a statistical significance  $p < 0.05$ .

**Results.** At 12 months of omalizumab treatment we observed a significant decrease in: asthmatic exacerbations (from 5.7 episodes to 0.82 episodes,  $p=0.005$ ), in doses of ICS (from 585 mcg/day to 454 mcg/day  $p=0.047$ ) and in doses of salbutamol (from 560 mcg/day to 163 mcg/day  $p=0.001$ ). There was a tendency to a decrease in the number of hospitalizations and to an increase in the FEV<sub>1</sub>, without statistical significance.

**Conclusions.** In patients with difficult to treat asthma, omalizumab is associated with clinical improvement; decrease of exacerbations, doses of ICS and salbutamol, and with a tendency to increase pulmonary function and reduce hospitalizations.

Key words: Asthma. Severe asthma. Omalizumab, Inhaled corticosteroids

## INTRODUCCIÓN

El asma tiene una alta prevalencia mundial, y afecta a cerca de 334 millones de personas, de todas las edades, y se estima que 14% de los niños puede tener síntomas de asma<sup>1</sup>.

La mayoría de los pacientes con asma pueden ser tratados eficazmente con los medicamentos actualmente disponibles, pero existe un subgrupo sustancial de pacientes que persiste con dificultades para el manejo.<sup>1</sup> En el 2000 apareció la primera definición de asma refractaria/grave, y desde entonces se han modificado los criterios diagnósticos en cohortes subsecuentes.<sup>2</sup>

El ADC o asma grave son términos que a menudo se utilizan de manera indistinta, sin embargo el control de la enfermedad se refiere a las medidas terapéuticas necesarias para espaciar o disminuir las manifestaciones, mientras que la gravedad se refiere a la intensidad de la sintomatología. No hay definiciones claras del asma grave y difieren según las diferentes guías. En 2016 se realizó un consenso español para la definición más precisa del ADC donde incluyeron: haber requerido en el último año 2 o más ciclos de corticosteroides orales; requerir tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI) diarios a dosis medias con otra medicación controladora o a dosis altas con o sin otra medicación controladora, como agonista B2 adrenérgico de larga duración (LABA) o antileucotrienos (ARLT); o necesitar un envase al mes de broncodilatadores de acción corta (SABA).<sup>3</sup>

Entre las opciones terapéuticas para el asma grave alérgica se encuentra el omalizumab, introducido desde el 2003.<sup>4</sup> Este es un anticuerpo monoclonal IgG que reconoce y se une a la porción FC de la inmunoglobulina E, específicamente en la región C3 lugar donde ésta también se une al receptor de IgE de alta afinidad (FCεRI) en las membranas celulares. La unión del omalizumab a la IgE resulta en la formación de complejos inmunes solubles que son luego aclarados por el sistema retículo endotelial.<sup>5</sup>

Ya que el omalizumab se une a nivel de la porción FC de la IgE es incapaz de hacer uniones cruzadas con la inmunoglobulina E de membrana, por lo tanto no puede precipitar la degranulación de células efectoras.<sup>5</sup>

Hay varios estudios que muestran eficacia de omalizumab en el tratamiento del ADC. Una revisión sistemática de 8 estudios aleatorizados con omalizumab contra placebo (n= 3429) encontró más probabilidad de retirar por completo los CSI en pacientes con omalizumab contra los tratados con placebo (RR= 1.80; P = 0.00001), así mismo una reducción en exacerbaciones (RR = 0.57; P = 0.0001), y se encontró mejoría significativa en otros desenlaces secundarios como el uso de medicamento de rescate, cambio en el flujo espiratorio pico (PEF) matutino, puntuación de los síntomas de asma, y puntuación de calidad de vida.<sup>6</sup>

En la población mexicana son pocos los estudios que evalúan la eficacia de omalizumab. Vargas y colaboradores hicieron un estudio abierto, retrospectivo, con 48 pacientes con asma grave no controlada, según las guías GINA 2006. El estudio tiene como limitantes, no incluir: pruebas de función pulmonar, IgE sérica, número de hospitalizaciones o manejo médico. Solo se evaluó la escala de mejoría. Al final del estudio en 69% de los pacientes se logró control del asma, 19% fueron parcialmente controlados y 12% permaneció sin cambios.<sup>7</sup>

Las indicaciones descritas por el fabricante aprobadas por la FDA son en pacientes mayores de 12 años de edad con asma persistente moderada a grave, pruebas cutáneas positivas o reactividad en pruebas *in vitro* para aeroalergenos perennes y que sus síntomas no estén controlados con al menos dosis medias de CSI.<sup>8</sup> y que cuenten con IgE total elevada >30-1500.<sup>2</sup> Hay diversos estudios que utilizan el omalizumab en pacientes menores de 12 años. Lanier y cols. hicieron un ensayo clínico controlado con placebo, con pacientes de 6 a 12 años de edad, y encontraron disminución de exacerbaciones en 48% respecto a placebo (P < 0.001) en 52 semanas de tratamiento. Así mismo el perfil de seguridad no tuvo diferencias significativas con respecto al placebo.<sup>9</sup>

El omalizumab se considera un medicamento seguro. Los principales efectos adversos reportados incluyen infecciones como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis. Trastornos respiratorios como: dolor faríngeo, tos, rinitis, y otros como cefalea, trastornos gastrointestinales, lumbalgia, artralgias mialgias y dolor en el sitio de la aplicación. La anafilaxia es uno de los problemas más temidos y se ha reportado hasta en un 0.2% de los pacientes

tratados con omalizumab. Existe el antecedente de anafilaxia previa hasta en 24% de los pacientes que presentaron esta complicación. Hay preocupación sobre la posible relación del uso de omalizumab con neoplasias, sin embargo los estudios de seguridad no han demostrado diferencias significativas entre grupos tratados y placebo.<sup>4</sup>

Ali y Hartzema investigaron la asociación de omalizumab con eventos arteriotrombóticos en 293,783 reportes. De estos eventos 2274 fueron medicamentos contra asma y de estos 222 fueron con omalizumab. Encontraron un riesgo relativo de 2.75 comparado con medicamentos antiasmáticos, y de 1.09 comparado con todos los medicamentos. Concluyen que hay reportes más altos de los esperados de eventos arteriotrombóticos con uso de omalizumab, aunque siguen siendo casos raros y sin asociación bien establecida.<sup>10</sup>

La terapia del asma grave y ADC con omalizumab es eficaz, como se ha documentado muchas veces, pero por la falta de estudios en la población mexicana, consideramos conveniente efectuar este protocolo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio observacional, de cohorte retrospectiva, descriptivo y analítico, con pacientes mayores de 6 años de edad con asma persistente grave y de difícil control, en tratamiento con omalizumab por al menos 3 meses. El tipo de asma se definió como la persistencia de síntomas de asma a pesar de tratamiento continuo con dosis medias de CSI más otra medicación controladora, o dosis altas de CSI sin necesidad de otra medicación, con al menos 3 meses de tratamiento con omalizumab, que no tuvieran patología pulmonar concomitante, con reversibilidad en las pruebas de función pulmonar, sin importar peso e IMC. Se identificaron 25 candidatos, de los cuales se excluyeron cinco, cuatro de ellos por insuficiente información en los registros clínicos y uno más por tener menos de 3 meses de tratamiento con omalizumab.

Se revisaron los registros de los expedientes clínicos, de donde se analizaron variables sociodemográficas, pruebas de función pulmonar, dosis de CSI y sistémicos, exacerbaciones atendidas en el servicio de urgencias y hospitalizaciones por asma, concentración de IgE sérica total y uso de medicamentos de rescate, antes y 3, 6 y 12 meses después del uso de omalizumab. Otras exacerbaciones con manejo ambulatorio no fueron registradas.

Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron frecuencias simples y porcentajes, así como medias, medianas con desviación estándar o límites. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas, antes y después del uso de omalizumab, y la prueba de Friedman para variables múltiples relacionadas. Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes asmáticos en tratamiento con omalizumab, de los cuales 12 eran mujeres (60%); tuvieron una edad promedio de 35.1 años (11 a 57 años). Diez pacientes tenían obesidad, y 6 pacientes sobrepeso. Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla 7.

El año previo al inicio de omalizumab, 19 de 20 pacientes tuvieron al menos una exacerbación asmática, con 5.7 episodios anuales en promedio. El uso de omalizumab durante 12 meses redujo las exacerbaciones de manera significativa, de 5.7 episodios/año a 0.82 episodios/año,  $p=0.005$ . (tabla y figura 1). Las hospitalizaciones del año previo a omalizumab, se redujeron de 23 episodios, en 5 de los 20 pacientes, a solo un episodio post omalizumab, ( $p=0.10$ ).

La concentración de IgE basal tuvo un promedio de 828 UI/mL (89 a 2861), con un incremento a los 3 meses de tratamiento, estabilización a los 6 meses, y disminución a los 12 meses, sin regresar a la concentración basal. ( $p=0.12$ ). (tabla y figura 2).

Dos pacientes tomaban prednisona (50 mg y 5 mg, cada uno) diario, y en ambos se logró suspender el medicamento después de iniciar omalizumab.

Todos los pacientes utilizaban CSI antes y durante el tratamiento con omalizumab; en 70% de ellos eran dosis altas basales. Al inicio tenían un promedio de 585 mcg/día de fluticasona, con una disminución significativa a 454 mcg/día a los 12 meses de usar el anticuerpo monoclonal,  $p=0.047$ . (Tabla y figura 3). Seis de 11 pacientes (54%) con registros completos de CSI disminuyeron la dosis, 4 pacientes (36%) permanecieron igual, y solo uno (9%) aumentó su requerimiento. Previo al omalizumab 18 de 20 pacientes (90%) utilizaban salbutamol diario, en promedio 560 mcg/día, que se redujo a 163 mcg/día, en 4 de 11 pacientes a los 12 meses de tratamiento ( $p = 0.001$ ). (tabla y figura 4).

Se hicieron espirometrías a todos los pacientes antes de iniciar omalizumab, a 19 a los 3 meses de tratamiento, a 13 a los 6 meses y a 8 a los 12 meses. El análisis de las espirometrías al inicio, 3, 6 y 12 meses mostró una tendencia clara al incremento del  $VEF_1$  sin significancia estadística ( $p=0.086$ ).

(tabla y figura 5), Sin embargo en el análisis post hoc, se observó un aumento significativo entre el VEF<sub>1</sub> basal y el VEF<sub>1</sub> a los 3 meses (57.5% vs 65.7%; p = 0.009). (Tabla y Figura 6). El incremento del VEF<sub>1</sub> observado a los 3 meses de tratamiento, fue estable a los 6 y 12 meses.

El alérgeno con sensibilización más frecuente fue el ácaro de polvo casero, en 15 de 19 pacientes (78%), seguido de pólenes de árbol (*Fraxinus* y *Quercus*) en 8 casos (42%) y hongos en 7 pacientes, (36%). En cuanto al número de alérgenos positivos por paciente, encontramos 12 de 19 pacientes polisensibilizados, (con 3 o más alérgenos reactivos en pruebas cutáneas). Solo 2 pacientes tuvieron monosensibilización, ambos al ácaro de polvo casero (10%).

## DISCUSIÓN

Las exacerbaciones de asma, es decir el aumento progresivo de los síntomas, con afectación de la función pulmonar, se asocian principalmente a la falta de control del asma, además de la exposición a agentes externos (pólenes, infecciones, etc), pobre adherencia al tratamiento o un defecto en la respuesta a los medicamentos.<sup>11</sup> Las exacerbaciones asmáticas impactan en la calidad de vida de los pacientes, en el costo de la atención y conllevan el riesgo de hospitalización y mayor morbimortalidad. Éste estudio demostró una disminución significativa de las exacerbaciones asmáticas, de un promedio de 5.7 episodios/año a 0.87, es decir 85%. En nuestra muestra de pacientes las exacerbaciones se refieren a la visita a urgencias por síntomas de asma, sin incluir las exacerbaciones automanejadas u ocurridas fuera de unidades médicas. Otros reportes, con mayor número de pacientes, describen una disminución de exacerbaciones entre 26% y 94% .<sup>6,9,11-16</sup>

Encontramos una disminución no significativa del número de hospitalizaciones, de 23 episodios el año previo al tratamiento con omalizumab, a solo una hospitalización a los 12 meses de tratamiento (reducción de 95%). Solo 5 de los 20 pacientes tuvieron hospitalizaciones pre omalizumab, y de ellos, 2 sumaban 18 de las 23 hospitalizaciones, por lo cual la diferencia entre el resto de los participantes fue mínima. En meta análisis se ha demostrado una disminución significativa de las hospitalizaciones en pacientes tratados con omalizumab, comparados a los que usaron placebo, a las 12 semanas ( 1.7% vs 4.8%).<sup>6</sup> Con el uso de omalizumab a 4 años, las hospitalizaciones fueron de cero, en comparación a 63% de los casos previo al tratamiento.<sup>16</sup>

Los CSI son la piedra angular en el tratamiento a largo plazo del asma persistente y de difícil control, ajustados de forma dinámica, de acuerdo a la repuesta clínica y de la función pulmonar. En nuestros pacientes hubo una disminución significativa (32%) en la dosis diaria de CSI. En otros ensayos clínicos de omalizumab vs placebo se describe la disminución de la dosis de CSI, o el porcentaje de pacientes que los suspenden, hasta 76%.<sup>6,9</sup>.

Los corticosteroides sistémicos se utilizan como terapia de mantenimiento en el ADC, o en cursos cortos para tratar las exacerbaciones. En los únicos dos pacientes de nuestro estudio, que tomaban prednisona (50 y 5 mg/día) previo al omalizumab, se logró su suspensión en los primeros 3 meses de tratamiento. Molimard reporta una reducción de 30% de corticosteroides orales en pacientes tratados con omalizumab, con suspensión total en un 20% adicional (50% reducción/suspensión).<sup>17</sup> Otros estudios de ADC y omalizumab, reportan el número de exacerbaciones tratadas con corticosteroides orales, sin precisar las dosis usadas.<sup>6,9,11,18,19</sup>

En nuestros pacientes se redujo la dosis diaria de salbutamol a partir de los 3 meses, y a los 12 meses la reducción fue de 70%. Hay otros estudios sobre la disminución del uso de salbutamol, asociado al tratamiento con omalizumab, que alcanza hasta casi 50%.<sup>16,20</sup> El consumo de medicamentos de rescate es un indicador del grado de control del asma, y no debe ser mayor a un envase por mes en los pacientes bien controlados.<sup>3</sup>

Encontramos que la función pulmonar en nuestro estudio tuvo un aumento significativo de 12.4% del VEF<sub>1</sub> en los primeros 3 meses de tratamiento, y persistió con valores estables hasta los 12 meses de usar omalizumab. Varios estudios de omalizumab, en asma grave o de difícil control, no muestran mejoría significativa en el VEF<sub>1</sub>,<sup>6,9,12</sup> aunque hay reportes aislados del aumento del VEF<sub>1</sub> entre 5 y 19%.<sup>16,18,19</sup> Debido a que no hay una concordancia consistente entre el VEF<sub>1</sub> y los síntomas clínicos, se recomienda utilizar el “mejor porcentaje personal”, en lugar del predicho. Busse encontró un incremento significativo del VEF<sub>1</sub> a los 6 meses de tratamiento con omalizumab versus placebo.<sup>19</sup> La mejoría de la función pulmonar observada en nuestra población, puede deberse a un VEF<sub>1</sub> inicial bajo (57.5%), que tendría una mayor probabilidad de mejoría, a diferencia de otros estudios con VEF<sub>1</sub> más alto (61 a 86%)<sup>9</sup>.

La mayor frecuencia de sensibilización en nuestros pacientes fue con el ácaro del polvo casero (78%), y nos llama la atención una alta positividad con hongos (36%), con un patrón diferente al observado en otros países.<sup>21-23</sup>

En México, un estudio nacional en pacientes con alergia respiratoria, reportó sensibilización a hongos en 22% en el norte del país. No se mencionó la sensibilización por hongos en la ciudad de México, lugar de residencia de nuestra población, y los hongos no aparecen entre los 10 alérgenos más relevantes.<sup>24</sup> Se ha reportado la sensibilización por hongos de 12% en Colombia y de 31% en China.<sup>21,25</sup> En cuanto al ADC, se ha demostrado una asociación entre la sensibilización a hongos y mayor gravedad del asma.<sup>26</sup> En nuestro medio los pacientes con ADC tienen una sensibilización y diversidad más alta de la esperada con hongos, en contraste con otras poblaciones, sin embargo el bajo número de pacientes impide generalizar nuestros resultados.

En nuestra población, los 2 pacientes menores de 12 años, y 4 con IgE >1500 UI/mL, tuvieron mejoría sintomática y menor uso de medicamentos, aún cuando están fuera de los lineamientos para prescribir omalizumab.<sup>2</sup> Hay reportes de efectividad del omalizumab en pacientes con IgE por arriba del límite recomendado, menores de 12 años o con peso elevado, que presentan mejoría significativa, sin afectar su seguridad y eficacia.<sup>6,9,27,28</sup>

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de un estudio retrospectivo, abierto, no controlado con placebo. En consecuencia, no fue posible evaluar la calidad de vida y el grado de control del asma. Así mismo la muestra es pequeña a pesar que se incluyó a toda la población tratada con omalizumab en este centro.

Los aciertos de este trabajo son la objetividad de las mediciones (dosis de CSI y salbutamol, número de hospitalizaciones y exacerbaciones, VEF<sub>1</sub>, IgE), la confiabilidad de la información, por los estrictos requerimientos para la autorización central del medicamento.

Encontramos una mejoría global en los pacientes con ADC en tratamiento con omalizumab, como lo reportan varios estudios internacionales, sin embargo se requieren más estudios nacionales para conocer mejor el comportamiento clínico de la población mexicana bajo terapia con anticuerpos monoclonales anti IgE.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con ADC tratados con omalizumab, tuvieron una disminución significativa de las exacerbaciones, dosis de CSI y de rescate. Hubo una tendencia a disminuir el número de hospitalizaciones y al aumento del VEF<sub>1</sub>, que se sostuvo durante los 12 meses de tratamiento. Hubo un alto porcentaje de pacientes sensibilizados al ácaro de polvo casero y hongos. Todo lo anterior repercute en el bienestar global de nuestros pacientes con ADC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.
- 2.- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma 2013
- 3.- Plaza AM, Ibáñez MDP, Sánchez-Solís M, M. Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, G. García-Hernández G, Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. *An Pediatr (Barc)* 2016; 84:122.
- 4.- Tan RA, Corren J: Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:463-471
- 5.- Stokes JR, Cap. 92: Anti-immunoglobulin E Therapy, Adkinson NF Middleton's Allergy Principles and Practice, 8va Ed. Elsevier Saunders 2014: 1493-1504.
- 6.- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults with Asthma a Systematic Review. *Chest* 2011:139:28-35
- 7.- Vargas-Correa JB, Bracamonte-Peraza R, Espinoza-Morales SM, Vazquez Nava F Clinical experience with omalizumab in patients with severe asthma. Real-world data. *Rev Alerg Mex* 2016; 63:216-26.
- 8.- Xolair (omalizumab) powder and solvent for solution for injection [package insert]. West Sussex, UK. Novartis Europharm Ltd; 2005.
- 9.- Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210-1216.
- 10.- Ali AK, Hartzema AG, Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. *J Asthma Allergy* 2012;5 1–9.
- 11.- Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management And Prevention, GINA report 2016
- 12.-Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709–717.
- 13.- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184–190.

- 14.- Noop A, Johansson SGO, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65: 56-60
- 15.- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316.
- 16.- Menzella F, Facciolongo N, Piro R, Formisano D, Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: a 4-year follow-up, *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 87–95
- 17.- Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: Real-life data. *Respiratory Medicine* 2010; 104:1381-1385.
18. - Paganin F, Mangiapan G, Proust A, Prudhomme. Lung function parameters in omalizumab responder patients: an interesting tool? *Allergy* 2017 (epub) pendiente publicación.
- 19.- Busse W, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2379–2386.
20. - Hanna N: Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy, *Ann Intern Med* 2011; 3:573-82
- 21.-Qing M, Wei X, Zhen L, Hui G, Xiao-Ying L, Hui-Jie H. Influence of Sensitization Patterns on Fractional Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017; 16:53-59.
- 22.- Hurra B J. et al., Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2016. 2017; 220: 305-328
- 23.-Ronmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2017 2:723-730
- 24.-Larenas-Linnemann D, Guidos-Fogelbach G, Monteverde-Alatorre A, Arias-Cruz A, Hernández-Colín D. Patterns of skin prick test positivity in allergic patients: usefulness of a nationwide SPT chart review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 39:330---336.
- 25.-Bissinger L, Bareño J. Clinical profile of sensitization to fungi in Medellin, Colombia. *Rev Alerg Mex* 2016; 63:123-34

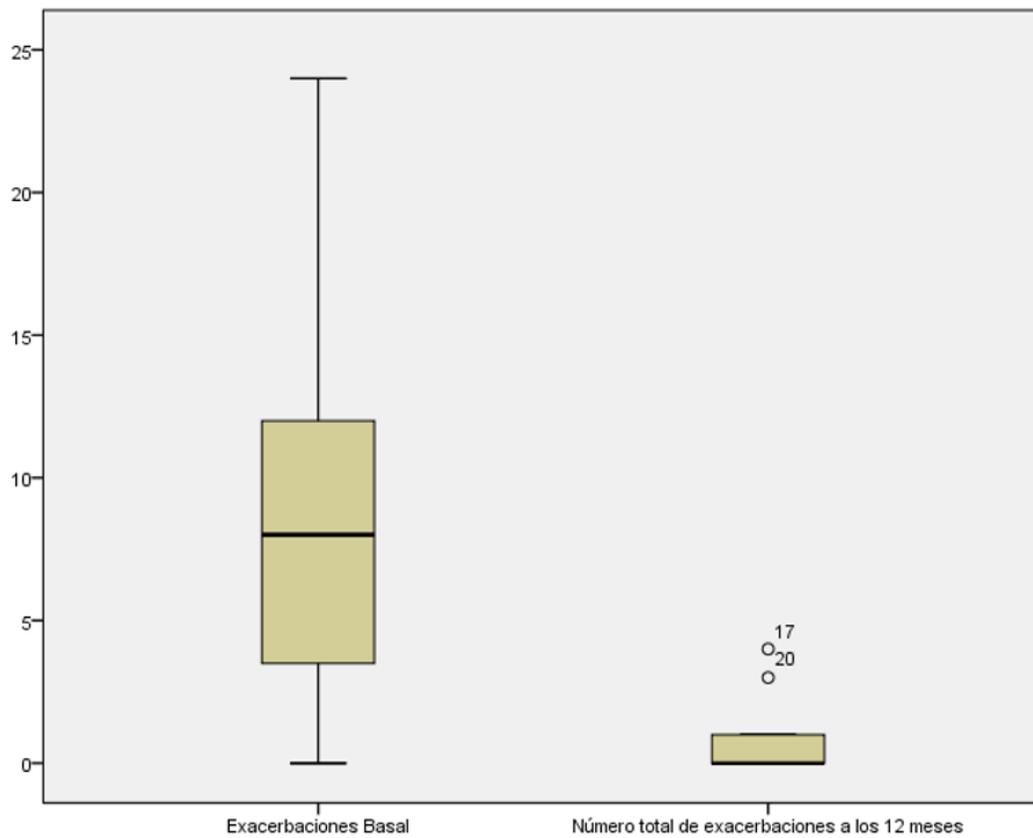
- 26.- Yanliang M, Guizhen T, Fei T, Bing Y, Yanwen C. The link between mold sensitivity and asthma severity in a cohort of northern Chinese patients. *J Thorac Dis* 2015; 7:585-590
- 27.- Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy* 2016:00:1–9.
- 28.- British Thoracic Society: British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016 29.- Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte E.G, Hamilton R, DeKruyff RH, Schneider LC Changes in antigen-specific T cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab *Mucosal Immunol* 2012; 5:267–276.
- 30.- Johansson SGO, Nopp A, Öman H, Ankerst J, Cardell LO, Grönneberg R et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to “total-IgE” predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment. *Allergy* 2009; 64:1472–1477.
- 31.- MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, Mckenzie-White J et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression in human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158:1438–1445.
- 32.- Volkmar M, Omalizumab: Anti-IgE Therapy in Allergy *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:101–106

## ANEXOS

**Tabla 1. Exacerbaciones de asma atendidas en urgencias, al inicio y a los 12 meses con omalizumab**

|                     | Exacerbaciones Basal | Exacerbaciones 12 meses |
|---------------------|----------------------|-------------------------|
| N                   | 20                   | 11                      |
| Media               | 5.70                 | 0.82                    |
| Mediana             | 4.00                 | -                       |
| Desviación estándar | 5.73                 | 1.40                    |
| Valor p             | 0.005                |                         |

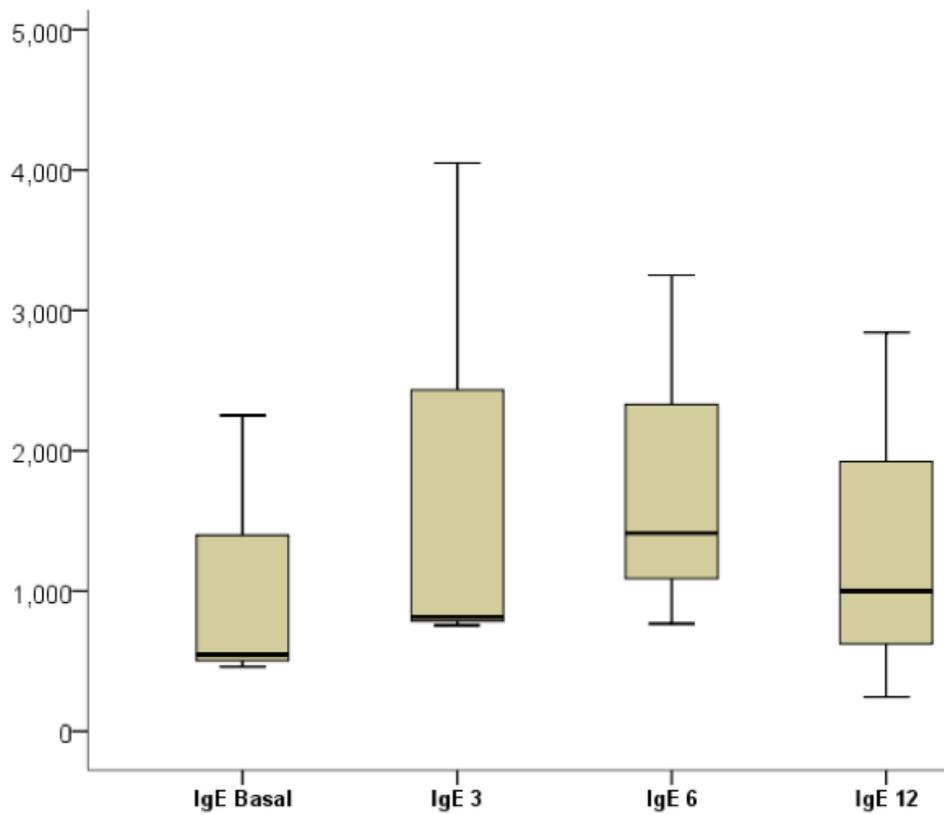
**Figura 1. Exacerbaciones de asma atendidas en urgencias, al inicio y a los 12 meses con omalizumab**



| Tabla 2. Valores de IgE al inicio y durante el tratamiento con omalizumab |           |             |             |              |
|---|-----------|-------------|-------------|--------------|
|   | IgE Basal | IgE 3 meses | IgE 6 meses | IgE 12 meses |
| N   | 19        | 11          | 9           | 6            |
| Media   | 828.421   | 1135.273    | 1358.222    | 974.667      |
| Mediana   | 457.000   | 985.000     | 1410.000    | 643.000      |
| Desviación estándar   | 811.6758  | 1069.6167   | 1026.2553   | 950.2801     |
| Valor p <sup>a</sup>  | 0.12      |             |             |              |

<sup>a</sup>Prueba de Friedman

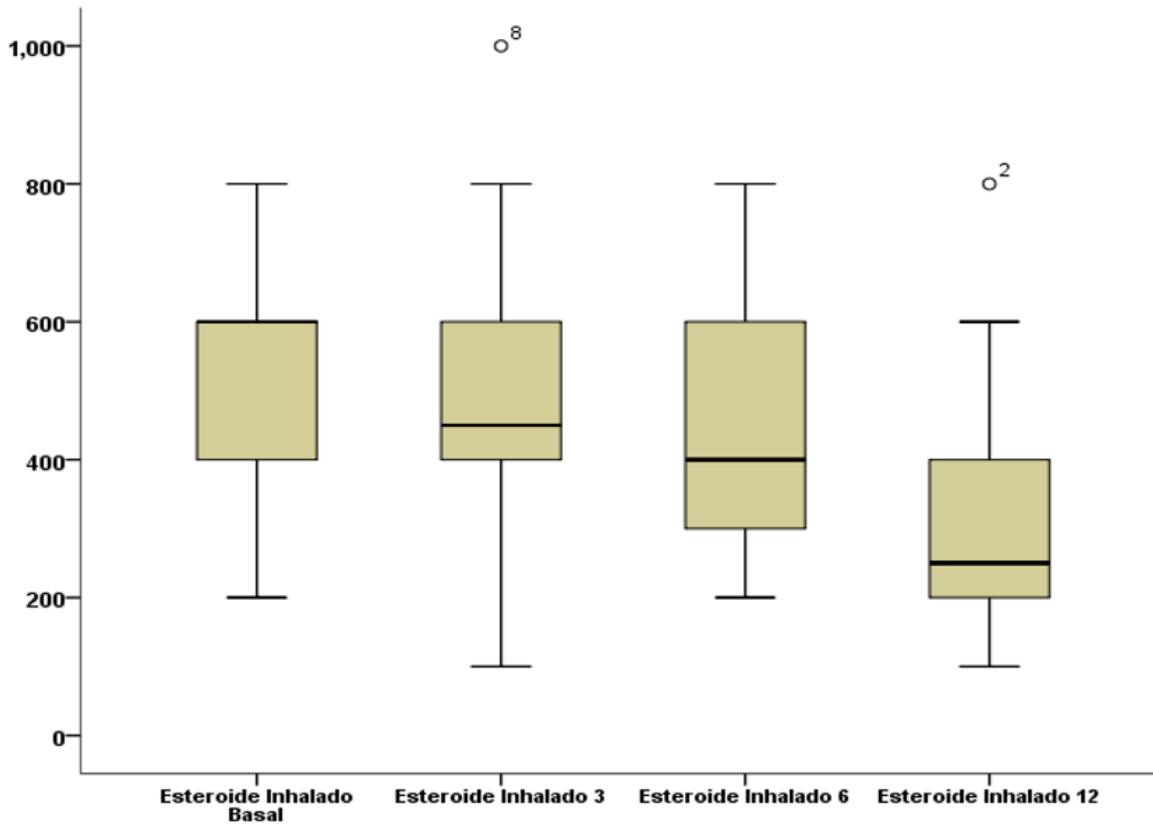
Figura 2. Valores de IgE al inicio y durante el tratamiento con Omalizumab en pacientes con asma de difícil control



| Tabla 3. Dosis de corticosteroides inhalados (mcg) al inicio y durante el tratamiento con omalizumab |                           |                             |                             |                              |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|  | Esteroides Inhalado Basal | Esteroides Inhalado 3 meses | Esteroides Inhalado 6 meses | Esteroides Inhalado 12 meses |
| N  | 20                        | 19                          | 14                          | 11                           |
| Media  | 585                       | 584                         | 671                         | 454                          |
| Mediana  | 600                       | 600                         | 400                         | 300                          |
| Desviación estándar  | 195                       | 410                         | 594                         | 432                          |
| Valor p <sup>a</sup>   | 0.047                     |                             |                             |                              |

<sup>a</sup>Prueba de Friedman

Figura 3. Dosis de corticosteroides inhalados (mcg) al inicio y durante el tratamiento con omalizumab

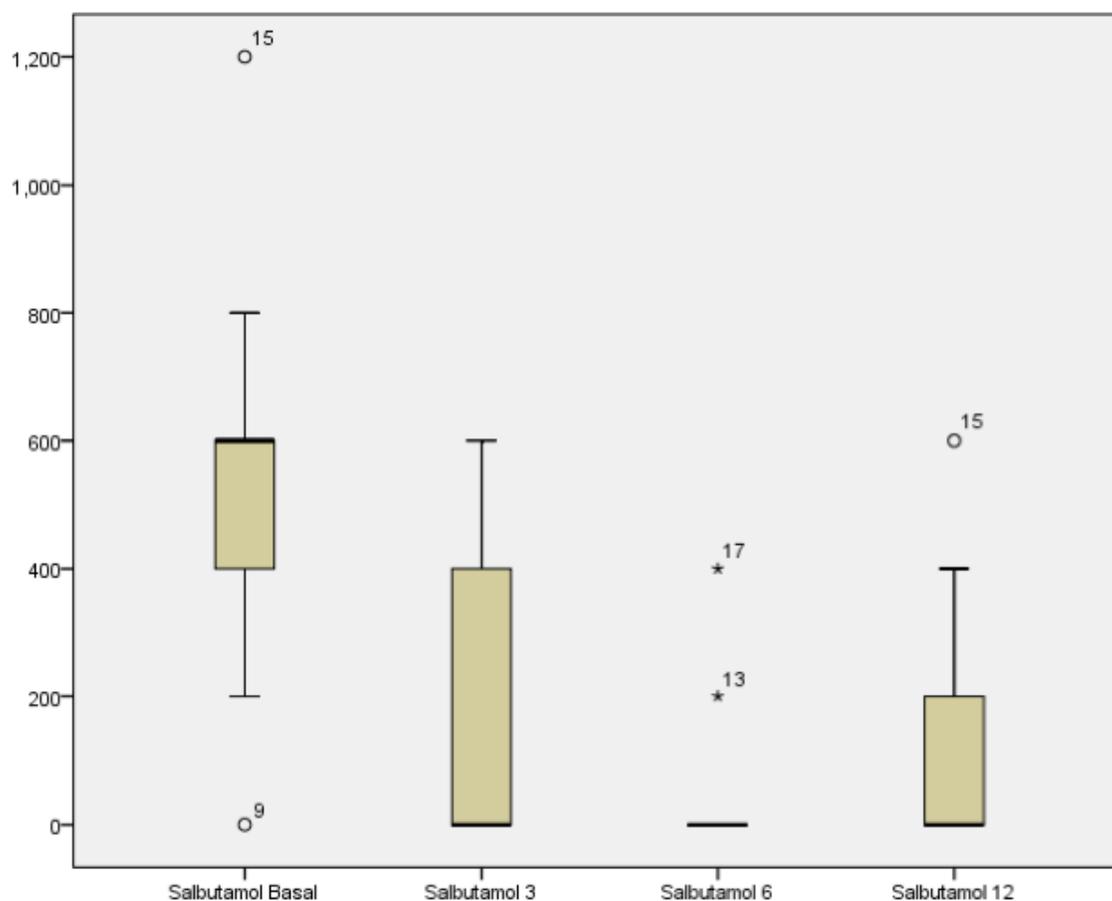


**Tabla 4. Dosis de salbutamol inhalado al inicio y durante el tratamiento con omalizumab**

|                      | Salbutamol Basal | Salbutamol 3 meses | Salbutamol 6 meses | Salbutamol 12 meses |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| N                    | 20               | 20                 | 13                 | 11                  |
| Media                | 560.000          | 210.000            | 138.462            | 163.636             |
| Mediana              | 600.000          | 100.000            | 0.000              | 0.000               |
| Desviación estándar  | 272.2228         | 246.8752           | 236.4264           | 250.0909            |
| Valor p <sup>a</sup> | 0.001            |                    |                    |                     |

<sup>a</sup>Prueba de Friedman

**Figura 4. Dosis de salbutamol inhalado al inicio y durante el tratamiento con omalizumab**

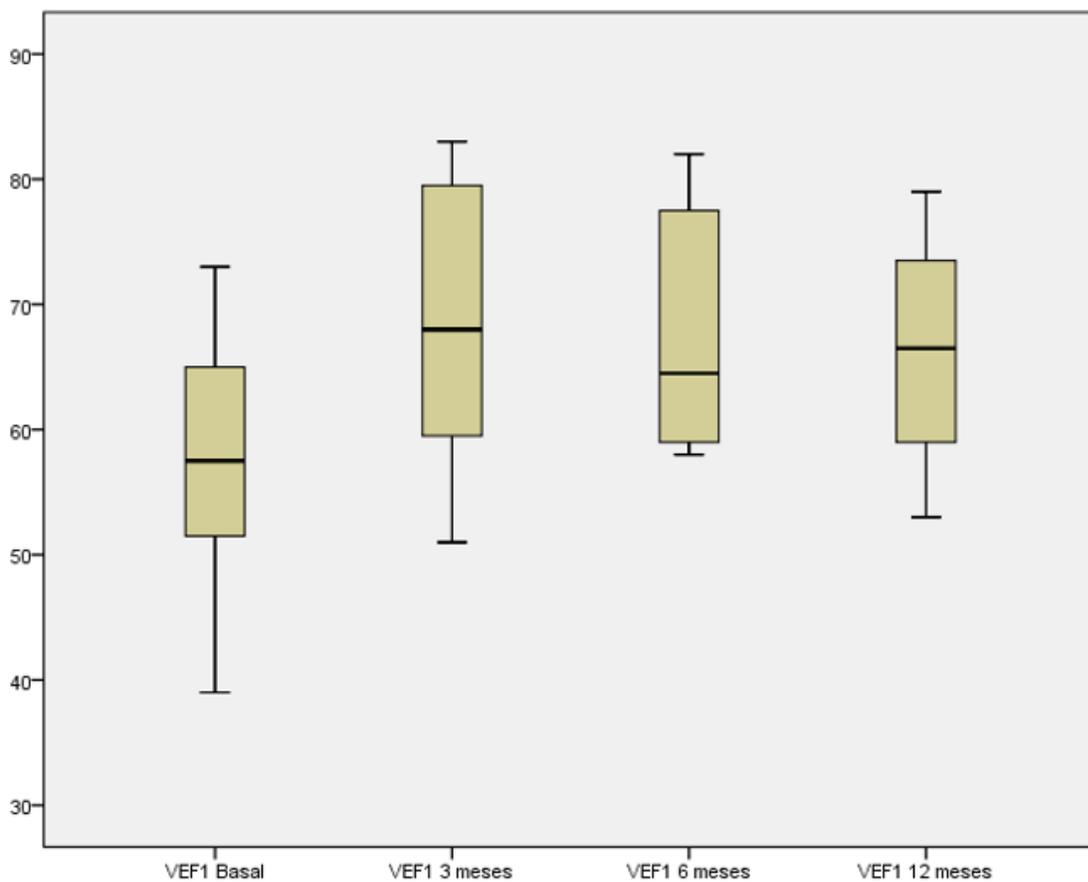


**Tabla 5. Valores del VEF<sub>1</sub> en pacientes con asma de difícil control, al inicio y durante el tratamiento con omalizumab**

|                      | VEF1 Basal | VEF1 3m | VEF1 6m | VEF1 12m |
|----------------------|------------|---------|---------|----------|
| N                    | 20         | 19      | 13      | 8        |
| Media                | 57.500     | 65.737  | 69.385  | 66.250   |
| Mediana              | 56.000     | 67.000  | 68.000  | 66.500   |
| Desviación estándar  | 8.6845     | 12.7360 | 10.0045 | 8.9243   |
| Valor p <sup>a</sup> | 0.08       |         |         |          |

<sup>a</sup>Prueba de Friedman

**Figura 5. Valores del VEF<sub>1</sub> en pacientes con asma de difícil control, al inicio y durante el tratamiento con omalizumab**

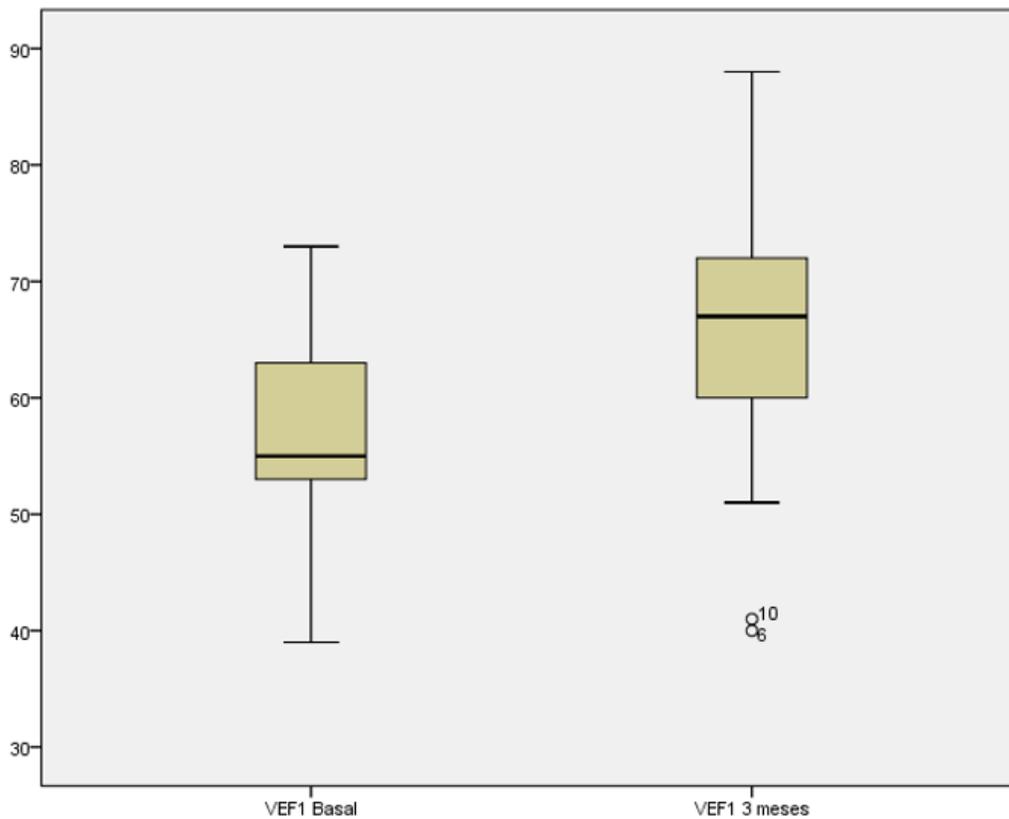


**Tabla 6. Comparación del VEF<sub>1</sub> basal y a los 3 meses de tratamiento con omalizumab**

|                      |   |
|----------------------|---|
|                      | VEF <sub>1</sub> 3 meses - VEF <sub>1</sub> Basal |
| Z                    | -2.615  |
| Valor p <sup>a</sup> | 0.009   |

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

**Figura 6. Comparación del VEF<sub>1</sub> basal y a los 3 meses de tratamiento con omalizumab**



**Tabla 7. Características basales de 20 pacientes con asma de difícil control previo al tratamiento con omalizumab**

| No. | Sexo | Talla <sup>a</sup> | Peso <sup>b</sup> | IMC  | IgE <sup>c</sup> | Fluticasona inhalada <sup>d</sup> | Salbutamol <sup>e</sup> | Visitas a urgencias/año | Hospitalizaciones/año | VEF <sub>1</sub> <sup>f</sup> |
|-----|------|--------------------|-------------------|------|------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1   | F    | 1.49               | 70                | 31.5 | 1100             | 400                               | 600                     | 6                       | 0                     | 53                            |
| 2   | M    | 1.73               | 80                | 26.7 | s/d              | 800                               | 800                     | 4                       | 0                     | 57                            |
| 3   | M    | 1.66               | 109               | 39.5 | 89               | 600                               | 600                     | 12                      | 0                     | 55                            |
| 4   | M    | 1.74               | 92                | 30.4 | 2250             | 200                               | 600                     | 3                       | 0                     | 65                            |
| 5   | F    | 1.57               | 72                | 29.2 | 2861             | 600                               | 600                     | 1                       | 0                     | 66                            |
| 6   | M    | 1.83               | 81                | 24.2 | 239              | 600                               | 600                     | 1                       | 0                     | 55                            |
| 7   | F    | 1.52               | 77                | 33.3 | 907              | 800                               | 0                       | 3                       | 0                     | 61                            |
| 8   | F    | 1.51               | 55                | 24.1 | 457              | 800                               | 600                     | 24                      | 12                    | 55                            |
| 9   | F    | 1.63               | 93                | 35   | 411              | 1100                              | 0                       | 8                       | 0                     | 53                            |
| 10  | M    | 1.47               | 40                | 18.5 | 364              | 400                               | 600                     | 4                       | 0                     | 50                            |
| 11  | F    | 1.56               | 88                | 36.2 | 507              | 400                               | 400                     | 0                       | 0                     | 60                            |
| 12  | F    | 1.52               | 61.5              | 26.6 | 401              | 600                               | 800                     | 1                       | 0                     | 45                            |
| 13  | M    | 1.7                | 108               | 37.3 | 545              | 600                               | 600                     | 12                      | 2                     | 48                            |
| 14  | F    | 1.7                | 73.5              | 25.4 | 311              | 600                               | 600                     | 2                       | 0                     | 67                            |
| 15  | F    | 1.58               | 82                | 32.9 | 146              | 400                               | 1200                    | 2                       | 0                     | 65                            |
| 16  | M    | 1.56               | 59                | 24.2 | 315              | 400                               | 600                     | 3                       | 1                     | 71                            |
| 17  | M    | 1.8                | 82                | 25.3 | 2110             | 600                               | 600                     | 12                      | 6                     | 73                            |
| 18  | F    | 1.55               | 68                | 28.3 | 382              | 600                               | 800                     | 4                       | 2                     | 54                            |
| 19  | F    | 1.68               | 100               | 35.4 | 555              | 600                               | 200                     | 8                       | 0                     | 39                            |
| 20  | F    | 1.68               | 85.5              | 30.2 | 1790             | 600                               | 400                     | 4                       | 0                     | 58                            |

F: Femenino M: Masculino, IMC: Índice de masa corporal, s/d: sin datos VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo, <sup>a</sup> expresado en metros, <sup>b</sup> expresado en Kg, <sup>c</sup> expresado en UI/mL, <sup>d</sup> dosis en mcg, <sup>e</sup> expresado en mcg, <sup>f</sup> expresado en porcentaje con respecto al predicho **DESCRIBIR INDICES DE OBESIDAD Y SOBREPESO**