

Morales-Múnica, Olga; Pedraza, Ángela; Niño-Serna, Laura

Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia

Revista alergia México, vol. 65, núm. 3, 2018, Julio-Septiembre, pp. 222-232

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v65i3.510

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486759209004>

## Omalizumab in children with uncontrolled asthma: a real-life study carried out in Colombia

### Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia

Olga Morales-Múnica,<sup>1</sup> Ángela Pedraza,<sup>2</sup> Laura Niño-Serna<sup>3</sup>

#### Abstract

**Background:** Omalizumab efficacy and safety in children older than 6 years has been clearly demonstrated in controlled clinical trials, but only in few real-life studies.

**Objective:** To assess the response with omalizumab addition in children with moderate to severe persistent asthma in real-life conditions.

**Method:** Observational study with a 12-month real-life follow-up in a group of 61 children older than 6 years who were assessed for asthma control before treatment was started and at 4 and 12 months.

**Results:** After 12 months of treatment with omalizumab, there was symptom improvement both for those younger and older than 12 years ( $p = 0.001$ ). There was a decrease in controller drug consumption in 73% of patients; in 61%, inhaled corticosteroid dose was reduced, and 8% discontinued its use. Inhaled corticosteroid average dose was decreased to  $396 \pm 298 \mu\text{g}$ , with this being statistically significant ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion:** Omalizumab is an efficacious, safe and well-tolerated drug as add-on therapy for clinical control of moderate and severe allergic asthma that has not improved with standard therapies.

**Keywords:** Omalizumab; Asthma; Child; Adolescent; Observational study

Este artículo debe citarse como: Morales-Múnica OL, Pedraza ÁM, Niño-Serna LF. Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):222-232

#### ORCID

Olga Morales-Múnica, 0000-0003-3184-8963; Ángela Pedraza, 0000-0001-7035-9981;  
Laura Niño-Serna, 0000-0001-7650-6057

<sup>1</sup>Hospital San Vicente Fundación, Departamento de Pediatría, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia: Laura Fernanda Niño-Serna.  
lavusnino@gmail.com

Recibido: 2018-06-23  
Aceptado: 2018-07-14  
DOI: 10.29262/ram.v65i3.510



## Resumen

**Antecedentes:** Es clara la eficacia y seguridad del omalizumab en niños mayores de seis años en ensayos clínicos controlados, pero existen pocos estudios de la vida real.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta con la adición del omalizumab en niños con asma moderada a grave persistente, en condiciones de la vida real.

**Métodos:** Estudio observacional con seguimiento de 12 meses en la vida real en un grupo de 61 niños mayores de seis años en quienes se evaluó el control del asma antes del inicio del tratamiento, a los cuatro y 12 meses.

**Resultados:** Después de 12 meses de tratamiento con omalizumab hubo mejoría en los síntomas tanto en los menores de 12 años como en los mayores de esta edad ( $p = 0.001$ ). Disminuyó el consumo de medicamentos controladores en 73 %, en 61 % la dosis de esteroide inhalado y 8 % lo suspendió. Se disminuyó la dosis promedio de esteroide inhalado a  $396 \pm 298 \mu\text{g}$ , cambio que fue estadísticamente significativo ( $p = 0.02$ ).

**Conclusión:** Omalizumab es un medicamento eficaz, seguro y bien tolerado como terapia adicional para el control clínico del asma alérgica moderada y grave que no ha tenido mejoría con los tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Omalizumab; Asma; Niño; Adolescente; Estudio observacional

## Abreviaturas y siglas

ICS, esteroide inhalado

OMB, omalizumab

UCIP, unidad de cuidado intensivo pediátrico

## Antecedentes

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo, con prevalencia, gravedad y mortalidad que va en aumento.<sup>1</sup> En Colombia se estima una prevalencia de 9.2 % en niños entre uno y cuatro años y de 8.6 % en aquellos entre los cinco y 17 años.<sup>2</sup>

La mayoría de los niños con asma son fáciles de tratar con dosis bajas de medicamentos, pero muchos permanecen sintomáticos a pesar de los esfuerzos terapéuticos.<sup>1</sup> El asma grave puede afectar aproximadamente a 4.5 % de los niños con asma en edad escolar (10 años) y a 0.5 % de la población infantil general;<sup>3</sup> en ellos se incluyen los niños con “asma severa problemática”, definida como el asma mal controlada a pesar del tratamiento con 400  $\mu\text{g}$  de fluticasona al día o su equivalente de corticoide inhalado, agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina. Estos pacientes se caracterizan por diversos grados de síntomas diurnos que por lo general son persistentes, con exacerbaciones graves y frecuentes, aumento en el uso de esteroides sisté-

micos, altas tasas de consulta médica no programada (urgencias) y hospitalizaciones, deterioro en la función pulmonar, alteración de la calidad de vida, con un alto impacto económico y social dado que es una enfermedad costosa a pesar de su baja prevalencia.<sup>4</sup>

Se ha identificado que entre 50 y 80 % de los pacientes con asma severa problemática son alérgicos y es más frecuente en niños.<sup>5</sup> El omalizumab (OMB), anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio Cε3 de la inmunoglobulina E (IgE), impide la degranulación de mastocitos y basófilos y disminuye las concentraciones plasmáticas de IgE libre. Está indicado como tratamiento adicional en los pacientes con asma alérgica moderada grave que no han respondido al tratamiento instaurado en el paso 4 de GINA (Global Initiative for Asthma).<sup>1</sup> La eficacia y seguridad de este medicamento se ha demostrado en estudios clínicos controlados y ha mostrado disminución de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias, reduc-

ción en la carga de los medicamentos concomitantes y mejoría en la gravedad de los síntomas diarios y la calidad de vida, con pocos efectos adversos.<sup>4,6,7,8</sup> En Colombia está aprobado su uso desde el 2005 para el tratamiento de los pacientes mayores de 12 años con asma moderada a grave alérgica e IgE entre 30 y 1500 kU/mL; desde el 2010 se extendió a pacientes mayores de seis años con las mismas características.

Se han realizado algunos estudios en la “vida real” con OMB, principalmente en población mayor de 12 años, sin hacer diferenciación entre la respuesta de los adolescentes y los adultos.<sup>9,10,11,12,13,14,15</sup> Estos estudios son importantes dado que los desenlaces de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria no siempre se traducen en los hallazgos de la práctica médica cotidiana, donde las condiciones de heterogeneidad en los pacientes son mayores en cuanto a la gravedad de la sintomatología, los patrones de tratamiento, la adherencia y las conductas médicas individuales ante el paciente. En este tipo de estudios se ha encontrado que OMB es altamente eficaz en el tratamiento del asma alérgica grave:<sup>16,17</sup> mejora el control del asma, disminuye las exacerbaciones y hospitalizaciones, evita los ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos por asma, además de disminuir las dosis de los esteroides inhalados y la necesidad de esteroide oral de forma permanente, aunque se cuenta con pocos estudios de este tipo en menores de 12 años<sup>8,17</sup> y en países latinoamericanos donde los recursos pueden ser limitados,<sup>18,19</sup> como Colombia.

Dado lo anterior, se plantea este estudio con el objetivo de evaluar la respuesta con la adición de OMB en condiciones de la vida real, en niños con asma moderada a grave persistente sin control en el paso 4 o 5 de GINA.

## Método

Estudio observacional con seguimiento de 12 meses en la vida real, con recolección de la información de forma retrospectiva. Se eligieron pacientes con diagnóstico de asma alérgica persistente moderada o grave con niveles de IgE sérica  $\geq 30$  UI/mL, entre los seis y 17 años, que recibieron OMB de 16 semanas a un año. Se excluyeron los pacientes en tratamiento previo con OMB, con diagnóstico de otras enfermedades asociadas con la elevación de IgE (inmunodeficiencias primarias, aspergilosis broncopulmonar alérgica, entre otras) o con enfermedad pulmonar crónica diferente a asma.

En el estudio participaron neumólogos pediatras y alergólogos de seis ciudades de Colombia, quienes definían el inicio con omalizumab en cada paciente según su criterio y elegían la dosis subcutánea con base en las tablas de prescripción del medicamento,<sup>20</sup> sin ser influidos por los autores de esta investigación. Los médicos tomaron la información de la historia clínica de cada paciente.

Se tomó como tiempo cero el inicio del medicamento y se evaluaron los desenlaces a los cuatro y 12 meses de tratamiento. Se recolectó la información de forma retrospectiva.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), de acuerdo con las regulaciones locales y fue aceptado por las otras instituciones.

### Evaluación de aspectos clínicos luego del inicio del omalizumab

La mejoría clínica del asma se evaluó a los cuatro y 12 meses del inicio del OMB con las pruebas ACT (Asthma Control Test) y C-ACT (Childhood Asthma Control Test). En los mayores de 12 años se utilizó el ACT, clasificándolos en control total ( $> 25$  puntos), buen control (entre 20 y 24 puntos) y pobre control ( $\leq 19$  puntos). Para los menores de 12 años, se empleó el C-ACT, usando como referencia una puntuación  $> 20$  para el adecuado control y  $\leq 19$  para el pobre control del asma.

Se evalúo la disminución en el número de exacerbaciones clínicamente significativas (aumento en la medicación de rescate o uso de corticoides sistémicos por tres días o más), en el número de hospitalizaciones, consultas al servicio de urgencias, ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) por asma, la reducción en la dosis de esteroide inhalado (ICS),<sup>1</sup> la disminución de la dosis de otros medicamentos o su suspensión y el cambio en la función pulmonar por medio de espirometría pre y posbroncodilatador. La sensibilización atópica se evalúo con prueba de punción cutánea. Los datos del tratamiento de mantenimiento con esteroide inhalado se estandarizaron a dosis equivalente de beclometasona. Se evaluaron los eventos adversos con el OMB.

### Análisis estadístico

Para el análisis de las variables categóricas se calcularon frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas se presentan como medidas de tenden-

cia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), según la normalidad en la distribución evaluada con la prueba Shapiro-Wilk. Las comparaciones entre el estado basal y el seguimiento a los cuatro y 12 meses se realizó con *t* de Student para muestras pareadas para las variables cuantitativas y con chi cuadrado para las variables categóricas.

Por medio de chi cuadrado se realizó un análisis bivariado para examinar algunos factores que podían afectar la respuesta al OMB, según el control del asma y la edad < 12 y ≥ 12 años, número de exacerbaciones en el año previo (< 3 o ≥ 3), sensibilización en la punción cutánea (< 3 o ≥ 3) y niveles de IgE (< 1500 o ≥ 1500 UI/mL).

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  para la significación estadística.

Los datos se tabularon en una base de datos de Excel y se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

## Resultados

Entre enero de 2007 y febrero de 2014 se refirieron al estudio 82 pacientes, de los cuales se incluyeron

61 pacientes, 21 fueron excluidos del análisis, 13 debido a que no tenían datos basales y ocho porque no cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1). A los 12 meses se analizaron 53 pacientes, ya que hubo 10 pacientes que no continuaron con el medicamento por diferentes causas (Figura 1). Los pacientes provenían de ciudades como Medellín, Bogotá, Cali, Popayán, Neiva y Cartagena. En el Cuadro 1 se muestran las características basales de la población.

En el año previo, 47 (77 %) niños requirieron al menos una hospitalización, de los cuales 27 (44 %) fueron hospitalizados dos veces o más. De todos los pacientes, 22 (36 %) ingresaron a la UCIP durante alguna hospitalización y 10 (16 %) requirieron ventilación mecánica invasiva. El ausentismo escolar mayor de 10 días ocurrió en 53 pacientes (87 %).

El 62 % (38) de los pacientes tenía dosis de ICS alta y 38 % (23), dosis media; 92 % (56) recibía anti-leucotrieno y 97 % (59),  $\beta_2$  de larga acción. Solo un paciente tomaba esteroide sistémico continuo; 49 % (30) recibió ciclos cortos (entre tres y cinco días) de esteroide oral por exacerbaciones en el año anterior al inicio de OMB; 47 % (14) de los pacientes reci-

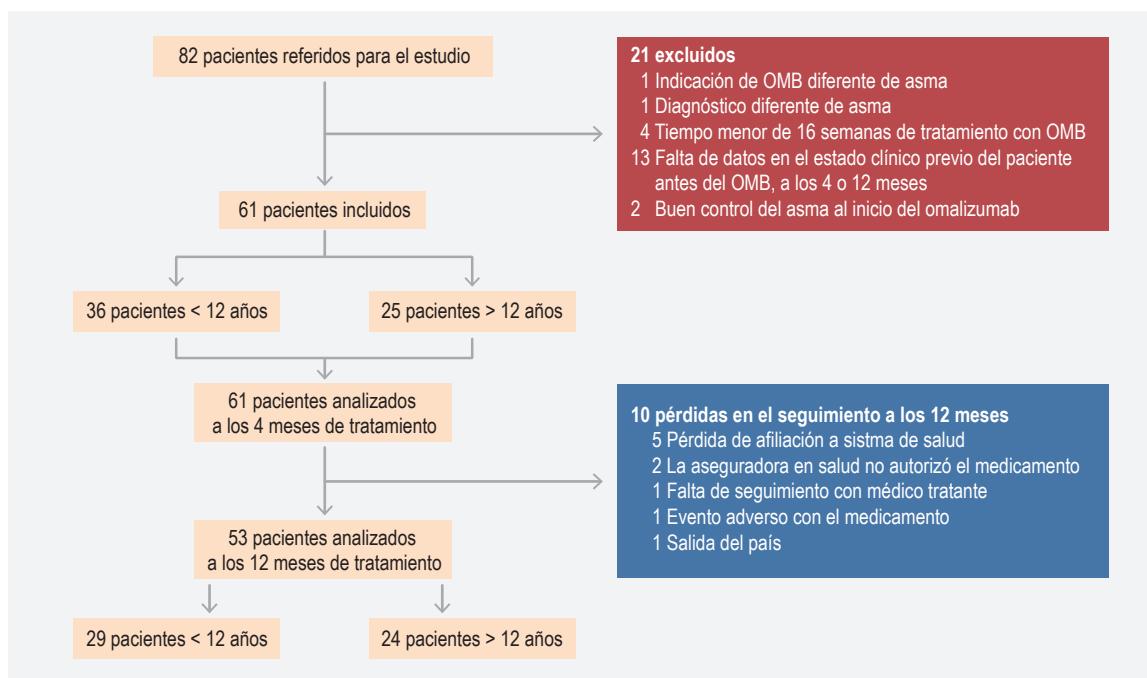


Figura 1. Diagrama de flujo de los niños con asma tratados con omalizumab.

Cuadro 1. Características basales en niños estudiados (n = 61)

	Media ± DE
Edad (años)	10.5 ± 2.9
Hospitalizaciones en el año previo	2.77 (± 3.9)
Tratamiento basal	
Esteroides inhalados, mediana en meses	28.6 ± 14
Dosis equivalente a beclometasona (μg)	693 ± 291
Eosinófilos en sangre (células/μL)	534 ± 379
Función pulmonar (n = 29)	
VEF <sub>1</sub> prebroncodilatador	84 ± 18.5
VEF <sub>1</sub> posbroncodilatador	91 ± 19
	n %
Sexo masculino	36 59
Procedencia	
Medellín	30 49
Bogotá	20 33
Cali	7 12
Otras	4 6
Evaluación nutricional	
Peso adecuado para la edad	51 84
Obesidad	9 14
Bajo peso para la edad	1 2
Historia del asma	
Asma severa	54 89
Asma moderada	7 11
Esteroides + β2 de larga acción	59 96.7
Esteroides oral de mantenimiento	1 2
Alergia y comorbilidades alérgicas*	
Rinitis	59 96.7
Conjuntivitis	37 60.7
Dermatitis atópica	31 50.8
Alergia alimentaria	4 6.6
Sensibilización al menos a un alérgeno	53 87
Sensibilización a dos o más alérgenos	29 47.5
	Mediana RIQ
Ausentismo escolar en el año previo	36 17-60
Exacerbaciones en el año previo	6 3-12
Niveles de IgE (IU/mL)	692 315-1449

\*Un niño puede tener más de una comorbilidad alérgica.

RIQ = rango intercuartílico, IU = unidad internacional.

bió más de seis ciclos y 42.6 % (26), inmunoterapia contra ácaros.

Los pacientes presentaron niveles basales de IgE sérica entre 37.4 y 9308 IU/mL; 14 pacientes (23 %) tenían niveles de IgE > 1500 UI/mL, valores superiores al rango de prescripción aprobado. Los pacientes con valor de IgE > 1500 UI/mL no presentaron diferencias significativas en la puntuación del ACT-C ( $p = 0.52$ ), del ACT ( $p = 0.41$ ), síntomas nocturnos ( $p = 0.19$ ), exacerbaciones ( $p = 0.45$ ) ni hospitalizaciones ( $p = 0.71$ ), comparados con los que tenían valores < 1500 IU/mL; 19 pacientes (31 %) presentaban sensibilización a más de tres alérgenos.

Se realizó espirometría previa al inicio del OMB a 29 niños, 21 (72.4 %) tenían espirometría normal y solo dos presentaron un VEF<sub>1</sub> por debajo de 60 % del valor predicho.

El promedio de la dosis de OMB fue de 0.015 mg/kg/IgE (UI/mL), con un rango entre 0.001 y 0.08 mg/kg/IgE (UI/mL); 40 pacientes (65.6 %) recibieron una dosis quincenal y el restante (34.4 %), una dosis mensual.

De acuerdo con la percepción del médico tratante, 56 % (34) de los pacientes tuvo adherencia al tratamiento con OMB; 44 % (27) presentó dificultades para la aplicación rigurosa del medicamento, debido

principalmente a problemas administrativos con la aseguradora de salud en 28 % de los casos (17), 8.2 % (5) tuvo dificultades para asistir a los controles médicos y un paciente tuvo un evento adverso no serio, sin embargo, decidió suspender el tratamiento.

En cuanto al control del asma, se encontró que la mejoría a los 12 meses de seguimiento fue estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ), similar en los dos grupos de edad (Cuadro 2).

La espirometría de control se realizó en 41 % (25), con un promedio de VEF<sub>1</sub> pre y posbroncodilatador de  $84 \pm 21.8\%$  y  $92 \pm 18.4\%$  del valor predicho, no siendo estadísticamente significativo al compararse con la espirometría basal ( $p = 0.79$  y  $p = 0.72$ , respectivamente).

En el análisis bivariado según el control del asma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad menor o mayor de 12, número de exacerbaciones en el año previo (< 3 o  $\geq 3$ ), sensibilización en la prueba de punción cutánea (< 3 o  $\geq 3$ ) ni niveles de IgE (< 1500 IU/mL o  $\geq 1500$ ). A los 12 meses de tratamiento con OMB se reportó disminución en alguno de los medicamentos controladores en 73 % de los pacientes (46); 62 % disminuyó la dosis de ICS y 8 % (cinco) suspendió estos medicamentos (Figura 2).

Cuadro 2. Seguimiento de los pacientes a los cuatro y 12 meses del inicio del OMB

Variable	Basal		4 meses		12 meses		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Menores de 12 años (C-ACT)</b>							
Mal control	35	100	5	14.3	1	3.6	
<b>Mayores de 12 años (ACT)</b>							
Control total	0	0	8	31	13	56.5	
Buen control	0	0	12	46	8	34.7	0.001***
Mal control	26	100	6	23	2	8.8	
Pacientes con ingresos a la UCIP	22	36**	0	0	0	0	0.001***
<b>Evolución clínica</b>							
	Media $\pm$ DE		Media $\pm$ DE		Media $\pm$ DE		
Síntomas nocturnos a la semana	$5.658 \pm 1.76$		$0.80 \pm 1.7$		$0.5 \pm 1.48$		0.01 <sup>‡</sup>
Uso de agonistas $\beta_2$ de rescate a la semana	$4.37 \pm 2.13$		$0.19 \pm 0.77$		$0.38 \pm 1.15$		0.02 <sup>‡</sup>
Exacerbaciones	$12.1 \pm 16.3^*$		$1.47 \pm 0.9$		$1.6 \pm 0.88$		0.001 <sup>‡</sup>

\*En el año previo al inicio del OMB. \*\*En algún momento durante la enfermedad. \*\*\*Chi cuadrado. <sup>‡</sup>t de Student.

Además, se disminuyó la dosis promedio de ICS a  $396 \pm 298$   $\mu\text{g}$ , que fue estadísticamente significativa ( $p = 0.02$ ); 54 % (33) suspendió el  $\beta_2$  de larga acción y 11.5 % (siete), el antileucotrieno.

En cuanto a las comorbilidades se encontró que la mayoría de los pacientes percibió mejoría en los síntomas: rinitis alérgica en 96.7 % (59), conjuntivitis alérgica en 80 % (49), dermatitis atópica en 18 % (11) y alergia alimentaria en 100 % (cuatro).

Se presentaron eventos adversos en 21.3 % de los pacientes (13), tres presentaron más de un evento adverso y solo un paciente presentó anafilaxia en dos ocasiones (evento adverso serio). Entre los eventos adversos no serios, 38 % (cinco) presentó exantema inespecífico, 23 % (tres) dolor en el sitio de aplicación, 15.4 % (dos) infección del tracto respiratorio superior y un paciente presentó cefalea, síntomas gastrointestinales y mialgias, sintomatología relacionada con la aplicación inadecuada del medicamento.

## Discusión

En este estudio se evidenció el beneficio del tratamiento con OMB como tratamiento complementario en los pacientes con asma moderada a severa sin

control adecuado a pesar de recibir la medicación controladora.

Algunos hallazgos en este estudio fueron similares a los encontrados en un metaanálisis realizado en niños y adultos<sup>21</sup> en el que se reportó una reducción absoluta de 10 % de las exacerbaciones con OMB, a diferencia con el placebo entre 16 y 60 semanas y una disminución en las hospitalizaciones, con un razón de momios (RM) = 0.16, IC 95 % = 0.06-0.42 en pacientes con asma moderada a grave. En esa investigación también se encontró que en los pacientes con OMB se pudo retirar el ICS en mayor medida que en el grupo placebo (RM = 2.50, IC 95 % = 2.00-3.13) y disminución en la dosis diaria de estos, con una diferencia de medias ponderada de  $-118 \mu\text{g}$  de dipropionato de beclometasona y su equivalente por día (IC 95 % =  $-154$  a  $-84$ ), hallazgo que se confirmó en nuestro estudio.

En una revisión sistemática de 2016<sup>22</sup> se evidenció beneficio con el OMB en el control de los síntomas, las exacerbaciones, el ausentismo laboral y escolar y en la función pulmonar; asimismo, reducción en el uso de los recursos sanitarios como ingresos a urgencias, hospitalizaciones e ingresos a la UCIP, menor estancia hospitalaria, disminución en la dosis

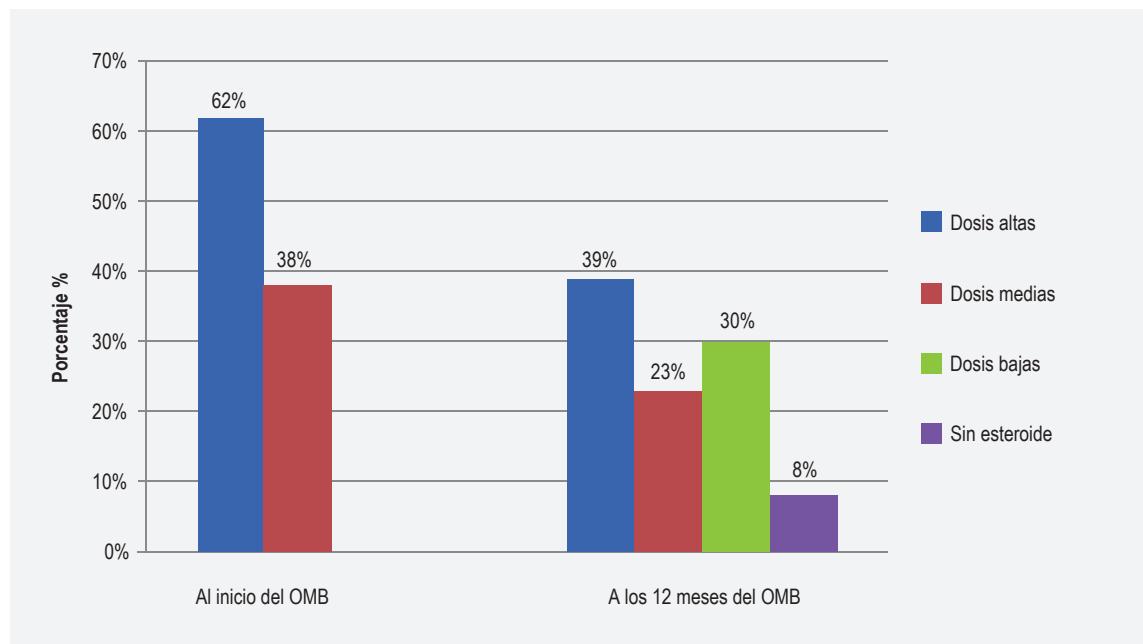


Figura 2. Variación en el uso de esteroides inhalados al inicio del tratamiento con omalizumab y a los 12 meses.

y cantidad de medicamentos para el control del asma grave y mayor calidad de vida.

En un estudio en la vida real en 104 niños franceses con asma severa, se encontró un mejor control del asma con el manejo adicional con el OMB tanto a las 20 como a las 52 semanas, disminución de las exacerbaciones en 72 % durante el año de seguimiento y disminución de 30 % de la dosis de ICS, pudiéndose suspender el esteroide oral en todos los pacientes, hallazgos muy similares a los reportados en el presente estudio.<sup>17</sup> Llama la atención en este estudio que nueve pacientes (14 %) se encontraban en el paso 3 de GINA, cinco no recibían antileucotrienos, dos no recibían  $\beta$ 2 de larga acción y 30 pacientes (48 %) tenían dosis intermedia del ICS.

En un país como Colombia, con bajos recursos económicos y problemas serios en el sector de la salud, se debería considerar primero agotar otras alternativas (antileucotrieno, agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada más esteroide inhalados a dosis altas) y dejar el OMB como última opción y solo para casos de asma severa. Lo anterior puede estar influido por la indicación en Colombia para pacientes con asma moderada a severa. Para aclarar este punto es importante realizar estudios de costo-efectividad en Colombia.

Entre las pruebas realizadas inicialmente se encontró que 91.5 % de los pacientes tenía sensibilización a aeroalérgenos, explicado por las características de alta humedad relativa y clima tropical de Colombia (cálido y húmedo), que favorece la diversidad de fauna acarológica, lo que contrasta con lo encontrado en otras áreas con estacionalidad.

En la evaluación espirométrica inicial de nuestros pacientes, los valores de  $VEF_1$  fueron normales en la mayoría de pacientes a pesar de la gravedad clínica; valores que no se modificaron significativamente a los 12 meses de tratamiento con OMB, aun con la mejoría en los parámetros clínicos, hallazgos similares a lo encontrado en otras investigaciones.<sup>13,15</sup>

A pesar de que 22 % de los pacientes (14) tenía niveles de IgE mayores de 1500 IU/mL (valor máximo reportado en la tabla de tratamiento),<sup>24</sup> no se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista clínico con relación con los que tenían valores menores, sin efectos adversos adicionales. Estos mismos hallazgos fueron encontrados en Australia utilizando la misma tabla de dosificación, con una dosis máxima de 750 mg de OMB para va-

lores superiores de 1100 UI/mL de IgE, sin mostrar diferencias significativas en la escala de síntomas, ingresos hospitalarios, calidad de vida o función pulmonar.<sup>25,26</sup> Deschildre *et al.* tampoco encontraron diferencias en el control del asma y el valor de IgE menor o mayor de 700 IU/mL.<sup>17</sup>

Se requieren más estudios que establezcan la dosis óptima en pacientes con IgE mayor a 1500 IU/mL, ya que los costos del medicamento limitan la extensión de la dosis y puede no ser necesaria. Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio sugieren que el valor basal de IgE no es el determinante más importante para definir la efectividad del OMB; se considera prioritario profundizar en investigaciones que permitan predecir la respuesta al OMB con otros biomarcadores diferentes a la IgE, tales como la fracción de óxido nítrico exhalado, el recuento de eosinófilos en sangre y la periostina sérica, respecto a los cuales hay datos limitados.<sup>27,28</sup>

El OMB ha presentado un buen perfil de seguridad con pocos eventos adversos comparado con el placebo.<sup>6</sup> En este estudio se presentaron eventos adversos en 20.6 % de los pacientes y solo un paciente presentó un evento adverso serio. Estos resultados están por debajo de los reportados en la literatura, en la que se describen eventos adversos en 39.4 % de los pacientes y de estos, 6.3 % era serio.<sup>6</sup> Los eventos adversos no serios como reacciones en el sitio de aplicación se han reportado en 9.1 %,<sup>21</sup> inferior a la proporción identificada en este estudio. Deschildre *et al.* registraron más eventos adversos serios que en nuestro estudio, pero esto puede ser por el mayor tamaño de muestra de ese análisis.<sup>17</sup>

De acuerdo con la percepción del médico tratante y las dificultades expresadas por los pacientes, la mayoría de estos (57 %) tuvo buena adherencia a la terapia con OMB y completó el año de tratamiento, hallazgo similar al porcentaje reportado en la literatura para cumplimiento terapéutico en asma, que oscila entre 30 a 70 %.<sup>29</sup> Hay pocos estudios en la literatura que ilustren el problema de la adherencia con OMB; en uno de ellos se reportó que mientras más frecuente es la dosificación, mayor el número de dosis perdidas; además, a mayor edad y menor el porcentaje de  $VEF_1$ , mejor adherencia.<sup>30</sup>

En este trabajo se observó como la causa más importante para no continuar con el OMB los problemas del acceso a los servicios de salud (82.5 %), que podría estar relacionados con que la mayoría de

los pacientes (89.8 %) incluidos pertenecían a población de bajos recursos económicos o con inestabilidad en la vinculación laboral de los padres.

La presente investigación tiene limitaciones relacionadas con la naturaleza del estudio, como la pérdida o no disponibilidad de datos en algunos pacientes a los 12 meses o datos de espirometría y otros exámenes paraclínicos, además del pequeño tamaño de la muestra. Este trabajo abre la puerta para nuevos estudios prospectivos en poblaciones con recursos limitados, evaluando aspectos como calidad de vida, dosis mínima efectiva, duración del tratamiento y estrategias para el mejoramiento de la adherencia, entre otros aspectos relevantes para el manejo de asma de difícil control en niños.

## Conclusión

El OMB es efectivo y seguro para el control clínico del asma alérgica moderada y grave, debido a que reduce los síntomas del asma y las exacerbaciones, con buena tolerancia y pocos efectos adversos serios. Sin embargo, aunque se han demostrado en numerosos estudios los beneficios de este medicamento en este grupo de pacientes, los costos asociados impactan negativamente los sistemas de salud, por lo que se deben seguir guías estrictas de indicación. En el paciente bien seleccionado, los beneficios superan las dificultades relacionadas con los costos y evitan el incremento de los indicadores de discapacidad y los costos asociados con el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.

## Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2017.
2. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):17. DOI: 10.1186/1471-2466-12-17
3. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinkel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008;63:1054-1060. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x
4. 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. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/2/e36.long>
5. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. DOI: 10.1183/09031936.03.00261903
6. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
7. 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(6):1210-1216. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021
8. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child.* 2012;97(7):604-609. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301570
9. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, De-Takacsy F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183869. DOI: 10.1371/journal.pone.0183869
10. Molimard M, De-Blay F, Didier A, Le-Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair®) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med.* 2008;102(1):7-16. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.006
11. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van-De-Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 2009;103(11):1633-1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014

12. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009;103(11):1725-1731. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.002
13. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410-1416. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.013
14. Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma.* 2012;49(1):78-82. DOI: 10.3109/02770903.2011.637598
15. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: The XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;6(4):215-227. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x
16. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2016;71(5):593-610. DOI: 10.1111/all.12815
17. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224-1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812
18. Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matoso TM. Effect of Omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293. DOI: 10.3109/02770903.2012.660297
19. López Tiro JJ, Contreras EA, Del-Pozo ME, Gómez-Vera JG, Larenas-Linnemann DL. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):120-126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008
20. European Medicines Agency AEMPS. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2015;1-69. [Consultado 2017 May 28]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)
21. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. En: Walker S (editor). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Reino Unido: John Wiley & Sons; 2014.
22. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362-1370. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.002
23. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):758-764. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283404201
24. Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:197-207. DOI: 10.2147/DDDT.S49409
25. 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;46(11):1407-1415. DOI: 10.1111/cea.12774
26. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28(2):149-153. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.03.003
27. Hanania NA, Wenzel S, Roseñ 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. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
28. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):163-171. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.01.011

29. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in Asthmatic Patients: Is there a Solution to the Problem ? Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 1997 Sep [cited 2017 Jun 17];79(3):177–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610630013>
30. Janson SL, Solari PG, Trzaskoma B, Chen H, Haselkorn T, Zazzali JL. Omalizumab adherence in an observational study of patients with moderate to severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114(6):516-521. DOI: 10.1016/j.anai.2015.04.010