
EFFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ASMA GRAVE PERSISTENTE, MAL CONTROLADOS CON TERAPIA ESTÁNDAR

Effectiveness of Omalizumab in adult patients with persistent
severe asthma, poorly controlled with standard therapy

Autora:

Olga Pereira Blanco

Directoras:

Raquel Arrieta Navarro. Hospital Universitario Miguel Servet

Sara Malo Fumanal. Universidad de Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER SALUD PÚBLICA

DICIEMBRE 2018

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN	1
1.2. SÍNTOMAS Y EXACERBACIONES	1
1.3. CLASIFICACIÓN	2
1.3.1. Asma alérgica	2
1.4. DIAGNÓSTICO	3
1.5. TRATAMIENTO	6
1.6. SEGUIMIENTO	6
1.7. OMALIZUMAB	9
1.8. EPIDEMIOLOGÍA	11
1.9. JUSTIFICACIÓN	12
 2. OBJETIVOS	 15
 3. MATERIAL Y MÉTODOS	 17
3.1. RECOGIDA DE DATOS	17
3.2. ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	19
3.3. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	20
3.4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE	21
3.5. DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES	21
3.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	21
 4. RESULTADOS	 23
4.1. ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	24
4.1.1. Variables relativas al paciente	24
4.1.2. Variables analíticas y de tratamiento	24
A) Inmunoglobulina E	24
B) Espirometría: FEV1 y FEV1/FVC	25
C) Fracción exhalada de óxido nítrico	25
D) Cuestionario ACT	25
E) Tratamiento de base	26
4.2. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	27
4.2.1. Inmunoglobulina E	27
4.2.2. Espirometría: FEV1/FVC	28
4.2.3. Fracción exhalada de óxido nítrico	29
4.2.4. Cuestionario ACT	30
4.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE	32

4.4.	DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES.....	33
4.5.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	34
5.	DISCUSIÓN.....	37
5.1.	ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	37
5.2.	ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB	38
5.3.	DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE.....	39
5.4.	DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES.....	40
5.5.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	41
5.6.	LIMITACIONES	41
6.	CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	43
7.	ANEXOS.....	45
7.1.	ANEXO 1: ESCALONES TRATAMIENTO ASMA SEGÚN GINA	45
7.2.	ANEXO 2: CUESTIONARIO ACT	46
7.3.	ANEXO 3: DOSIFICACIÓN OMALIZUMAB	47
7.4.	ANEXO 4: SOLICITUD DE DISPENSACIÓN DE OMALIZUMAB.	48
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	49

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACT: *Asthma Control Test*

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ARLT: Antagonistas del receptor de leucotrienos

ATS: *American Thoracic Society*

DE: Desviación estándar

EGET: Evaluación global de la eficacia del tratamiento

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: *European Respiratory Society*

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

GEMA: Guía española para el manejo del asma

GINA: *Global Initiative for Asthma*

HRB: Hiperrespuesta bronquial

IgE: Inmunoglobulina E

IMC: Índice de masa corporal

LABA: Agonistas β -2 adrenérgicos de acción larga

NO: Óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

RIC: Rango intercuartílico

SABA: Agonistas β -2 adrenérgicos de acción corta

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SNS: Sistema Nacional de Salud

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la efectividad de omalizumab en los pacientes con asma grave persistente y mal controlados con terapia estándar, mediante el seguimiento de las principales variables analíticas (FEV1/FVC, FeNO, IgE), la medición del grado de control de la enfermedad (ACT), la variación en el tratamiento basal y la tasa de exacerbaciones. Analizar si la respuesta al tratamiento depende de las condiciones de inicio de los pacientes.

METODOLOGÍA: Estudio observacional. La población a estudio son todos los pacientes adultos en tratamiento con omalizumab por asma grave y no controlada, seguidos por el servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde la inclusión del fármaco hasta Mayo de 2017.

RESULTADOS: Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grado de control del asma, siendo un 7,4% los pacientes que tienen un buen control de la enfermedad al inicio del tratamiento con omalizumab y de un 50% a las 16 semanas de iniciarlo. También se observó una disminución en la tasa de incidencia de exacerbaciones, siendo de 2,4 exacerbaciones por cada 10 pacientes durante el primer año de tratamiento y de 0,5 al cuarto año de seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de IgE, FEV1/FVC y FeNO durante el seguimiento. Se obtuvo una disminución del 11,2% en el porcentaje de pacientes en tratamiento con corticoides orales desde el inicio a los dos años de tratamiento. No se encontró asociación de la respuesta con las variables iniciales del paciente.

CONCLUSIONES: Omalizumab mejora la calidad de vida de los pacientes con asma grave persistente y no controlado con terapia estándar obteniendo principalmente una disminución de las exacerbaciones y un mejor grado de control de la enfermedad. No se observó asociación de la respuesta a omalizumab con el valor de IgE ni de FEV1 al inicio.

PALABRAS CLAVE: asma alérgica, asma grave, omalizumab, eficacia, IgE, ACT, FEV1, FEV1/FVC.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Por ello, habitualmente las definiciones utilizadas son descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas^{1,2}.

Según la guía española para el manejo del asma (GEMA) se podría definir el asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo”³.

1.2. SÍNTOMAS Y EXACERBACIONES

La presentación clínica del asma es variable con respecto a la gravedad, los mecanismos patógenos subyacentes, el efecto sobre la calidad de vida y la capacidad de respuesta al tratamiento.

El asma a menudo se describe como una enfermedad crónica con síntomas intermitentes y exacerbaciones agudas. Sin embargo, hasta el 27% de las personas con asma tienen síntomas diarios⁴. Estos síntomas pueden precipitarse o exacerbarse por la exposición a alérgenos e irritantes, infecciones virales del tracto respiratorio superior, sinusitis bacteriana, ejercicio y aire frío entre otros⁵.

Los cuatro síntomas más comunes son silbilancias, tos, dificultad para respirar y una sensación subjetiva de opresión en el pecho⁶.

Las exacerbaciones del asma son episodios agudos de síntomas, que pueden ser leves o severos. Están causadas por la contracción concéntrica del músculo liso y la inflamación de la pared de las vías respiratorias^{6,7}. Los síntomas subjetivos son empeoramiento de la dificultad para respirar, tos, silbilancias y opresión en el pecho; pero también hay signos objetivos y medibles que incluyen agitación, aumento de la frecuencia respiratoria y el pulso, disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), del flujo espiratorio máximo y la variación en las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en sangre; estas mediciones reflejan la gravedad de la exacerbación^{8,9}.

Varios estudios asocian la obesidad con un mayor riesgo de sufrir asma, y dentro de este, de mayor gravedad^{10,11}.

1.3. CLASIFICACIÓN

En los últimos años se ha clasificado el asma en fenotipos y endotipos; los fenotipos describen características observables, hace referencia a las diferencias en la presentación clínica e inflamatoria, en los desencadenantes y en la respuesta al tratamiento¹². En cambio los endotipos, es una forma diferente de clasificar los fenotipos, es definido como un subtipo con un mecanismo funcional fisiopatológico único y distintivo^{13,14}. Los fenotipos de asma se pueden agrupar en tres grandes bloques (no excluyentes entre sí), como se muestra en la tabla 1^{12,15,16}.

Clínicos o fisiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asma grave • Asma con exacerbaciones graves. • Asma refractaria al tratamiento, sobre todo en pacientes sin alergia y asma corticodependiente. • Asma de inicio precoz, en menores de 12 años, que suele ser la alérgica. • Asma de inicio tardío, sobre todo mujeres, se inicia en la edad adulta y suelen cursar sin alergia. • Asma con limitación fija al flujo aéreo, por remodelación bronquial; por síndrome de solapamiento asma y EPOC. • Asma y obesidad, con síntomas más graves.
Relacionados con desencadenantes	<ul style="list-style-type: none"> • Asma alérgica, por alérgenos ambientales u ocupacionales. • Asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) • Asma inducida por menstruación. • Asma inducida por ejercicio.
Inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Asma eosinofílica, suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados, en general. • Asma neutrofílica, suele darse en pacientes con enfermedad grave, y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados. • Asma paucigranulocítica.

Tabla 1. Fenotipos de asma. Fuente: Guía GEMA 2018¹⁷.

1.3.1. ASMA ALÉRGICA

La sensibilización a aeroalérgenos mediada por anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE), es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma. La IgE es un anticuerpo fundamental en la mediación, mantenimiento y amplificación de la cascada alérgica (figura 1); está implicada en la mayoría de las reacciones alérgicas a sustancias inhaladas o digeridas, desencadenando reacciones de hipersensibilidad tipo I. En el

asma alérgico, tiene un el papel predominante en la propensión a desarrollar hiperrespuesta a alérgenos ambientales¹⁸. Se ha visto que la exposición a altas concentraciones de alérgeno incrementa la gravedad del asma.

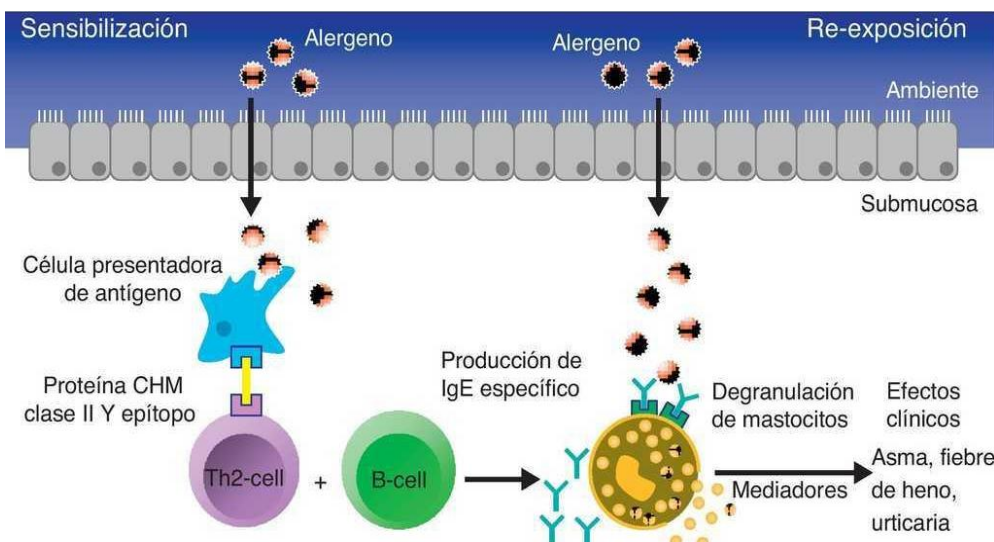


Figura 1. Mecanismos inmunológicos en la enfermedad alérgica. Fuente: Vennera C., Picado C., “Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab”¹⁸

Las pruebas intraepidérmicas (prick-tests) son el método de elección para detectar sensibilización alérgica mediada por IgE debido a su alta sensibilidad y especificidad¹³. Varios estudios han demostrado que se detectan reacciones positivas a prick-tests para aeroalérgenos comunes en el 50 a 80% de los pacientes con asma grave^{19,20}. Se debe realizar en todo paciente diagnosticado de asma un test de alérgenos, debido a la alta prevalencia de sensibilización a alérgenos inhalantes y a la comorbilidad con otras manifestaciones alérgicas³. En los pacientes con asma atópica o alérgica se asocia frecuentemente rinitis alérgica y conjuntivitis, también se pueden observar alergias alimentarias y dermatitis atópica⁵.

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma se establece cuando en un paciente con síntomas de sospecha de la enfermedad, una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría) demuestra de forma objetiva una alteración compatible con la patología (habitualmente una obstrucción variable de los flujos espiratorios) (Figura 2):

- La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección, tal como recoge el algoritmo del proceso diagnóstico propuesto por las guías¹⁷. Los principales parámetros a determinar son: la capacidad vital forzada (FVC) y el FEV1. Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/ raza de cada paciente, por lo que suele expresarse en forma de porcentaje del valor teórico.
 - La obstrucción se define como un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que la guía GEMA sitúa en 0,773. Aunque este criterio, puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada.
 - Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones³.
- La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Es una medida cuantitativa del óxido nítrico (NO) proveniente de la vía aérea, considerado como un marcador indirecto de inflamación de la vía aérea. Las personas con asma, fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tienen elevadas concentraciones de NO en aire exhalado, que disminuyen en respuesta a los corticosteroides. Debido a que la medición de la FeNO tiene una gran variabilidad entre sujetos, se recomienda la utilización de los puntos de corte, más que la comparación con valores de referencia:
 - La GEMA sugiere un punto de corte de 30 partes por billón (ppb) para distinguir entre asma y no asma en pacientes con síntomas respiratorios.
 - La American Thoracic Society (ATS) recomienda un punto de corte < 25 ppb en adultos y < 20 ppb en niños, como indicativos de que es menos probable la inflamación eosinofílica y la respuesta a corticosteroides.
 - Los valores intermedios, entre 25 y 50 ppb en adultos y entre 20 y 35 ppb en niños, deben ser interpretados según la sintomatología clínica del paciente. Es recomendable en estos pacientes realizar mediciones seriadas, y expresar como valor final la media de estas mediciones.
 - Los valores > 50 ppb en adultos y > 35 ppb en niños, indican la presencia de inflamación eosinofílica y de una buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores y que no utilizan corticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. La guía GEMA indica que un valor normal de FeNO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no alérgicas^{17,21}.

- Medición del nivel de IgE en suero, utilizado para orientar hacia una causa alérgica en el asma. En la mayoría de los pacientes con asma alérgica se han observado niveles de IgE > 100-150 UI/ml. Aunque no hay un valor establecido, se considera normal un valor < 100 UI/ml. Hay que tener en cuenta, que puede estar influenciada por otros factores como el alcohol, el tabaco y la exposición a infecciones helmínticas, entre otros^{18,20}. Como se ha indicado anteriormente, se utiliza el prick-test para demostrar la sensibilización a aeroalérgenos comunes mediados por IgE.

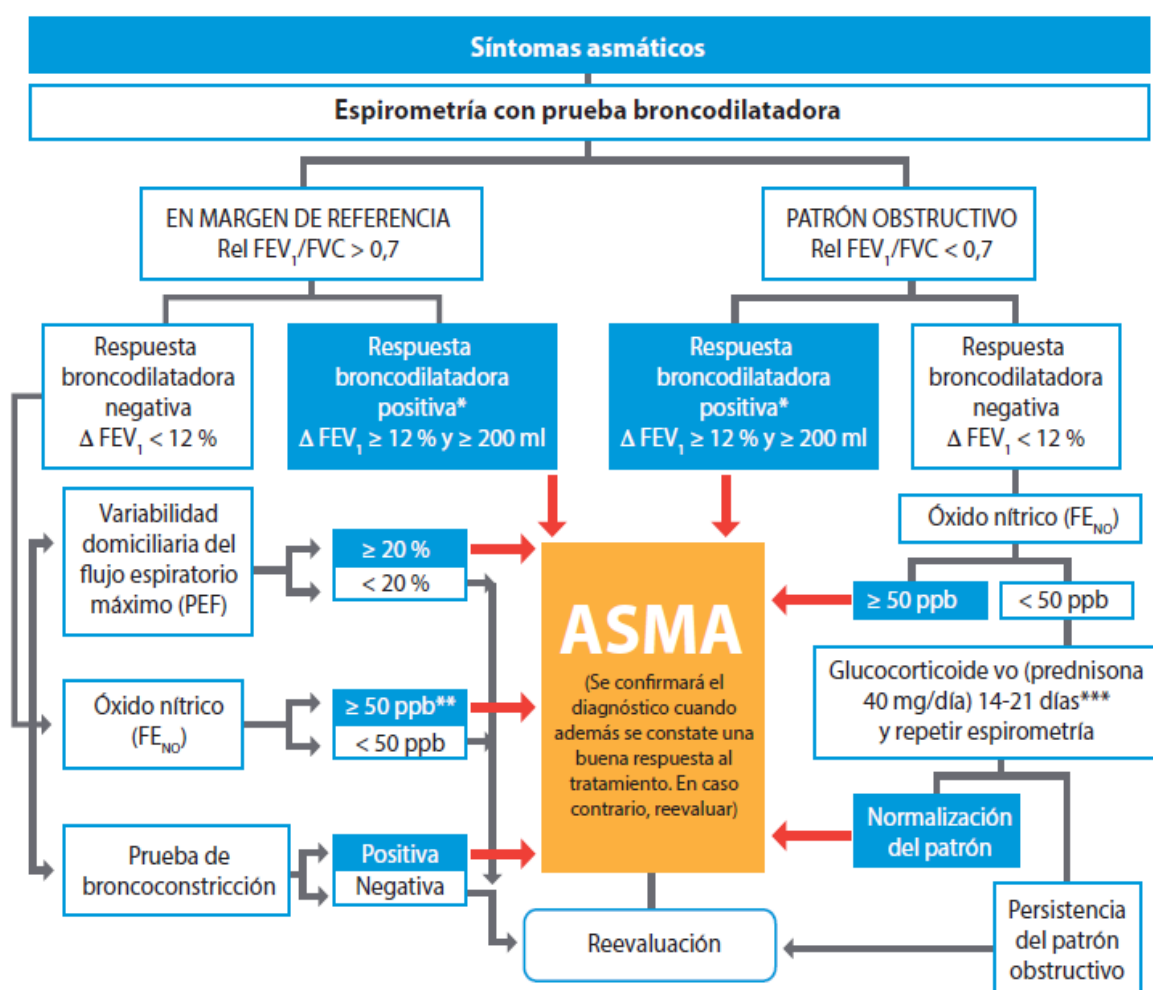


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del asma. Fuente: Guía GEMA 2018¹⁷.

1.5. TRATAMIENTO

El objetivo del manejo del asma es lograr el control de los síntomas con terapia ajustada según la gravedad (que puede fluctuar en el tiempo) y disminuir así el riesgo de exacerbaciones^{1,22}.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”:

- Los medicamentos de control o mantenimiento deben administrarse a diario y durante periodos prolongados, incluyen corticosteroides inhalados o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga (LABA), anticolinérgicos de acción prolongada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso por su menor eficacia.
- Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados que son los fármacos de elección, y los anticolinérgicos inhalados de acción corta como el bromuro de ipratropio.

La mayoría de los pacientes logra un adecuado control con corticosteroides inhalados y agonistas β -adrenérgicos, aunque existe un grupo de pacientes que requiere terapia adicional con otros medicamentos controladores, incluyendo los corticosteroides orales¹⁷.

Recientemente, se han autorizado nuevos anticuerpos monoclonales para el manejo del asma. Todos ellos tienen indicación en el asma eosinofílica, mepolizumab (autorizado en 2015), reslizumab (autorizado en 2016), dupilumab (autorizado en 2017) y benralizumab (autorizado en 2018). Únicamente omalizumab, tiene indicación en asma alérgica.

1.6. SEGUIMIENTO

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva, que se trata al paciente para alcanzar el control, y que se le revisa periódicamente para mantenerlo.

El tratamiento se modifica siguiendo los seis escalones terapéuticos propuestos por la *Global Initiative for Asthma* (GINA)²³, aumentando o disminuyendo de escalón según

control de asma y sintomatología¹⁷ (anexo 1). Si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adherencia terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Según el grado de control el asma se ha dividido en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada, y asma mal controlada³, según los criterios de la tabla 2.

	BIEN CONTROLADA	PARCIALMENTE CONTROLADA	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar:	FEV $> 80\%$ del valor teórico PEF $> 80\%$ del mejor valor personal	FEV $< 80\%$ del valor teórico PEF $< 80\%$ del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1/año$	≥ 1 en cualquier semana

Tabla 2. Grado de control del asma. Fuente: Guía GEMA 2018¹⁷.

Para la evaluación del control del asma es necesaria la revisión médica continuada de seguimiento, en la que se evalúa la presencia de síntomas y se mide de forma objetiva los signos de actividad de la enfermedad, la función pulmonar basal (cuantificado mediante el FEV1), y la presencia de exacerbaciones y visitas a Urgencias. Además, se debe valorar la influencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente⁹.

Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados al castellano para su uso en España el Test de Control del Asma (ACT)²⁴ y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)²⁵.

En 2004 Nathan y cols.²⁶ desarrollaron el cuestionario *Asthma Control Test*, conocido como ACT (anexo 2), consistente en cinco preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas asmáticos y uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las 4 semanas previas, con puntuaciones que pueden oscilar desde cinco (peor control) a 25 (control total)²⁴.

Se ha estudiado la relación de este cuestionario con los grados de control según GINA, u otros criterios fijados en cada estudio, para establecer los puntos de corte del mismo. Así, se han establecido valores de ACT mayores o iguales a 20 puntos para el asma controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma parcialmente o no bien controlada, y puntuaciones iguales o inferiores a 15 con asma mal controlada²⁷.

Dentro de la denominación control actual, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales y la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico²⁸.

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control.

DEFINICIÓN DE ASMA SEVERA Y ASMA NO CONTROLADA	
Paciente con diagnóstico de asma confirmado que requiere de terapia según escalón GINA 4-5 (dosis altas de CSI y LABA, o anti-leucotrienos/teofilina) durante el último año, o CSO más del 50% del año previo para prevenir el estado de asma "no controlada" o que permanece "no controlada a pesar de esta intensidad de terapia.	
El asma "no controlada" se define según la presencia de al menos uno de los criterios siguientes:	
1.	Pobre control de los síntomas: puntaje en cuestionario ACQ > 1.5 o puntaje ACT < 20, o bien "mal control" según criterios GINA.
2.	Exacerbaciones frecuentes severas: Dos o más tratamientos con CSO en el último año (duración tres días en cada episodio).
3.	Exacerbaciones graves: antecedente de hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el último año a causa de una exacerbación de asma.
4.	Espirometría con limitación obstructiva: con FEV1 post broncodilatador 80%

Tabla 3. Definición de asma severa y asma no controlada. Fuente: GINA²³.

Además del concepto de control, las guías hacen referencia al concepto de asma severa (tabla 3). Hasta hace poco, se consideraba asma severa, aquellos pacientes que necesitaban de dosis altas de corticoides inhalados o de un uso casi continuo de corticoides orales para mantener el control de los síntomas²².

En el año 2013 la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) publicaron de forma conjunta una Guía Internacional para la definición, manejo y tratamiento del asma severa²⁹. En esta, se propone una nueva definición de asma severa: “se requiere la presencia del diagnóstico confirmado de asma y el manejo adecuado de las comorbilidades, en un paciente que necesita terapia con altas dosis de corticoides inhalados más un segundo medicamento controlador, para prevenir la pérdida de control del asma o que persiste sintomático a pesar de este nivel de terapia”^{22,29}.

1.7. OMALIZUMAB

El omalizumab es un fármaco indicado en pacientes con asma alérgica grave persistente, se encuentra en el escalón terapéutico cinco según GINA, en los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de corticoides inhalados y LABA, para la mejora de los síntomas diarios y las exacerbaciones, incrementando el control global de la enfermedad³⁰.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE) y previene su unión al receptor de alta afinidad (FcεRI), reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica³¹. Se encuentra registrado en España desde Mayo de 2006, comercializado como Xolair®, fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma, recientemente se han aprobado otros anticuerpos monoclonales (mepolizumab, reslizumab, dupilumab y benralizumab). Todos ellos con indicación en asma eosinofílica, únicamente omalizumab, tiene indicación en asma alérgica.

Omalizumab está indicado en pacientes con asma alérgica grave persistente, mal controlados con la terapia estándar. Estos pacientes tienen un alto riesgo de padecer exacerbaciones graves e incluso muerte, además de necesitar un alto nivel de asistencia médica con su consiguiente coste económico³². Específicamente, la ficha técnica indica su uso en “pacientes con asma alérgica grave persistente, que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%), así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas

graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista $\beta 2$ inhalado de larga duración”³¹.

La eficacia de omalizumab en estos pacientes se ha demostrado en ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo³³⁻³⁵, que dieron lugar a su aprobación. En estos se demostraba que el tratamiento con omalizumab reducía de forma significativa la tasa de exacerbaciones y la tasa de visitas a urgencias. También hay evidencias confirmatorias en revisiones sistemáticas que apoyan la eficacia de omalizumab en la reducción de las exacerbaciones asmáticas y en las dosis necesarias de corticoterapia^{36,37}, aunque quedando a la espera de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Los estudios observacionales también han mostrado la efectividad de omalizumab en el control del asma en pacientes con asma alérgica grave y mal controlada, en condiciones de utilización de la práctica clínica habitual³⁸⁻⁴⁵ durante periodos de al menos dos años de seguimiento. También hay estudios favorables en términos de reducción de hospitalizaciones y visitas al especialista^{7,46}.

En el Estudio de Vennery y cols.⁴³ evaluaron la eficacia y tolerabilidad de omalizumab en un entorno real en España, y particularmente en aquellos pacientes con niveles de IgE > 700 UI/ml. Incluyeron 266 pacientes con asma grave no controlada que recibían corticoides inhalados en dosis altas más LABA. Los principales resultados de eficacia fueron la tasa de exacerbación del asma, el ACT y la evaluación global de la eficacia del tratamiento (EGET). Este estudio confirma que omalizumab es eficaz y bien tolerado en pacientes con asma severa no controlada y los resultados no variaron en el subgrupo de pacientes con niveles de IgE > 700 UI/ml.

El NICE actualizó en abril de 2013 su guía sobre omalizumab³⁰, revisando el contenido de las anteriores. En esta versión recomienda omalizumab para el tratamiento del asma alérgico (mediado por IgE) grave persistente, como terapia añadida al tratamiento estándar en pacientes de seis o más años, que necesitan tratamiento frecuente o continuado con corticoides orales (\geq cuatro tandas en el año previo).

En la búsqueda de predictores de respuesta, algunos estudios habían sugerido que la efectividad podía relacionarse con la proporción de IgE específica en relación con la IgE total, pero esto no fue demostrado. En el estudio de Bousquet y cols.³⁶, que analizaron un conjunto de siete ensayos clínicos, mostraron que los beneficios del omalizumab eran independientes de los niveles de IgE, que no había variables predictoras y que la EGET realizada a las dieciséis semanas era la única medición significativa para evaluar la respuesta al omalizumab.

El concepto de EGET surgió de la experiencia cotidiana. Se trata de una medición que realiza el médico que abarca múltiples aspectos de la respuesta, incluyendo entrevistas con los pacientes, exacerbaciones, espirometría, síntomas, medicaciones de rescate, control del asma, etc⁴⁷. Esta medición utiliza una puntuación de cero a cuatro (cero: empeoramiento; uno: sin cambios apreciables; dos: cambios, pero limitados; tres: mejoría marcada; y cuatro: control completo). Los respondedores al omalizumab son los que alcanzan los grados tres o cuatro. Esta medición unifica los criterios sobre la evaluación del tratamiento con omalizumab en los distintos medios y países^{48,49}.

La ficha técnica del omalizumab recomienda evaluar a los pacientes a las dieciséis semanas de tratamiento. Si hay buena respuesta, deben continuar; de lo contrario, debe suspenderse el tratamiento. En este sentido, Bousquet y cols.³⁶ también evaluaron la persistencia de la respuesta en 258 pacientes. En este estudio observaron que 171 pacientes de 187 (91,4%) respondedores y 44 de 71 (62%) no respondedores a las 16 semanas permanecieron con igual respuesta a las 32 semanas. Los autores consideraron que la EGET se comportaba como un buen predictor de persistencia de la respuesta en la mayoría de los pacientes tratados con omalizumab, pero destacaban que algunos pacientes que no responden a las dieciséis semanas pueden ser respondedores si se mantiene el tratamiento durante un tiempo más prolongado⁵⁰.

Omalizumab se dosifica en función del peso y de los niveles de IgE (UI/ml) en suero (anexo 3), con dosis que varían entre los 75mg a los 600mg (dosis máxima recomendada). En ficha técnica se indica que es menos probable que los pacientes adultos con valores de IgE inferiores a 76 UI/ml experimenten beneficio. En estos pacientes se debe asegurar que presentan una reactividad in vitro inequívoca al alérgeno perenne antes de iniciar el tratamiento³¹.

1.8. EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una de las patologías crónicas más frecuentes, su prevalencia varía según la zona geográfica entre el 1% y el 18%⁵¹. La organización mundial de la salud (OMS) estima que hasta 300 millones de personas en el mundo sufren de asma; además en los últimos años ha aumentado la prevalencia en relación con el aumento de la alergia y la urbanización de las comunidades⁵²⁻⁵⁴. Esta prevalencia continúa aumentando de manera que se estima que en 2025 puede haber 100 millones de personas más afectas de asma⁵⁵.

La referencia en epidemiología del asma son dos grandes estudios multinacionales que evaluaron la prevalencia del asma en todo el mundo, la Comunidad Europea Encuesta

de salud respiratoria (ECRHS) en adultos y el estudio internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) en niños.⁵⁶

Aunque el asma puede aparecer en cualquier grupo de edad, es más frecuente en la infancia y en adultos jóvenes, considerándose la enfermedad crónica más común de la infancia⁵⁷. Las prevalencias son de un 30% en niños y un 5-10% en adultos^{22,58}, incluso hay estudios que indican una prevalencia entre el 4,5% y el 12,7% en personas mayores (por encima de los 65 años)⁵⁹. En cuanto a la distribución por sexo, el asma es más frecuente en hombres en la infancia, pero desde la adolescencia y en todas las etapas posteriores la frecuencia es mayor en mujeres⁵⁷.

En España, la prevalencia es elevada, con cifras que oscilan entre el 1% y el 15% de la población, genera un importante consumo de recursos sanitarios y representa una elevada carga económica para la sociedad⁶⁰. Así, la financiación de los costes derivados del asma supone, en los países desarrollados, entre el 1% y el 2% de los recursos destinados a la salud pública⁶¹.

En cuanto a la mortalidad asociada al asma, existen grandes diferencias entre países; siendo más alta en los países donde el acceso a los medicamentos de control es bajo. Se estima que el asma supone alrededor de 250.000 muertes anuales en todo el mundo, aunque muchas de las muertes por asma son consecuencia de una atención médica subóptima y la demora en la ayuda en las exacerbaciones, por lo tanto serían prevenibles^{56,62,63}.

Según la OMS en la clasificación de la carga de la enfermedad evaluada por años de vida ajustados por discapacidad (DALY) el asma ocupa el lugar 22 en todo el mundo, siendo similar a la de otras enfermedades crónicas, como la diabetes o la enfermedad de Alzheimer⁵⁶. La gravedad de la enfermedad se puede medir por la hospitalización de los pacientes y por la afectación a la vida laboral o escolar y a la vida social, normalmente la primera es causa de los síntomas bronquiales y la segunda es debido a las comorbilidades³⁸.

El asma severa afecta solo al 5-10% de la población total de pacientes asmáticos, sin embargo, estos pacientes representan la mayor carga sanitaria por esta enfermedad⁵¹. La frecuencia de asma alérgica varía del 61,5% al 81,2% entre los pacientes adultos con asma⁶⁴.

1.9. JUSTIFICACIÓN

Como se ha comentado anteriormente, el asma es un problema de salud mundial que afecta a alrededor de 300 millones de personas, y en España la prevalencia en adultos

se sitúa alrededor de un 5%. Además, en los últimos años, los datos indican que la prevalencia ha aumentado tanto en niños como en adultos^{55,56,60}.

Aunque es más común en la infancia, el asma de inicio en el adulto supone una mayor carga sanitaria, debido a que se ha asociado con una mayor disminución en las pruebas de función pulmonar, un peor control de la enfermedad, un mayor número de hospitalizaciones y una mayor gravedad⁶⁴.

Hay que considerar que tras la EPOC, el asma es la causa de mayor número de días de absentismo laboral debido a enfermedades respiratorias¹³. La OMS calcula que anualmente se pierden 15 millones de DALY debido al asma⁵⁶.

Desde el punto de vista económico, el estudio de Martínez-moragón y cols.⁶⁵ estima que el coste social por paciente adulto asmático en España asciende a 1.726 € (incluyendo gastos no sanitarios) de los cuales 1.533 € son asumidos por el Sistema Nacional de Salud (SNS). El coste social por paciente es superior en aquellos pacientes con asma de mayor gravedad (2.635 €) y en los pacientes mayores de 65 años (2.069 €). Además, este mismo estudio estima que el coste anual del asma en España es de 1.480 millones de euros, considerando la prevalencia cuando el diagnóstico es por hiperreactividad bronquial, y de 3.022 millones de euros, cuando el diagnóstico es sólo sintomático.

Un estudio realizado en Francia y España sobre la asociación entre el grado de control y la calidad de vida del paciente en asma, indica que alrededor del 70% del coste total de la enfermedad está determinado por su mal control⁶⁶. Los gastos de hospitalización, visitas a Urgencias o muerte son los mayores responsables del consumo de recursos económicos debido al asma¹³. Varios estudios indican que un gran porcentaje de los pacientes asmáticos tienen un mal control del asma. El estudio de Olaguibel y cols.⁶⁷ reveló que solo el 12% de los pacientes están adecuadamente controlados según los criterios establecidos por la GINA^{24,68}.

También se ha de tener en cuenta el impacto de las exacerbaciones asmáticas. Las exacerbaciones afectan a la calidad de vida de los pacientes, interrumpiendo las actividades diarias y generando estrés, ansiedad y miedo. Además, si estas no son reconocidas y atendidas rápidamente, pueden llegar a ser graves, derivando en hospitalización, y en el peor de los casos en muerte^{6,9,69}.

En cuanto al omalizumab, el informe del grupo Génesis de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), define que por cada paciente que obtenga una mejoría del FEV1>200 mL, el coste adicional estimado es de 117.600 €. También indica que el

coste por cada exacerbación (con visita a urgencias o no) evitada, es de 19.246 €, y el coste por cada visita a urgencias evitada es de 31.193 €⁷⁰.

En el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza el coste del omalizumab es de 177,6 € el vial de 75mg, y de 355,2 € para el vial de 150mg. Para los pacientes en tratamiento con omalizumab, aunque la dosis varía en función del peso y del valor de IgE (anexo 3), se puede estimar un gasto de entre 5.559,6 € a 33.597,72 € por paciente y año.

En la comunidad de Aragón se ha desarrollado un protocolo para el uso de omalizumab³². Este protocolo se ha desarrollado basándose en la ficha técnica y en las evidencias disponibles en el momento de su desarrollo y se ha establecido que los pacientes candidatos a ser tratados con Omalizumab deben cumplir los siguientes criterios:

- Edad superior a 6 años
- Asma alérgica grave persistente (según criterios GEMA 2009)
- Reactividad demostrada (test cutáneo positivo o reactividad in vitro) a alérgenos perennes, mediada por IgE.
- Nivel de IgE basal entre 30 UI/ml y 1500 UI/mL
- Función pulmonar reducida (FEV1 <80%, para pacientes >12 años)
Excepcionalmente se podrá utilizar en pacientes adultos con FEV1 >80% si cumplen el resto de criterios.
- Mal control de la enfermedad a pesar de una óptima terapia estándar, entendiéndose como tal: corticoides inhalados y LABA a altas dosis, además de antagonistas de leucotrienos y teofilina, y cesación tabáquica.

Desde la implantación del protocolo no se ha evaluado el grado de adecuación a él basándose en los tratamientos iniciados en nuestro hospital. Debido al alto coste del tratamiento y el impacto que tiene el fármaco en el hospital, es necesario asegurar que este se utiliza en las condiciones autorizadas, y realizar un seguimiento para confirmar que es efectivo en los pacientes asmáticos, mejorando su calidad de vida y su grado de control del proceso asmático.

2. OBJETIVOS

El objetivo general es evaluar la efectividad del omalizumab en los pacientes asmáticos en tratamiento en un hospital de tercer nivel mediante el seguimiento de las principales variables analíticas y la medición de la calidad de vida.

Los objetivos específicos son:

- Estudiar si las variables al inicio del tratamiento cumplen con los criterios establecidos para el uso del fármaco.
- Describir si hay modificaciones en el tratamiento basal del asma al iniciar tratamiento con omalizumab.
- Estimar la tasa anual de exacerbaciones graves durante el tratamiento con omalizumab.
- Analizar si las características del paciente y los valores al inicio del tratamiento, influyen en la respuesta al omalizumab, entendida como una mejora en el grado de control del asma.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. RECOGIDA DE DATOS

Estudio observacional, en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de asma tratados con omalizumab por el servicio de neumología del Hospital universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se excluyeron los pacientes seguidos por otros servicios (básicamente pediatría y alergología), ya que no realizan la recogida de variables que permiten el seguimiento del paciente con el mismo método.

El fármaco se utiliza en Aragón de forma restringida bajo las condiciones establecidas por el Comité Asesor de Evaluación de Medicamentos en Atención Especializada. En sus recomendaciones indica que: “El tratamiento con omalizumab debe iniciarse y monitorizarse en centros especializados, por un facultativo especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente y/o en patología alérgica, según las recomendaciones. En Aragón, por tanto, el tratamiento con omalizumab podrá ser iniciado por los neumólogos, alergólogos y pediatras con experiencia en el manejo de pacientes con asma alérgica de difícil control. El inicio de estos tratamientos se solicitará al servicio de Farmacia Hospitalaria del hospital correspondiente, en un documento de prescripción que acredite que el paciente cumple las condiciones establecidas en el presente protocolo.

El registro de las prescripciones y dispensaciones deberá hacerse con una orden hospitalaria de dispensación, siempre de forma individualizada por paciente, para que pueda realizarse una correcta trazabilidad de las mismas”. En este impreso específico (anexo 4) de prescripción-dispensación, se recoge:

- identificación del paciente
- diagnóstico e indicación del tratamiento
- fecha de inicio del tratamiento
- pauta posológica (dosis y periodicidad de administración)

La lista de los pacientes en tratamiento con omalizumab se obtuvo de los registros de Farmacia. Con el impreso de prescripción-dispensación del fármaco por primera vez, se registran los pacientes en el módulo de pacientes ambulantes del programa de Farmatools®, y a través de este programa se realiza la dispensación de las dosis sucesivas. Mediante la generación de informes, se identificaron los pacientes que han llevado el fármaco desde que se tiene registro informático (año 2012).

De esta lista de pacientes se solicitaron las historias clínicas en papel, en las que el médico registra, en una hoja de revisión, los datos necesarios para realizar el seguimiento del tratamiento. De la hoja de revisión se recogieron los siguientes datos relativos al inicio del tratamiento y a cada revisión hasta el fin del estudio (mayo 2017) o fin de tratamiento:

- Variables del paciente:
 - Fecha de nacimiento, a partir de la cual se calcula la edad al inicio del tratamiento, que es una variable cuantitativa continua.
 - Sexo (hombre/mujer), variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Fumador (si/no/exfumador), variable cualitativa nominal policotómica.
 - Prick-test (positivo/negativo), variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Peso (Kg) y talla (cm), a partir de los que se calculó el índice de masa corporal (IMC), que es una variable cuantitativa continua.
 - Poliposis (si/no), variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Atopía (si/no), variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Alergia al ácido acetilsalicílico (AAS) (si/no), variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (si/no), variable cualitativa nominal dicotómica.
- Variables de tratamiento:
 - Fecha de inicio del tratamiento, fecha de revisión y fecha fin de tratamiento o del estudio, a partir de las que se calcula el tiempo en tratamiento (en semanas). Variable cuantitativa continua.
 - Parámetros pulmonares de la espirometría: FEV1; FVC; FEV1/FVC. Variables cuantitativas continuas.
 - FeNO, variable cuantitativa continua.
 - Parámetros de laboratorio: IgE, variable cuantitativa continua.
 - Valor del cuestionario ACT, variable cuantitativa discreta.

- Tratamiento antiasmático: Fármaco variable cualitativa nominal y dosis/día de cada uno de los fármacos, variable cuantitativa discreta. Los fármacos se asignaron a los siguientes grupos terapéuticos:

- ∞ corticoide inhalado.
- ∞ corticoide oral.
- ∞ agonista β_2 inhalado.
- ∞ anticolinérgico inhalado.
- ∞ otros fármacos para el asma: ARLT y teofilina.

- Visitas a urgencias: de historia clínica electrónica se recogen los episodios en los que el paciente acude a urgencias en la Comunidad Autónoma de Aragón, diferenciando los motivos en:

- ∞ Exacerbación sin ingreso.
- ∞ Exacerbación con ingreso.
- ∞ Otros motivos.

Además, de cada exacerbación se recogió del informe de urgencias la necesidad de administración de tratamiento:

- ∞ Corticoides sistémicos.
- ∞ Inhaladores de rescate.
- ∞ Corticoides sistémicos e inhaladores de rescate.

Los datos recogidos sobre las variables al inicio del tratamiento y en cada revisión del paciente se registraron en una base de datos en Excel.

3.2. ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población de estudio al iniciar el tratamiento con omalizumab.

- Variables relativas al paciente: sexo, edad, fumador, IMC (porcentaje de cada categoría estado nutricional según el IMC), comorbilidades (atopía, SAOS, sinusitis, poliposis nasal y alergia al AAS), respuesta al prick y alergias.

- Variables relativas a los parámetros analíticos y al tratamiento: IgE, FEV1, FEV1/FVC, fármacos para el asma en el tratamiento de base y puntuación en el cuestionario ACT (categorizado en asma mal controlado, parcialmente controlado y bien controlado)

De las variables cuantitativas se analizó la normalidad según el test Shapiro-Wilk (S-W) y se describió la media con desviación estándar (DE) para las variables que cumplían distribución normal, y mediana y rango intercuartílico (RIC) para las que no se distribuyeron de acuerdo a la normal. Para las variables cualitativas se presentó la distribución en porcentaje de los pacientes.

3.3. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

Para analizar las variaciones de cada variable durante el seguimiento de cada paciente, se elaboraron cuatro bases de datos en Excel donde se recogió la información relativa a IgE, FEV1/FVC, ACT y FeNO en los siguientes puntos de corte en el tiempo en tratamiento con omalizumab, con una variación de más/menos cuatro semanas:

- 16 semanas
- 24 semanas
- 36 semanas
- 48 semanas (un año)
- 72 semanas
- 96 semanas (dos años)
- 144 semanas (tres años)
- 192 semanas (cuatro años)
- 240 semanas (cinco años)

Para cada una de las variables en cada punto de corte, se analizó la distribución normal mediante el test de normalidad de S-W. Se calcularon la media y DE, si cumplían normalidad; y mediana y RIC para las variables que no se distribuyeron de acuerdo a la normal.

Al analizar si había diferencias estadísticamente significativas en el valor de IgE, FEV1/FVC, ACT y FeNO entre el inicio y los distintos puntos de corte, se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

- La prueba T de muestras relacionadas para comparar dos puntos en los que la variable se distribuye de acuerdo a la normal.
- Se utilizó contraste de hipótesis para más de dos medias muestrales relacionadas para comparar varios puntos de corte en los que la variable se distribuía de acuerdo a la normal. En estos casos se aplicó la prueba de esfericidad de Mauchly o de igualdad de varianzas y un análisis post-hoc para comparar dos a dos.
- El Test de Wilcoxon para comparar dos puntos de corte en los que al menos en uno, la variable no se distribuía de acuerdo a la normal.
- Por último, el Test de Friedman para analizar más de dos puntos de corte en los que la variable no seguía distribución normal. Y posteriormente el Test de Wilcoxon para comparar dos a dos.

En todas las variables se excluyeron del análisis los puntos de corte en el que el número de casos válidos fueron menor a 10 ($n < 10$).

3.4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE

Se realizó un análisis descriptivo de la medicación concomitante para el asma del paciente, en los puntos de corte del seguimiento del tratamiento con omalizumab.

3.5. DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES

Se consideró como exacerbación grave el acudir a urgencias o el ingreso en hospital. Se calculó la tasa de incidencia de exacerbaciones graves en un año de tratamiento con omalizumab.

3.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se consideró que existía respuesta al tratamiento al observarse una mejora en el grado de control del asma a las 16 semanas o al año de tratamiento con omalizumab. La mejora en el grado de control es medida con la puntuación en el cuestionario ACT y una mejora implica pasar de la categoría mal controlado a parcialmente controlado o bien controlado; y de la categoría parcialmente controlado a buen control.

Mediante la prueba exacta de Fisher se comparó la respuesta al tratamiento en función de los parámetros del paciente: sexo, comorbilidades (atopía, sinusitis, rinitis, SAOS, tabaco, categorías de estado nutricional según IMC) y resultado del prick-test.

Para analizar la asociación con los parámetros analíticos iniciales, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney comparando la respuesta al tratamiento con omalizumab en función del valor de IgE y de la FeNO al inicio, y la prueba T de Student para estudiar la asociación entre la respuesta y el valor inicial de FEV1 y FEV1/FVC.

4. RESULTADOS

Se identificaron 59 pacientes a los que se había dispensado el fármaco a través del módulo de pacientes ambulatorios del programa Farmatools® desde el año 2012. De los 59 pacientes, 35 fueron incluidos en el estudio. De los 24 restantes:

- Dos pacientes tenían historial en el servicio de Pediatría.
- Tres pacientes estaban en tratamiento por enfermedad dermatológica.
- Un paciente había llevado una única dosis y se suspendió por intolerancia al fármaco.
- 11 pacientes no tenían historial de revisiones.
- Dos pacientes estaban en seguimiento por otros servicios, uno con fibrosis quística y otro con VIH.
- Cinco historias que no se pudieron consultar.

Respecto al seguimiento de los 35 pacientes (figura 2), hubo siete (20%) que finalizaron el seguimiento antes de la fecha fin de estudio. La variable tiempo de seguimiento no se distribuye de acuerdo a la normal (prueba de normalidad S-W $p < 0,05$), presentando una mediana de 145,6 semanas (RIC= 100,4 - 198,1) , con un mínimo de seguimiento de ocho semanas y un máximo de 463 semanas.

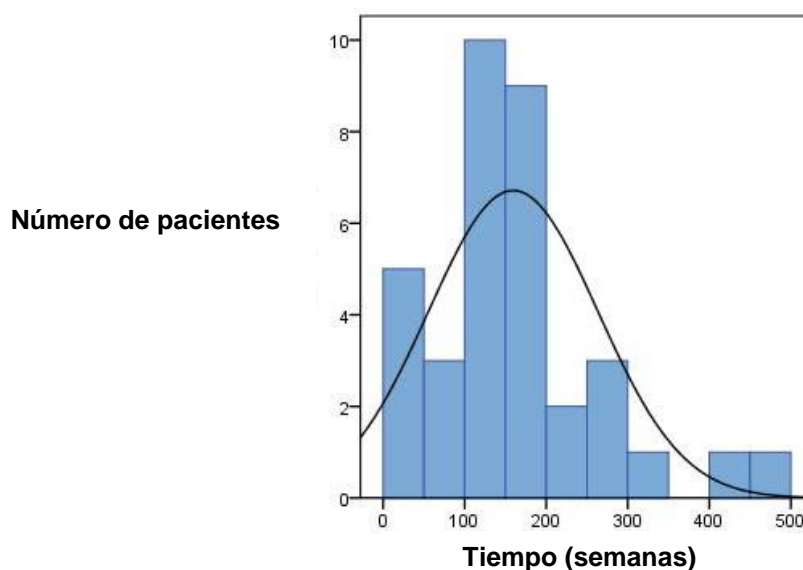


Figura 2. Tiempo (semanas) de seguimiento de los pacientes tratados con omalizumab.

4.1. ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

4.1.1. VARIABLES RELATIVAS AL PACIENTE

La población de estudio se compone de 29 (82,9%) mujeres y seis (17,1%) hombres. La edad media fue de 55 años (DE=13,4), siendo la moda 63 años.

De estos pacientes, nueve (68,6%) eran no fumadores al inicio del tratamiento, dos (5,7%) fumadores y nueve (25,7%) exfumadores.

En relación a la obesidad, el IMC medio fue de 27,74 (DE=4,67). Aplicando las categorías definidas por la OMS, se obtuvo que 12 (34,3%) de los pacientes tenían un peso normal, 12 (34,3%) sobrepeso y 11 (31,4%) obesidad.

Las comorbilidades de los pacientes fueron: 18 (51,4%) pacientes tenían atopía, tres (8,6%) SAOS, dos (5,7%) sinusitis, nueve (25,7%) poliposis nasal y seis (17,1%) alergia al AAS. Además, hubo 28 (80%) pacientes con alergias.

Respecto al resultado en el prick-test, 28 (90,3%) pacientes tenían resultado positivo y tres (9,7%) negativo. Hubo cuatro pacientes en los que no se tenía resultado del prick-test.

4.1.2. VARIABLES ANALÍTICAS Y DE TRATAMIENTO

A) Inmunoglobulina E

Un parámetro analítico importante al inicio del tratamiento con omalizumab es el nivel de IgE en sangre del paciente. En la población de estudio, la medida de IgE al inicio no sigue una distribución de acuerdo a la normal (test S-W $p < 0,05$).

Considerando a 34 de los 35 pacientes (no se disponía del dato de uno de los pacientes) la mediana de la IgE al inicio fue de 359,7 UI/ml (RIC= 138,5 UI/ml – 890,7 UI/ml), es decir el 50% de los pacientes tenía un nivel de IgE en sangre al inicio por encima de 359,7 UI/ml. La distribución del valor de IgE en suero al inicio del tratamiento con omalizumab se muestra en la figura 3.

Hubo 29 (85,3%) pacientes con un valor de $IgE > 76 \text{ UI/ml}$, punto de corte establecido por la ficha técnica del omalizumab a partir del cual los pacientes se benefician del tratamiento³¹.

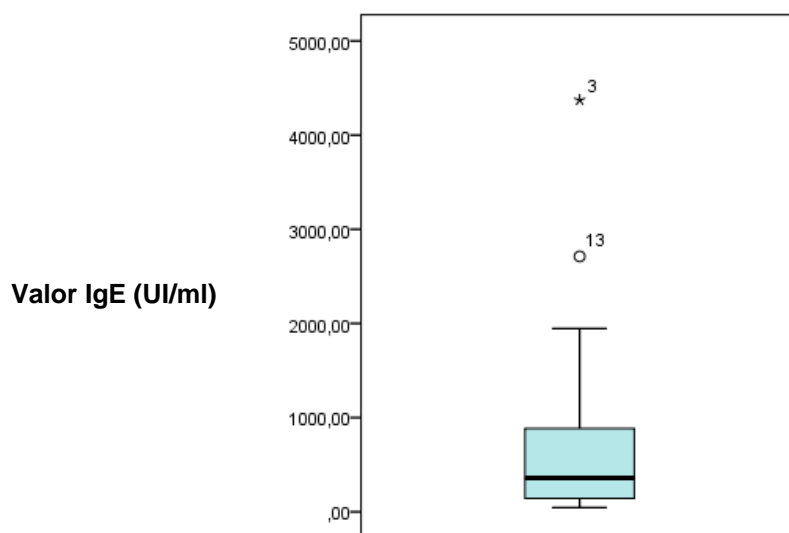


Figura 3. Valores de IgE (UI/ml) en la población a estudio al inicio del tratamiento con omalizumab.

B) Espirometría: FEV1 y FEV1/FVC

En relación a la espirometría al inicio, se obtuvo que la media de FEV1 al inicio del tratamiento con omalizumab, fue de 73,5% (DE= 20,8) con el valor de 34 de los 35 pacientes. Considerando el punto de corte que establece ficha técnica para iniciar tratamiento, 20 (59,0%) pacientes tuvieron un valor de FEV1 <80%.

En cuanto a la FEV1/FVC al inicio del tratamiento con omalizumab, se tenía el dato de 27 de los 35 pacientes, siendo la mediana de 69,0%. Además 14 (51,9%) de los pacientes tuvo un valor de FEV1/FVC inferior a 70,0%, criterio de la guía GEMA para definir un patrón obstructivo al flujo aéreo.

C) Fracción exhalada de óxido nítrico

Con el dato de 21 pacientes de la FeNO basal, se obtuvo una mediana de 21,0 ppb (RIC= 13,5 ppb - 52,5 ppb). De los pacientes en estudio, cinco (23,8%) tuvieron valores superiores a 50 ppb, indicando inflamación eosinofílica.

D) Cuestionario ACT

El resultado del cuestionario ACT al inicio del tratamiento estaba disponible en 27 de los 35 pacientes. La puntuación obtenida en el cuestionario ACT al inicio del tratamiento no sigue distribución normal (S-W $p < 0.05$). La mediana de la puntuación obtenida es de 13 puntos (RIC= 11 – 17).

Cuestionario ACT	Clasificación	n (%)
≤15 puntos	Mal controlado	17 (63,0%)
16-19 puntos	Parcialmente controlado	8 (29,6%)
≥20 puntos	Bien controlado	2 (7,4%)

Tabla 4. Grado de control del asma según puntuación en cuestionario ACT al inicio del tratamiento con omalizumab.

En la distribución por categorías de grado de control del asma, según puntuación en el cuestionario ACT (tabla 4), 17 (63,0%) pacientes tenían menos de 15 puntos y por tanto se trataba de pacientes con asma mal controlado.

E) Tratamiento de base

Respecto al tratamiento de base al inicio del tratamiento con omalizumab, se tiene dato de 33 de los 35 pacientes (tabla 5). De estos pacientes, 33 (100,0%) estaban en tratamiento con corticoides inhalados y 10 (30,3%) con corticoides orales.

Corticoide inhalado	Agonista $\beta 2$ inhalado	Anticolinérgico inhalado	Corticoide oral
33 (100%)	30 (90,9%)	19 (57,6%)	10 (30,3%)

Tabla 5. Frecuencia (%) de pacientes en tratamiento con los fármacos de mantenimiento estándar para el asma al inicio del tratamiento con omalizumab.

A parte de los tratamientos inhalados y los corticoides orales, hay pacientes en tratamiento con otros fármacos destinados a controlar su proceso asmático.

En la figura 4 se puede observar que de los 34 pacientes de los que se tienen datos, siete (20,6%) no llevaban otros fármacos, 20 (58,8%) pacientes llevaban un solo fármaco, seis (17,6%) dos fármacos y uno (2,9%) tres fármacos.

De estos otros tratamientos, hubo 22 (64,7%) pacientes que tenían incluidos ARLT (en todos los casos montelukast) y cinco (14,7%) teofilina.

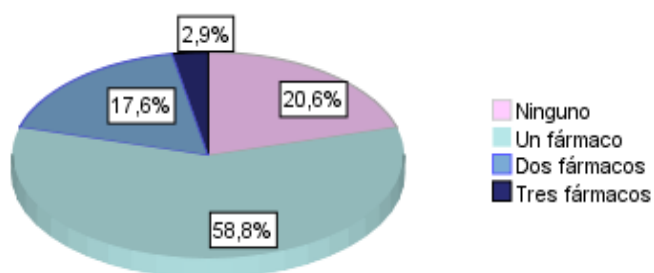


Figura 4. Número de fármacos para el asma incluidos en el tratamiento distinto a los inhalados y los corticoides orales.

4.2. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

4.2.1. INMUNOGLOBULINA E

La evolución del valor de IgE (UI/ml) en la población estudiada a lo largo del tratamiento con omalizumab, se detalla en la tabla 6. No se incluyó el punto de las 16 semanas de tratamiento, debido a que no se disponía del dato en ninguno de los pacientes del estudio.

Además, se excluyen de los resultados los puntos de seguimiento con $n < 10$, que corresponden al valor de IgE a las 36 semanas, a las 72 semanas y a las 144 semanas de iniciar el tratamiento con omalizumab. En los demás puntos de seguimiento (24, 48 y 96 semanas desde el inicio de tratamiento con omalizumab) se obtuvo que la variable no sigue distribución normal.

	INICIO	24 SEM	48 SEM	96 SEM
n válidos	34	16	15	17
mediana	359,7	585,0	466,0	345,0

Tabla 6 Descripción de los valores de IgE (UI/ml) en los distintos puntos de seguimiento durante el tratamiento con omalizumab.

La variación en la mediana de IgE se muestra en la figura 5, aumenta a las 24 semanas del tratamiento con omalizumab, a partir de este punto desciende hasta un valor similar al inicial.

Al analizar la variación de IgE entre el inicio, 24 semanas, 48 semanas y 96 semanas de tratamiento con omalizumab, se obtuvo $p > 0,05$, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor mediano de IgE al inicio del tratamiento y su valor a las 24, 48 y 96 semanas.

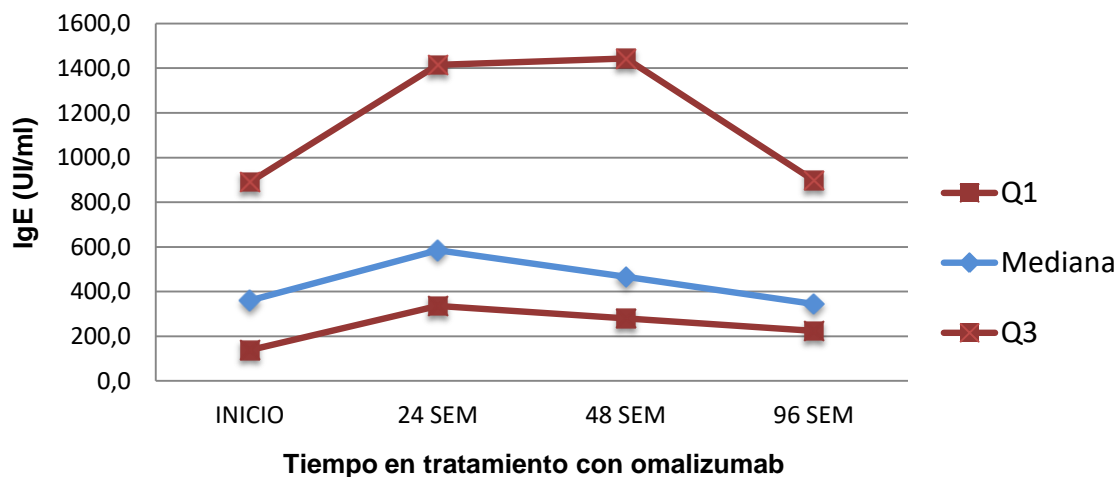


Figura 5. Variación en la mediana y el rango intercuartílico de IgE a lo largo del tratamiento con omalizumab.

4.2.2. ESPIROMETRÍA: FEV1/FVC

Los resultados obtenidos de FEV1/FVC en la espirometría de cada revisión, se detallan en la tabla 7. La mediana de FEV1/FVC en todos los puntos de corte en el tratamiento con omalizumab se mantuvo por debajo del 80,0%.

La variación de la mediana de FEV1/FVC, como porcentaje del valor teórico, a lo largo del tratamiento con omalizumab no siguió una tendencia clara, representado en la figura 6.

	INICIO*	16 SEM	24 SEM	36 SEM*	48 SEM	72 SEM	96 SEM*	144 SEM
n válidos	27	25	18	21	20	25	23	15
media	69,0	71,1	67,6	73,6	69,0	70,9	67,9	70,5
mediana	69,0	73,0	70,7	74,0	72,9	71,0	66,0	72,0

*Puntos en los que la variable FEV1/FVC sigue distribución normal (S-W $p > 0,05$)

Tabla 7. Valores de FEV1/FVC (% del valor teórico) durante el tratamiento con omalizumab.

A las 16 semanas, en la primera revisión tras el inicio del tratamiento con omalizumab, la mediana del porcentaje sobre el valor teórico de FEV1/FVC, fue de 73,0% (RIC= 61,5% – 79,0%), con un valor máximo de 94,0% y un valor mínimo de 26,5%.

Se analizó la variación del valor medio de FEV1/FVC al inicio y en los puntos de seguimiento del tratamiento con omalizumab a las 16, 48 y 96 semanas.

En los tres casos, $p > 0,05$, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de FEV1/FVC al inicio del tratamiento, frente al valor de FEV1/FVC observado a las 16, 48 y 96 semanas de tratamiento con omalizumab.

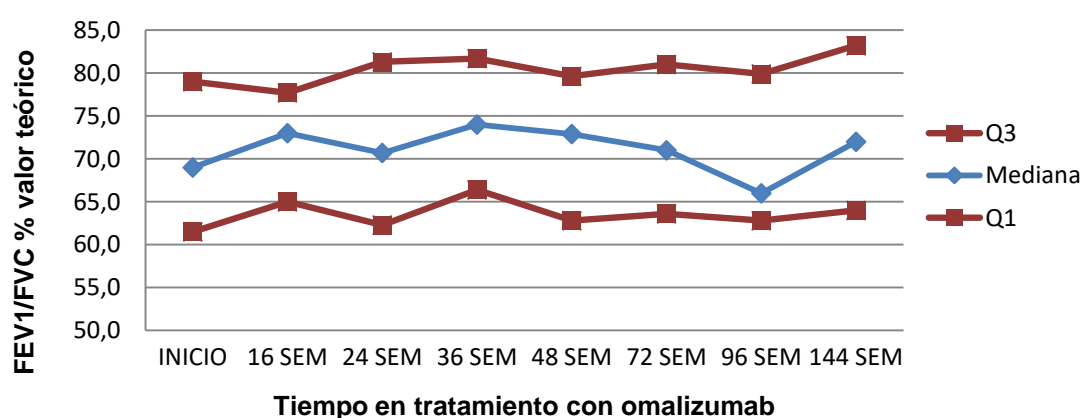


Figura 6. Variación en la mediana y el RIC de FEV1/FVC (% del valor teórico) en función del tiempo en tratamiento con omalizumab.

4.2.3. FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO

En la medición de la FeNO, se obtuvo que en todos los puntos de seguimiento del tratamiento con omalizumab, la variable no sigue una distribución normal (S-W $p < 0,05$). Los resultados de los valores de la población, en los distintos puntos de seguimiento en el tratamiento con omalizumab, se muestran en la tabla 8 y figura 7.

	INICIO	16 SEM	24 SEM	36 SEM	48 SEM	72 SEM	96 SEM	144 SEM
n válidos	21	20	17	21	17	22	22	14
mediana	21,0	19,5	19,0	19,0	14,0	23,0	26,0	18,5

Tabla 8. Variación de FeNO (ppb) durante el tratamiento con omalizumab.

La mediana de FeNO desde el inicio del tratamiento con omalizumab y a lo largo del tratamiento con omalizumab se mantiene. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la FeNO en el inicio y en los distintos puntos de corte del tratamiento con omalizumab ($p>0,05$).

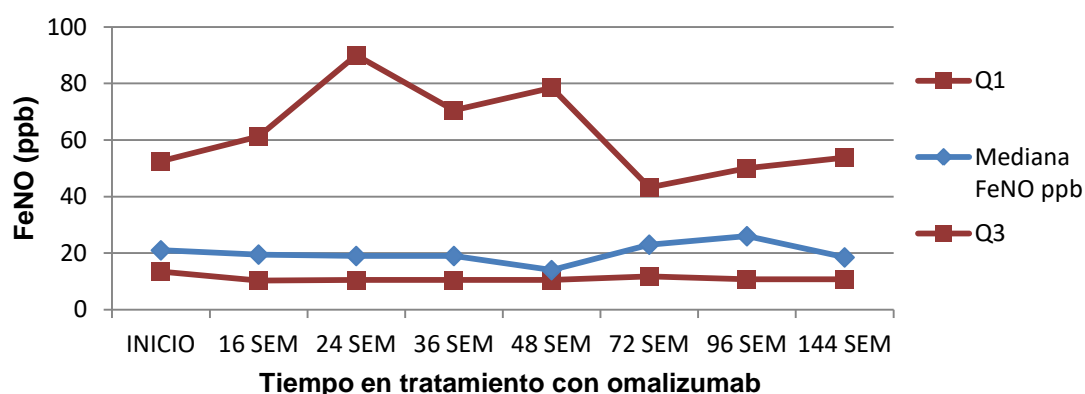


Figura 7. Variación en la mediana de FeNO (ppb) durante el tratamiento con omalizumab.

4.2.4. CUESTIONARIO ACT

Al analizar durante el tratamiento con omalizumab la puntuación en el cuestionario ACT para determinar el grado de control de la enfermedad (figura 8), se encontró que al inicio del tratamiento, 16 (63,0%) pacientes tenían una puntuación ≤ 15 puntos, mientras que a las 16 semanas de tratamiento solo cinco (20,8%) de los pacientes mantenía una puntuación ≤ 15 puntos, y por tanto eran pacientes con asma mal controlado.

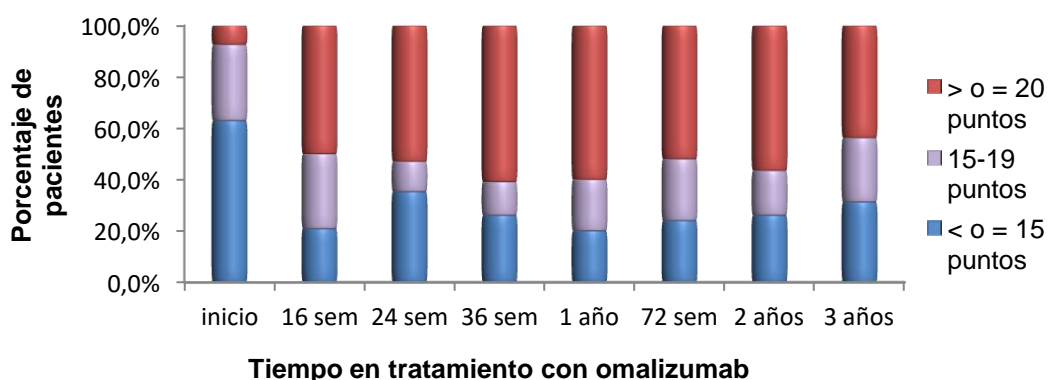


Figura 8. Grado de control del asma durante el tratamiento con omalizumab según la puntuación en el cuestionario ACT.

En cambio, se incrementó el porcentaje de pacientes con una puntuación ≥ 20 (bien controlado), pasando de solo dos (7,4%) al inicio del tratamiento con omalizumab a 12 (50,0%) pacientes cuando llevan 16 semanas de tratamiento con el anticuerpo monoclonal. Durante el resto del tratamiento los porcentajes de pacientes en cada categoría no varían de forma importante.

El análisis entre los puntos de corte mostró que existen diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de la puntuación en el cuestionario ACT entre el inicio, las 16 semanas y el año de tratamiento con omalizumab ($p < 0,05$) (Tabla 9).

	INICIO*	16 SEM*	24 SEM	36 SEM	48 SEM*	72 SEM	96 SEM	144 SEM*
n válidos	27	24	17	23	20	25	23	16
media	13,1	18,5	18,2	19,5	19,7	18,4	18,4	18,7
mediana	13,0	20,0	20,0	22,0	21,0	20,0	20,0	18,0

*Puntos en los que la variable ACT sigue distribución normal (S-W $p > 0,05$)

Tabla 9. Puntuación en el cuestionario ACT en el seguimiento del tratamiento con omalizumab.

La media de las diferencias entre la puntuación del cuestionario ACT al inicio del tratamiento y a las 16 semanas, es de 5,5 puntos menor al inicio; y de 5,7 puntos menor al comparar las diferencias al inicio y al año de iniciar el tratamiento con omalizumab (figura 9).

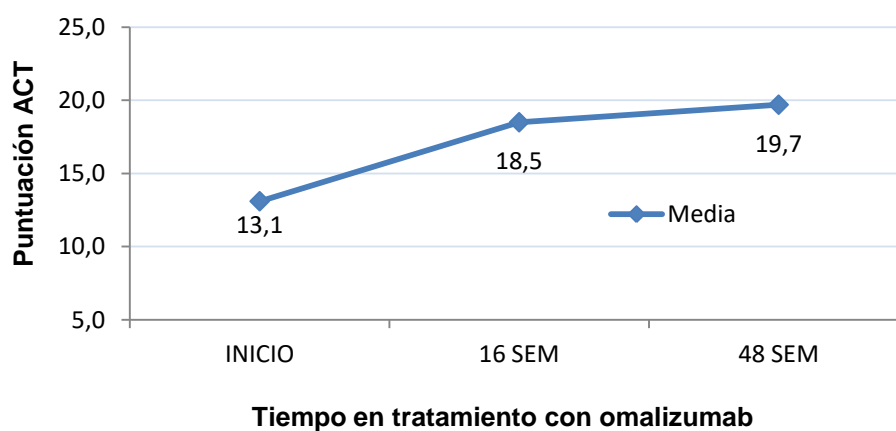


Figura 9. Variación de la media en la puntuación del cuestionario ACT durante el tratamiento con omalizumab.

4.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE

Durante el tratamiento con omalizumab, todos los pacientes (100,0%) mantuvieron incluido en el tratamiento los corticoides inhalados hasta el año de tratamiento, disminuyendo en un 3,8% a los dos años. El porcentaje de pacientes en tratamiento con corticoides orales disminuyó un 11,2% a los dos años de iniciar el omalizumab.

Se mantuvo el porcentaje de pacientes que incluyeron en su tratamiento LABA en los distintos puntos de corte del seguimiento. En cuanto a los anticolinérgicos inhalados, se incrementó en un 26,9% el porcentaje de pacientes que lo incluían en el tratamiento, hasta el 73,1% de los pacientes a los dos años de iniciar el tratamiento con omalizumab (figura 10).

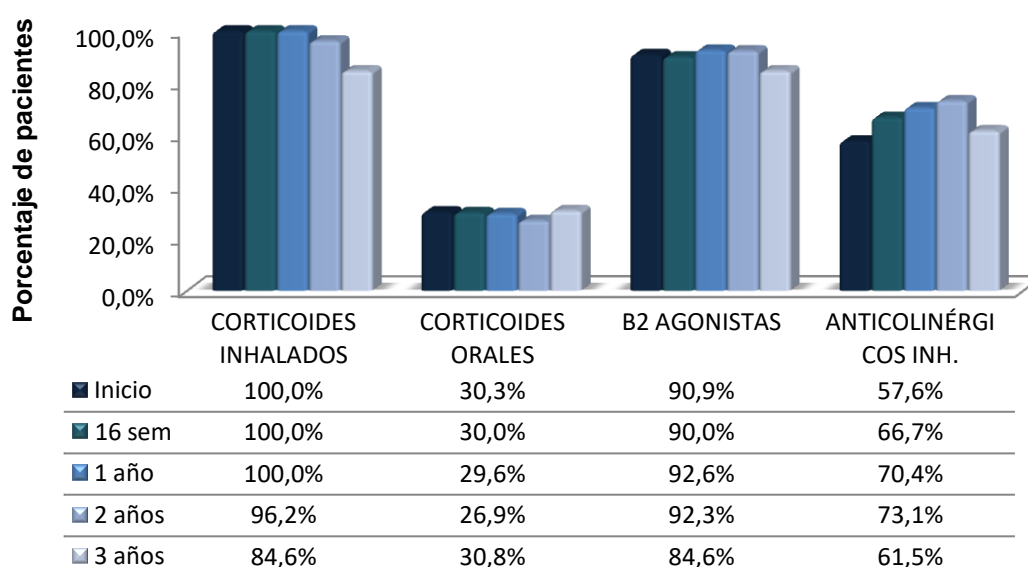


Figura 10. Porcentaje de pacientes con tratamiento de base para el asma en cada punto de seguimiento del tratamiento con omalizumab.

Respecto a los otros tratamientos (figura 11), también relacionados con el proceso asmático, al inicio de la terapia con omalizumab un 64,7% y un 14,7% de los pacientes del estudio incluía montelukast y teofilina, respectivamente, en su tratamiento basal. A los dos años de iniciar con el anticuerpo monoclonal, el porcentaje de pacientes en tratamiento con estos fármacos disminuye hasta el 57,7%, en el caso de montelukast, y al 3,8% con teofilina.

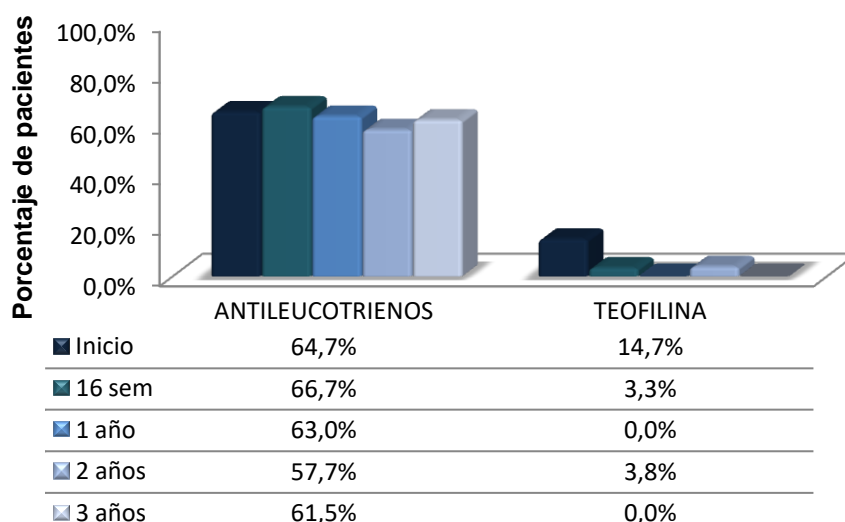


Figura 11. Otros tratamientos para el asma durante el tratamiento con omalizumab.

4.4. DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES

Se obtuvo durante el primer año de tratamiento con omalizumab, que de los 35 pacientes en el estudio, hubo siete exacerbaciones de asma con atención en urgencias y cuatro que precisaron de ingreso hospitalario (tabla 10). Sin embargo, al cuarto año de tratamiento con omalizumab, entre los 18 pacientes en estudio no hubo ninguna exacerbación que precisó de atención en urgencias y hubo solo una exacerbación con ingreso hospitalario.

	Primer año	Segundo año	Tercer año	Cuarto año
Acudir a urgencias	7	4	2	0
Ingreso hospitalario	4	4	2	1
Total exacerbaciones	11	8	4	1
Total pacientes en estudio	35	30	29	18
Tasa exacerbación por cada 10 pacientes y por año	2.4	2.1	1.2	0.5

Tabla 10. Exacerbaciones graves durante el tratamiento con omalizumab.

La evolución de la tasa de exacerbaciones graves de asma en los años posteriores al inicio del tratamiento con omalizumab se representa en la figura 12. Durante el primer año de tratamiento esta tasa fue de 2,4 exacerbaciones por cada 10 pacientes, disminuyendo a lo largo del tratamiento con omalizumab hasta una tasa de 0,5 exacerbaciones por cada 10 pacientes y por año de tratamiento con omalizumab.

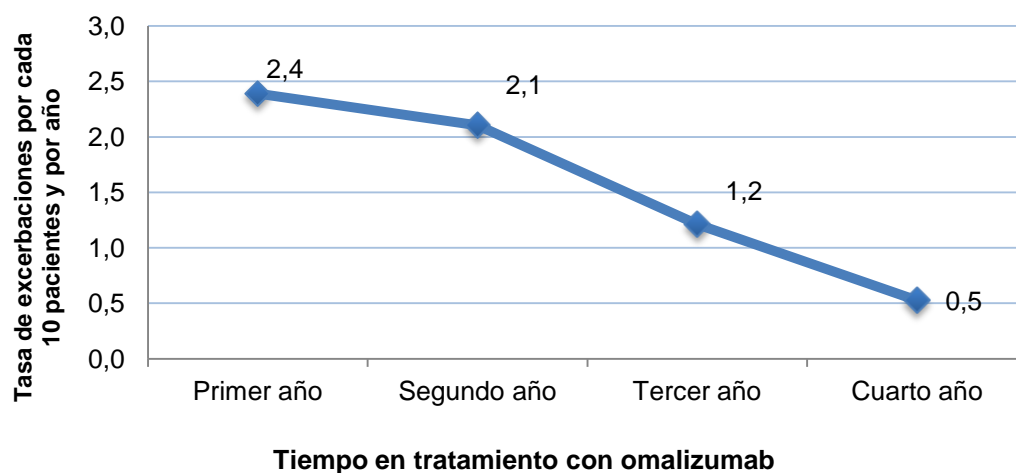


Figura 12. Evolución de la tasa de exacerbaciones en el seguimiento de tratamiento con omalizumab.

4.5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los resultados obtenidos en la comparación de la respuesta al tratamiento en función de las variables relativas al paciente, en el inicio del tratamiento con omalizumab, se muestran en la tabla 11. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables, obteniendo en todos los casos un valor $p > 0.05$. Por tanto, la respuesta al tratamiento no se pudo relacionar con el sexo del paciente, ni con las comorbilidades.

Al analizar la respuesta al tratamiento con omalizumab en función de los parámetros analíticos al inicio, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta y ninguna de las variables ($p > 0,05$).

En el resultado del prick-test, del total de pacientes en estudio hubo más respondedores al tratamiento con omalizumab entre los pacientes con el prick-test positivo (68,2%) que entre los que tuvieron un resultado negativo (4,5%), pero no alcanzó la significación estadística ($p = 0,169$).

		RESPUESTA n (%)	NO RESPUESTA n (%)	Valor p
Sexo	Mujer	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,618
	Hombre	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Poliposis		5 (38,5%)	8 (61,5%)	1,000
Atopía		8 (44,4%)	10 (55,6%)	0,640
Sinusitis		2 (11,1%)	16 (88,9%)	1,000
Rinitis		4 (22,2%)	14 (77,8%)	1,000
SAOS*		3 (16,7%)	15 (83,3%)	0,546
IMC*	Normopeso	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,445
	Sobrepeso	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
	Obesidad	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
TABACO	No fumador	13 (76,5%)	4 (23,5%)	1,000
	Exfumador	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Prick-test positivo		15 (78,9%)	4 (21,1%)	0,169

*SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 11. Respuesta a omalizumab según variables del paciente al inicio.

Como se puede ver en la figura 13, los pacientes respondedores partían de niveles de IgE mayores que los no respondedores al tratamiento con omalizumab, aunque no alcanzó la significancia estadística ($p > 0,05$).

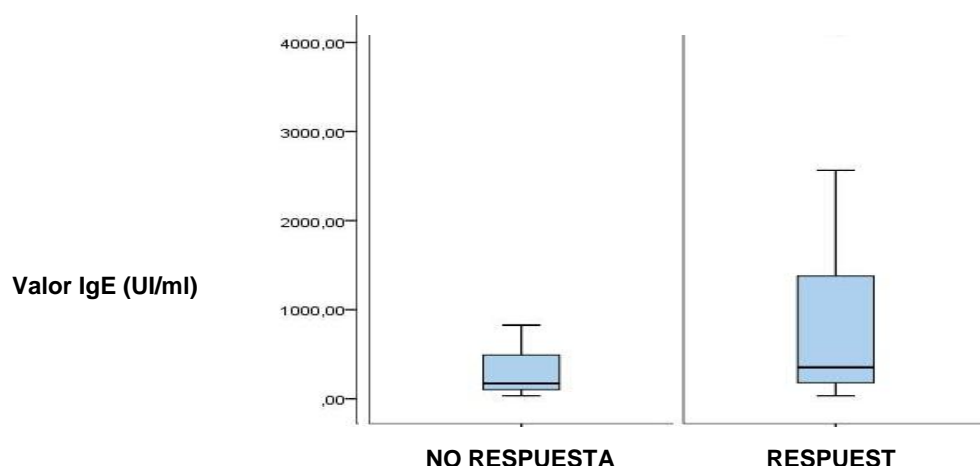


Figura 13. Distribución de IgE (UI/ml) según respuesta a omalizumab.

5. DISCUSIÓN

El trabajo realizado describe cómo se comportan las principales variables analíticas del asma durante el seguimiento del tratamiento con omalizumab, poniendo de manifiesto la complejidad de encontrar variables medibles y factores pronósticos de respuesta al tratamiento con este fármaco, y la necesidad de unificar los criterios de evaluación.

5.1. ANÁLISIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

La mayor parte de los pacientes estudiados en este trabajo son mujeres (82,9%), en la línea de algunos estudios que indican que la prevalencia del asma en adultos es mayor en mujeres que en hombres, al contrario de lo que ocurre en los niños y adolescentes^{58,71}.

Para iniciar el tratamiento con omalizumab, el protocolo existente en Aragón indica que los pacientes deben tener un valor de IgE >30 UI/ml en suero. En ficha técnica del medicamento³¹, el límite para iniciar tratamiento se establece en un valor de IgE >76 UI/ml, indicando que son los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con omalizumab. En los pacientes que no cumplen el criterio marcado, la ficha técnica y el protocolo de Aragón determinan que para iniciar tratamiento deben tener un resultado al prick-test positivo a los alérgenos específicos. El 100% de los pacientes del estudio cumplían el criterio del protocolo de Aragón (IgE >30UI/ml) y un 85,3% el de ficha técnica (IgE >76 UI/ml). Los cinco pacientes que tenían un valor de IgE <76UI/ml tenían un resultado en el prick-test positivo, y por tanto también eran candidatos a iniciar tratamiento con omalizumab.

Además, se establece que los pacientes deben tener una función pulmonar reducida, determinado por tener en la espirometría un valor de FEV1 <80%, hecho que se cumplía en el 59,0% de los pacientes. La mitad de los pacientes del estudio (51,9%) tenían un valor en la espirometría FEV1/FVC <70%, compatible con un patrón obstructivo según criterios de la guía GEMA¹⁷ además de indicar un mayor riesgo de tener exacerbaciones. El fármaco se puede utilizar en los pacientes que tienen un FEV1 >80% si cumplen el resto de los criterios.

Aunque la FeNO no es un criterio a considerar para iniciar el fármaco, sí condiciona el diagnóstico del asma y predice la respuesta a corticoides inhalados^{17,21}. En nuestro estudio, había un pequeño porcentaje de pacientes (23,8%) que tenían valores de FeNO >50ppb indicando una inflamación eosinofílica^{17,21}. Esto puede ser debido a que

el valor de FeNO se ve influenciado por diversos factores, entre ellos el tratamiento con corticoides inhalados, que disminuye la FeNO⁷². Al inicio del tratamiento con omalizumab el 100% de los pacientes estaban en tratamiento con corticoides inhalados.

En cuanto al tratamiento de base de los pacientes estudiados, todos incluyeron un corticoide inhalado y el 90,9% de ellos un LABA, que son los principales fármacos de base en el tratamiento del asma, además de constituir los escalones terapéuticos previos a iniciar el tratamiento con omalizumab⁶². Los pacientes que no estén en tratamiento con corticoide inhalado asociado a LABA, como alternativa pueden llevar asociado al corticoide inhalado ARLT, teofilina y/o un anticolinérgico inhalado. Los tres pacientes que no incluían un LABA al inicio del tratamiento, estaban en tratamiento con montelukast (ARLT) y tiotropio inhalado (anticolinérgico) Por tanto todos los pacientes del estudio cumplieron los criterios de inicio del fármaco. Un pequeño porcentaje de pacientes (30.3%) incluía corticoides orales al inicio del tratamiento con omalizumab, que corresponde al último escalón terapéutico, según la guía GINA. El tratamiento con corticoides orales se realiza habitualmente en ciclos cortos para tratar las exacerbaciones o empeoramientos en el control de la enfermedad.

5.2. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

A pesar de que el nivel de IgE en sangre es un parámetro importante al iniciar el tratamiento, ya que condiciona la dosis y selecciona los pacientes susceptibles de tratamiento con el anticuerpo monoclonal, se indica en los estudios previos que no es un parámetro útil para determinar la respuesta a omalizumab^{19,20,73}. Philip JL. y cols.^{74,75} indican que las concentraciones de IgE libre circulante disminuyen tras la administración de omalizumab, pero el fármaco se une a la IgE libre circulante, formando complejos, lo que produce que se pueda observar un aumento en la IgE total en suero. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IgE total a lo largo del tratamiento con omalizumab, aunque aumentó ligeramente en la primera determinación después del inicio, y a partir de las 24 semanas de tratamiento disminuyó hasta el valor inicial.

En el estudio de Padullés y cols.⁷⁶, utilizaron como parámetro de función pulmonar el FEV1, no encontrando diferencias significativas en los valores obtenidos en los diferentes puntos de seguimiento del tratamiento con omalizumab y, al igual que en el trabajo de Storm y cols.⁷⁷, se mantuvo con un valor medio alrededor de 60,0% durante todo el tratamiento. En nuestro estudio se utilizó como parámetro de la función

pulmonar el valor de FEV1/FVC, obteniendo similares resultados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de FEV1/FVC durante el seguimiento de los pacientes en tratamiento con omalizumab, se obtuvo un valor medio de 69,0% al inicio y de 67,9% a los dos años de tratamiento con omalizumab.

La FeNO tiene utilidad en el diagnóstico del asma¹⁷, pero no como variable de seguimiento del tratamiento con omalizumab, ni de la enfermedad, ya que está influenciada por el tratamiento con corticoides inhalados, entre otros muchos factores. En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en su valor a lo largo del tratamiento con omalizumab.

Una de las variables más importantes en el seguimiento del tratamiento con omalizumab es la variación en el grado de control del asma mediante los cuestionarios validados. Kawamatawong y cols.⁷⁸ encontraron una mejoría en la puntuación media del ACT, de 15,4 al inicio, 20,6 en la semana 16 y 21,5 en la semana 52, siendo este incremento estadísticamente significativo. En el estudio llevado a cabo por Storms y cols.⁷⁷, la puntuación en el ACT se incremento en un 58,4% en el primer año de tratamiento. Otros estudios⁷⁹ utilizan el cuestionario ACQ-5 para evaluar el grado de control y también obtienen una mejoría tras iniciar el tratamiento con omalizumab. En nuestro estudio también se observó un incremento estadísticamente significativo de 5,5 puntos en el ACT desde el inicio hasta las 16 semanas y de 5,7 puntos al año de tratamiento con omalizumab. Las guías recomiendan evaluar la respuesta al tratamiento a las 16 semanas de iniciarlo, y suspenderlo en caso de que no se observe mejoría^{17,31,36}. No obstante, hay que considerar que existe un porcentaje de pacientes que puede responder al tratamiento pasado este tiempo⁴³. En nuestro estudio, se observó que un 50,0% de los pacientes a las 16 semanas tenían buen control de la enfermedad (≥ 20 puntos), y un 60,0% al año de iniciar, por lo que hubo pacientes que en un principio no alcanzaron el buen control de la enfermedad y que sí respondieron al año de tratamiento.

5.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE BASE

En enero de 2014 se publicó la última revisión Cochrane sobre el omalizumab⁸⁰. El objetivo fue evaluar los efectos del omalizumab versus placebo o terapia convencional para el asma en adultos y niños. Como resultado obtuvieron que los pacientes tratados con omalizumab tenían más posibilidades de suspender el tratamiento con corticoides inhalados que el grupo placebo (OR 2,5; IC95%: 2,0 a 3,1). En nuestro estudio se observó una reducción del número de pacientes en tratamiento con corticoides inhalados del 3,8% desde el inicio hasta los dos años de tratamiento. Sin embargo, se

obtuvo un incremento del 26,9% en el porcentaje de pacientes en tratamiento con anticolinérgicos inhalados, pasando del 57,6% al inicio hasta el 73,1% a los dos años de tratamiento.

Debido a los efectos adversos que pueden producir los corticoides orales, la reducción de dosis o la suspensión de estos durante el tratamiento con omalizumab es uno de los resultados más reportados en los estudios. Así, Schumann y cols.⁸¹ observaron una reducción en el porcentaje de pacientes en tratamiento con corticoides orales, pasando del 57,4% al inicio al 32,8% a las 16 semanas. En el estudio de Barnes y cols.⁴⁶ observaron que un 49% de los pacientes suspendieron los corticoides orales a los doce meses de tratamiento. En el estudio de Mansur y cols.⁸² obtuvieron una reducción en la dosis media de mantenimiento de corticoides orales en 76,7% de los pacientes, mientras que en el estudio de Molimard y cols.⁸³ correspondía a un 30,1% los pacientes que habían reducido la dosis a las 16 semanas de inicio de omalizumab y un 20,5% suspendía el tratamiento con corticoides orales. En nuestro estudio, se observó una reducción del 11,2% en el porcentaje de pacientes en tratamiento con corticoides orales, pasando del 30,3% al inicio al 26,9% a los dos años de iniciar el tratamiento con omalizumab. Esta reducción menos evidente que en los estudios mencionados pudo ser debida a que en este caso, a diferencia de los comentados, no se tuvo en consideración si los pacientes seguían un tratamiento continuado con corticoides orales o si estaban recibiendo tratamiento puntual por una agudización de los síntomas.

En nuestro estudio cabe destacar que se observó una reducción en el porcentaje de pacientes en tratamiento con montelukast y teofilina, pasando de un 64,7% y un 14,7% al inicio, al 57,7% y al 3,8% a los dos años de tratamiento, respectivamente. Ambos son fármacos que forman parte del último escalón terapéutico según GINA, y por tanto serían los primeros fármacos a suspender si mejora el grado de control de la enfermedad y, se desciende de escalón terapéutico.

5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS EXACERBACIONES

El principal resultado evaluado en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales, es la reducción de las exacerbaciones de la enfermedad durante el tratamiento con omalizumab. El estudio INNOVATE (*Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*)³⁵ observó una disminución de las exacerbaciones del 26% (incidencia de 0,68 en el brazo de omalizumab y 0,91 en el brazo placebo, $p=0,042$) a las 28 semanas de tratamiento, y una reducción estadísticamente significativa ($p=0,038$) de las visitas a urgencias, siendo de 0,24 en el grupo tratado con

omalizumab y 0,43 en el grupo placebo. Lafeuille y cols.³⁴ analizaron el número de exacerbaciones durante el año previo y un año posterior al tratamiento con omalizumab, y observaron una reducción del 48,6% (21,4% vs 11,0%, $p<0,001$) en las visitas a urgencias y del 40,8% (25,0% vs 14,8%, $p<0,001$) en las hospitalizaciones por asma. Hanania y cols.⁸⁴ obtuvieron una reducción del 25% en las exacerbaciones en el grupo de omalizumab comparado con placebo (0,66 vs 0,88, $p=0,006$) a las 48 semanas de iniciar el tratamiento. En nuestro estudio, se observó una disminución del 50,0% en la tasa de exacerbaciones graves con visita a urgencias o ingreso hospitalario, desde el primer año de tratamiento al tercer año de tratamiento con omalizumab, y de un 79,1% al cuarto año de tratamiento.

5.5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Bousquet y cols.³⁶ en la búsqueda de predictores de respuesta, observaron que las características demográficas de los pacientes que no respondían a omalizumab a las 16 y 32 semanas de tratamiento eran similares al resto de los pacientes. No encontraron diferencias en la respuesta en los pacientes con valores de IgE por encima o por debajo de la media (148 UI/ml) pero, sin embargo, sí había una mejora relativa en los pacientes con peor función pulmonar (FEV1) al inicio. Hew y cols.⁷⁹ observaron resultados similares, al no encontrar diferencias significativas en la respuesta al tratamiento con omalizumab en función de los niveles de IgE basales. Sin embargo, en el estudio INNOVATE³⁵ la IgE total basal era el único factor que predecía la eficacia del tratamiento⁸⁵. Hananai y cols.⁸⁶ incluyeron la FeNO entre los tres biomarcadores representativos de inflamación, junto con la eosinofilia en sangre periférica y la periostina sérica, obteniendo mejores resultados en la respuesta en los pacientes que tenían valores elevados de los tres biomarcadores. En nuestro estudio, la población parece ser demasiado pequeña para encontrar diferencias estadísticamente significativas, y no se obtuvo asociación con las variables demográficas ni con los parámetros analíticos basales. Sin embargo, se observó una mediana de IgE basal mayor entre los pacientes que respondieron al tratamiento con omalizumab y los que no obtuvieron respuesta (387,0 UI/ml [RIC 185,5-1505,8] vs 197,4 UI/ml [RIC 105,8-620,3]), sin alcanzar la significación estadística ($p=0.28$).

5.6. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es el reducido número de pacientes, que afecta a la precisión de las mediciones y dificulta la obtención de resultados estadísticamente significativos. Esto se debe a que el fármaco es de uso restringido y únicamente está

indicado en pacientes con asma grave y no controlada con el tratamiento estándar. Además, los estudios no multicéntricos como este, suelen incluir un reducido número de pacientes. A esto se ha de añadir que muchos de los pacientes en tratamiento con omalizumab son niños y adolescentes, que en nuestro hospital realizan el seguimiento con el servicio de Pediatría lo que impidió utilizar los datos debido a diferencias en el método de recogida de información entre los servicios. Hay pérdida de datos y de pacientes debido a las limitaciones propias de la historia clínica en papel, lo que ratifica la necesidad de implantar la historia clínica electrónica en el Hospital. Debe tenerse en cuenta que en las exacerbaciones graves (con necesidad de acudir a urgencias o de ingreso) se pierden los episodios que hayan ocurrido fuera de la Comunidad Autónoma de Aragón, debido a que la historia clínica electrónica recoge los datos sanitarios únicamente de Aragón. Además, de los seguidos en centros privados no se tuvo información, aunque estos no suponen un gran número y no es previsible que provocaran un cambio en los resultados.

Se debe añadir la dificultad de medir la efectividad de omalizumab de forma objetiva y comparable. Esto es debido a la falta de consenso en la evaluación de la efectividad, siendo la calidad de vida, medida por los cuestionarios a pacientes sobre el control de la enfermedad y las exacerbaciones, la principal variable respuesta. Además, existe variabilidad en los resultados obtenidos en los estudios publicados. No se han establecido variables predictoras de respuesta. Se siguen investigando parámetros que seleccionen los pacientes que se beneficiaran del tratamiento y variables útiles para realizar el seguimiento. La evaluación global de los pacientes medida como EGET no se incluyó en las revisiones del tratamiento, a pesar de que los últimos estudios la indican como variable respuesta principal del tratamiento con omalizumab.

Como limitación propia del análisis descriptivo, los resultados obtenidos al estudiar la disminución de corticoides orales y el valor de ACT se deben tomar con precaución, ya que los puntos de corte pueden corresponder a episodios puntuales de reagudización de síntomas.

Algunos pacientes podrían obtener un mayor beneficio mediante el uso de los nuevos anticuerpos monoclonales, indicados en pacientes con asma eosinofílica. Para ello sería necesario diferenciar estos pacientes, por la eosinofilia en suero al inicio. Debido a que omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal en ser comercializado, y por tanto la única opción de tratamiento durante un periodo de tiempo, hay pacientes que han estado en tratamiento con omalizumab que serían candidatos a los otros anticuerpos monoclonales (mepolizumab y reslizumab).

6. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Este estudio muestra una mejora en la calidad de vida de los pacientes con asma grave persistente y no controlado con terapia estándar que inician tratamiento con omalizumab, obteniendo principalmente una disminución de las exacerbaciones y un mejor grado de control de la enfermedad, medido a través del cuestionario ACT. Además pone en evidencia que el fármaco se utiliza en el hospital en las condiciones autorizadas por el protocolo de utilización de la Comunidad de Aragón, seleccionando los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento. No se encontraron predictores de respuesta a omalizumab entre las variables demográficas del paciente ni las variables analíticas basales, aunque sí parece que los pacientes con niveles basales más altos de IgE total en suero responden mejor al tratamiento con omalizumab.

La importancia de los resultados obtenidos en este estudio, radica en que permiten avanzar en la obtención de una mejora en la calidad de vida de nuestros pacientes, siendo el tratamiento con omalizumab efectivo y estando justificado su uso. Con la nueva aprobación de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma, las futuras líneas de investigación deben incluir la valoración global de la eficacia medida con EGET y valores de eosinofilia basales, para estudiar el fármaco más adecuado para cada paciente, comparar los resultados entre los distintos fármacos y obtener los mejores resultados en salud.

7. ANEXOS

7.1. ANEXO 1: ESCALONES TRATAMIENTO ASMA SEGÚN GINA

Fuente: Guía GEMA 2015³

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO						
Escalones terapéuticos						
Bajar					Subir*	
Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6	
	GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina	Si persiste mal control considerar: - Termoplastia y/o - Triamcinolona IM o Glucocorticoides VO
Deleción						
Otras opciones	ARLT	GCI a dosis medias	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir: - Tiotropio y/o - ARLT y/o - Teofilina	Si persiste mal control considerar tratamiento por fenotipos: - Omalizumab: asma alérgica - Azitromicina: asma neutrofílica - Reducción ponderal: obesidad	
A demanda	SABA	SABA o GCI a dosis bajas + formoterol				
Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades						
Considerar inmunoterapia con alérgenos						

as confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

7.2. ANEXO 2: CUESTIONARIO ACT

Fuente: Nathan RA y cols. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:59-65.²⁶

Derechos de autor: QualityMetric Incorporated.

Asthma Control Test™ –ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- ▶ Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- ▶ Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.¹
- ▶ Convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.²

PACIENTES:

1. Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
2. Sumen sus respuestas y escriban el puntaje total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
3. Hablen con su doctor sobre sus resultados.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5
---------	---	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------	---	-------	---

PUNTAJE

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
-----------------------	---	----------------	---	---------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más noches por semana	1	De 2 a 3 noches por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5
---------------------------	---	----------------------------	---	--------------------	---	-----------------	---	-------	---

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5
----------------------	---	--------------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5
---------------------------	---	----------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------------------	---

TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control.
Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.

La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.

La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 12 años de edad en adelante.

7.3. ANEXO 3: DOSIFICACIÓN OMALIZUMAB

Fuente: Ficha técnica Omalizumab. Disponible en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)³

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRACIÓN CADA
2 SEMANAS
VER TABLA 3

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥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 2									
>100-200	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

7.4. ANEXO 4: SOLICITUD DE DISPENSACIÓN DE OMALIZUMAB.

Fuente: Protocolo de utilización de omalizumab en Aragón. Comité Asesor de Evaluación de Medicamentos.³²



11. SOLICITUD DE INICIO DE TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

DATOS DEL SOLICITANTE

Nombre y Apellidos del médico solicitante:.....
CIAS:.....
Servicio:..... Hospital:.....
Correo electrónico:.....

DATOS DEL PACIENTE

Nombre y Apellidos del paciente:.....
NH:.....
Edad:.....
Peso:.....
Alergias:.....

Etiqueta del paciente

Diagnóstico:.....
Test cutáneo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes: positivo ☐ negativo ☐
Concentración basal de IgE plasmática total (UI/ml):.....
FEV1:..... FE_{NO} (niños):.....

Nº de exacerbaciones asmáticas graves en los últimos 6 meses
Nº de días al mes con síntomas (frecuencia síntomas diurnos)
Nº de noches al mes con síntomas /despertares (frecuencia síntomas nocturnos)
Limitación actividades diarias si ☐ no ☐ Señalar actividades afectadas.
Nº de visitas no programadas o ingresos hospitalarios en el último año.....
Mal control de la enfermedad a pesar de adherencia a terapia estándar si ☐ no ☐
Test ACT (adultos): Cuestionario CAN (niños):
Tratamientos previos:

Fármaco:	Dosis:	Pauta:
Fármaco:	Dosis:	Pauta:
Fármaco:	Dosis:	Pauta:
Fármaco:	Dosis:	Pauta:

Indicación para la que se solicita el fármaco Omalizumab:

Dosis:.....
Pauta y duración de tratamiento:
Fecha prevista de inicio de tratamiento:
Días sucesivos de tratamiento:

Observaciones:
Fecha y firma:

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Gutiérrez FJ. Tratamiento « a La Carta ». Monografías de Archivos de Bronconeumología. 2015;2(4):74-82.
2. Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. Emerging molecular phenotypes of asthma. American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology. 2015;308(2):L130-40.
3. Comité Ejecutivo de la GEMA. Guia Española Para El Manejo De Asma. 2015. 164 p.
4. Patadia MO, Murrill LL, Corey J. Asthma. Symptoms and presentation. Otolaryngologic Clinics of North America. 2014;47(1):23-32.
5. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and Management of Asthma in Adults. Jama. 2017;318(3):279.
6. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education And Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2009;6(4):357-66.
7. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, et al. Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? Results from a Large Cohort of Patients with Severe Uncontrolled Asthma. Chest. 2013;143(2):398-405.
8. Franzese C. Management of acute asthma exacerbations. International Forum of Allergy & Rhinology. 2015;5(S1):S51-6.
9. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, et al. Impact of Asthma Exacerbations and Asthma Triggers on Asthma-related Quality of Life in Patients with Severe or Difficult-to-Treat Asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014;2(5):544-52.
10. Álvarez Zallo N, Guillen Grima F, Aguinaga-Ontoso I, et al. Study of prevalence and association between asthma symptoms and obesity in the pediatric population of Pamplona. Nutricion hospitalaria. 2014;30(3):519-25.
11. Khalid F, Holguin F. A review of obesity and asthma across the life span. Journal of Asthma. 2018;903(1):1-15.
12. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(2):355-60.
13. Cardona V, Garriga T. Asma alérgica. Medicina Clinica. 2015;144(5):216-22.
14. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet.

2006;368(9537):804-13.

15. Kontakioti E, Domvri K, Papakosta D, et al. HLA and asthma phenotypes/endotypes: A review. *Human Immunology*. 2014;75(8):930-9.
16. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):671-80.
17. Comité Ejecutivo de la GEMA. Guía española del manejo del asma. 2018. 179 p.
18. Vennera C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología*. 2012;31(4):119-26.
19. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):645-8.
20. Vidal C, Gude F. Evaluación de la elevación de la IgE. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2007. 81-94 p.
21. Cantú-gonzález G, Fernández-figueroa F, Gochicoa-rangel L, et al. Fracción exhalada de óxido nítrico. Recomendaciones clínicas y procedimiento. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2013;72(1):43-51.
22. Barría P, Holguin F, Wenzel S. Asma Severa En Adultos: Enfoque Diagnóstico Y Tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(3):267-75.
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. 160 p.
24. Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Validation of the Spanish version of the asthma control test (ACT). *Journal of Asthma*. 2007;44(10):867-72.
25. Picado C, Badiola C, Perulero N, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clinical therapeutics*. 2008;30(10):1918-31.
26. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(1):59-65.
27. Alvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, et al. Relación del test de control del asma (ACT) con la función pulmonar, niveles de óxido nítrico exhalado y grados de control según la Iniciativa Global para el Asma (GINA). *Archivos de Bronconeumología*. 2010;46(7):370-7.
28. Trisán Alonso A. Papel de la espirometría en la evaluación del control del asma. *Revista Asma*. 2017;2(3):188-96.
29. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343-73.
30. NICE. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. National Institute for Health and Care excellence; 2013. 62 p.

31. AEMPS. Ficha Técnica Omalizumab [Internet]. 2015 [accedido julio de 2018]. p. 1-69. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
32. Comité Asesor de Evaluación de Medicamentos en Atención Especializada. Protocolo de utilización de omalizumab en aragón [Internet]. Zaragoza: Hospital Universitario Miguel Servet. 2014 [accedido julio de 2017]. p. 1-3. Disponible en: <http://intraservet/opencms/opencms/intranet/calidad/calidad.html>.
33. Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(5):525-36.
34. Lafeuille MH, Gravel J, Zhang J, et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(1):51-7.
35. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;60(3):309-16.
36. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;60(3):302-8.
37. 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(1):28-35.
38. Molimard M, Gros V Le. Impact of patient-related factors on asthma control. *Journal of Asthma*. 2008;45(2):109-13.
39. Korn S, Thielen A, Seyfried S, et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory Medicine*. 2009;103(11):1725-31.
40. Holgate S, Smith N, Massanari M, et al. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;64(12):1728-36.
41. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine*. 2009;103(11):1633-42.
42. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respiratory Medicine*. 2010;104(10):1410-6.
43. Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí S, et al. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry—Some New Approaches. *Journal of Asthma*. 2012;49(4):416-22.

44. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: The «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine*. 2013;107(8):1141-51.
45. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, et al. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2015;36(4):283-92.
46. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *Journal of Asthma*. 2013;50(5):529-36.
47. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine*. 2007;101(7):1483-92.
48. Vennera C. Omalizumab: estudios clínicos y en la « vida real » para el tratamiento del asma bronquial. *Monografías de Archivos de Bronconeumología*. 2015;2(4):92-9.
49. Kallieri M, Papaioannou AI, Papathanasiou E, et al. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma – a real life study. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(6):598-604.
50. Martínez-moragón E. Actualización sobre el tratamiento con omalizumab. *Archivos de Bronconeumología*. 2015;2(4):112-34.
51. Barría P, Holguin F, Wenzel S. Asma severa en adultos: Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(3):267-75.
52. Rosado-Pinto J, Morais-Almeida M. Asthma in Developing Worlds. *Pediatric Pulmonology*. 2004;37(SUPPL. 26):66-8.
53. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The Asthma Epidemic. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(21):2226-35.
54. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(1):1-52.
55. González CD. Asma grave. *Medicina (Buenos Aires)*. 2016;76(1):19-24.
56. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva, Switzerland. Chronic respiratory disease. Geneva, Switzerland; 2007.
57. Vargas-Becerra M. Epidemiología del asma. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2009;68(S2):S91-7.
58. García-Sancho C. Prevalencia y riesgos asociados con pacientes adultos con asma de 40 años o más de la Ciudad de México: estudio de base poblacional.

Salud Pública de México. 2012;54(4):425-32.

59. Yáñez A, Bueno C. Asma en adultos mayores. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. 2016;47(4):140-5.
60. Serra Batlles J. Analizando la economía, algo está cambiando en el asma. Archivos de Bronconeumología. 2009;45(10):475-7.
61. de Miguel Díez J. Farmacoeconomía en el asma y en la EPOC. Archivos de Bronconeumología. 2005;41(5):239-41.
62. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;59(5):469-78.
63. Braman SS. The global burden of asthma. Chest. 2006;130(1):4-12.
64. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TR, et al. Associated markers for adult-onset allergic asthma. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 2015;14(5):545-51.
65. Martínez-moragón E, Serra-batlles J, Diego A De, et al. Economic Cost of Treating the Patient With Asthma in Spain: The AsmaCost Study. Archivos de Bronconeumología. 2009;45(10):481-6.
66. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC pulmonary medicine. 2013;13(1):15.
67. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. Respiratory research. 2012;13(1):50.
68. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, et al. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. Respiratory Medicine. 2007;101(5):919-24.
69. Graham LM, Eid N. The impact of asthma exacerbations and preventive strategies. Current Medical Research & Opinion. 2015;31(4):825-35.
70. Ríos Sánchez E, Alegre del Rey EJ. Omalizumab en asma alérgico grave persistente. Vol. 3, Informe Génesis-SEFH. 2006.
71. Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, et al. Prevalence and Features of Asthma in Young Adults in Urban Areas of Argentina. Archivos de Bronconeumología. 2018;54(3):134-9.
72. Ibargoyen-Roteta N, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Etxeberria-Agirre A, et al. Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad., editor. Osteba: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2013. 107 p.
73. Domingo C. Omalizumab e historia natural del asma alérgica. Perspectivas de

futuro. Monografías de Archivos de Bronconeumología. 2015;2(4):125-37.

74. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68(1):61-76.
75. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(2):306-20.
76. Zamora NP, Sugrañes DC, Cabaleiro NM, et al. Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente. *Farmacia Hospitalaria*. 2013;37(5):399-405.
77. Storms W, Bowdish MS, Farrar JR. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: A 6-year pragmatic data review. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012;33(2):172-7.
78. Kawamatawong T, Poachanukoon O, Boonsiri C, et al. Long-term effectiveness of omalizumab treatment in Thai severe asthmatic patients: a real-life experience. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2018;
79. Hew M, Gillman A, Sutherland M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46(11):1407-15.
80. Normansell R, Walker S, Sj M, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(1):1-159.
81. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *The Clinical Respiratory Journal*. 2012;6(4):215-27.
82. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respiratory Medicine*. 2017;124:36-43.
83. Molimard M, de Blay F, Didier A, et al. Effectiveness of omalizumab (Xolair®) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respiratory Medicine*. 2008;102(1):71-6.
84. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):573-82.
85. Wahn U, Martin C, Freeman P, et al. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy*. 2009;64(12):1780-7.
86. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(8):804-11.

