



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL AREA DE LA
SALUD
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO DE PUEBLA

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

***EFICACIA DEL OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ASMA DESCONTROLADA
CON RINITIS ALÉRGICA CONCOMITANTE EVALUADA EN EL CAMBIO DE
PUNTUACION DEL TEST DE CONTROL DE ASMA (ACT) EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL ISSSTEP***

PEDIATRIA

PRESENTA

Dra. Jazmín González Balderas

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA HOSPITAL ISSSTEP

ASESORES DE TESIS

ASESOR EXPERTO:

Dra. Lilia Margarita Borboa Olivares

ALERGOLOGO PEDIATRA

ASESOR METODOLOGICO:

Dra. Dora Luz Tecua Vázquez

PEDIATRA

PUEBLA, PUEBLA 2015

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas importantes en mi vida les dedico no sólo este trabajo final, sino este logro de culminar mi especialidad.

Principalmente a mi hija Ximena, porque eres mi mayor motivación y lo mejor de mi vida, porque a pesar de ser tan pequeñita entiendes mi labor, porque con tu dulzura al verme después de cada guardia me diste fuerzas para soportar el sacrificio de no pasar tanto tiempo juntas como lo hubiera querido en los primeros años de tu vida, gracias princesa por inspirarme a ser una mejor persona. A Lalo mi esposo y compañero, porque también me motivaste a seguirme superando y has estado incondicionalmente a mi lado, porque todo este tiempo me brindaste tu paciencia, apoyo y comprensión, gracias por ser mi compañero de vida.

A mis padres, a quienes les debo la vida y ser quien soy, por ser un ejemplo de fuerza y lucha, porque también han sido parte fundamental en esta aventura ya que siempre me apoyaron y demostraron el amor que solo un padre es capaz de sentir por sus hijos.

A mi hermana, porque a pesar de la distancia nos unimos de nuevo, porque juntas vivimos la ilusión de ser profesionistas y lo logramos, por creer en mi y estar siempre pendiente de mis logros.

A mis compañeras de servicio gracias porque sin ustedes la residencia no hubiera sido igual. Sobre todo a Gina mi “amigui” porque juntas iniciamos esta travesía y nos vimos crecer, porque siempre me ayudaste y porque en tí encontré una nueva amiga y siempre podrás contar conmigo.

Y finalmente, gracias a todos mis maestros pediatras, por su dedicación y sus enseñanzas, por creer en mí, en especial a las Dras. Lilia y Dora por apoyarme en la realización de este trabajo.

INDICE GENERAL

INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	
Objetivo General	15
Objetivo Especifico	15
DIAGRAMA DE TRABAJO	16
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	21
BIBLIOGRAFIA	27
ANEXOS	29

INTRODUCCION

Desafortunadamente el asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial. La prevalencia de asma en niños varía desde el 1% hasta el 30% en las diferentes poblaciones, inclusive según los últimos estudios esta prevalencia va en aumento según la mayoría de los países, especialmente en niños jóvenes.

El asma es la enfermedad crónica más común en la niñez siendo responsable de morbilidad física y psicológica así como de ausencia escolar. Esta patología afecta a los niños independientemente de su condición racial, clase social o límites geográficos, al ser un desorden crónico de las vías aéreas se convierte en un serio problema de salud pública en el mundo, no solo en términos de salud sino por el impacto familiar y los altos costos que esta implica, afecta las distintas áreas del desarrollo del paciente y sus familias.

Es además un padecimiento con alta variabilidad individual, tanto en severidad como en su pronóstico, por lo que es necesario que los médicos encargados de su atención se actualicen y entiendan que es un padecimiento que si se diagnostica tempranamente y se somete a tratamientos y seguimiento de control adecuados, por médicos con experiencia en su manejo, puede controlarse, o inclusive, bajo ciertas condiciones, curarse.

ANTECEDENTES

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea en la cual participan diversas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. ⁽⁵⁾

Desde un punto de vista pragmático se podría definir 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 y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. ⁽⁶⁾

El asma es un problema mundial que afecta a aproximadamente 300 millones de Individuos. ⁽²⁾ El ISAAC es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia. En aquellos países latinoamericanos donde se ha realizado el ISAAC, tenemos que México, Chile y Argentina sitúan su prevalencia entre el 5-10%. Uruguay, Panamá y Paraguay entre el 15-20%. Por encima de este porcentaje aparecen Perú, Costa Rica y Brasil ⁽⁷⁾.

Aunque en nuestro país no existen estudios epidemiológicos controlados, las únicas encuestas realizadas en México de 1948 a 1991 que aparecen en la literatura reportan una prevalencia de 1.2 a 12.5%, sin embargo hay reportes de otros países donde se establecen prevalencias que van del 2 hasta el 33%. Esto significa que existe una diferencia de hasta 15 veces en relevancia de unos países a otros. Es muy probable que esta gran variabilidad en las prevalencias se deba

tanto a factores genotípicos (hereditarios) como ambientales de cada población estudiada, además de las diferencias en las variables utilizadas para el diagnóstico definitivo de Asma en los diferentes estudios epidemiológicos ⁽⁵⁾.

Las clasificaciones tradicionales basadas en el asma del adulto son difíciles de aplicar en niños, sobre todo en los más pequeños. El asma en el niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. El nivel de gravedad depende de los síntomas (número de crisis y situación entre las crisis: fundamentalmente tolerancia al ejercicio y síntomas nocturnos), la necesidad de broncodilatador de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria. En niños pequeños en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar se clasifica la gravedad de acuerdo con la sintomatología exclusivamente. ⁽⁶⁾

Se considera que tienen asma grave o severa aquellos pacientes que presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento con esteroides inhalados y beta agonistas de larga duración. El asma grave conlleva altos costos de salud en cuanto a los gastos de medicamentos, hospitalizaciones y costos sociales relacionados al tiempo de ausentismo en las escuelas ⁽⁵⁾. El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad ⁽⁶⁾. 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 y periódicamente para alcanzar el control y mantenerlo. ^(2, 5, 6).

En la actualidad existe una gran variedad de guías de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento del asma con revisiones frecuentes ^(6,2). El control clínico del asma incluye una gran variedad de aspectos tales como:

- Ausencia de síntomas diarios.
- Sin limitaciones de las actividades diarias, incluido el ejercicio.
- Ausencia de síntomas nocturnos y sueño no interrumpido por asma.
- Necesidad de medicación de rescate 2 o menos veces por semana.
- Función pulmonar normal o casi normal.
- Ausencia de exacerbaciones.

De acuerdo a la presencia de éstos síntomas y signos, GINA propone 3 niveles de control de asma, clasificando a los niños asmáticos en: controlados, parcialmente controlados y no controlados. ⁽²⁾

La educación debe ser una parte fundamental de todas las interacciones entre los pacientes y el personal de salud, usando una variedad de métodos como discusiones, demostraciones, escritos, clases, videos, cintas, etc. ⁽²⁾ El monitoreo continuo es esencial para lograr mantener el control, establecer el paso mínimo del tratamiento y la dosis terapéutica más baja para así minimizar costos y maximizar la seguridad del paciente ^(2,6,4). Independientemente de las valoraciones clínicas, existen herramientas específicas validadas y adaptadas al español para medir la calidad de vida, tanto en adultos como en niños con asma. No obstante, en la actualidad se considera que su uso resulta más adecuado en el ámbito de la investigación que en el de la práctica clínica. Además, habitualmente su implementación precisa de una inversión de tiempo considerable, a pesar de que existen versiones reducidas. Por ambas razones, no se recomienda su empleo en la asistencia clínica diaria ⁽⁶⁾.

Se han desarrollado y validado diversos instrumentos para evaluar el asma en términos de control. Estos son tanto para adultos, como para niños de diferentes grupos etáreos y en diferentes idiomas; entre ellos el Test de Control de Asma Infantil (ACT) ⁽¹²⁾; fue diseñado para su uso en la clínica y en domicilio, involucrando la participación tanto de los niños como de los padres o cuidadores lo

cual se considera como una medida complementaria de información. El cuestionario se aplica con una escala análogo visual para que los niños puedan identificar a través de la presentación de caras dibujadas como se sienten en distintas circunstancias por su asma. Consta de 4 preguntas para los niños y se interroga separadamente a sus padres preguntando la frecuencia de presentación de síntomas asmáticos, durante el día, ejercicio y el sueño, en un periodo que corresponde a las últimas semanas. ^{(anexo 1) (12)}

La escala alcanza un puntaje máximo de 27 puntos. Se considera como buen control de la enfermedad asmática un punto de corte igual o mayor a 20 puntos.

En algunos estudios se han publicado los datos de sensibilidad y especificidad de la escala del ACT infantil con una sensibilidad de 0.70 y especificidad de 0.88, con un valor predictivo positivo de 69.6% y un valor predictivo negativo de 88.3% ⁽¹³⁾

Es una herramienta que aplicada en la práctica clínica diaria permite diferenciar a los niños que no alcanzan un control de la enfermedad asmática. Es capaz de diferenciar un grupo de asmáticos en los que se debe ajustar tempranamente la terapéutica en forma adecuada, de acuerdo a las nuevas pautas disponibles. ^(12,13)

Pacientes con asma que presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento con dosis altas de glucocorticoide y agonista b2 adrenérgico de acción larga se consideran con asma severa. Las guías GINA (Global Initiative for Asthma) en la edición del 2012 sitúan a Omalizumab dentro de la estrategia escalonada para el manejo del asma severo persistente en la etapa 5 junto a los glucocorticoides orales a la menor dosis posible ⁽²⁾.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG contra la IgE derivado de las células de ovario del hámster chino, cultivadas en una suspensión con un medio nutriente con gentamicina. El Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria alérgica y es el único fármaco anti IgE aceptado para el tratamiento del asma alérgico ⁽¹⁾.

El Omalizumab difiere de otros agentes antialérgicos debido a su potencial para inhibir la cascada inflamatoria previo a su inicio. Para la Unión Europea, el uso de Omalizumab como terapia adicional para el tratamiento del asma alérgico persistente, se aprobó en 2005 para pacientes mayores de 12 años de edad. El Omalizumab está aprobado en 63 países y se ha utilizado para tratar a más de 62,000 pacientes ⁽¹⁷⁾.

Posteriormente, en agosto del 2009, la Comisión Europea (European Comision, EC) aprobó el Omalizumab como una terapia adicional para el asmaalérgico grave y persistente en niños (de 6 a 11 años de edad). La aprobación pediátrica para el uso de Omalizumab estuvo basada en un estudio que marcó un precedente, presentado en el Congreso Anual de la Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society) en 2008 ⁽¹³⁾. Los resultados de este estudio sugirieron que el tratamiento con Omalizumab es seguro y efectivo en los pacientes en edades de de 6 a 11 años con una reducción significativa del 34% en los ataques de asma observados, después de 24 semanas de tratamiento y con una disminución general del 50% después de un año.

El Omalizumab se une a la parte de la molécula IgE (región CH3 de la cadena pesada) que se une al FcRI y al FcRII. De este modo, se previene la interacción de la IgE libre con sus receptores ubicados sobre los mastocitos y los basófilos. El Omalizumab no genera enlaces cruzados con la IgE, ya que su acción está dirigida hacia la región CH3 de la IgE, y por lo tanto, no es capaz de activar a los mastocitos (no es anafiláctica). La unión entre el Omalizumab y la IgE tiene mayor afinidad, comparada con la unión de la IgE con FcRII.

El tratamiento con Omalizumab también reduce el número de receptores FcRI sobre los basófilos en pacientes con asma alérgico. El Omalizumab facilita la disminución de la regulación de FcRI sobre los basófilos, a causa de la relación directa entre la IgE sérica libre y el número de FcRI expresado sobre los basófilos. En consecuencia se disminuye la cantidad de basófilos unidos a IgE y estos

efectos pueden lugar a la ruptura de la unión de la IgE con los basófilos existentes. Pueden ocurrir respuestas idénticas en los mastocitos de las vías aéreas ^(10,16).

Se utiliza como tratamiento complementario en pacientes que presentan asma persistente de moderada a severa, sensibilización alérgica a un alérgeno y cuyos síntomas se controlan de manera inadecuada con un corticoesteroide inhalado y con terapia broncodilatadora de larga duración ^(1, 6, 9).

Omalizumab se administra vía subcutánea únicamente, en la región deltoidea del brazo o en el muslo, alternativamente. Tras su administración, se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. La absorción es lenta y la concentración plasmática máxima se alcanza en una media de 7-8 días. Para el tratamiento con Omalizumab se requieren los valores séricos de IgE. La dosis se calcula en base a $0.016 \times \text{peso (kg)} \times \text{IgE sérica total}$ la cual se puede administrar en forma mensual o quincenal ⁽¹¹⁾. Se debe evaluar la respuesta al tratamiento aproximadamente 16 semanas y posteriormente iniciar la reducción hasta la suspensión del mismo ⁽¹⁾.

Omalizumab: Dosis personalizada para el asma

IgE basal (IU/mL)	Peso corporal (kg)							
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-150
>30-100	150	150	150	150	150	150	150	300
>100-200	150	150	300	300	300	300	300	450
>200-300	150	300	300	300	450	450	450	600
>300-400	300	300	450	450	450	600	600	
>400-500	300	450	450	600	600	750	750	
>500-600	300	450	600	600	750			
>600-700	450	450		750				
>700-800	450	600	750					
>800-900	450	600	750					
>900-1,000	600	750						
>1,000-1,100	600	750						
>1,100-1,200	600							
>1,200-1,300	750							

- Dosis ≤ 300 mg cada 4 semanas: se administra una vez cada 4 semanas.
- Dosis > 300 mg cada 4 semanas: se divide en dos dosis iguales, que se administran cada 2 semanas (p.o.j., si total 600 mg = 300 mg cada 2 semanas)

Figura 1. Shulman E. Desarrollo de un anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) para el tratamiento de problemas respiratorios alérgicos. Am J Respir Crit Med 2001;164:56-11.

Existen publicaciones recientes acerca del uso de Omalizumab en pacientes pediátricos en donde se ha observado que el Omalizumab reduce significativamente las exacerbaciones graves y la reducción de la necesidad de otros medicamentos para controlar el asma. ^(15, 16)

JUSTIFICACION

El tratamiento con Omalizumab lleva a una disminución de las exacerbaciones y una reducción de la necesidad de corticoesteroides orales e inhalados. Por lo tanto, se considera que Omalizumab es una terapia efectiva tanto en su mecanismo de acción como en su clínica, sin embargo como con todas las terapias de anticuerpos monoclonales, se asocia a un costo médico adicional.

Hasta ahora no hay experiencia nacional reportada con Omalizumab en este grupo de pacientes pediátricos ^(9, 10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra población derechohabiente existen pacientes con asma moderada a severa asociada con rinitis alérgica que no presentan mejoría de los síntomas o presentan recaídas frecuentes a pesar del tratamiento establecido y que por lo tanto necesitan una opción diferente de tratamiento como lo es la terapia anti IgE con Omalizumab, de lo anterior surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la eficacia del Omalizumab en el tratamiento de pacientes pediátricos con asma descontrolada y rinitis alérgica concomitante?

HIPÓTESIS

Existen estudios en donde los resultados del uso del Omalizumab lleva a una reducción en las exacerbaciones y reducción de la necesidad de corticoides inhalados y orales. Así mismo estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la terapia con Omalizumab reduce la inflamación de las vías respiratorias.

El uso de Omalizumab en pacientes pediátricos con asma moderada a severa mejorará la sintomatología de los pacientes y aumentará la puntuación del test de control de asma infantil (ACT) por lo que disminuirá el uso de altas dosis de esteroides inhalados o uso de medicamentos de rescate.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si el tratamiento con Omalizumab permite un control adecuado del asma en niños tomando como referencia el ACT.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar la disminución en el número de exacerbaciones de asma en pacientes tratados con Omalizumab.
2. Disminución de dosis de esteroides inhalados usados previamente al inicio de terapia anti IgE.
3. Comparar los cambios en los síntomas de asma a través del cuestionario que se realiza al inicio, a la mitad y al término del tratamiento.

DIAGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDAD	2012			2013												2014										
	AGO	SEP	OCT	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	
BUSQUEDA DE INFORMACION																										
REALIZACION DEL PROCOCOLO																										
CAPTURA DE PACIENTES																										
SEGUIMIENTO																										
ANALISIS DE RESULTADOS																										

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio *observacional* ya que evalúa a través de la prueba de control de asma infantil si al iniciar tratamiento con Omalizumab en pacientes con asma moderada a severa hay buena respuesta clínica en base a la disminución de los síntomas así como del tratamiento establecido previamente a la terapia anti IgE.

Considerando que la investigación tiene el objetivo de determinar la posibilidad de que ocurra un evento a partir de una causa, corresponde a un estudio *prospectivo*.

Por el número de grupos se considera un estudio *descriptivo* ya que solo se incluye un grupo de estudio, en este caso pacientes pediátricos manejados por la consulta externa del servicio de Inmunología y Alergología del Hospital ISSSTEP con diagnóstico de asma moderada a severa con rinitis alérgica concomitante.

El tratamiento se inició a pacientes que cumplieron los criterios establecidos y se administrará hasta un periodo de 18 meses de acuerdo al esquema individualizado de dosis para cada paciente, finalizando la administración del fármaco después de el tiempo establecido. Se llevara control de los pacientes realizando interrogatorio y respondiendo el Test de control de asma infantil en la visita a la consulta externa de Alergología .

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población objetivo o universo se compone de pacientes en edad pediátrica vistos en la consulta externa de Alergología del Hospital ISSSTEP los cuales cumplieron los criterios de inclusión.

CRITERIOS DURANTE LA MUESTRA

Para definir la población se especifican los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes en edad pediátrica.
2. Derechohabientes del ISSSTEP.
3. Sexo indistinto.
4. Diagnóstico de asma de al menos un año, actualmente descontrolada.
5. Historia de dos o más exacerbaciones de asma que requirieron administración de esteroides via oral y/o inhalados de rescate, visita al servicio de urgencias o que requirieran hospitalización para tratamiento de la crisis.
6. Que se encontraran en tratamiento con esteroides inhalados en dosis moderada a alta durante las últimas 12 semanas previas al inicio de terapia anti IgE.
7. Concentración total de IgE mayor a 30 UI/ml.
8. Diagnóstico concomitante de rinitis alérgica

Criterios de exclusión:

1. Uso de inmunosupresores, gammaglobulina, o cualquier otro tipo de anticuerpos monoclonales 6 meses previos al inicio de terapia anti IgE.
2. Historia de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, metabólica, neurológica, hematológica, gastrointestinal, oncológica o autoinmune así como inmunodeficiencia o enfermedad cerebrovascular.
3. Que el paciente en estudio no viva con sus padres o tutor legal que pueda encargarse de proveer toda la historia de síntomas diurnos y nocturnos.

4. Pacientes con antecedente de hipersensibilidad a los anticuerpos monoclonales o gammaglobulinas.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que pierdan derechohabencia.
2. Embarazo.
3. Alteración en estudios de laboratorio (PFH, QS y EGO)
4. Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer.
5. Pacientes que presenten reacción de anafilaxis.
6. Pacientes que no acuden a cita de seguimiento.

VARIABLES:

Las variables de este estudio desde el punto de vista metodológico serán:

- Independiente: el uso del Omalizumab
- Dependientes: Mejoría en la sintomatología de los pacientes.

Desde el punto de vista de medición las variables que se incluirán serán:

- Cualitativas: edad, sexo, niveles de IgE.
- Cuantitativas: puntaje del test de control de asma infantil.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección se realizó de manera directa a través de la consulta externa de alergología con la captura de pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

Se estableció una fecha límite de tiempo para captura de pacientes después de 6 meses iniciado el protocolo de tal forma que se encuentren en tiempo de completar al menos 12 dosis de terapia anti IgE.

Se solicitaron niveles séricos de IgE para el cálculo de dosis que se aplicaría y se aplicó el cuestionario de control de asma infantil previo al inicio del tratamiento a todos los pacientes incluidos, posteriormente se aplicó nuevamente a los 6 y 12 meses de tratamiento.

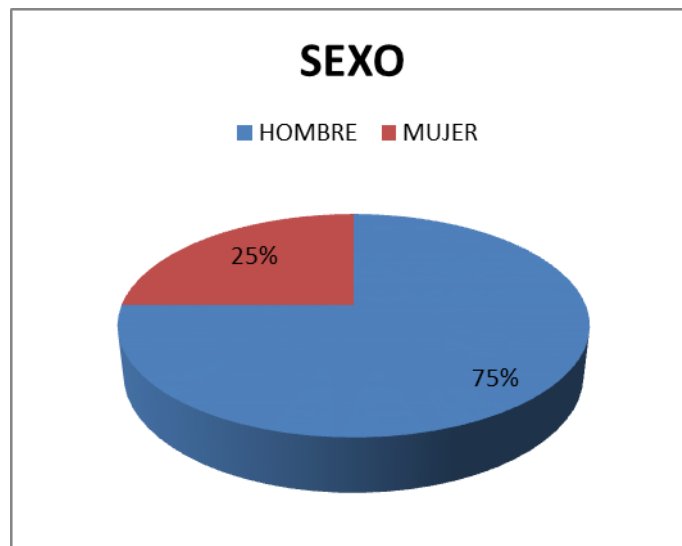
ANÁLISIS E INTERPRETACION DE LOS DATOS:

La eficacia será evaluada a través de:

1. Cambios desde la línea basal en el score total del ACT.
2. Modificación al tratamiento establecido previo al uso de terapia anti IgE.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes de los cuales 15 fueron hombres (75%) y 5 mujeres (25%), la relación fue de 3:1.



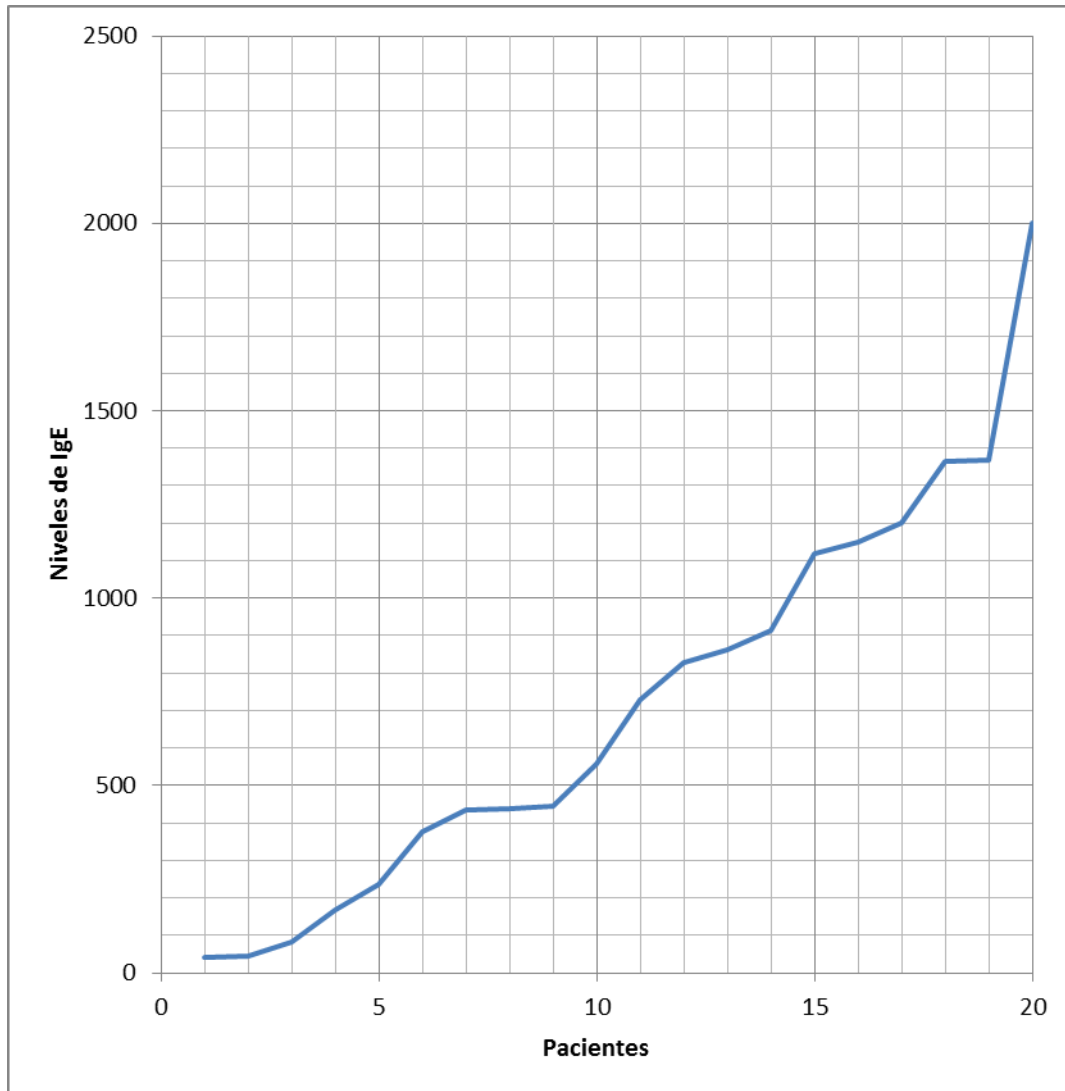
Gráfica 1. Distribución de los pacientes por sexo

La edad mínima fue de 5 años y máxima de 16 años, el promedio de 10.88 años con una desviación estándar de 3.26

Al inicio del estudio el 100% de los pacientes se encontraban en tratamiento con inmunoterapia específica y esteroides inhalados a dosis media o alta más b2 agonistas de larga acción (17 con salmeterol/fluticasona y 3 con budesonida/formoterol), 85% (17 pacientes) en tratamiento con antileucotrienos (Montelukast) y 15% (3 pacientes) con dosis baja de esteroides orales (Prednisona).

En las últimas 4 semanas previas al inicio de terapia anti IgE, 11 pacientes habían ameritado tratamiento de rescate con Salbutamol/Bromuro de Ipratropio.

Se determinaron niveles séricos de IgE para el cálculo de dosis a aplicar de Omalizumab, éstos se encontraron con un valor mínimo de 42 UI/ml y máximo de 2000 UI/ml con una media de 718.15 UI/ml.



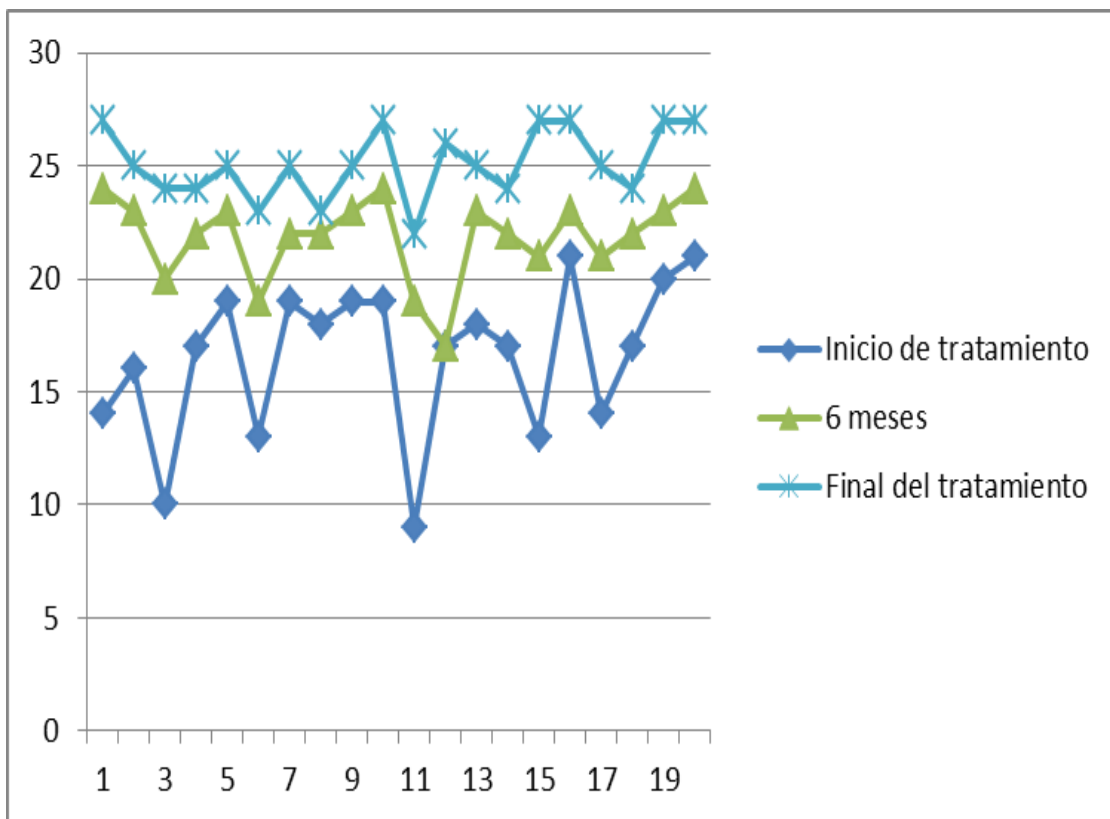
Gráfica 2. Distribución de los valores de niveles de IgE para el cálculo de dosis de Omalizumab

Se citaron a consulta de seguimiento cada mes a todos los pacientes para aplicación de dosis de Omalizumab así como para valoración de sintomatología.

Se aplicó en 3 ocasiones el cuestionario de ACT durante la visita a la consulta: previo al inicio de tratamiento, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento.

Para el análisis de los datos obtenidos del ACT se emplearon los programas Microsoft Office Excel 2010 y SigmaPlot 11 (SPSS Inc., Chicago, Il. USA). Se obtuvieron los puntajes de todas las pruebas y se determinó la media, la significación de la diferencia entre medias se obtuvo con la prueba t de Student y éstas se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Los resultados fueron los siguientes:



Gráfica 3. Variación del puntaje del ACT en los distintos meses de tratamiento

- Inicio: valor mínimo de 9 puntos, máximo de 21 puntos, promedio de 16.55 puntos.
- A los 6 meses: puntaje mínimo 17 y máximo de 24, con promedio de 21.85 puntos.
- A los 12 meses: puntaje mínimo de 22, máximo de 27 con un promedio de 25.1 puntos.

Para obtener la significancia, se compararon 3 grupos de donde se obtuvieron los siguientes resultados:

1. La media del puntaje de los resultados obtenidos del ACT al inicio del estudio (16.5) comparada con la media del puntaje obtenida a los 6 meses (21.8) fue estadísticamente significativo con una $p < 0.001$ y una $t = 6.26$
2. La media del puntaje de los resultados obtenidos del ACT al inicio del estudio (16.5) comparada con la media del puntaje obtenida al final (25.1) fue estadísticamente significativo con una $p < 0.001$ y una $t = 10.464$
3. La media del puntaje de los resultados obtenidos del ACT a los 6 meses del estudio (21.8) comparada con la media del puntaje obtenida al final (25.1) fue estadísticamente significativo con una $p < 0.001$ y una $t = 5.982$

Para la modificación de tratamiento ésta se hizo de acuerdo a las recomendaciones del GINA. De los 20 pacientes en tratamiento previo con CSI+LABA en 9 pacientes (45%) se inició reducción al primer mes de seguimiento y en 11 (55%) al segundo mes, esto ya que al momento de la valoración no se habían utilizado medicamentos de rescate en las 4 semanas previas a la siguiente valoración.

Al momento de encontrarse en una dosis baja de CSI, se suspendió el tratamiento combinado con CSI+LABA sólo 11 pacientes continuaron con esteroides inhalados, 9 con triamcinolona y 2 con mometasona. Posteriormente los pacientes continuaron con monoterapia a base de Omalizumab, 9 pacientes (45%) al 3º mes, 8 pacientes (40%) al 4º mes y 3 pacientes (15%) al 6º mes.

Todos los pacientes continúan en monoterapia con Omalizumab hasta un periodo total de 24 meses.

Durante el seguimiento el único evento adverso que se presentó fue dolor y eritema en el área de aplicación en solo 5 pacientes que representa el 25%.

CONCLUSIONES

El anticuerpo IgE juega un rol vital en la iniciación de la reacción alérgica en respuesta a la exposición a un alérgeno. Este entendimiento de la patogénesis de la enfermedad da lugar al desarrollo del Omalizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG contra la IgE.

Aunque se cuenta con guías establecidas para el tratamiento del asma en donde las recomendaciones son muy específicas, el tratamiento no se encuentra disponible para muchos de los pacientes ya sea por el costo, el apego o la disponibilidad del mismo en las unidades donde reciben servicio médico.

El Omalizumab es un agente relativamente nuevo y más caro que otras medicaciones estándar para tratar el asma, afortunadamente en nuestra Institución se cuenta con el mismo por lo que es una opción inigualable de tratamiento. Como se mencionó al inicio del trabajo, aunque existen algunos estudios importantes que comprueban su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos, no se cuenta actualmente con experiencia nacional respecto a su uso.

En este estudio se pudo determinar que el uso de Omalizumab aumenta la puntuación del ACT, incluso desde los 6 meses de tratamiento se observa mejoría la cual continúa aumentando hasta el final y que es un medicamento seguro con bajo riesgo de reacciones adversas que ofrece una solución innovadora para el control del asma ya que también demuestra que se pueden descontinuar el uso de esteroides, menor incidencia y menor frecuencia de las exacerbaciones y por tanto disminución de medicación de rescate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas Juegas C, Gimeno Díaz de Atauri A. *El omalizumab mejora el control del asma alérgica moderada y grave*. Evid Pediatr. 2011;7:46.
2. *Global initiative for asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention(2012)*. National Institute of Health National Heart, lung, and blood institute.
3. Martínez Montaña M, Briones Rojas r, Cortés Riveroll J. *Metodología de la Investigación para el área de la Salud*. BUAP, Dirección de Fomento Editorial. 2010: 225-238.
4. Juniper E, Guyatt G, Feeny D, Ferrie P, Griffith L, Townsend M. *Measuring quality of life in children with asthma*. Qual Life Res 1996; 5:35-46.
5. Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. *Asma Infantil, guías para su diagnóstico y tratamiento*. 2006
6. *Guía Española para el Manejo del Asma*. Gema, 2009
7. Viviana Lezana J, Arancibia Carlos. *Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica*. Universidad de Valparaiso. 2009, 45-48.
8. Canada. Ministry of Health Services. British Columbia Medical Association. *Guidelines and Protocols Advisory Committee. Asthma - Diagnosis and management*. Victoria, 2010. Acceso el 20 de mayo de 2011. Disponible gratuitamente en: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/asthma.pdf>.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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. 2005; 60: 309-16. Busse W, Corren J, Lanier BQ,

10. McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Gupta N. *Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(2): 184-90.
11. Girón cálix, Huerta López; *Uso de anticuerpo Monoclonal Anti-IgE en Pacientes con asma*. Alergia Asma e inmunologia, Vol 16 num1 enero-abril 2007,pp15-24
12. Muiño Adriana, Torello Patricia, Brea Sylvia; *Test de control de asma en pediatría: ACT infantil.Utilidad clínica en la práctica diaria*. Arch Pediatría Uruguay 2010; 81 (2): 78-86
13. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burguess S, et al. *Development Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119 (4): 817-25.
14. Nathan R, Sorkness C, Kosinski M, Schatz M, Li j, Marcus P, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65
15. Bob Lanier, MD, Tracy Bridges, MD, Marek Kulus, MD, Angel Fowler Taylor, RPh, Indrias Berhane, PhD and Carlos Fernandez Vidaurre, MD. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1210-6.
16. William W. Busse, M.D., Wayne J. Morgan, M.D., C.M., et al. *Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children*. N Engl J Med 2011;364:1005-15.
17. Novartis receives approval in EU for Xolair to treat children age 6 to 11 years suffering from severe persistent allergic asthma (Media release)-
Novartis.com

ANEXO I. TEST DE CONTROL DE ASMA INFANTIL

1. ¿Cómo está tu asma hoy?

Muy mal (0) Mal (1) Bien (2) Muy bien (3)

2. ¿Tu asma te causa problemas cuando corres, haces ejercicio o practicas deportes?

Es un gran problema, no puedo hacer lo que quiero (0)

Es un problema y no me gusta (1)

Es un pequeño problema, pero está bien (2)

No es un problema (3)

3. ¿Tienes tos debido a tu asma?

Si, todo el tiempo (0)

Si, la mayor parte del tiempo (1)

Si, a veces (2)

No, nunca (3)

4. ¿Te despiertas durante la noche debido a tu asma?

Si, todo el tiempo (0)

Si, la mayor parte del tiempo (1)

Si, a veces (2)

No, nunca (3)

5. Durante las últimas 4 semanas ¿cuántos días tuvo su hijo/a algún síntoma de asma durante el día?

Nunca (5) 1-3 días (4) 4-10 días (3) 11-18 días (2) 19-24 días (1)

Todos los días (0)

6. Durante las 4 últimas semanas ¿cuántos días tuvo su hijo/s chiflido durante el día debido al asma?

Nunca (5) 1-3 días (4) 4-10 días (3) 11-18 días (2) 19-24 días (1)

Todos los días (0)

7. Durante las últimas semanas ¿cuántos días se despertó su hijo/a durante la noche debido al asma?

Nunca (5) 1-3 días (4) 4-10 días (3) 11-18 días (2) 19-24 días (1)

Todos los días (0)