

**Eficacia de Omalizumab en pacientes con asma bronquial moderada a severa. Servicio de  
Neumología. Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Período 2010 – 2011**

Raúl Burgos\*

Manuel Álvarez\*

\*Estudiante de Medicina. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

## Resumen

Los pacientes con asma moderada-severa persistente que se encuentran inadecuadamente controlados a pesar de la mejor terapia disponible (MTD) son una población especial de riesgo y su manejo es difícil. El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto de omalizumab en el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. 15 pacientes fueron asignados a recibir omalizumab más MTD; otros 15 recibieron MTE sola. Los pacientes fueron seguidos por 22 semanas. Se encontró que el promedio de exacerbaciones, visitas a la emergencia e ingresos hospitalarios fue menor en el grupo Omalizumab ( $p<0.05$ ). Asimismo, el uso de salbutamol de rescate y el ausentismo laboral fue menor en este grupo. En cuanto a la calidad de vida, medida con el cuestionario AQLQ, los pacientes que recibieron Omalizumab tuvieron una mejoría superior (con respecto al basal) que los pacientes en el grupo control (+0.83 vs +0.53;  $p<0.05$ ). **Palabras Clave:** Asma persistente, omalizumab, eficacia, calidad de vida.

## Summary

Patients with moderate-severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (BAT) are a challenging population at higher risk and their management is difficult. The objective of this study was to assess the efficacy of omalizumab on control of the disease and patient's quality of life. 15 patients were assigned to receive omalizumab plus BTA; 15 patients received BTA alone. Patients were followed for 22 weeks. At the end of the following phase, the exacerbations rate, emergency room visits rates and hospital admissions rates were lower in the omalizumab group ( $p<0.05$ ). Also, the use of salbutamol as rescue therapy and work days missed due to disease were both lower in this group. Patient's quality of life, measured with the AQLQ, had a greater improvement in patients who received omalizumab compared to those patients who didn't receive the drug (+0.83 vs +0.53;  $p<0.05$ ). **Key words:** Persistent asthma, omalizumab, efficacy, quality of life.

## Introducción

Alrededor del 5% de los pacientes con el diagnóstico de Asma posee la variedad severa de esta, la cual en la mayoría de los casos no logra ser bien controlada con el uso de corticoides inhalados y agonistas B<sub>2</sub> de acción prolongada<sup>1-3</sup>. La guía de la iniciativa global para el asma (Global Initiative for Asthma GINA)<sup>2</sup> recomienda un enfoque que busque los mejores resultados posibles en lo referente a síntomas, uso de drogas de rescate y función pulmonar. Estos pacientes poseen un mayor riesgo de presentar exacerbaciones severas e incluso la muerte y tienen pocas opciones terapéuticas disponibles<sup>4-5</sup>. El uso de corticoides sistémicos ha demostrado eficacia en algunos pacientes, pero sus efectos adversos son significativos.<sup>1</sup>

La fisiopatología del asma es considerada de naturaleza alérgica en casi la totalidad de los casos, el mecanismo central de la inflamación alérgica es la liberación de mediadores proinflamatorios secundaria a la unión del alérgeno a la IgE en la superficie de células efectoras. Por lo tanto, una terapia dirigida a la IgE representa un enfoque novedoso para el tratamiento del asma alérgico. Omalizumab, un anticuerpo monoclonal antiIgE es el primer agente anti IgE que ha sido evaluado clínicamente en enfermedades mediadas por esta inmunoglobulina<sup>1,6</sup> y los resultados de estas investigaciones han sido prometedoras<sup>6-10</sup>.

El presente corresponde a un estudio llevado a cabo en el Servicio de Neumología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo cuyo objetivo principal fue evaluar el impacto en el control de la enfermedad y en la calidad de vida de los paciente que recibieron omalizumab como agente coadyuvante en el tratamiento del asma severa quienes estaban recibiendo la mejor terapia disponible posible.

## **Materiales y Métodos**

### **Población estudiada**

Se consideraron elegibles para participar en el estudio todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Asma alérgica persistente en sus grados moderado a severo, de acuerdo a los criterios de la guía GINA, cuya enfermedad estuviera pobremente controlada. El control pobre se definió como: 1) Al menos una visita a la emergencia u hospitalización durante el último año debido a la patología de base. 2) Necesidad de corticoides orales durante el último año. 3) Pacientes que consintieron su participación en el estudio.<sup>2</sup>

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 2) Paciente con tabaquismo activo. 3) Pacientes con antecedentes o cuadro actual de patología pulmonar distinta del asma. 4) Paciente con enfermedades sistémicas. 5) Pacientes que manifestaron su incapacidad de acudir de manera periódica a los controles previstos. 6) Pacientes que no consintieron su participación en el estudio.

### **Diseño del estudio**

Se trató de un estudio unicéntrico, prospectivo, comparativo de etiqueta abierta, de grupos paralelos. Los pacientes elegibles fueron asignados a recibir un régimen de omalizumab más la mejor terapia disponible o la mejor terapia disponible sola, durante un período de 22 semanas. La mejor terapia disponible fue definida de acuerdo a la guía GINA<sup>2</sup> la cual propone un manejo progresivo de los medicamentos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.

Se administró omalizumab durante las visitas de consulta externa y su dosis fue calculada de acuerdo al peso de los pacientes y niveles de IgE sérica. Los pacientes acudieron a controles regulares cada cuatro semanas, momento en el cual se procedió a administrar las dosis subsecuentes del medicamento vía subcutánea. Durante el seguimiento los pacientes estuvieron autorizados a utilizar salbutamol inhalado como terapia de rescate en caso de aparición de los síntomas, cuyo uso debió ser reportado por el paciente con fecha y número de dosis.

### **Medición de la eficacia**

Durante el seguimiento de los pacientes se registraron el número de visitas a la sala de emergencias, el número de hospitalización por cada paciente, el número de exacerbaciones presentadas. También se indagó sobre el número de días de ausentismo laboral secundarios a empeoramiento de condición del paciente y la necesidad del uso del salbutamol (número de días y dosis empleadas). Estos datos fueron registrados en la hoja de recolección asignada a cada paciente y posteriormente tabulados en sus respectivas tablas.

### **Medición del Impacto en la calidad de vida de los pacientes**

En la primera consulta de cada paciente se realizó el cuestionario “Juniper Adult Asthma Quality of Life Questionnaire” (AAQLQ) registrándose las respuestas brindadas y el puntaje obtenido. Dicho cuestionario fue nuevamente realizado en la consulta final del seguimiento. Esta herramienta evalúa cuatro esferas de la calidad de vida del paciente (actividades, emociones, síntomas, exposición ambiental) y el puntaje global obtenido de los cuatro ítems. La validación de este cuestionario ha sido realizada por estudios previos<sup>13-15</sup>.

### **Análisis Estadístico**

El análisis de los datos se realizó utilizando el software EpiInfo 6, los datos se presentan como medias, medianas y porcentajes. La comparación de porcentajes y proporciones se realizó con la prueba de chi cuadrado. La comparación de medias se realizó con la prueba T de student. Los valores de p de significancia constan entre paréntesis y se consideraron estadísticamente significativos cuando fueron menores de 0.05

## **Resultados**

### **Población estudiada**

El estudio incluyó un total de 30 pacientes, distribuidos equitativamente entre los grupos experimental (mejor terapia disponible + omalizumab) y control (mejor terapia disponible sola). El grupo de omalizumab estuvo conformado por 9 hombres y 6 mujeres, mientras que en el grupo control se contó con 8 pacientes masculinos y 7 de sexo femenino. La edad promedio no fue significativamente diferente entre los grupos experimental ( $47.2 \pm 7.1$ ) y control ( $46.1 \pm 7.9$ ).

### **Tratamiento recibido**

No se registraron diferencias en cuanto al régimen farmacológico basal recibido por ambos grupos. Todos los pacientes en los dos brazos contaban con: 1) Corticoides inhalados + agonistas beta 2 de acción prolongada. 2) Corticoides orales. 3) Salbutamol. Además, 6 pacientes del grupo Omalizumab y 5 del grupo control estaban recibiendo Montelukast.

### **Visitas a la Emergencia**

En el grupo de omalizumab, 10 pacientes tuvieron que acudir al menos una vez a la Emergencia por empeoramiento de su cuadro en comparación a los 12 que tuvieron esta misma necesidad en el grupo control (OR 0.4,  $p=0.4$ ). El promedio de número de visitas a la emergencia fue significativamente menor en los pacientes que recibieron omalizumab (0.67 vs 0.93;  $p<0.05$ ).

### **Ingresos Hospitalarios**

Durante las 22 semanas de seguimiento, el 40% de los pacientes del grupo omalizumab requirió al menos un ingreso hospitalario para estabilización de su cuadro versus el 66.6% de los pacientes en el grupo control (OR 0.3;  $p=0.14$ ). En cuanto al promedio de hospitalizaciones requeridas, éste valor fue significativamente menor en los pacientes del grupo omalizumab que en el grupo control (0.4 vs 0.8;  $p<0.05$ ).

### **Exacerbaciones**

El 73.3% de los pacientes del grupo omalizumab presentó al menos una exacerbación clínicamente significativa durante el período de seguimiento en comparación al 86.6% de los integrantes del grupo control (OR 0.4;  $p=0.36$ ). El promedio de exacerbaciones fue menor en el grupo omalizumab que en el control (1.4 vs 2.0;  $p<0.05$ ).

### **Uso de Salbutamol**

El 100% de los pacientes de ambos grupos requirió salbutamol al menos una vez al día durante las 22 semanas de seguimiento. Sin embargo, el número de puffs requeridos por día fue significativamente menor en los pacientes tratados con omalizumab. El promedio de puffs/día en el grupo omalizumab fue 1.67 en comparación a los 2.47 requeridos por los pacientes del grupo control ( $p<0.05$ ).



### **Ausentismo laboral**

En el grupo omalizumab, 11 pacientes tuvieron al menos un día de ausentismo laboral durante el período de seguimiento en comparación a los 13 que presentaron esta misma necesidad en el grupo control. El promedio de días de ausentismo laboral fue inferior en el grupo omalizumab (8 vs 12;  $p<0.05$ ).

### **Cuestionario de Calidad de Vida**

Las diferencias en promedio de puntajes de ambos grupos no fueron significativas en el cuestionario realizado al inicio del estudio en ninguno de los 4 aspectos contemplados por dicha herramienta ni en el resultado global. Al finalizar el período de seguimiento se registraron diferencias considerables en cada uno de los ámbitos contemplados en el cuestionario.

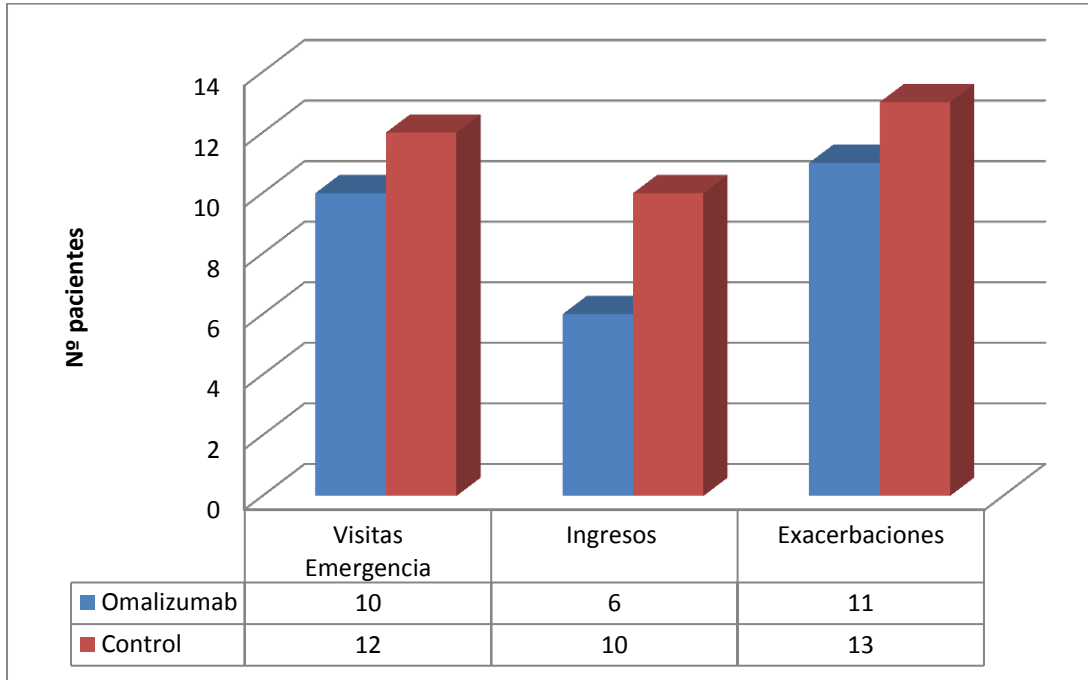
El puntaje promedio en lo referente a “Actividades” al finalizar el estudio, fue de 5.25 el grupo omalizumab versus 4.8 en el grupo control. La diferencia con respecto a la medición basal fue de +0.85 en el grupo omalizumab versus +0.5 en el grupo control. Estas diferencias también favorecieron al grupo omalizumab en las demás esferas: síntomas (+0.9 vs +0.4;  $p<0.05$ ), emocional (+0.75 vs +0.6;  $p<0.05$ ) y ambiental (+0.8 vs +0.6;  $p<0.05$ ). En cuanto al puntaje global, la diferencia fue de +0.83 para omalizumab y +0.53 en el grupo control ( $p<0.05$ ).

## Tablas y Figuras

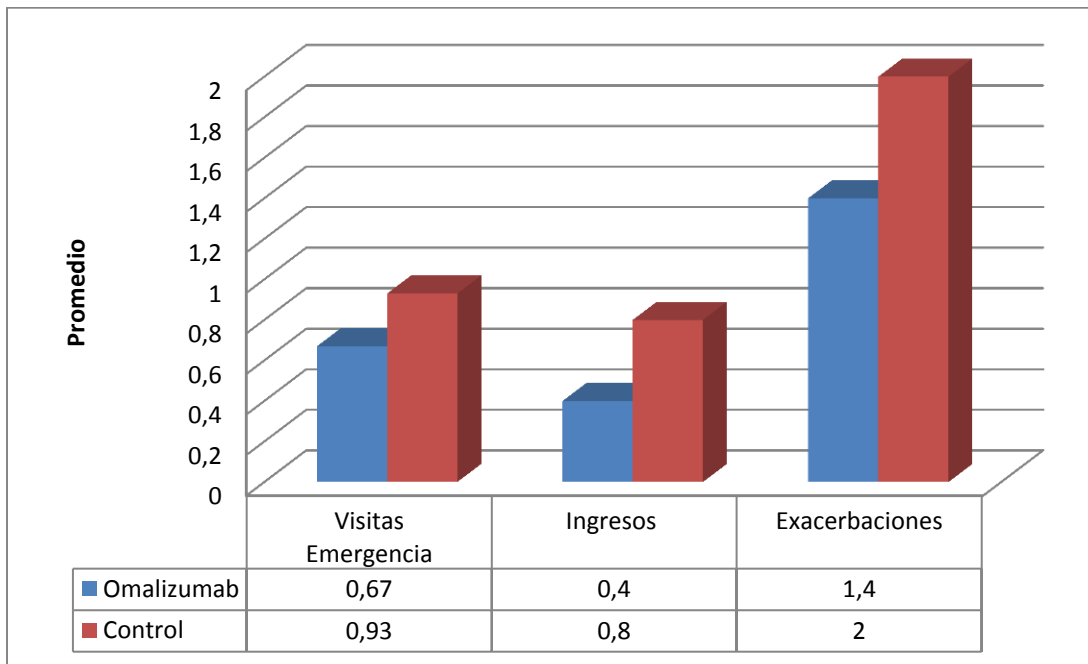
**Tabla 1.** Características basales de los pacientes: edad, sexo, terapia disponible recibida y puntajes en el cuestionario de calidad de vida.

	Omalizumab (n=15)	Control (n=15)
<b>Edad (años)</b>		
• Promedio (DS)	47.2 (7.1)	46.1 (7.9)
• Rango	38-59	35-60
<b>Sexo, n (%)</b>		
• Masculino	9 (60)	8 (53.3)
• Femenino	6 (40)	7 (46.7)
<b>Terapia disponible recibida, n (%)</b>		
• Corticoides inhalados + agonistas beta 2 de acción prolongada	15 (100)	15 (100)
• Montelukast	6 (40)	5 (33.3)
• Corticoides orales	15 (100)	15 (100)
• Salbutamol (sintomático)	15 (100)	15 (100)
<b>Puntajes basales Cuestionario AAQLQ</b>		
• Actividades	4.4	4.3
• Síntomas	4.5	4.3
• Emocional	4.1	3.9
• Ambiental	3.8	3.9
• Global	4.2	4.1

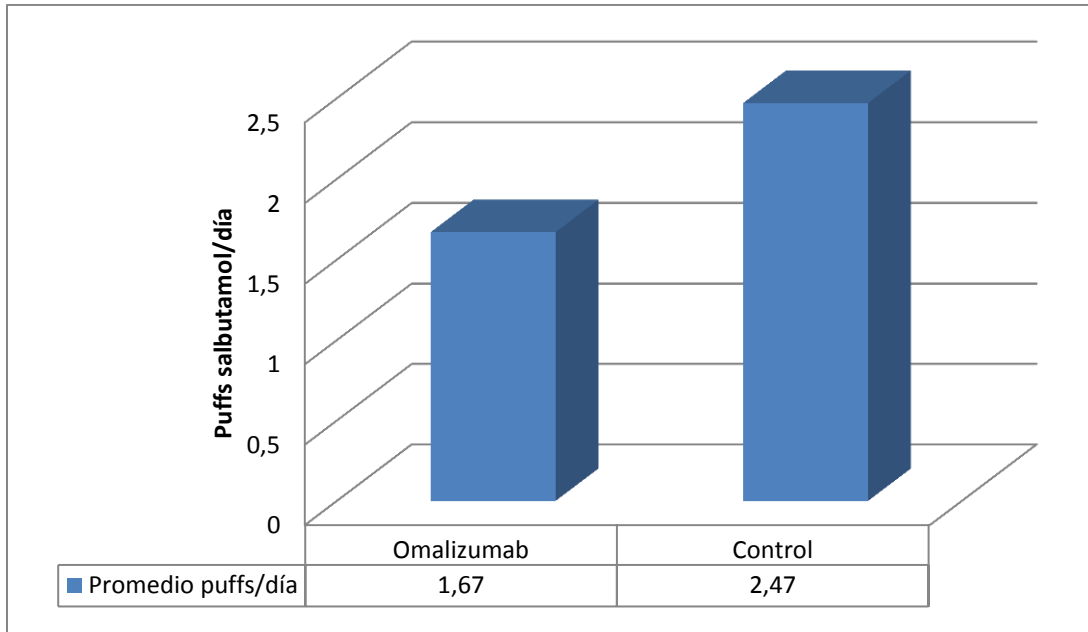
**Figura 1.** Eficacia clínica de Omalizumab. Pacientes que tuvieron visitas a la emergencia, ingresos hospitalarios y exacerbaciones.



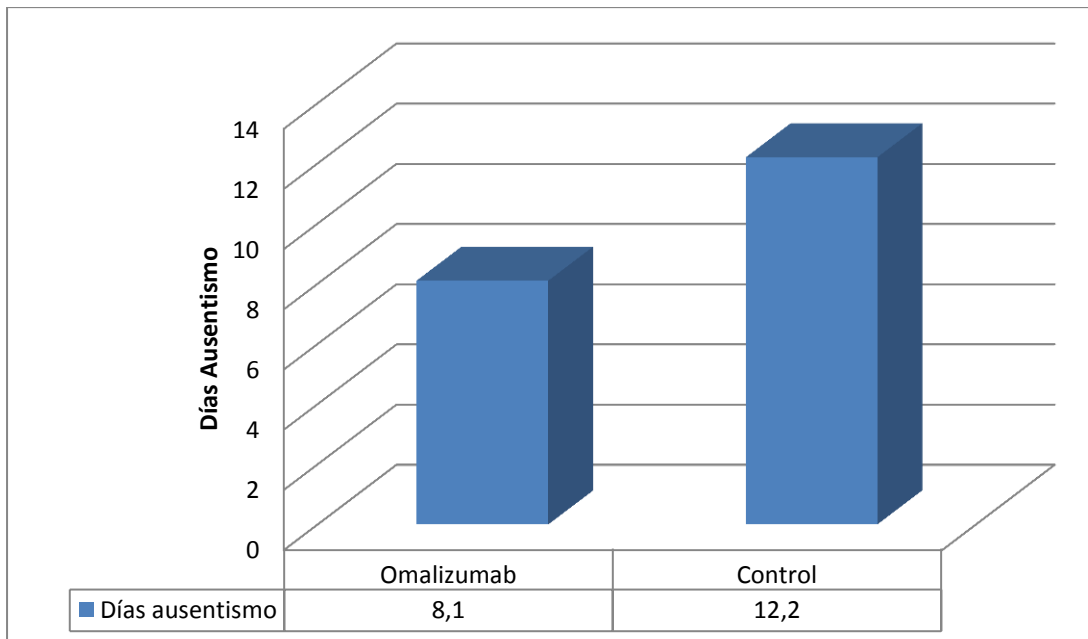
**Figura 2.** Eficacia clínica de Omalizumab. Promedio de visitas de emergencia, ingresos y exacerbaciones.



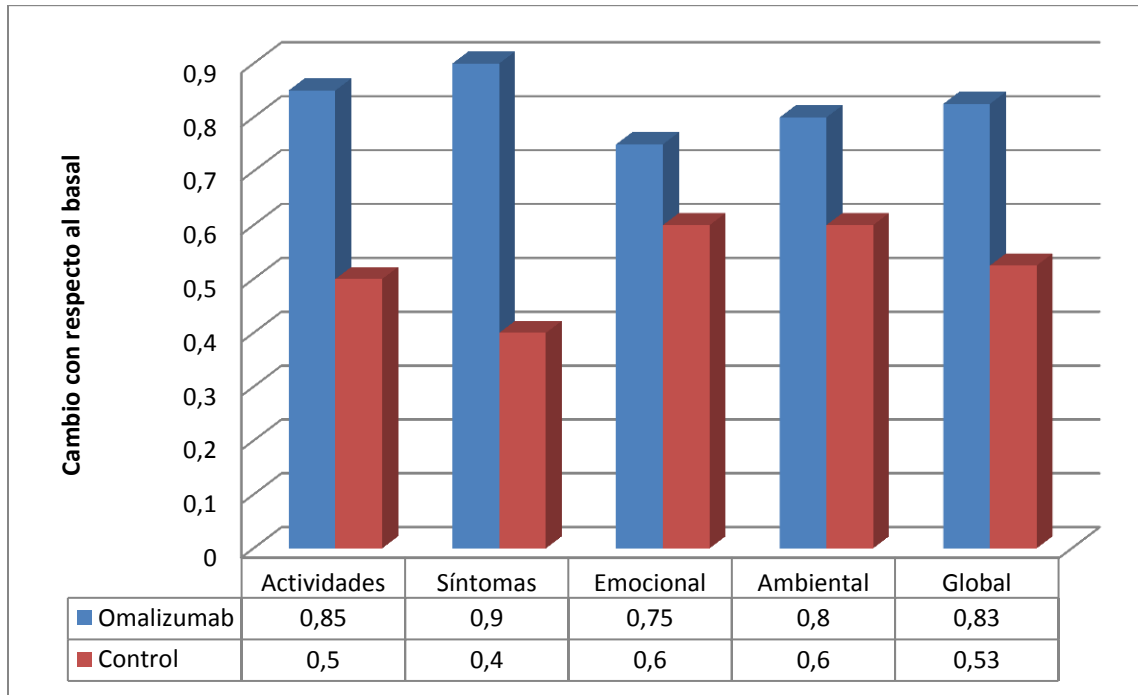
**Figura 3.** Necesidad de Salbutamol. Promedio de puffs/día requerido por los pacientes de ambos grupos.



**Figura 4.** Ausentismo laboral. Promedio de días de ausentismo laboral registrados en el período de seguimiento.



**Figura 5.** Cambios con respecto a la medición basal en el Cuestionario AAQLQ (Adult Asthma Quality of Life Questionnaire)



## Discusión

Actualmente, los expertos reconocen que alcanzar el control en pacientes con asma severa persistente podría no ser posible. Estos pacientes presentan síntomas altamente variables, pero continuos a pesar del uso de altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta dos de acción prolongada y presentan un mayor riesgo de exacerbaciones, necesidad de hospitalización e incluso muerte que otros pacientes con asma. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con antagonistas de los leucotrienos o teofilina además de su régimen farmacológico primario. Si su asma aún permanece inadecuadamente controlada, sus opciones de tratamiento son limitadas. El hecho de que medicamentos tales como corticoides orales, ciclosporinas, metotrexato y sales de oro se usen en esta población refleja que incluso modestas mejorías en los síntomas sean consideradas clínicamente significativas a pesar del elevado riesgo de sus efectos adversos. Como terapia complementaria al tratamiento farmacológico del asma, omalizumab mejoró significativamente el control de la enfermedad en términos de reducir la tasa de exacerbación de los síntomas con una marcada disminución en las visitas a la emergencia, necesidad de hospitalización, ausentismo laboral y necesidad de agonistas beta dos de acción rápida de rescate. Esta demostración tan relevante de eficacia clínica en una población de tan difícil manejo es un hallazgo importante y viene respaldado por los datos ya aportados por otros estudios<sup>1, 6-11</sup>.

Hoy en día las repercusiones de una enfermedad se valoran más allá del grado de afectación de la capacidad física para tomar en cuenta las repercusiones que ésta tiene sobre las actividades sociales y la salud mental del paciente. Considerando lo anterior, se ha demostrado que aquellas personas que no tienen buena salud, como son los asmáticos, tienen una menor calidad de vida. El concepto de calidad de vida ha cobrado mayor relevancia en los últimos años, con objeto de que las personas que padecen algún

grado de discapacidad o de alguna enfermedad crónica mejoren por medio de técnicas específicas su calidad de vida y sobrelleven mejor su enfermedad. En 1948, la Organización Mundial de la Salud definió a la salud como el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad. Por tanto, la salud de una persona se debe evaluar más allá de su capacidad física, tomando en cuenta su contexto social y su salud mental. Análisis previos del cuestionario AQLQ han determinado que una mejoría de al menos 0.5 puntos en el puntaje global es clínicamente significativo desde la perspectiva del paciente<sup>19-20</sup>. En el presente estudio, dicha mejoría alcanzó los 0.83 puntos, lo cual pone de manifiesto que omalizumab además del beneficio en el manejo y control de la enfermedad, tuvo un impacto muy significativo en la calidad de vida de los pacientes, valorado por un cuestionario especialmente diseñado para tal fin. Estos resultados vienen a respaldar a los ya publicados por otros autores<sup>17-20</sup>.

La principal limitación de este estudio fue su escaso número de pacientes, motivo por el cual no fue posible demostrar de manera categórica las variables relacionadas con el número de pacientes que tuvieron visitas a la emergencia, ingresos hospitalarios y exacerbaciones, ya que el uso de las pruebas estadísticas como chi cuadrado no lograron valores de p inferiores a 0.05. Debemos recordar que este hecho bajo ningún punto de vista descarta los hallazgos de eficacia obtenidos, aunque tampoco los confirma. Sin embargo, debemos destacar que sí se lograron valores de p estadísticamente significativos cuando se compararon los promedios de ingresos, visitas a la emergencia, exacerbaciones, dosis diaria de salbutamol, días de ausentismo laboral y mejoría en el cuestionario de calidad de vida. La razón obedece a la distinta naturaleza de las pruebas estadísticas empleadas para analizar estas variables (prueba T).

Omalizumab es un fármaco que debería ser considerado como terapia coadyuvante para pacientes con asma persistente que permanecen sintomáticos a pesar de estar recibiendo la mejor terapia disponible posible, puesto que ofrece mejorías clínicas notables y se asocia a una mejor calidad de vida de los pacientes.



### Bibliografia

1. Humbert M, Beasley R, Ayres, 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 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
2. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341–2351.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (updated 2010; accessed 26 February 2011). En: <http://www.ginasthma.com>.
4. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1804–1809.
5. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22: 470–477.
6. Quentin B, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 154-159.
7. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della Cioppa G *et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 184–190.
8. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H *et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18: 254–261. *Erratum in: Eur Respir J* 2001;18: 739–74

9. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF *et al.* Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 632–638.
10. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233–240.
11. Ayres J, Higgins B, Chilvers E, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 29: 701-708.
12. National Institutes for Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication no. 97-4051, 1997.*
13. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;127:832-838.
14. Rowe BH, Oxman AD. Performance of an asthma quality of life questionnaire in an outpatient setting. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 675-681.
15. Méndez M, Salas J, Vargas M et al. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Revista Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 2003; 16: 234-242.
16. Lanier R, Busse W, Corren J, et al. Long-term improvement in asthma control and exacerbation frequency is achieved with omalizumab in patients with moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:A858.
17. Buhl R, Hanf G, Soler M et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1088-1094.
18. Buhl R. Romalizumab improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respiratory Medicine*, 97: 123-129.

19. Finn A, Gross G, van Bavel J et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Immunol* 2003; 111: 278-84.
20. Juniper Ef, Guyatt GH, William A, et al. Determining a minimal important change in a disease specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:81-7