



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**NUEVAS ESTRATEGIAS BIOLÓGICAS EN  
EL TRATAMIENTO DEL ASMA SEVERA.**

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE  
OMALIZUMAB**

Autores: Marta Esteras Maza, Ignacio Vicente Medina Barnuevo

Tutor: María Elena Lobato Matilla

Convocatoria: Febrero 2018

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	4
3. OBJETIVOS .....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	7
5.1. <i>Tratamiento actual del asma severa</i> .....	7
5.2. <i>Estudio de utilización del omalizumab</i> .....	14
6. CONCLUSIÓN .....	16
7. BIBLIOGRAFÍA .....	17

## **1.RESUMEN**

### ***Introducción***

El asma severa es una enfermedad respiratoria con fisiopatología compleja caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias. Se sabe que es una enfermedad multifactorial favorecida por factores genéticos y/o ambientales y con un gran componente inmunogénico. El omalizumab es un fármaco que actúa interfiriendo en la respuesta inmune por parte del organismo, evitando el desarrollo de los síntomas.

### ***Material y métodos***

Se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos con el fin de determinar cuál es el tratamiento actual en pacientes que padecen asma.

También se realizó un estudio retrospectivo en pacientes utilizando las bases de datos del hospital para determinar la eficacia del tratamiento con omalizumab.

### ***Resultados y discusión***

La revisión bibliográfica muestra un tratamiento de tipo escalonado, en el que se irán subiendo escalones mientras que no se produzca el control de los síntomas. En aquellos pacientes que no se ha conseguido su control adecuado se está empezando a utilizar la terapia biológica; omalizumab, reslizumab y mepolizumab.

En el estudio de eficacia de omalizumab se incluyeron 31 pacientes, con una media de 3'81 exacerbaciones por año y paciente, y de estos 31 un 29% fueron hospitalizados antes de recibir tratamiento con omalizumab. Después de su administración las exacerbaciones disminuyeron a 0'68 por paciente y año y solo un 3'2% requirió hospitalización.

### ***Conclusión***

Para el tratamiento del asma severa no controlada, es recomendable recurrir al escalón terapéutico que incluye la administración de terapia biológica cuando fracasa el resto de tratamientos.

Los resultados obtenidos del estudio demostraron la eficacia del tratamiento con omalizumab, produciéndose una disminución de las exacerbaciones e ingresos hospitalarios.

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El asma es una enfermedad respiratoria muy frecuente con fisiopatología compleja caracterizada por la inflamación crónica de las vías aéreas y que dan lugar a una obstrucción bronquial reversible<sup>1</sup>. Los síntomas asociados a esta patología son sibilancias, tos, disnea, sensación de opresión torácica, disminución del flujo respiratorio, estos síntomas pueden aparecer durante la noche o en las primeras horas de la mañana relacionados con la exposición a algunos factores externos como inhalación de alérgenos, actividad física o la presencia de infecciones víricas<sup>8</sup>. La inflamación crónica está mediada por diferentes elementos de la respuesta inmune innata, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos y mediadores de la respuesta inmunitaria específica, los linfocitos<sup>1</sup>, lo que da lugar a la formación de lesiones histopatológicas caracterizadas por una producción de moco, obstrucción de la vías aéreas, contracción del músculo liso, edema, descamación de las células epiteliales e infiltrado inflamatorio<sup>8</sup>. Aunque el asma se trate de una enfermedad reversible se producen ciertos mecanismos que dan lugar a cambios estructurales irreversibles como son la hiperplasia del músculo liso, la formación de nuevos vasos y la fibrosis subepitelial. A pesar de que no se conoce con certeza el origen del desarrollo del asma, se sabe que se trata de una enfermedad multifactorial que está favorecida por factores genéticos y/o ambientales. Ciertos estudios indican que la inflamación producida en el asma se debe a la proliferación y diferenciación de linfocitos T CD4+, que son capaces de secretar ciertas citoquinas activadoras de células proinflamatorias, y estas liberaran mediadores contribuyendo al daño producido por el asma.

La inmunoglobulina E, juega un papel fundamental en el desarrollo del asma severo y alérgico. Esta molécula es producida por los linfocitos B y, para que se produzca su activación, y con ello se inicie la producción de IgE, es necesaria la actuación de dos citoquinas mediadoras, IL-14 e IL-13, producidas por los linfocitos Th2. A su vez la activación está regulada por la molécula co-estimuladora CD-40, cuyos ligandos se expresan en los linfocitos B y linfocitos Th2. Una vez que los linfocitos B hayan sido activados se transformarán en células plasmáticas, productoras de IgE circulante, uniéndose este a los ligandos de alta afinidad de mastocitos y basófilos. Cuando estos tipos celulares son activados, se producirá la liberación de histamina y mediadores proinflamatorios como prostaglandinas y cisteín-leucotrienos. Todo ello conlleva al

desarrollo de una broncoconstricción, un aumento del exudado plasmático y por lo tanto la subsecuente inflamación de las vías respiratorias. Los niveles circulantes de IgE interaccionan con receptores de alta afinidad de células dendríticas y receptores de bajas afinidad de linfocitos B, monocitos, macrófagos y células dendríticas, contribuyendo al proceso de desarrollo del asma. Determinados alérgenos pueden interactuar con los receptores específicos de la inmunoglobulina, dando lugar a la activación celular, sin necesidad de llevarse a cabo el mecanismo de activación celular mediado por IgE. (Ver ilustración 1)

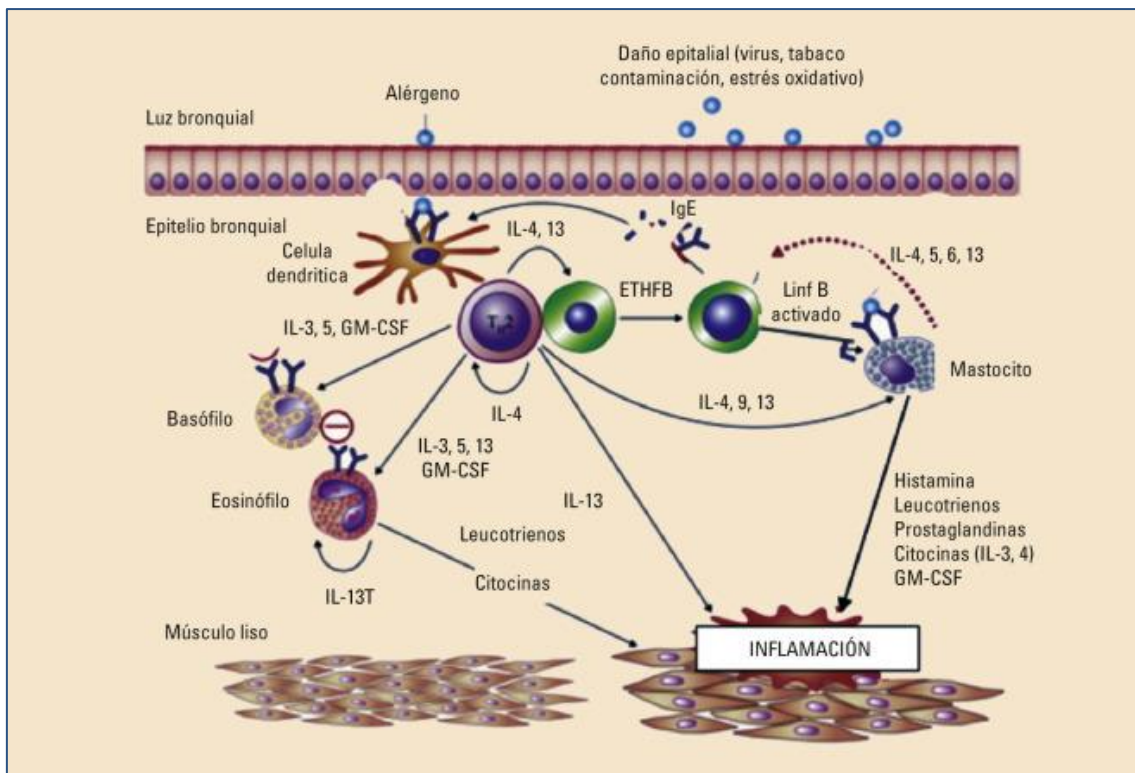


Ilustración 1. Mecanismo inmunológico productor del asma

El asma es una patología muy heterogénea, de manera que se puede dividir en distintos fenotipos que se clasifican según la gravedad de los síntomas que presentan y que son: asma leve intermitente, leve persistente, moderada y severa. En concreto el asma severa supone aproximadamente el 5% del total de todos los enfermos asmáticos<sup>3</sup>.

El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica del flujo aéreo. El tratamiento farmacológico es escalonado, siendo necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen los objetivos terapéuticos. En estos escalones de

tratamiento se irá variando los fármacos o la dosis utilizada, en función de las necesidades del paciente. Entre los fármacos más utilizados se encuentran: beta-agonistas de acción corta (SABA), beta-agonistas de acción larga (LABA), antileucotrienos y glucocorticoides orales o inhalados.

De manera que el paciente que no consiga respuesta frente al primer escalón se le asigna el tratamiento correspondiente al siguiente escalón.

Teniendo en cuenta todos los datos anteriormente expuestos, el asma severa actualmente se define como aquella en el cual los pacientes necesitan de la administración de dosis elevadas de glucocorticoides inhalados y/o orales, para el control de los síntomas o no son capaces de su control mediante la administración de dichos fármacos.

### **3. OBJETIVOS**

- Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento actual del asma severa.
- Realizar un estudio de utilización de omalizumab en pacientes que padecen asma severa.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar la revisión bibliográfica se consultaron diferentes fuentes de información como las bases de datos de Pubmed, Sciencedirect y google académico, así como las fichas técnicas de los fármacos en estudio procedentes de la Agencia Española del Medicamento y de la European Medicines Agency. Las palabras clave utilizadas para su búsqueda fueron: *omalizumab*, *asma severa*, *terapia biológica*, *asma*, *reslizumab*, *mepolizumab*.

Para realizar el estudio de utilización de omalizumab se llevó a cabo una búsqueda en el programa de prescripción electrónica del hospital, Farhos, así como en las correspondientes historias clínicas de los pacientes. Se recogieron los siguientes parámetros: edad y sexo del paciente, tratamientos previos recibidos, niveles de eosinófilos y de IgE sérica, número de exacerbaciones y hospitalizaciones sufridas, duración del tratamiento y dosis recibida.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Tratamiento actual del asma severa

La revisión bibliográfica realizada nos muestra un tratamiento de tipo escalonado, en el cual se encuentran un total de seis escalones. A cada paciente se le asignará un escalón diferente en función del control de sus síntomas<sup>15</sup>. Los fármacos utilizados para el tratamiento del asma se dividen en distintos tipos.

- **Fármacos de control o mantenimiento del asma**
  - **Glucocorticoides orales (GCO)**, prednisona, prednisolona, **o inhalados (GCI)**, beclometasona, fluticasona, budesonida; ejercen su función mediante la unión a los receptores que se encuentran en el citoplasma de las células diana. La unión a dichos receptores, que se encuentran junto a otras proteínas manteniéndose inactivas, tiene como consecuencia la separación de estas proteínas, y la translocación al núcleo del complejo formado entre el receptor y el glucocorticoide, donde se producirá la expresión de proteínas antiinflamatorias. Otro factor que contribuye al efecto antiinflamatorio que es de gran importancia es la represión de la transcripción de genes inflamatorios. Estos genes producen una vasoconstricción no adrenérgica causante de la reducción del flujo sanguíneo y del edema en la mucosa bronquial.
  - **Antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT)**, montelukast y zafirlukast; actúan uniéndose a los receptores de cisteinil leucotrienos, bloqueando la unión de estos a los mastocitos, evitando su acción y dando lugar a una acción antiinflamatoria y broncodilatadora. Será menos eficaz que la producida por los glucocorticoides.
  - **Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (LABA)**, formoterol o salmeterol; ejercen su función uniéndose al receptor beta 2 adrenérgico del músculo liso, esto tiene como consecuencia la liberación de AMPc que al inhibir la fosforilación de la miosina y disminuir el calcio intracelular produce una relajación del músculo, lo que lleva a una apertura de los bronquios. Además de este efecto se ha podido ver que

también reduce la permeabilidad vascular y da lugar a un aumento del aclaramiento mucociliar. Todo ello tiene como consecuencia un aumento de la FEV1. Su acción es la misma que los SABA con la salvedad de que estos son de carácter lipofílico, lo que tiene como consecuencia su almacenamiento en el tejido graso y puedan producir efectos más prolongados en el tiempo al irse liberándose lentamente. Los efectos positivos del uso combinado de estos fármacos han sido demostrados previamente en varios ensayos, tanto en pacientes con asma moderada como en pacientes con asma severa.

- **Anticolinérgico de larga duración (LAMA)**, bromuro de tiotropio; produce sus efectos broncodilatadores por su unión a los receptores muscarínicos M1 y M3 del músculo liso bronquial<sup>25</sup>.
  - **Metilxantinas**, teofilina; actúa produciendo una broncodilatación debido a varios factores: la inhibición no selectiva de fosfodiesterasas; el aumento de AMPc y GMPc; el bloqueo de receptores purinérgicos; efectos directos sobre el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e inhibición de la expresión de genes inflamatorios.
  - **Nuevas terapias biológicas**, omalizumab, reslizumab o mepolizumab; son anticuerpos monoclonales humanizados de origen murino, de los que más adelante se hablará con mayor detalle.
- **Fármacos de alivio**  
Se administran a demanda para reducir la broncoconstricción.
    - **Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)**, salbutamol o fenoterol; ejercen su función uniéndose al receptor beta 2 adrenérgico del músculo liso, del mismo modo que los LABA, su acción farmacológica será de menor duración debido al menor carácter lipofílico, de estas moléculas.



### ***Escalones terapéuticos para el tratamiento del asma***

Los escalones propuestos para el tratamiento del asma son los siguientes (ver *ilustración 2*):

- Primer escalón: Uso a demanda de beta-adrenérgicos de acción corta (SABA).
- Segundo escalón:
  - Tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas + uso de SABA a demanda.
  - Tratamiento de mantenimiento con antileucotrienos + uso de SABA a demanda.
- Tercer escalón:
  - Tratamiento de mantenimiento con beta-agonistas de larga duración (LABA) + GCI a dosis bajas o medias.
  - GCI a dosis bajas + antileucotrienos + SABA
  - GCI a dosis bajas + formoterol a demanda.
- Cuarto escalón:
  - Tratamiento de mantenimiento con GCI a dosis medias + LABA
  - Tratamiento de mantenimiento con antileucotrienos + SABA
  - GCI a dosis bajas + formoterol a demanda.
- Quinto escalón: Tratamiento de mantenimiento con GCI a dosis altas + LABA pudiéndose añadir antileucotrienos y/o teofilina y/o tiotropio, sino se consigue un control adecuado se considera el uso de tratamiento por fenotipo, con omalizumab si se trata de un caso de asma alérgica, mepolizumab o reslizumab en el caso de ser asma eosinofílica de inicio tardío, azitromicina si es un caso de asma neutrofílica o reducción ponderal si es un asma asociada a la obesidad. Todo ello junto con el uso de SABA o GCI a dosis bajas + formoterol a demanda.

- Sexto escalón:
  - Tratamiento de mantenimiento con GCI a dosis altas + LABA + glucocorticoides orales + antileucotrienos y/o teofilina y/o tiotropio + SABA
  - GCI a dosis bajas + formoterol a demanda.

Si persiste mal control se deberá considerar si realizar una termoplastia, el uso de triamcinolona intramuscular o de glucocorticoides por vía oral.

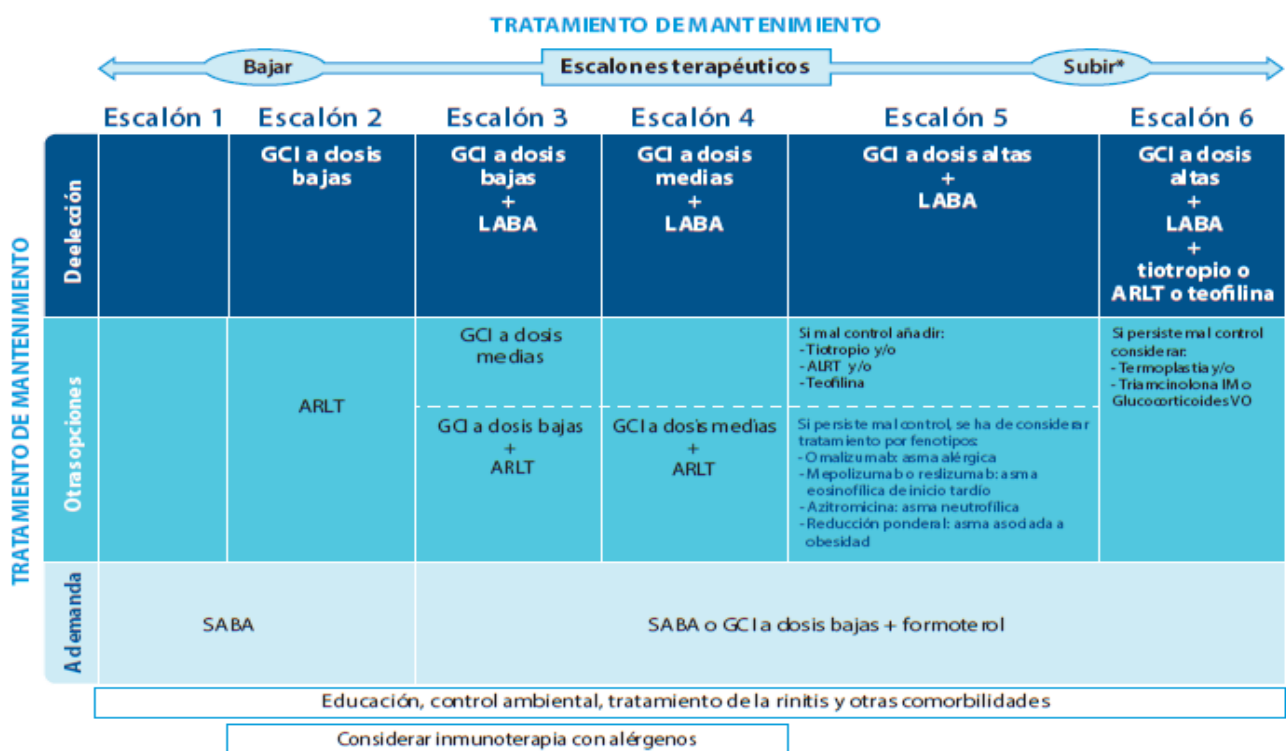


Ilustración 2. Escalones terapéuticos de tratamiento de mantenimiento en asma adulto

### ***Terapia biológica para el tratamiento del asma severa***

Una vez que no se ha obtenido respuesta a la administración de glucocorticoides a altas dosis con LABA, ni junto con los demás fármacos utilizados para el tratamiento del asma, se puede valorar el empleo de una terapia biológica.

En pacientes que padecen esta enfermedad, actualmente se está empezando a emplear terapias biológicas, como el omalizumab (Xolair®), reslizumab (Cinqaero®) y mepolizumab (Nucala®), en combinación con glucocorticoides, siempre que sean necesarios.

El **omalizumab**, es un anticuerpo monoclonal humanizado. Concretamente es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa que se une específicamente a la región Fc de la IgE, evitando que esta se una a la superficie de células y evadiendo la degranulación de mastocitos y basófilos. Por tanto omalizumab se une a la inmunoglobulina formando complejos antiIgE-IgE inertes incapaces de activar la cascada de citoquinas y por lo tanto la respuesta alérgica. Se produce una reducción de entre 89 y 99% de IgE libre circulante en suero después de la administración de omalizumab, los niveles permanecerán bajos gracias a la administración de la dosis adecuada.

El omalizumab se presenta en forma de polvos que deben reconstituirse con agua para ser administrado por vía subcutánea por profesionales sanitarios en la zona del brazo. Para su uso en el tratamiento del asma la pauta normal de una administración es de 2 a 4 semanas, dependiendo la dosis, de la concentración basal de IgE antes del tratamiento y del peso del paciente, por lo que es llevado a cabo un registro del peso del paciente durante el tratamiento. Este es catalogado como de largo plazo requiriendo un mínimo de 12 a 16 semanas de tratamiento para poder observar la efectividad, para determinarla se realiza una evaluación a las 16 semanas de tratamiento, basada en si hay una notable mejoría en el control del asma. Las pautas de dosificación en función de estos criterios se recogen en las siguientes tablas. (Ver tabla 1 y 2)

IgE basal UI/ml	Peso corporal (kg)									
	> 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	Administración cada 2 semanas			
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600						

Tabla 1. Dosis de omalizumab (mg/dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal UI/ml	Peso corporal (kg)									
	> 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									
> 100-200										
> 200-300										
> 300-400									450	
> 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			
> 900-1.000	225	300	375	450	525	600				
> 1.000-1.100	225	300	375	450	600					
> 1.100-1.200	300	300	450	525	600	No administrar No se dispone de datos para recomendar una dosis				
> 1.200-1.300	300	375	450	525						
1.300-1.500	300	375	525	600						

Tabla 2. Dosis de omalizumab (mg/dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

El **reslizumab** es otro anticuerpo monoclonal humanizado, en este caso IgG4, que se une específicamente y con una gran afinidad a la interleucina 5 (IL-5), interfiriendo en su capacidad de unión al receptor que se encuentra en la membrana celular, y con ello impidiendo que ejerza su función sobre el ciclo biológico de los linfocitos eosinofílicos; diferenciación, maduración, reclutamiento y activación; de esta manera se evita que contribuyan a la inflamación de las vías respiratorias, la consecuente dificultad para respirar por parte del paciente y la aparición de los síntomas alérgicos.

El reslizumab se presenta en forma líquida contenida en viales con una concentración de 10 mg/ml, debe administrarse por vía intravenosa cada 4 semanas, la dosis dependerá del peso del paciente y al igual que el omalizumab se trata de una terapia de larga duración. (Ver tabla 3)

Pauta posológica referida a viales* para pacientes con peso corporal entre 35 kg y 199 kg			
Peso corporal (kg)	Dosis total de reslizumab (mg)	Número de cada vial**	
		Viales con 10 ml de concentrado (100 mg de reslizumab)	Viales con 2,5 ml de concentrado (25 mg de reslizumab)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

\* Esta pauta posológica está basada en una dosis máxima de 3 mg/kg.  
 \*\* Se debe utilizar el volumen nominal de los viales (10 ml o 2,5 ml para cada vial).  
 \*\*\* No se han estudiado pacientes de más de 188 kg de peso.

Tabla 3. Dosificación de reslizumab referida en viales

El **mepolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado, en este caso IgG1 kappa, que se une a la IL-5 humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citoquina encargada del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab actúa inhibiendo la unión de IL-5, al complejo receptor de superficie eosinofílico, reduciendo la producción y supervivencia de los eosinófilos.

En este caso el mepolizumab se presenta en forma de polvos que deben ser reconstituídos inmediatamente, para su administración por inyección subcutánea; tanto en el brazo, abdomen o muslo. Dicha administración debe ser realizada por un

profesional sanitario. La posología en adultos es de 100 mg cada 4 semanas, en niños y menores de 18 años todavía no se ha establecido su seguridad y eficacia. Se trata también de un tratamiento a largo plazo, al igual que los anteriores se aconseja que una vez transcurrido el año de tratamiento se revalúe su continuación.

En cuanto a seguridad y efectos adversos los más comunes entre los tres fármacos son las reacciones de anafilaxia y reacciones locales relacionados con la vía de administración. A su vez el omalizumab, puede llevar consigo efectos adversos más graves como trombocitopenia, tromboembolismos arteriales, o lupus. El reslizumab como reacciones adversas más graves se encuentra la neoplasia maligna, mialgias y elevación de la creatin-fosfocinasa.

En cambio con la administración de mepolizumab, no se han hallado efectos secundarios especialmente graves (congestión nasal, dolor abdominal, eccema...) por lo tanto se trata de un fármaco con un mejor perfil de seguridad.

## **5.2. Estudio de utilización del omalizumab**

El estudio de utilización de las terapias biológicas en el tratamiento del asma severo no controlado, se llevó a cabo con el omalizumab por ser el primer fármaco aprobado y comercializado para esta indicación.

Para su administración, el hospital define una serie de criterios que el paciente debe cumplir, los cuales son los siguientes:

- Haber recibido altas dosis de glucocorticoides inhalados y agonistas beta-2 de larga duración.
- Tener niveles de IgE >76 UI/mL
- Haber sufrido al menos dos exacerbaciones asmáticas graves que hayan requerido ingreso hospitalario en el año anterior, o bien tres o más de las cuales al menos una haya requerido de ingreso hospitalario y al menos dos hayan requerido monitorización.

El tratamiento debería evaluarse a las 16 semanas de haber sido comenzado e interrumpirse si en ese momento el paciente no presenta una respuesta adecuada.

En el tiempo que duró el estudio se produjeron 18 suspensiones, 10 de ellos por una buena evolución clínica.

Los pacientes incluidos en el estudio desde inicios de julio 2014 hasta mayo 2017 fueron 31 finalmente, 13 hombres y 18 mujeres. La edad media de los pacientes es de 40,4 años (SD 20,3 años) y su peso medio 63,9 kg (SD 22,6 kg).

Respecto al cumplimiento de los criterios de inicio del tratamiento se analizaron si los pacientes cumplían dichos requisitos, se llegó a la conclusión de que todos ellos los cumplían, con la excepción de un paciente, que presentaba valores de IgE menores a 76 UI/mL. Globalmente la mediana del valor de IgE al inicio del tratamiento fue de 458 KU/L.

Respecto a las exacerbaciones sufridas y sus consecuentes ingresos hospitalarios y monitorizaciones, se obtuvo que 15 personas habían sufrido de varios ingresos hospitalarios y/o habían requerido monitorización de sus crisis el número de veces necesario para ser incluidas en el tratamiento con omalizumab. De los pacientes restantes<sup>16</sup>, no se pudieron obtener todos los datos necesarios sobre sus ingresos y exacerbaciones como para saber si entrarían dentro dichos criterios.

Haciendo referencia a las características clínicas de los pacientes se obtuvieron los datos que se citan a continuación. La dosis media del fármaco administrado fue de 450 mg/4 semanas, 15 pacientes comenzaron con posología cada 2 semanas, de los cuales a 5 (33'3%) se les espacío la toma a cada 4 semanas. Se obtuvo que la duración media del tratamiento era de una mediana de 1'9 años, siendo de 2'5 años la mediana de duración de los tratamientos activos.

De los 31 pacientes, 20 estaban en tratamiento con anticolinérgicos (64'5%), 26 con ARLT (83'9%) y 2 con teofilina (6'5%).

Para determinar si el funcionamiento del fármaco es el correcto se llevó a cabo una evaluación de la eficacia del tratamiento, teniendo en cuenta dos variables diferentes: la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas y la tasa de hospitalizaciones un año antes y un año después de iniciado el tratamiento.

Se observó que todos los pacientes presentaron al menos una exacerbación clínicamente significativa en el año anterior al inicio de omalizumab. Teniendo una media de 3'81

exacerbaciones por paciente y por año, reduciéndose hasta un 32'2% en el año posterior y llegando a una media de 0'68 exacerbaciones por paciente y año.

Respecto a las hospitalizaciones, 9 pacientes requirieron al menos una hospitalización en el año anterior al inicio del tratamiento (29%), mientras que sólo una persona requirió hospitalización en el año posterior (3'2%).

De todos los pacientes, 7 estaban en pauta de CSO de mantenimiento al inicio, de los que 4 (57'1%) suspendieron la administración de dicho tratamiento.

Antes de la administración de omalizumab todos eran tratados con varios fármacos siguiendo las pautas de tratamiento escalonado propias del asma, los cuales no eran capaces de controlar los síntomas, a todos ellos se les administraron altas dosis de glucocorticoides inhalados e incluso orales, sufrieron algún tipo de exacerbación en los últimos meses que requirió de su monitorización u hospitalización en varias ocasiones. Tras la administración del omalizumab el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias, disminuyó considerablemente llegando a no ser necesarias. La administración de tratamiento coadyuvantes anteriormente necesarios, incluidos los glucocorticoides, dejaron de ser necesarios.

## **6. CONCLUSIÓN**

Tras la revisión bibliográfica realizada, se concluye que, ante el fracaso del tratamiento del asma severa no controlada con los fármacos convencionales existe la alternativa terapéutica de las terapias biológicas, que incluye la administración de: omalizumab, reslizumab o mepolizumab; para conseguir un correcto control de la enfermedad.

Después de realizado el consiguiente estudio de utilización del omalizumab en los pacientes del hospital, se puede concluir que el tratamiento del asma severa no controlada, con la correspondiente terapia biológica, en este caso omalizumab, supone un gran beneficio para los pacientes que lo reciben, produciendo una disminución de las exacerbaciones y hospitalizaciones generadas a causa de la enfermedad, pudiendo disminuir o incluso eliminar el tratamiento con corticoides orales y/o inhalados, además de poseer un buen perfil de seguridad. Se observó también la disminución de síntomas,



de consultas a urgencias y el uso de medicamentos de rescate, dando lugar a una mejora de calidad de vida del paciente.

Por tanto las nuevas terapias biológicas son una buena alternativa para el tratamiento del asma severo no controlado con fármacos convencionales.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Justet A., Taillé C. Asma (a excepción del asma aguda). EMC-Tratado de medicina. [Internet]. 2017 [Enero 2018]; 21(1):1-9. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541016817985>
2. MacKenney J. Asma severa problemática en pediatría. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [Enero 2018]; 28 (1): 45-54. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300135>
3. Barría P., Holguin F., Wenzel S., Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. Revista Médica Clínica Los Condes. [Internet]. 2015 [Enero 2018]; 26 (3): 267-275. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000619>
4. Quirce S., Bobolea I., Domínguez-Ortega J., Barranco P. Future Biologic Therapies in Asthma. Archivos de Bronconeumología [Internet].2014 [Enero 2018]; 50, (8): 355-361. Disponible en :  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289614000751>
5. Tadrous M., Khuu W., Lebovic G., Stanbrook MB., Martins D., Michael Paterson J., Mamdani MM., Juurlink DN., Gomes T. Real-world health care utilization and effectiveness of omalizumab for the treatment of severe asthma. Annals of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]. 2018 [Enero 2018]; 120 (1): 59-65. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108112061730683X>
6. Zierau L., Schwarz Walsted E., Thomsen SF., Backer V. Response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: A real-life study. Respiratory Medicine [Internet]. 2017 [Enero 2018]; 131: 109-113. Disponible en :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611117302743>

7. Strunk RC., and Bloomberg GR.. Omalizumab for Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2006 [Enero 2018]; 354:2689-2695. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct055184#t=article>
8. Martínez Ramírez I., Aviles Salas A., Nava Reyes H., Ramos Godínez MP., Carvajal Sandoval G., Zamudio Cortes P., Parra Hernández E.. Alteración de la actividad inflamatoria regulada por T<sub>H</sub>1–T<sub>H</sub>2 en asma. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex [Internet]. 2006 [Enero 2018]; 19 (2). Disponible en : [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000200011&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000200011&script=sci_arttext&tlng=pt)
9. Valdivia G. Asma bronquial y enfermedades atópicas como problema emergente de Salud Pública: nuevas hipótesis etiológicas. La experiencia de sociedades desarrolladas. Rev. méd. Chile [Internet]. 2000 [Enero 2018]; 128 (3). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872000000300014&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872000000300014&script=sci_arttext)
10. Rodríguez Rodríguez M., Antolín Américo D., Sánchez González MJ.. Actualización en asma. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2017 [Enero 2018]; 12 (30): 1745-1756. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300719>
11. Aguillón JC, Contreras L. J., Dotte G. A., Cruzat C. A., Catalán M. D., Salazar A., et al. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Rev. méd. Chile [Internet]. 2003 [Enero 2018]; 131(12): 1445-1453. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872003001200013](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001200013)
12. Herrera G. AM. (Coordinadora), Abara E. S., Álvarez G. C., Astudillo M. C., Corrales V. R., Chalan C. E., et al. Consenso chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma severo en el niño. Rev. chil. enferm. Respir [Internet]. 2016 [Enero 2018]; 32 (2). Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482016000200005&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482016000200005&script=sci_arttext)
13. Castro M, Zangrilli J, Wechsler J. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts. Lncet Respier Med [Internet]. 2015 [Enero 2018]; 3:355.Ddisponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990>

14. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 [Enero 2018]; 154:153. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536936>
15. Gemasma.com [Internet]. Madrid: Gemasma; 2009 [07/05/2017; 26/12/2017]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/gema42/GEMA\\_4.2.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/gema42/GEMA_4.2.pdf)
16. Vademecum.es [Internet]. España: Vademecum. 2010 [Fecha de última actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
17. De Lucas Ramos P., Ferreiro A., Rodríguez González-Moro JM. Agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  y corticoides Beta-2 adrenergic agonists and corticosteroids. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2007 [Diciembre 2017]; 43 Supl 4:11-7. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/agonistas-adrenergicos-2-corticoides/articulo/13112311/>
18. Ramos González J. Corticoides inhalados en el tratamiento del asma: presente y futuro. *Medicina Respiratoria* [Internet]. 2014 [Diciembre 2017]; 7 (1): 23-36. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/volumen4/vol4-n1.pdf>
19. Stokes J., Casale TB.. Anti-IgE therapy [Internet]. 2017 [Noviembre 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anti-ige-therapy/>
20. Wenzel S.. Treatment of severe asthma in adolescents and adults. [Internet] 2017 [Noviembre 2017]. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults/>
21. Ficha de evaluación terapéutica. Servicio navarro de salud.2003 [Enero 2018]. Disponible en: <http://www.alergomurcia.com/tools/pdf/TIOTROPIO.pdf>