



Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON
OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA
COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN.**

Ana Villamañán Montero

**Médico Interno Residente de Pediatría del Hospital Universitario Miguel
Servet, Zaragoza.**

Tutores académicos:

- Pilar Samper Villagrasa**
- Juan Pablo García Íñiguez**

**MÁSTER DE CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y
AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO.**

Zaragoza, Septiembre 2016

CURSO ACADÉMICO 2015-2016

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR
PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El Asma es una de las patologías crónicas más frecuentes en el mundo, y representa una de las principales causas de hospitalización en niños, por lo que se han desarrollado diversos tratamientos en los últimos años, entre ellos, Omalizumab.

Este anticuerpo monoclonal dirigido contra la Ig E, reduce el número de exacerbaciones y la tasa de hospitalización, mejorando la calidad de vida de los pacientes al controlar mejor su enfermedad. Además, ha resultado efectivo en la Fibrosis Quística, al disminuir la frecuencia de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

OBJETIVOS

Analizar la efectividad de Omalizumab en pacientes con Asma y Fibrosis Quística en los que los tratamientos previos no han conseguido disminuir del número y/o intensidad de las exacerbaciones respiratorias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se han consultado las historias clínicas de los 19 pacientes que reciben tratamiento con Omalizumab, 17 de ellos Asmáticos, y 2 con diagnóstico de Fibrosis Quística, controlados en las Unidades de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística del Hospital Universitario Miguel Servet, y Alergología Pediátrica del Hospital Miguel Servet y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

RESULTADOS

Se ha observado una disminución en el número de visitas a urgencias y hospitalizaciones, pudiendo además mantener o descender el tratamiento de base, e incluso ser retirado totalmente en un paciente. Los pacientes con Fibrosis Quística no presentaron nuevos episodios de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica. Todos experimentaron un aumento de la Capacidad Vital Forzada.

CONCLUSIONES

Omalizumab ha sido efectivo en nuestra muestra como tratamiento de Asma y Fibrosis Quística, reduciendo el número de visitas a urgencias y hospitalizaciones, aumentando además la Capacidad Vital Forzada en todos los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Omalizumab, Asma, Niños, Fibrosis Quística

ABSTRACT

BACKGROUND

Asthma is one of the most frequent chronic disease in the world, representing one of the leading causes of hospitalization in children. For this reason, in last years it has been developed different treatment, for instance, Omalizumab.

This monoclonal antibody directed against Ig E, can reduce exacerbations and hospitalizations, improving patient's quality of life. In addition, this treatment has been effective in Cystic Fibrosis, because it decreases the frequency of ABPA.

AIM

To analyse the effectiveness of Omalizumab in patients with asthma and Cystic Fibrosis in whom previous treatment have failed in reducing the number and/or intensity of respiratory exacerbations.

METHODS

Retrospective trial in which medical history of 19 patients treated with Omalizumab were consulted, 17 of them were asthmatic and 2 of them had Cystic Fibrosis. They are being followed at Pediatric Pneumology and Cystic Fibrosis Unit at Miguel Servet Hospital, and Pediatric Allergology Unit at Miguel Servet Hospital and Lozano Blesa Hospital in Zaragoza.

RESULTS

A reduction in the number of emergency department visits and hospitalizations has been noticed. The patients could maintain the same treatment, decrease their dosage or even take it off in one of them. Cystic Fibrosis patients didn't have new ABPA's episodes. All of them showed an CVF increased.

CONCLUSIONS

Omalizumab has been effective in our patients as asthma and Cystic Fibrosis treatment. It has decreased emergency department visits and hospitalizations, and also it has increased CVF in all of them.

KEYWORDS: Omalizumab, Asthma, Children, Cystic Fibrosis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL ASMA INFANTIL	1
1.1.1. Epidemiología	1
1.1.2. Definición	1
1.1.3. Patogenia	2
1.1.4. Factores de riesgo	4
1.1.5. Diagnóstico	5
1.1.6. Tratamiento	13
1.1.7. Control del Asma	17
1.2. OMALIZUMAB (Xolair®)	17
1.2.1. Definición y mecanismo de acción	17
1.2.2. Posología	19
1.2.3. Duración del tratamiento	20
1.2.4. Indicaciones	21
2. JUSTIFICACIÓN	24
3. OBJETIVOS	25
3.1. OBJETIVO GENERAL	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. MATERIAL Y MÉTODOS	26
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	26
4.1.1. Selección de la muestra	26
4.1.2. Recogida de datos	26
4.1.3. Variables analizadas	27
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
5. RESULTADOS	31
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO INICIAL DE LA MUESTRA	31
5.1.1. Características generales de la muestra	31
5.1.2. Inicio de los síntomas respiratorios y del tratamiento con Omalizumab	31
5.1.3. Niveles de Ig E previos, dosis de Omalizumab e intervalo de administración	32
5.1.4. Presencia de otras patologías	33
5.1.5. Pruebas complementarias (Figura 14)	36
5.1.6. Clasificación de la gravedad del Asma según la Guía GEMA	37

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR
PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

5.1.7. Modificaciones en el tratamiento de base antes y después de iniciar Omalizumab	37
5.1.8. Percepción de respuesta al tratamiento con Omalizumab por parte de los pacientes y sus padres/tutores	39
5.2. ESTUDIO ANALÍTICO DE LA MUESTRA	41
5.2.1. Visitas a urgencias antes y después de iniciar el tratamiento	41
5.2.2. Ingresos en planta antes y después de iniciar Omalizumab	42
5.2.3. Ingresos en UCI antes y después de iniciar Omalizumab	43
5.2.4. Evolución de los valores espirométricos antes y después de iniciar Omalizumab	44
5.2.5. Cuestionario CAN realizado a los padres/tutores	46
5.2.1. Cuestionario CAN realizado a los pacientes	46
6. LIMITACIONES	48
7. DISCUSIÓN	48
8. CONCLUSIONES	59
9. FUTURAS INVESTIGACIONES	60
10. BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXO I. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ASMA EN LOS NIÑOS (CAN) VERSIÓN NIÑOS/ADOLESCENTES	68
ANEXO II. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ASMA EN LOS NIÑOS (CAN) VERSIÓN PADRES	70
ANEXO III. HOJA DE SEGUIMIENTO EN CONSULTAS	72
ANEXO IV. TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS	73

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL ASMA INFANTIL

1.1.1. Epidemiología

El Asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo (1,2), llegando a afectar a alrededor de 334 millones de personas de todas las edades (3). Se estima que afecta a más de 6 millones de niños, ejerciendo un importante impacto en su calidad de vida, pues es la principal causa de hospitalización en niños (2). Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años, posiblemente debido al desarrollo industrial (3,4), sumado a los constantes cambios en la práctica clínica y las pruebas diagnósticas disponibles (5).

En los niños, el diagnóstico de esta patología presenta una serie de desafíos que no están presentes en la edad adulta, y que están determinados, entre otros, por la inmadurez de las vías respiratorias y del sistema inmune, la falta de estudios que proporcionen una adecuada evidencia, la dificultad para establecer un diagnóstico preciso y la variedad de respuesta al tratamiento (1).

Según los datos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) del año 2007 (5), la prevalencia de síntomas de Asma en los últimos 12 meses en niños de 13-14 años fue de casi un 14%, siendo ligeramente menor en el grupo de 6-7 años (en torno a un 11%). En la zona Oeste de Europa, donde nos encontramos, dicha prevalencia disminuyó un 0,07% al año en el primer grupo etario, incrementándose un 0,02% en el segundo. Además, se encontró que, en nuestro país, alrededor del 10% de niños padecen Asma, de forma similar al resto de Europa (4).

Se han realizado estudios similares a nivel nacional, que demuestran mayor proporción en las regiones costeras, así como diferencias entre las distintas comunidades autónomas, debido a la mayor o menor presencia de población inmigrante, factores medioambientales y de tipo asistencial (4).

1.1.2. Definición

El Asma se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la cual intervienen diferentes células y mediadores de la inflamación, que cursa con hiperrespuesta bronquial, así como una obstrucción variable al flujo

aéreo, total o parcialmente reversible mediante fármacos o de forma espontánea (4). La variabilidad, definida por la fluctuación de los síntomas y la función pulmonar, es otras de las características típicas del Asma.

En niños lactantes y preescolares, es más aceptada la definición de Asma como un cuadro clínico que se caracteriza por sibilantes recurrentes y/o tos persistente, habiéndose excluido otras enfermedades menos frecuentes (6).

1.1.3. Patogenia

En el Asma se producen una serie de mecanismos patogénicos bien identificados. El más importante de todos es la **inflamación de toda la vía aérea**, que se encuentra presente aun cuando los síntomas sólo son ocasionales (4). En la mayoría de los pacientes, se produce un aumento de mastocitos, eosinófilos, linfocitos NK y Th2, que a su vez liberan diferentes mediadores que dan lugar a los síntomas de la enfermedad (1,4).

- Los linfocitos Th2, cuya producción está favorecida por las células dendríticas, liberan citoquinas específicas, tales como las interleuquinas 4, 5, 9 y 13, que favorecen el aumento de eosinófilos y desencadenan la producción de Inmunoglobulina E (Ig E) por parte de los linfocitos B.
- Existe un aumento de los mastocitos en el epitelio bronquial, produciéndose la infiltración de éstos en el músculo liso de su pared. Al activarse, bien sea, mediante alérgenos o estímulos osmóticos, como ocurre en el ejercicio, liberan una serie de mediadores tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2, que tienen un efecto broncoconstrictor.
- Los eosinófilos también se encuentran elevados en la vía aérea, y su número sí se relaciona con la gravedad del Asma. Producen enzimas que dañan las células epiteliales de la vía aérea, y generan otros mediadores que contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria.
- La elevación de los neutrófilos en algunos pacientes con Asma grave o durante las exacerbaciones, puede estar relacionada con el tratamiento corticoideo.

Además de la respuesta inflamatoria, tiene lugar una **remodelación en la vía aérea** (Figura 1), con una serie de cambios que finalmente desembocan en una pérdida de la distensibilidad normal de la vía aérea, lo que conlleva una limitación del flujo aéreo, y por último, pérdida de función pulmonar (1,4,7). Se produce un engrosamiento de la

membrana basal bronquial, así como depósito subepitelial de colágeno, hipertrofia e hiperplasia de su musculatura lisa. Existe además hiperemia por aumento de la vascularización del tejido subepitelial, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco. Todo esto puede estar producido como respuesta a la inflamación, o ser independiente de ésta, pero se ha visto que alguno de estos mecanismos está relacionado con la gravedad del Asma y puede conducir a una obstrucción bronquial que puede resultar irreversible.

La **hiperrespuesta bronquial** es otra de las modificaciones que tiene lugar en esta enfermedad y que produce una limitación variable al flujo aéreo (1,4). Existe un estrechamiento de la vía aérea debido a la contracción excesiva del músculo liso bronquial, en respuesta a diferentes estímulos, tales como los aeroalérgenos o los virus, que son inocuos para las personas sin Asma. Se encuentra relacionada con el proceso inflamatorio y de reparación de la vía respiratoria y se caracteriza por ser parcialmente reversible con el tratamiento, una de las principales características del Asma. El grado de hiperreactividad bronquial que presente el paciente, se relacionará con la gravedad de su enfermedad.

Todos los cambios que se producen en el Asma, finalmente dan lugar a la **obstrucción bronquial**. Los síntomas que desencadena pueden resolverse espontáneamente o en respuesta al tratamiento, aunque también pueden estar ausentes durante un periodo concreto de tiempo (4). Los episodios de estrechamiento de la vía aérea se inician con frecuencia debido a la combinación de edema, hipersecreción de moco, infiltración de células inflamatorias, contracción del músculo liso bronquial y descamación epitelial (1,4). Estos cambios son reversibles en su mayoría, sin embargo, con la progresión de la enfermedad, el estrechamiento de la vía aérea se hace constante.

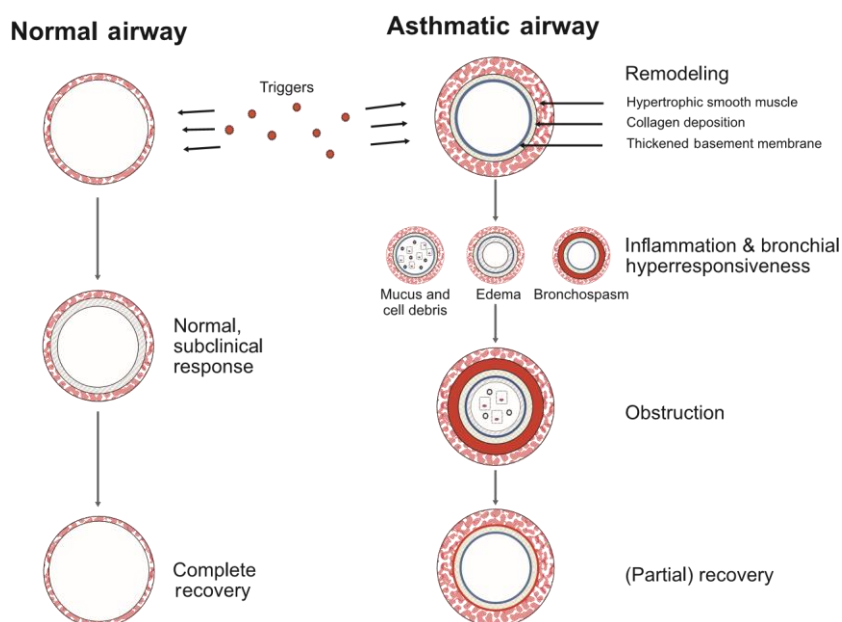


Figura 1. Cambios producidos en la vía aérea de los pacientes asmáticos. Papadopoulos et al. *ICON pediatric asthma*.

1.1.4. Factores de riesgo

En primer lugar, hay que diferenciar los factores de riesgo del desarrollo del Asma de los factores desencadenantes de sus síntomas.

Los *primeros*, son los que están relacionados con la aparición de la enfermedad y se han estudiado en profundidad a lo largo de los años. Se han identificado factores que dependen del huésped, tales como la atopia, la obesidad o la menarquia precoz; factores perinatales que intervienen (tabaquismo materno durante la gestación, prematuridad, displasia broncopulmonar) y factores ambientales como los aeroalérgenos o los virus y bacterias causantes de las infecciones respiratorias (4).

Los *segundos*, son aquellos cuya exposición da lugar al desarrollo de la clínica de Asma y pueden desencadenar una exacerbación, por lo que es fundamental evitarlos en pacientes sensibilizados. También se han identificado diversos factores, como fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, β -bloqueantes no selectivos), alimentos (huevo, leche, frutos secos) o factores ambientales (pólenes, ácaros del polvo, epitelios animales).

1.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de Asma se apoya en una serie de hallazgos clínicos de sospecha, pruebas de función pulmonar que demuestren una alteración compatible (generalmente una obstrucción variable al flujo espiratorio), estudio alérgico para determinar posibles sensibilizaciones que influyen en el desarrollo de la enfermedad y una serie de pruebas complementarias necesarias para descartar otras patologías cuando se considere necesario.

1.1.5.1. Clínica

Debe considerarse el diagnóstico de Asma ante la presencia de los siguientes síntomas y signos, ninguno específico de Asma: episodios recurrentes de sibilancias (el signo más característico), disnea, tos y opresión torácica (4,6). Estos episodios suelen ser variables, con un predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes, como hemos comentado previamente.

Según la guía GINA (Global Initiative for Asthma), en menores de 5 años, el Asma debe ser considerada en todos aquellos niños que presenten sibilancias recurrentes. Particularmente en menores de 3 años la tos y los sibilancias son muy frecuentes en niños no asmáticos, desencadenados por infecciones virales que suelen tener lugar unas 6-8 veces al año, lo que dificulta aún más el diagnóstico (8).

Otros hallazgos sugestivos de Asma, en este grupo de edad, son la dificultad respiratoria durante el ejercicio, la risa o el llanto, la disminución en la intensidad de la actividad física comparados con niños de su misma edad y la mejoría clínica tras un ensayo terapéutico de 2 o 3 meses con agonistas β_2 adrenérgicos de corta duración y corticoides inhalados a baja dosis, con empeoramiento al retirarlos (8).

Al igual que en los adultos, se han descrito tres fenotipos de Asma infantil a partir del estudio de Tucson (10), un estudio de cohortes que tuvo lugar entre 1980 y 1984, en el que se siguió a 1246 individuos durante sus 3 primeros años de vida y a sus familias, con el objetivo de encontrar posibles factores de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias de vías bajas y, posteriormente, de Asma. Por tanto, a los pacientes que presentan episodios de sibilancias en los primeros años de vida, se les intenta clasificar dentro de un determinado fenotipo, para poder establecer un pronóstico. Los fenotipos propuestos son los siguientes (4,9,10,11) (Figura 2):

- **Sibilantes precoces transitorios:** suponen más del 80% de los casos de sibilantes durante el primer año de vida. En estos pacientes el primer episodio suele presentarse antes del primer año y desaparecer hacia los 3 años. No existen antecedentes familiares ni personales de atopia, siendo la Ig E normal y/o las pruebas cutáneas negativas. La función pulmonar se encuentra disminuida al nacimiento, persistiendo valores medios disminuidos a los 16 años. Los estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo son negativos hacia los 11 años. Se ha visto que este grupo de pacientes existe una serie de factores de riesgo tales como el tabaquismo materno durante la gestación, menor edad materna, prematuridad, sexo masculino, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.
- **Sibilantes persistentes no atópicos:** este tipo de pacientes suele presentar sibilantes antes del primer año de vida, debido en muchos de los casos a una infección precoz por Virus Respiratorio Sincitial, y los sigue manteniendo más allá de los 6 años, aunque con tendencia a desaparecer en la adolescencia. En el estudio anteriormente citado (10), se encontró que era entre 3 y 5 veces más frecuente seguir teniendo sibilantes por encima de los 6 años, si existía el antecedente de infección por dicho virus, aunque este riesgo disminuía significativamente con la edad. Además, encontraron que en estos pacientes no se incrementaba el riesgo de atopia al compararlos con otros niños. Es igual de frecuente en ambos sexos y la función pulmonar de todos ellos, que es normal al nacimiento, se encuentra disminuida a los 6 y a los 11 años. Además, estos pacientes presentan buena respuesta al tratamiento broncodilatador y su hiperreactividad bronquial va disminuyendo con la edad. Al igual que en los anteriores, la Ig E es normal, las pruebas cutáneas negativas y no existen antecedentes familiares ni personales de atopia.
- **Sibilantes de inicio tardío (atópicos):** presentan el primer episodio, en su mayoría, antes del primer año de vida y, al contrario que los anteriores, persisten en la adolescencia. En este caso existe hiperreactividad bronquial, elevación de la Ig E y/o pruebas cutáneas positivas y, además, antecedentes familiares y rasgos atópicos. La función pulmonar es normal al nacimiento, descendiendo hacia los 6 años, para estabilizarse posteriormente y situarse por debajo de lo normal. Es ligeramente más frecuente en varones.

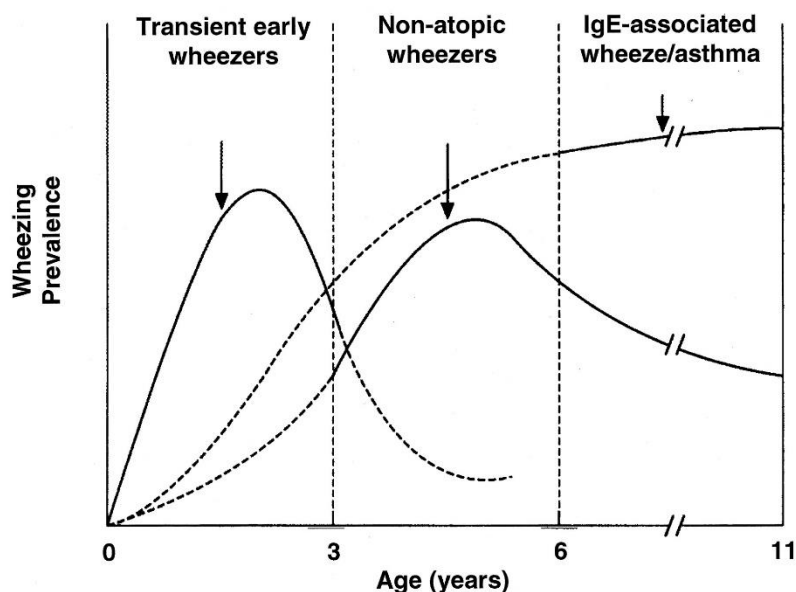


Figura 2. Fenotipos de Asma infantil. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children.

Dicho estudio, también estableció el Índice Predictivo de Asma (IPA), que sirve para predecir el riesgo futuro de Asma en estos niños.

1. *Criterios mayores:*

- Diagnóstico médico de Asma en alguno de los padres
- Diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad)

2. *Criterios menores:*

- Diagnóstico médico de rinitis alérgica (a los 2-3 años de edad)
- Sibilancias no asociadas a resfriados
- Eosinofilia en sangre periférica \geq al 4%

Los lactantes con 3 o más episodios de sibilancias al año durante los 3 primeros años de vida que cumplan al menos **un criterio mayor o dos menores**, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un Asma persistente atópica.

Los niños con una IPA positivo, tienen entre 4 y 10 veces más riesgo de tener Asma activo al llegar a los 6-13 años que los que presentan un índice negativo.

Es importante destacar que, a la edad de 6-13 años, el IPA tiene un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 68%.

Otra de las clasificaciones que se hacen del Asma infantil, está en relación con su gravedad, la cual depende de los síntomas (según el número de crisis que presentan los pacientes y su situación entre las mismas, teniendo en cuenta la tolerancia al ejercicio y la existencia de síntomas nocturnos), necesidad de tratamiento broncodilatador de rescate y su función pulmonar. En niños pequeños en los cuales esto último no se puede evaluar (salvo en el campo de la experimentación), se considera únicamente la sintomatología (4).

En la mayoría de los casos, los niños presentan síntomas y exacerbaciones de forma más concreta durante una época del año, manteniéndose asintomáticos el resto (4,12). Generalmente ocurre durante el invierno, cuando son más frecuentes las infecciones virales, o durante la primavera en pacientes sensibilizados a pólenes (4).

La clasificación del Asma debe hacerse antes de que el paciente haya iniciado el tratamiento. Una vez instaurado, y alcanzado el control de la enfermedad, la medicación que precise éste para estar asintomático indicará, mejor que la clínica, el grado de gravedad (4). La siguiente tabla (Tabla 1) muestra la clasificación de la gravedad del Asma en los niños (4):

	Episódica Ocasional	Episódica Frecuente	Persistente Moderada	Persistente Grave
Episodios	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 cada 10-12 semanas • Máximo 4-5 crisis/año 	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 cada 5-6 semanas • Máximo 6-8 crisis/año 	< 1 cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas Intercriisis	Asintomáticos	Asintomáticos	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio	-	-	≤ 3 días por semana	> 3 días por semana
FEV₁	> 80%	> 80%	70-80%	< 70%

Tabla 1. Clasificación del Asma en el niño según la gravedad. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del Asma. FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.

1.1.5.2. Pruebas de diagnóstico funcional

La evaluación de la función pulmonar en los pacientes asmáticos es doblemente importante, ya que sirve tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la evolución y respuesta al tratamiento instaurado.

Las principales pruebas de función pulmonar son la espirometría forzada con prueba broncodilatadora y el estudio de inflamación de la vía aérea mediante la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}).

1.1.5.2.1. Espirometría forzada

Es la principal prueba diagnóstica y la más utilizada para el diagnóstico de Asma debido a su sencillez, reproductibilidad, bajo coste y ausencia de invasividad. Hay que tener en cuenta que su sensibilidad aumenta si se realiza durante el periodo sintomático (1,4).

Habitualmente se realiza en niños a partir de los 5-6 años, que ya son capaces de realizar una maniobra esfuerzo-dependiente (4), aunque pueden conseguirse espirometrías correctas en menores de esa edad.

A través de ella se miden los volúmenes y flujos pulmonares que se generan mediante una maniobra de espiración máxima.

Con esta prueba obtendremos curvas de flujo/volumen y volumen/tiempo, de las cuales obtendremos los siguientes parámetros (6,13) (Figura 3):

- Capacidad Vital Forzada (FVC): es el volumen máximo que puede ser espirado de forma forzada en el menor tiempo posible después de una inspiración máxima forzada.
- Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (FEV_1): es el volumen espirado durante el primer segundo de la espiración. Tiene un valor más limitado en niños que en adultos ya que en la mayoría, incluso los que presentan formas moderadas o graves, se encuentra dentro de valores normales, por lo que una función pulmonar normal no descartará el diagnóstico.
- Cociente FEV_1/FVC : es el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo y, en los niños, se correlaciona mejor con la gravedad del Asma que el FEV_1 (4). Si existe obstrucción, es inferior al 75-80%.

- Pico Espiratorio de Flujo (PEF): es el flujo espiratorio máximo durante la maniobra de espiración forzada. Tiene un valor limitado porque es muy dependiente del esfuerzo respiratorio. Se emplea fundamentalmente para la monitorización de la enfermedad (1), ya que informa acerca de la variabilidad de la función pulmonar.
- Flujo Espiratorio Forzado entre el 25% y el 75% de la FVC ($FEF_{25-75\%}$): también denominado mesoflujo, hace referencia al flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la FVC. Es muy sensible a la obstrucción de las vías aéreas de menor calibre, y en muchos casos es el único afectado, como ocurre en el Asma leve o el inducido por ejercicio.

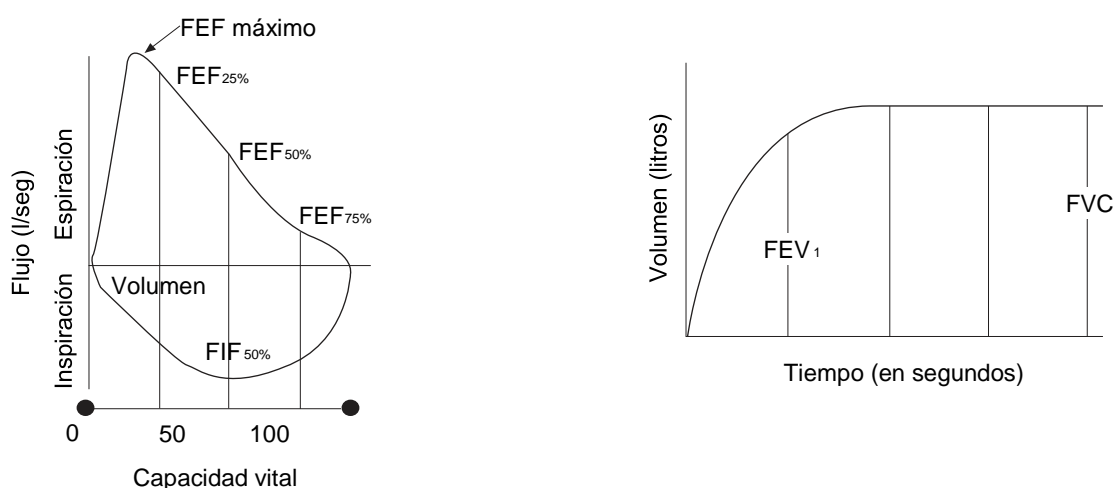


Figura 3. Curvas de Flujo-Volumen y Volumen-Tiempo. Ruiz AA, Murua JK, Aranburu JM. La función pulmonar en el niño. Principios y Aplicaciones.

Mediante la espirometría se puede demostrar la reversibilidad de la obstrucción bronquial con la realización de una prueba broncodilatadora.

Se realiza en primer lugar una espirometría forzada basal y, seguidamente, se administra un agonista β_2 adrenérgico de corta duración (400 microgramos de salbutamol) repitiendo una nueva espirometría a los 15 minutos.

Se considera positiva cuando el FEV_1 y/o el $FEF_{25-75\%}$ se incrementan sobre su valor basal en más de un 12 y un 35% respectivamente (1,4,6,8,9). Es importante destacar que una prueba broncodilatadora negativa no descarta el diagnóstico de Asma.

En ese caso, es recomendable realizar pruebas de hiperreactividad bronquial, que son muy específicas pero poco sensibles, y que valoran la respuesta del paciente

asmático ante diferentes estímulos susceptibles de desencadenar una broncoconstricción.

El ejercicio es uno de los estímulos que más frecuentemente dan lugar a una exacerbación en pacientes asmáticos (13). La obstrucción transitoria al flujo de aire en las vías respiratorias se denomina Broncoespasmo Inducido por el Ejercicio (BIE).

Se puede llevar a cabo mediante el test de carrera libre o utilizando un tapiz rodante. Se debe realizar una espirometría previa basal, que debe ser normal, y tras 6 minutos de carrera se realizarán espirometrías seriadas cada 5 minutos, considerándose la prueba positiva si el FEV₁ desciende más de un 20% con respecto al basal.

También se puede realizar la prueba de provocación bronquial con metacolina (fármaco colinérgico que induce broncoconstricción) y tiene mayor sensibilidad que la anterior prueba.

1.1.5.2.2. Pruebas de inflamación

La medida de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Sin embargo, en niños pequeños no es relevante para predecir el diagnóstico de Asma futura (4). Sus niveles están elevados en pacientes con Asma alérgica, especialmente si no está bien controlada (9).

Aparte de emplearse como una herramienta diagnóstica complementaria al resto de pruebas, sirve para evaluar la respuesta al tratamiento corticoideo inhalado, ya que reduce su concentración. Por ese motivo, permite predecir una posible recaída. Durante el seguimiento del paciente, es de utilidad conocer el mejor valor obtenido para así tomar las decisiones terapéuticas en base a sus variaciones. Actualmente, no existe evidencia acerca de su fiabilidad para valorar la adherencia al tratamiento (4).

En niños menores de 12 años, un valor por encima de 35 partes por billón (ppb) o de 50 ppb en los mayores, indica inflamación eosinofílica bronquial, por lo que si existen síntomas de Asma durante 6 o más semanas, es probable el beneficio con corticoides inhalados.

1.1.5.3. Estudio de alergia

Tiene como principal objetivo determinar si existe sensibilización a algún alérgeno ambiental que influya en el desarrollo de Asma o desencadene sus exacerbaciones.

Tiene la ventaja de poder realizarse en cualquier paciente independientemente de su edad.

El Asma de un paciente será catalogada como Asma alérgica cuando presente sensibilización frente a alérgenos inhalados, siendo este hecho es clínicamente relevante (4).

Se realizan principalmente las siguientes pruebas:

1.1.5.3.1. Prick test

También llamado prueba de punción epidérmica, se caracteriza por ser rápido, sencillo y seguro, siendo infrecuentes las reacciones sistémicas (6).

Se efectúa la inyección intradérmica de una solución que contiene un determinado extracto alergénico y, si existe sensibilización, se formará una pápula, que se compara con la desencadenada por la solución de histamina (control), considerando positiva la respuesta si su tamaño es igual o mayor al que produce ésta última.

Hay que tener en cuenta si el paciente ha tomado antihistamínicos, que modifican o anulan la respuesta.

1.1.5.3.2. Ig E

Se puede llevar a cabo la medición sérica de Ig E total y específica frente a determinados antígenos.

Hay que tener presente que los valores normales cambian con la edad y que su elevación no es patognomónica del Asma, ya que puede estar aumentada en otras patologías tales como atopia, parasitosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, etc.

La determinación de Ig E específica no es diagnóstica por sí sola, pero puede ser útil para confirmar el diagnóstico de Asma desencadenada por algún alérgeno, que se ha sospechado mediante la historia clínica y las pruebas cutáneas (6).

1.1.5.4. *Diagnóstico Diferencial*

En el diagnóstico de Asma es preciso tener en cuenta la existencia de otras enfermedades que pueden simular sus manifestaciones clínicas, especialmente a menor edad del paciente.

En menores de 3 años, las sibilancias son muy frecuentes y en muchos casos no son debidas a Asma.

A continuación, se muestra una lista de las principales patologías con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial de Asma si existe algún hallazgo clínico y/o diagnóstico que nos haga sospechar otra posibilidad (1,4,9)

- Displasia Broncopulmonar
- Laringomalacia, traqueomalacia, broncomalacia
- Anillos vasculares o membranas laríngeas
- Parálisis de cuerdas vocales
- Reflujo Gastroesofágico
- Cardiopatías congénitas
- Fibrosis Quística
- Cuerpo extraño endobronquial
- Discinesia ciliar primaria
- Bronquiolitis Obliterante
- Disfunción de cuerdas vocales

1.1.6. **Tratamiento**

1.1.6.1. *Objetivos*

Los principales objetivos del tratamiento del Asma son (4,8,14):

- Eliminar o reducir lo máximo posible los síntomas crónicos, para permitir que el paciente no tenga restricciones en su vida diaria
- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico
- Mantener una función pulmonar lo más normal posible
- Prevenir las exacerbaciones
- Evitar los efectos adversos del tratamiento, utilizando el menor número posible de fármacos y a las mínimas dosis para mantener estable al paciente

1.1.6.2. Fármacos

- **Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA):** constituyen el tratamiento de primera línea en las crisis y en el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Pueden utilizarse a todas las edades. Su acción broncodilatadora es casi inmediata y dura entre 2 y 6 horas. Los más empleados son el salbutamol y la terbutalina.
- **Glucocorticoides inhalados (GCI):** son los que han demostrado, hasta el momento, mayor eficacia en el tratamiento de Asma (14) y, por tanto, constituyen la primera línea de tratamiento de mantenimiento (1,4). Existe evidencia de que mejoran la sintomatología y la función pulmonar, disminuyen la necesidad de utilizar medicación adicional y reducen el riesgo de exacerbaciones e ingresos hospitalarios (1,4,14). También producen mejoría en la inflamación bronquial, ya que son capaces de reestructurar el epitelio bronquial dañado y reducir el número de células inflamatorias, la hiperreactividad bronquial y el broncoespasmo inducido por diferentes estímulos (14). Se utilizan dos fundamentalmente, budesonida y fluticasona. Su efecto comienza al mes de su uso, mientras que su máximo acción se aprecia a los 3 meses, por lo que no están indicados en periodos cortos de tiempo.
- **Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA):** los más utilizados son el salmeterol a partir de los 4 años, y el formoterol a partir de los 6, que tiene un inicio de acción más rápido. Su acción se mantiene durante aproximadamente 12 horas, y son efectivos frente al Asma nocturna. No se recomiendan para el tratamiento de las exacerbaciones, ni en monoterapia, ya que se ha demostrado un aumento de la mortalidad, exacerbaciones y efectos adversos, pues el control de los síntomas conseguido inicialmente con los LABA provoca que los pacientes abandonen el tratamiento con GCI (15).
- **Asociaciones LABA + GCI:** se emplea en niños mayores de 4 años por las restricciones en ficha técnica de los LABA. La combinación de ambos permite aumentar la eficacia y adherencia al tratamiento del Asma y reducir los efectos secundarios (1), especialmente cuando se administran en un mismo dispositivo (15,16). Además, algunos estudios publicados (17), se demuestra una reducción en la tasa de exacerbaciones y la necesidad de usar corticoide oral comparado con el uso de GCI en monoterapia (terapia SMART).

- **Antileucotrienos (ARLT):** evitan la producción de leucotrienos, o bien impiden su acción sobre los tejidos, bloqueando sus receptores. Se emplean por vía oral y su efecto aparece a las 24 horas de iniciar el tratamiento. El montelukast es el único aprobado en pacientes de más de 2 años en España (14). Al asociarse con GCI, permite mantener una dosis estable de éstos y mejorar el control de la clínica de Asma. En niños con Asma intermitente desencadenada por virus, se ha visto que reduce las exacerbaciones (4). Existen evidencias de que el montelukast es particularmente efectivo en la broncoconstricción desencadenada por ejercicio (1,4).
- **Glucocorticoide oral:** cuando no existe buen control del Asma con el resto de tratamientos, se puede realizar un ensayo terapéutico con Prednisona oral a 0,5 mg/kg/día, e ir reduciéndose en cuanto sea posible (4).
- **Anticuerpos monoclonales anti Ig E (Omalizumab):** su eficacia está demostrada en pacientes con Asma alérgico mal controlado con el resto de tratamientos (1), ya que permite llevar un mejor control de la enfermedad, reduciendo el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como disminuir la dosis de GCI (1,18).
- **Inmunoterapia:** La inmunoterapia específica está indicada en el Asma episódica frecuente o persistente moderada mediada por Ig E cuando existe sensibilización a un único alérgeno o a un alérgeno predominante, cuando los síntomas no se controlan adecuadamente evitando el alérgeno y con tratamiento farmacológico y cuando éste provoca efectos adversos (9). Se ha visto que es beneficioso en la reducción de síntomas, necesidad de medicación (rescate y mantenimiento) y en la hiperrespuesta bronquial en pacientes sensibilizados (4). Su eficacia puede verse incrementada utilizándose de manera conjunta con omalizumab. Diversos ensayos clínicos han demostrado que el uso de Omalizumab en pacientes con Asma alérgico que reciben inmunoterapia, se asocia con una menor frecuencia de reacciones adversas y mayor facilidad para alcanzar dosis de mantenimiento, tanto en niños como en adultos. Además, reduce los síntomas de Asma, mejorando su control y la calidad de vida (19-21).

1.1.6.3. Escalones terapéuticos

La estrategia más aceptada en el tratamiento de mantenimiento del Asma infantil se basa en los llamados escalones terapéuticos, en la cual se realizan modificaciones escalonadas en la medicación, para ajustarla según el control de los síntomas que presente el paciente, existiendo diferentes pautas según la edad. Si se mantiene buen

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

control de los síntomas durante 3 meses, se puede considerar una reducción del tratamiento. Algunas guías (4,14) también establecen esta estrategia en base a la clasificación del Asma según su gravedad. Las siguientes tablas (Tabla 2, 3 y 4) muestran el tratamiento escalonado según edad y grado de control, y según el nivel de gravedad (1,4,8,22).

Escalón	Medicación de control	Medicación de rescate
1	Sin medicación de control	SABA a demanda
2	GCI a dosis bajas ó ARLT	
3	GCI a dosis medias ó GCI a dosis bajas + ARLT	
4	GCI a dosis medias + ARLT	
5	GCI a dosis altas + ARLT	
6	Añadir GC oral	

Tabla 2. Escalones de tratamiento según el nivel de control en menores de 3 años. SABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta, LABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga, GCI: Glucocorticoides inhalados, ARLT: Antileucotrienos, GC: Glucocorticoides

Escalón	Medicación de control	Medicación de rescate
1	Sin medicación de control	SABA a demanda
2	GCI a dosis bajas ó ARLT	
3	GCI a dosis medias ó GCI a dosis bajas + LABA ó GCI a dosis bajas + ARLT	
4	GCI a dosis medias + LABA ó GCI a dosis medias + ARLT	
5	GCI a dosis altas + LABA ó GCI a dosis altas + ARLT	
6	Añadir GC oral, Omalizumab	

Tabla 3. Escalones de tratamiento según el nivel de control en mayores de 3 años.

SABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta, LABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga, GCI: Glucocorticoides inhalados, ARLT: Antileucotrienos, GC: Glucocorticoides.

Clasificación	Medicación de control	Medicación de rescate
Episódica ocasional	No precisa	SABA a demanda
Episódica frecuente	GCI a dosis bajas ó ARLT	
Persistente moderada	GCI a dosis medias + LABA ó GCI a dosis medias + ARLT	
Persistente grave	GCI a dosis altas + LABA ó GCI a dosis altas + ARLT	

Tabla 4. Escalones de tratamiento según el nivel de gravedad del Asma.

SABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta, LABA: Agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga, GCI: Glucocorticoides inhalados, ARLT: Antileucotrienos, GC: Glucocorticoides.

1.1.7. Control del Asma

El control del Asma se define por el grado de reducción o eliminación de sus manifestaciones clínicas con o sin tratamiento (4). Para evaluar los síntomas que presenta el paciente está disponible el Cuestionario de Control del Asma en el Niño (CAN), del cual existe una versión para niños de 9 a 14 años y otras para padres/tutores (en el caso de niños de menor edad que no sean capaces de contestarlo). En el mismo se evalúa la clínica que han presentado en las últimas 4 semanas mediante 9 preguntas, puntuándose de 0 a 36, considerando que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor a 8.

En los Anexos I y II se muestra dicho cuestionario.

1.2. OMALIZUMAB (Xolair®)

1.2.1. Definición y mecanismo de acción

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante, a partir de una línea celular de hámster, que se une selectivamente a la Ig E (23,24) y tiene una vida media de entre una y cuatro semanas (25).

Se trata de una Inmunoglobulina G1 (Ig G1) que contiene en un 95% regiones de estructura humana y en un 5% regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo de origen murino. A través del CDR se une a la fracción constante

(Fc ϵ 3) de la Ig E impidiendo la unión de ésta a sus receptores de alta afinidad, que se expresan sobre la superficie de mastocitos, basófilos y células dendríticas, controlando así la respuesta inflamatoria alérgica (Figura 4). Esto se traduce en una disminución de la cantidad de Ig E libre circulante y una reducción progresiva de la expresión de sus receptores Fc ϵ 3RI en las células inflamatorias (24). Por este motivo, también actúa como un agente estabilizador de los mastocitos (24,26).

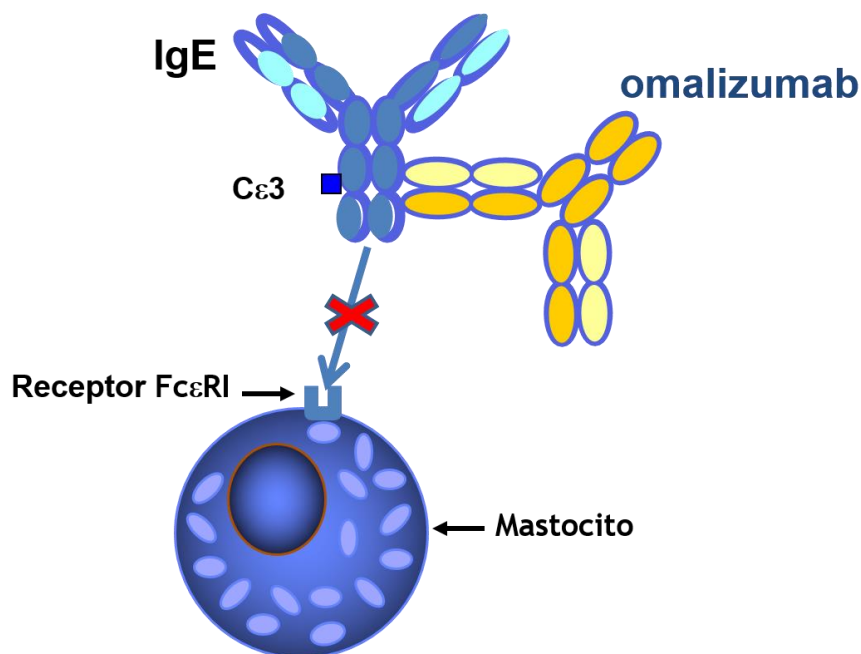


Figura 4. Estructura de complejo Omalizumab-Ig E, que impide la unión de la Ig E a su receptor de alta afinidad en el mastocito. Imagen cedida por Novartis.

Un estudio realizado en el año 2014 (27) demostró una reducción en la cantidad de basófilos circulantes, que era evidente tras la segunda dosis de Omalizumab y coincidía con una mejoría clínica y del control del Asma. Los mismos hallazgos, pero en relación con los eosinófilos, se encontraron en un estudio del año 2009 (28), comparando Omalizumab con placebo. En otro estudio publicado en 2006 (29) se demostró un aumento de apoptosis de los eosinófilos inducido por Omalizumab, 12 semanas después de haberse iniciado, así como un descenso en los niveles de Interleuquina 2 (IL-2) e Interleuquina 3 (IL-13).

La Ig E sérica total (libre + unida a Omalizumab) experimenta una elevación tras la administración de la primera dosis, debido a la formación de complejos Omalizumab-Ig E que se eliminan de forma más lenta que la Ig E libre.

Debido a que estos complejos son de pequeño tamaño, no precipitan ni son capaces de activar el complemento. Una vez formados, no se unen posteriormente a los receptores de la Ig E ni se acumulan en los glomérulos renales (25).

Se elimina a través del sistema retículo-endotelial, por lo que no está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (23).

También es capaz de unirse a los receptores de Ig E de baja afinidad que se expresan en los linfocitos B, induciendo una disminución de la síntesis de la misma (25).

1.2.2. Posología

Las dosis y su frecuencia de administración, están determinadas por los niveles de Ig E basal previa al inicio del tratamiento (expresados en UI/mL) y por el peso del paciente (expresado en kg). Únicamente se administra por vía subcutánea (23).

Las figuras 5 y 6 muestran la pauta de dosificación, cada 4 y cada 2 semanas respectivamente.

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	600
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	600	600
> 400-500	225	300	450	450	600	600	600	600	600	600
> 500-600	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
> 600-700	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
> 700-800	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS VER TABLA 3									
> 800-900										
> 900-1000										
> 1000-1100										
> 1100-1200										

Figura 5. Dosis de Omalizumab cada 4 semanas expresada en mg por dosis, en función del peso y los niveles de Ig E. Imagen cedida por Novartis.

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

IgE basal (U/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 VER TABLA 2									
> 100-200										
> 200-300										
> 300-400										
> 400-500										
> 500-600										
> 600-700										
> 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	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
> 1100-1200	300	300	450	525	600					
> 1200-1300	300	375	450	525						
> 1300-1500	300	375	525	600						

Figura 6. Dosis de Omalizumab cada 2 semanas expresada en mg por dosis, en función del peso y los niveles de Ig E. Imagen cedida por Novartis.

1.2.3. Duración del tratamiento

Se necesita un mínimo de 12 semanas para comprobar la eficacia del tratamiento (23,30), aunque aún no existe un consenso en relación a la duración exacta requerida. En contra de lo que se pensaba, en los últimos años se han publicado varios estudios en los que se demuestra que no siempre existe un empeoramiento de la sintomatología de Asma tras su retirada.

En 2010 Nopp *et al* llevaron a cabo un estudio (31) en el cual se evaluó a 18 pacientes 3 años después de haber finalizado el tratamiento con Omalizumab durante 6 años, observándose que la clínica de Asma se mantenía estable, así como la necesidad de medicación de rescate. Por otra parte, en 2013, Molimard *et al* (32) encontraron que la retirada de Omalizumab no derivaba en un “efecto rebote” de la clínica asmática, manteniendo un control adecuado de la enfermedad en los siguientes 6 meses tras su finalización.

1.2.4. Indicaciones

- **Asma alérgica**

Es el único anticuerpo monoclonal anti Ig E disponible para el tratamiento de Asma grave refractaria al tratamiento. Está autorizado en España desde el año 2006 como tratamiento del Asma alérgica persistente moderada o grave en pacientes mayores de 6 años con múltiples exacerbaciones a pesar de tratamiento diario con GCI asociados a LABA (23,24).

- **Asma no alérgica**

Se ha demostrado eficaz en el Asma grave no alérgica, debido a que la Ig E también está involucrada en su patogenia. Según algunas publicaciones (33), se ha encontrado como, tras la unión de ésta a su receptor, se induce la señalización intracelular que da lugar a la producción de diversas interleuquinas (IL-4, IL-6 e IL-13 entre otras) con la consiguiente activación de los mastocitos, sin ser necesaria la presencia de ningún alérgeno externo.

Algunos estudios, como el de Bonini *et al* (34), también han encontrado una posible relación entre el Asma intrínseca y factores ambientales, estando asociada a los neutrófilos y la inmunidad innata, con aumento de células que poseen receptor de alta afinidad igual al de la Ig E (Fcε3RI).

Otro dato a favor de la eficacia de este tratamiento en pacientes con Asma grave no alérgica es el hecho de que exista un aumento de Ig E local en la vía respiratoria (30).

- **Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA)**

La ABPA se debe a una respuesta inflamatoria e inmunológica compleja (reacción de hipersensibilidad tipos I y III de Hell y Coombs), mediada por linfocitos Th2 frente a *Aspergillus fumigatus*, que origina eosinofilia sistémica y una importante producción de Ig E frente a este hongo, favoreciendo el desarrollo de bronquiectasias y pérdida progresiva de función pulmonar (34-39). Puede darse en pacientes con Asma alérgica, pero ocurre con mayor frecuencia en pacientes afectos de Fibrosis Quística (FQ).

Es una complicación relativamente frecuente en éstos últimos, afectando principalmente a niños por encima de los 5 años, con una prevalencia que oscila entre el 6 y el 25% según las series, debido a la falta de unificación de criterios diagnósticos (35).

En ellos, se ha identificado como factor de riesgo la colonización temprana y crónica por *Pseudomona aeruginosa*, ya que precisa tratamientos muy agresivos y de forma frecuente, tanto por vía sistémica como inhalada (35).

Los criterios diagnóstico de ABPA en pacientes con FQ se basan en la presencia de los siguientes hallazgos (35,37,38): deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otras causas, elevación de Ig E total sérica por encima de 500 UI/mL, reacción cutánea inmediata frente a *Aspergillus fumigatus* (prick-test con pápula > 3 milímetros de diámetro) o presencia de Ig E específica al mismo, precipitinas o Ig G sérica específica frente a *Aspergillus fumigatus* y radiografía de tórax con alteraciones nuevas o recientes (infiltrados pulmonares).

El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de corticoides sistémicos para reducir la inflamación aguda y la actividad inmunológica, para así prevenir el daño pulmonar, y antifúngicos como el itraconazol, para disminuir la carga antigénica de *Aspergillus* en la vía respiratoria (35,37-39).

Estos tratamientos, a menudo resultan insuficientes para el control de los síntomas y, especialmente los corticoides, producen importantes efectos secundarios. Los más frecuentes son intolerancia a los hidratos de carbono, Diabetes Mellitus, Síndrome de Cushing iatrogénico, osteoporosis y retraso del crecimiento (35,37).

Por estos motivos, Omalizumab se ha propuesto como una herramienta terapéutica más en el tratamiento de estos pacientes, publicándose diversos artículos (36-39) en los que se evidencia mejoría en la función pulmonar (aumento del FEV₁), disminución de las exacerbaciones respiratorias y de los niveles de Ig E, así como un efecto “economizador” de los corticoides, ya que se pudieron reducir sus dosis (24,34,37).

Aun así, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que evalúen de forma más precisa este tratamiento y aporten más datos al respecto (37,38).

- **Rinitis alérgica**

En ella se produce una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por Ig E, con el consiguiente aumento de mediadores de la inflamación producidos por mastocitos, dando lugar a la sintomatología típica de congestión nasal, rinorrea y estornudos.

Algunos ensayos clínicos controlados (34), han demostrado la eficacia de Omalizumab en el control de la clínica al compararse con placebo, tanto de la rinitis alérgica estacional como de la rinitis alérgica perenne.

- **Urticaria crónica**

Omalizumab también se contempla como tratamiento de la urticaria crónica refractaria al tratamiento con antihistamínicos (24,30), ya que se ha visto que tiene base autoinmune en casi la mitad de los pacientes, siendo las dosis diferentes a las empleadas para el tratamiento del Asma e independientes del peso y la Ig E. Suele deberse a la presencia de un autoanticuerpo de tipo Ig G, dirigido contra la Ig E o contra su receptor, produciéndose la degranulación de basófilos y mastocitos.

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta prevalencia del Asma en la población infantil, que, en muchos de los casos, presenta un difícil control, ha sido necesaria la investigación y desarrollo de nuevas terapias farmacológicas en esta enfermedad.

El tratamiento con Omalizumab es, a día de hoy, una de las principales herramientas terapéuticas de las que se dispone para disminuir el número de exacerbaciones respiratorias en pacientes asmáticos, cuando el resto de tratamientos no han sido efectivos previamente.

Además, permite que los pacientes lleven a cabo con normalidad sus actividades de la vida diaria, al reducir la necesidad de empleo de broncodilatadores de rescate, así como el uso de los servicios sanitarios.

Es por ello que hay que tenerlo presente para tratar el Asma mal controlada, sin olvidar que también ha demostrado ser útil en pacientes afectos de Fibrosis Quística que hayan presentado múltiples episodios de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, experimentando en muchos casos, importantes efectos secundarios derivados de los corticoides.

A pesar de ser un tratamiento aprobado únicamente en ficha técnica para mayores de 6 años, es posible emplearlo en pacientes menores como uso compasivo, experimentando los mismos beneficios.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la eficacia del tratamiento con Omalizumab por vía subcutánea en pacientes con Asma y Fibrosis Quística, controlados en consultas de Neumología y Alergología pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet y del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en los que los tratamientos previos no han conseguido una disminución del número y/o intensidad de las exacerbaciones respiratorias.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar la disminución del número de visitas a urgencias, ingresos en planta y Unidad de Cuidados Intensivos de estos pacientes, tras el tratamiento con Omalizumab.
- Valorar si ha sido posible un descenso de escalón terapéutico del Asma en los pacientes en diferentes momentos evolutivos de su enfermedad.
- Comprobar si existe una estabilidad de la función pulmonar, mediante la realización de espirometrías forzadas en las sucesivas visitas a consulta.
- Evaluar la mejoría en la calidad de vida, haciendo referencia al control de los síntomas de Asma, mediante el cuestionario CAN.
- Analizar cuál es la percepción de respuesta al tratamiento, por parte de los pacientes y sus padres, recogida en la hoja de seguimiento en consultas.
- Demostrar una estabilidad clínica y espirométrica en los pacientes afectos de Fibrosis Quística tras el tratamiento, así como una reducción en la dosis de corticoides orales y en el número de episodios de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo, para evaluar la eficacia del tratamiento con Omalizumab, en pacientes con Asma y Fibrosis Quística.

Para ello, se ha recogido información acerca de los pacientes con diagnóstico de Asma y Fibrosis Quística que reciben tratamiento con Omalizumab, controlados en las Unidades de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), y Alergología Pediátrica del Hospital Miguel Servet y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) de Zaragoza.

4.1.1. Selección de la muestra

Se han seleccionado todos aquellos pacientes con diagnóstico de Asma y Fibrosis Quística, que reciben actualmente tratamiento por vía subcutánea con Omalizumab, con intervalos variables, cada 2, 3 ó 4 semanas.

La muestra está compuesta por un total de 19 pacientes, 17 de ellos asmáticos y 2 afectos de Fibrosis Quística, que son controlados de forma regular en consultas de Neumología Pediátrica, Fibrosis Quística y Alergología Pediátrica de ambos hospitales.

No se han incluido en el estudio aquellos pacientes que llevaran menos de 3 meses de tratamiento, o que estuvieran pendientes de su aprobación.

4.1.2. Recogida de datos

Se consultaron las historias clínicas de los 19 pacientes de la muestra, revisando sus antecedentes personales, la evolución de su enfermedad desde el diagnóstico, ingresos previos, tanto en planta como en Cuidados Intensivos, exploraciones complementarias realizadas y los diferentes tratamientos recibidos hasta el inicio de Omalizumab, así como la presencia de enfermedades de base que presentarían los pacientes.

En el caso de los pacientes afectos de FQ se revisó fundamentalmente la edad de diagnóstico de la enfermedad, el número de episodios de ABPA que habían presentado y la edad del primero de ellos, así como la presencia de colonización crónica por

Pseudomona aeruginosa y la pauta de tratamiento con corticoides orales recibida antes y durante el tratamiento con Omalizumab.

En la consulta de Neumología Pediátrica del HUMS, en cada visita para administración de Omalizumab, se rellena una hoja de seguimiento (Anexo III), en la cual se deja constancia del tratamiento que lleva el paciente, si ha habido incidencias desde la última visita, empeoramiento de los síntomas, necesidad de emplear medicación de rescate, visitas a urgencias o ingresos. También se deja registrado el tiempo de evolución desde el inicio del tratamiento con Omalizumab y posibles efectos adversos tras su administración.

Se entrega a los pacientes (si son capaces de contestarlo por su edad) y a sus padres el cuestionario CAN (Anexos I y II) para que puedan evaluar el grado de control del Asma que presentan y así poder conocer de forma indirecta la efectividad del tratamiento.

Finalmente se realiza una espirometría forzada y, posteriormente, se introducen los valores en el programa GLI2012[®], que los expresa en forma de z-score, calculando además el percentil en el que se encuentran, los valores predichos según la edad y talla y los límites superior e inferior de la normalidad.

Este programa, contiene ecuaciones de referencia de espirometría para individuos sanos de 3 a 95 años y permite seleccionar la etnia a la que pertenece el paciente, ya que se han encontrado diferencias en cuanto a la función pulmonar. Se utiliza principalmente para extrapolar los datos de la espirometría en pacientes preescolares, crónicos (como en el caso de la FQ) y de raza no caucásica. Al obtenerlos en forma de z-score, permite interpretar los resultados de forma independiente a la edad, el sexo y la talla, y conocer a cuántas desviaciones estándar de la media se encuentra los valores con respecto a los predichos.

4.1.3. Variables analizadas

Se analizaron las siguientes variables:

En los pacientes asmáticos:

- Sexo
- Edad de inicio de los síntomas respiratorios (años)

- Escalón terapéutico de Asma en el que se encuentran previo al inicio del tratamiento (según la Guía GEMA 4.0. Guía española para el manejo del Asma. 2015; 25-122)
- Escalón terapéutico de Asma en la actualidad
- El nivel de gravedad del Asma que presenten (según la clasificación de la Guía GEMA 4.0. Guía española para el manejo del Asma. 2015; 25-122):
 - Episódica ocasional
 - Episódica frecuente
 - Persistente moderada
 - Persistente grave
- Edad de inicio del tratamiento con Omalizumab (años)
- Dosis de Omalizumab recibida (mg)
- Intervalo entre las dosis (semanas)
- Nivel de Ig E previa al inicio de Omalizumab (UI/mL)
- Número de visitas a urgencias antes y después del tratamiento
- Número de ingresos en planta antes y después del tratamiento
- Número de ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos antes y después del tratamiento
- Si existe alguna enfermedad de base
- Si existe alguna alergia de origen respiratorio
- Si existe alguna alergia de origen alimentario
- Presencia de rinitis alérgica
- Presencia de dermatitis atópica
- Antecedentes familiares de Asma (padres o hermanos)
- Valores espirométricos antes y durante el tratamiento con Omalizumab (al mes y a los 2, 3, 6, 12, 24 y 36 meses del inicio del tratamiento), expresados en z-score:
 - FEV₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo)
 - FVC (Capacidad Vital Forzada)
 - FEF_{25-75%} (Flujo Espiratorio Forzado entre el 25% y el 75% de la FVC)
- Si tienen realizadas pruebas de imagen y su resultado, alterado o normal:
 - Radiografía de tórax
 - TAC de alta resolución
- Si tienen realizada broncoscopia y su resultado, alterado o normal
- Si tienen realizada pH-metría y su resultado, alterado o normal

- Puntuación del paciente y de sus padres/tutores en el cuestionario CAN (Control del Asma en el Niño), antes y durante el tratamiento con Omalizumab (al mes, y a los 2, 3, 6, 12 y 24 meses del inicio del tratamiento), siendo 0 la puntuación mínima y 36 la máxima.
- La percepción de respuesta al tratamiento, por parte de los pacientes y sus padres/tutores, al mes de tratamiento y a los 3, 6, 12 y 24 meses, codificada como:
 - Indiferente
 - Favorable
 - Buena
 - Muy buena

En los pacientes con Fibrosis Quística:

- Sexo
- Edad de diagnóstico de FQ (años)
- Edad de inicio del tratamiento con Omalizumab (años)
- Dosis de Omalizumab recibida (mg)
- Intervalo entre las dosis (semanas)
- Nivel de Ig E previa al inicio de Omalizumab (UI/mL)
- Colonización crónica por Pseudomona aeruginosa:
 - Sí
 - No
- Número de episodios de ABPA previo al inicio de Omalizumab
- Edad del primer episodio de ABPA (años)
- Dosis de corticoide oral (mg) e intervalo entre dosis (horas), previa al tratamiento y a los 3 y 6 meses de su inicio
- Valores espirométricos antes y durante el tratamiento con Omalizumab (a los 3 y a los 6 meses del inicio del tratamiento), expresados en z-score:
 - FEV₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo)
 - FVC (Capacidad Vital Forzada)
 - FEF_{25-75%} (Flujo Espiratorio Forzado entre el 25% y el 75% de la FVC)

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de las bases de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico, se utilizaron los programas Microsoft Excel 2016 y SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 23.0.0.

Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos.

Para el estudio analítico, dado el tamaño de la muestra ($n= 19$) se aplicaron pruebas no paramétricas.

El test estadístico empleado fue el test de Wilcoxon para comparar medias de variables cuantitativas para datos apareados.

El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ($p < 0,05$).

Para obtener los valores espirométricos en forma de z-score, se ha utilizado el programa GLI2012®.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO INICIAL DE LA MUESTRA

5.1.1. Características generales de la muestra

Se analizó una muestra de 19 pacientes, compuesta por 12 varones y 7 mujeres (Figura 7).

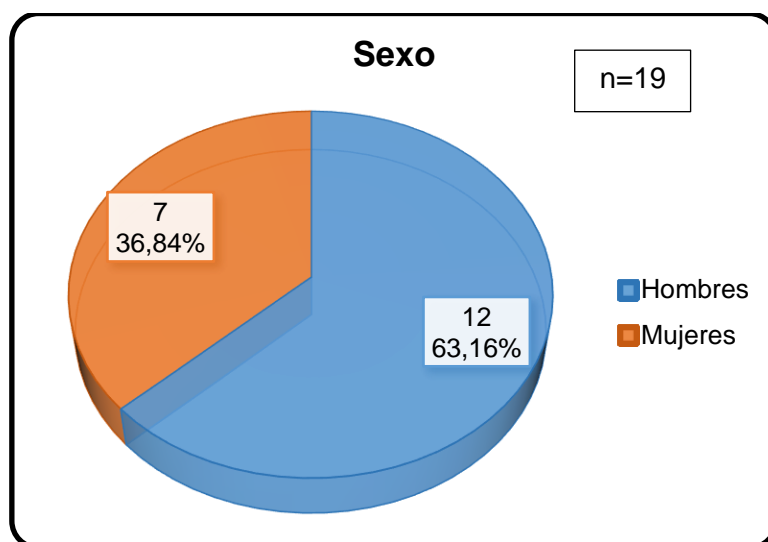


Figura 7. Distribución de la muestra por sexos.

17 de los 19 pacientes eran asmáticos (89,40%), y 2 padecían Fibrosis Quística (10,60%).

La edad media de la muestra (n=19) fue de 12,44 años, con una desviación estándar de $\pm 4,31$ años y un rango de 13,08 años (máximo de 18,83 y mínimo de 5,75 años). La mediana fue de 13,33 años.

5.1.2. Inicio de los síntomas respiratorios y del tratamiento con Omalizumab

La edad media de inicio de los síntomas respiratorios de los 17 pacientes asmáticos fue de 1,37 años y la mediana 0,75 años (9 meses). La desviación estándar, en este caso, fue de $\pm 1,56$ años y el rango de 4,52 años (Tabla 5).

En este grupo, la edad media de inicio del tratamiento con Omalizumab fue de 10,36 años, la mediana 11,50, la desviación estándar $\pm 3,95$ y el rango 11,90 años.

	Media	Mediana	Moda	DS	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo
Edad inicio tratamiento	10,36	11,50	12,50	$\pm 3,95$	15,63	11,90	4,00	15,90
Edad inicio síntomas	1,37	0,75	0,40	$\pm 1,56$	2,44	4,52	0,08	4,60

Tabla 5. Tabla de frecuencias de la edad de inicio del tratamiento con Omalizumab, y de la edad de inicio de los procesos respiratorios en los pacientes asmáticos.

Los dos pacientes afectos de FQ fueron diagnosticados en el primer mes de vida mediante cribado neonatal. La edad media del primer episodio de ABPA fue de 7,6 años. Un paciente había presentado, previo a iniciar tratamiento con Omalizumab, 2 episodios de ABPA, el otro, 3 episodios (Tabla 6).

	Media	Mediana	Moda	DS	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo
Edad inicio tratamiento	8,90	8,90	5,70	$\pm 4,52$	20,48	6,40	5,70	12,10
Edad inicio ABPA	7,60	7,60	4,20	$\pm 4,80$	23,12	6,80	4,20	11,00

Tabla 6. Tabla de frecuencias de la edad de inicio del tratamiento con Omalizumab, y de la edad de inicio del primer episodio de ABPA en pacientes afectos de FQ.

5.1.3. Niveles de Ig E previos, dosis de Omalizumab e intervalo de administración

El nivel medio de Ig E (en UI/mL) previo al inicio del tratamiento fue de 835,97, con una desviación estándar de $\pm 1463,15$ y un rango de 5977,44 (mínimo de 2,56 y máximo de 5980,0). La mediana fue de 319,0.

La dosis media de Omalizumab (en mg) fue de 296,05, con una desviación estándar de $\pm 182,81$ y un rango de 525 (mínimo 75, máximo 600). La mediana y la moda coincidieron, siendo ambas de 300 (Tabla 7).

En cuanto al intervalo de administración del mismo, la media fue de 3,26 semanas, con una desviación estándar de $\pm 0,93$ y un rango de 2 (mínimo 2, máximo 4). En este caso también coincidían mediana y moda, ambas de 4 (Tabla 7).

	Media	Mediana	Moda	DS	Rango	Mínimo	Máximo
Dosis Omalizumab	296,05	300	300	$\pm 182,81$	525	75	600
Intervalo administración	3,26	4	4	$\pm 0,93$	2	2	4

Tabla 7. Tabla de frecuencias de dosis de Omalizumab y su intervalo de administración.

5.1.4. Presencia de otras patologías

Se encontró como en 7 de los 17 pacientes asmáticos existía dermatitis atópica (Figura 8) y en 7 rinitis alérgica (Figura 9). 4 presentaban otras enfermedades de base como prematuridad, hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo I y Hemofilia A (Figura 10). Por otro lado, 6 pacientes tenían antecedentes familiares de Asma en alguno de sus padres o hermanos (Figura 11).

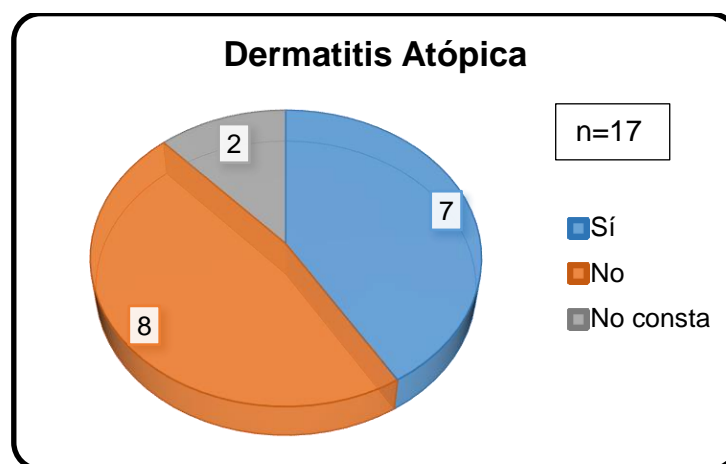


Figura 8. Presencia de Dermatitis atópica.

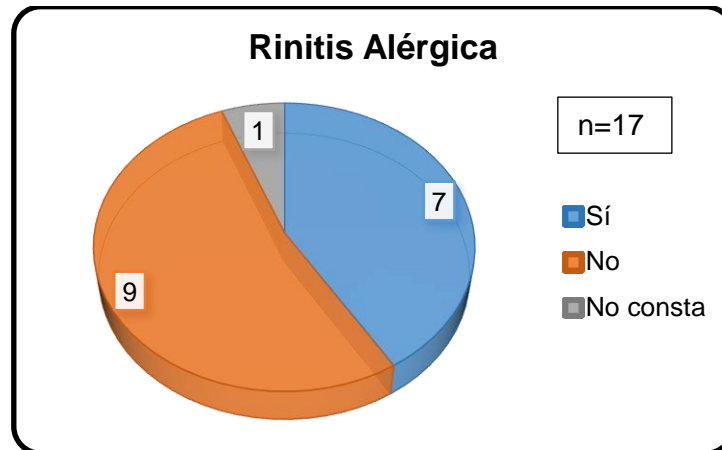


Figura 9. Presencia de Rinitis alérgica.

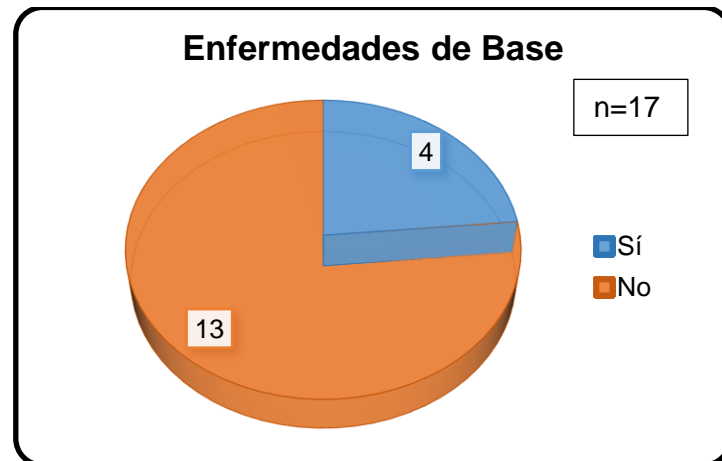


Figura 10. Presencia de enfermedades de base.

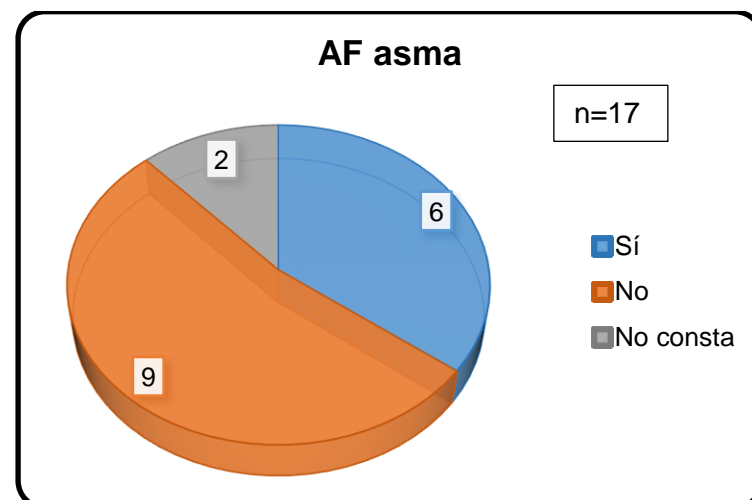


Figura 11. Existencia de AF de Asma.

En cuanto a la presencia de alergias, encontramos que 3 de los 17 pacientes asmáticos, presentaban alguna alergia de tipo alimentario (17,6%) (Figura 12).

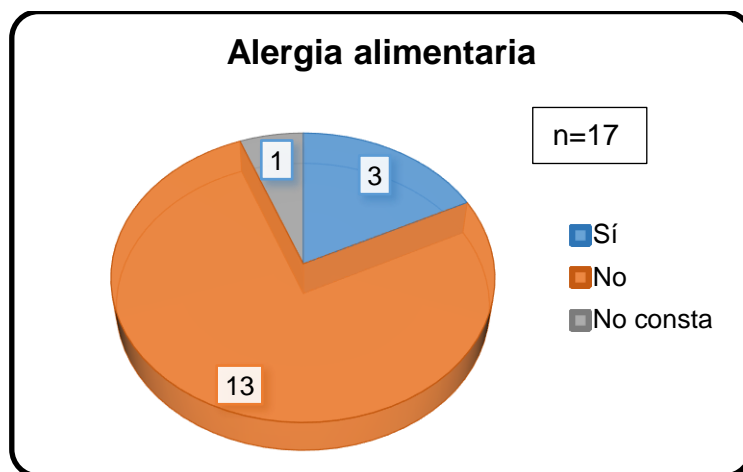


Figura 12. Presencia de alergia alimentaria.

En relación a la presencia de alergia a inhalantes, se vio que 13 de los 17 pacientes asmáticos, presentaban Asma alérgico (76,4%), recibiendo 3 de ellos inmunoterapia específica (17,6%) (Figura 13).

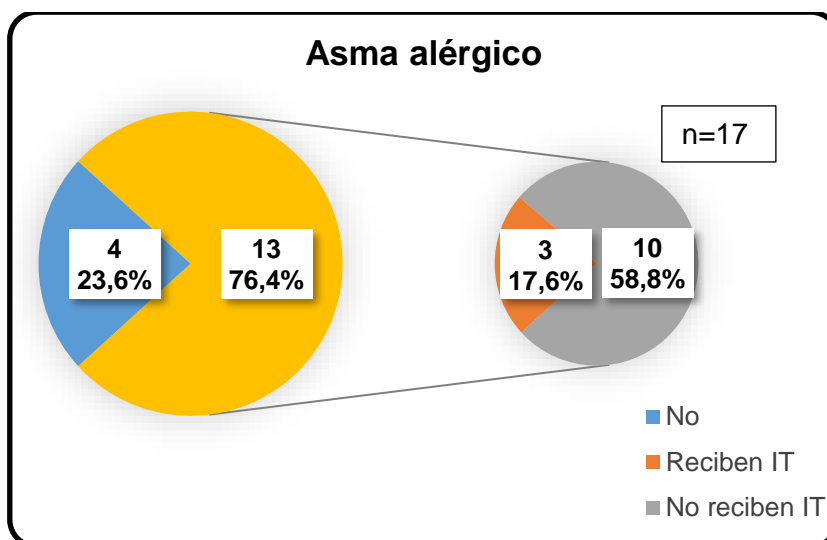


Figura 13. Presencia de Asma alérgico e inmunoterapia específica (IT).

Los dos pacientes diagnosticados de FQ presentaban colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*.

5.1.5. Pruebas complementarias (Figura 14)

5.1.5.1. Radiografía de tórax

En todos los casos se había realizado radiografía de tórax en algún momento de la evolución, siendo normal en el 100% de los pacientes con Asma (no anomalías morfológicas ni estructurales) y estando alterada en los dos pacientes con FQ, como parte de la evolución de su enfermedad (bronquiectasias y atelectasias).

5.1.5.2. Tomografía Axial Computarizada de alta resolución (TAC-AR)

De los 17 pacientes asmáticos, 5 tenían realizado una TAC-AR, resultando alterada en 3 de ellos (bronquiectasias ± atelectasias). Los dos pacientes con FQ también tenían TAC-AR, estando alterado de igual modo que la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, nodulillos centrolobulillares).

5.1.5.3. Broncoscopia

Se realizó en 3 de los 17 pacientes asmáticos, estando alterada únicamente en uno de los casos (estenosis traqueal moderada). Un paciente afecto de FQ tenía realizada broncoscopia, sin alteraciones morfológicas (únicamente tapones mucosos).

5.1.5.4. pHmetría

Se realizó en 8 de los 17 pacientes asmáticos, encontrando Reflujo Gastroesofágico en 5 de ellos. En el resto fue normal.

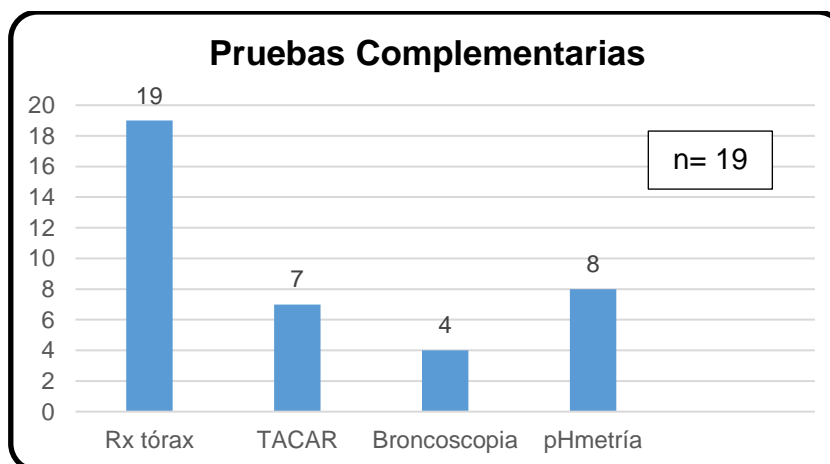


Figura 14. Pruebas complementarias realizadas.

5.1.6. Clasificación de la gravedad del Asma según la Guía GEMA

En cuanto a la clasificación de la gravedad del Asma establecida en base a la Guía GEMA (Figura 15), encontramos como 4 de los 17 pacientes presentaban un Asma persistente moderada, y los 13 restantes, persistente grave.

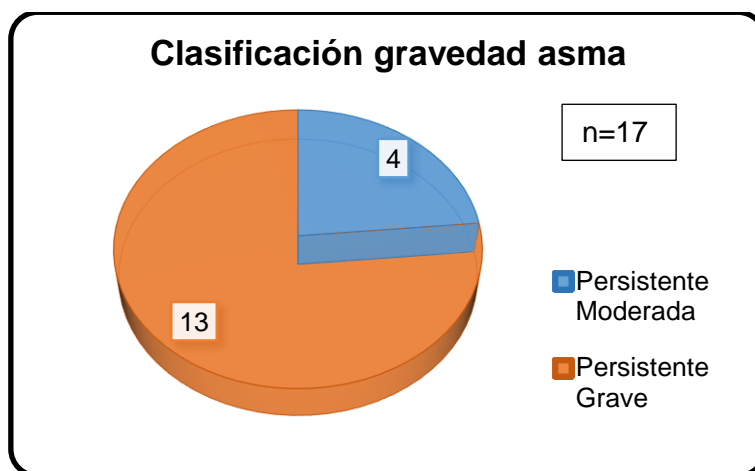


Figura 15. Clasificación de la gravedad del Asma según Guía GEMA

5.1.7. Modificaciones en el tratamiento de base antes y después de iniciar Omalizumab

5.1.7.1. Pacientes asmáticos

Se recogieron los escalones terapéuticos en los que se encontraba cada uno de los pacientes antes de iniciar tratamiento con Omalizumab, así como el escalón en el que se encontraban en la última visita en consulta. Éste último es diferente para cada paciente dependiendo del momento evolutivo y expresado en meses desde el inicio de tratamiento con Omalizumab (Figura 16).

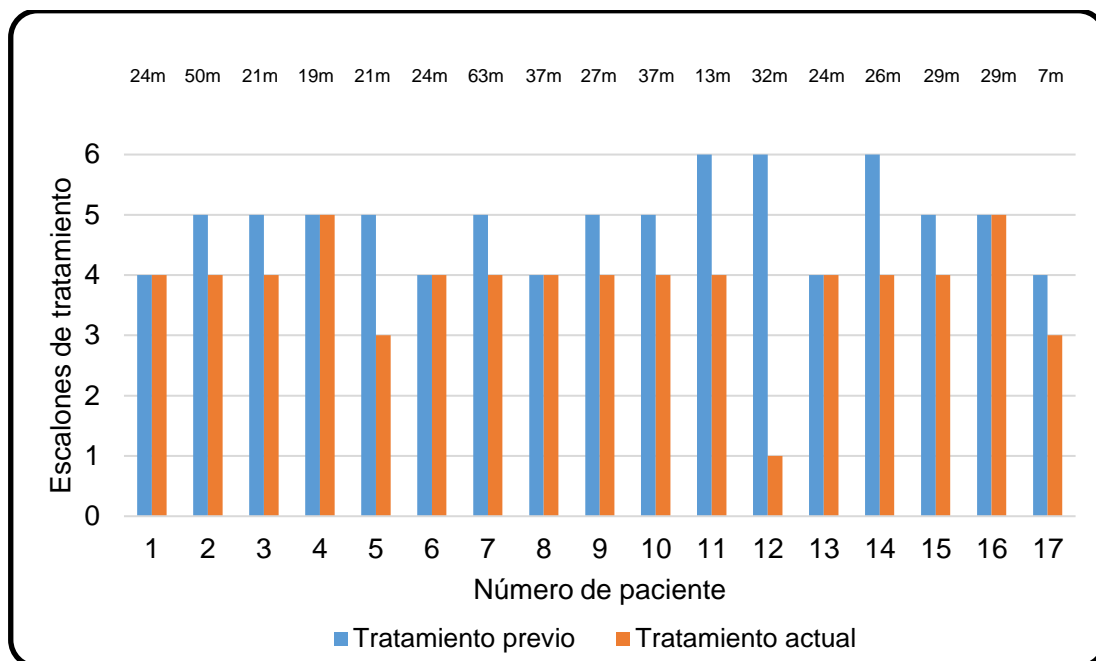


Figura 16. Modificaciones en el tratamiento de base de los asmáticos, previo al inicio de Omalizumab y una vez iniciado.

5.1.7.2. Pacientes con FQ

La dosis media de corticoide oral antes de iniciar Omalizumab era de 17,5 mg, con un intervalo medio de administración de 36 horas.

A los 3 meses del inicio de tratamiento con Omalizumab, la dosis media de corticoide descendió a 15 mg cada 36 horas. A los 6 meses continuó descendiendo, mostrando valores medios de 7,5 mg cada 48 horas (Figura 17).

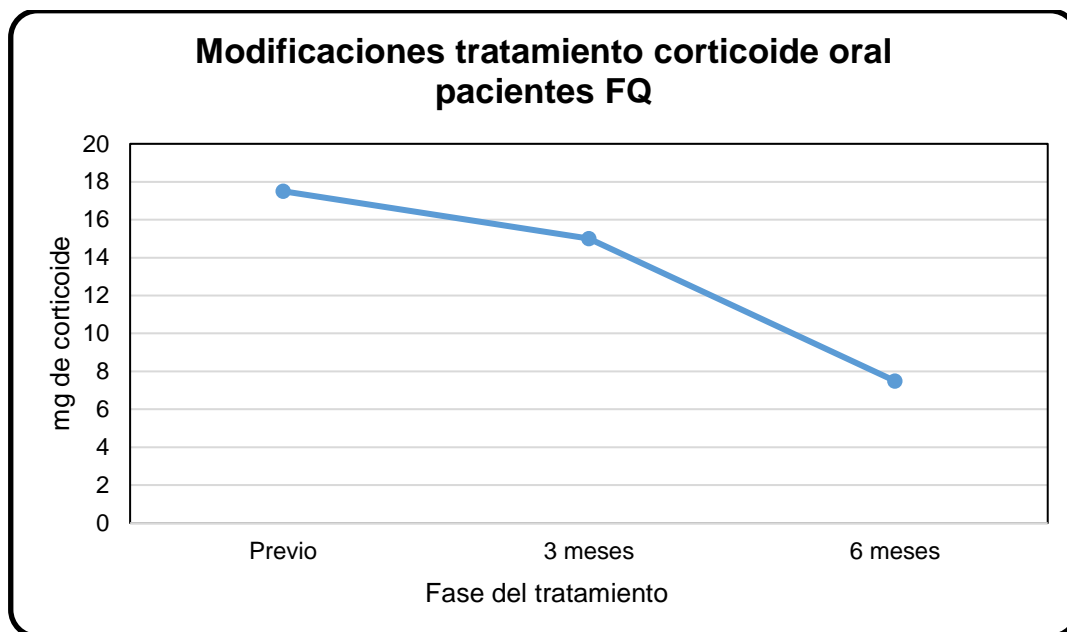


Figura 17. Modificaciones en la dosis de corticoide oral en los pacientes con FQ.

5.1.8. Percepción de respuesta al tratamiento con Omalizumab por parte de los pacientes y sus padres/tutores

Durante el primer mes, dos padres/tutores (de los 7 que contestaron la hoja de seguimiento) opinaban que la evolución estaba siendo favorable, otros 2 buena y 3 muy buena (Figura 18).

A los 3 meses del tratamiento 4 padres/tutores (de los 7 padres que contestaron) creían que la evolución estaba siendo buena y 3 muy buena.

A los 6 meses contestaron 9 padres/tutores, de los cuales 3 pensaban que la evolución era buena y 6 muy buena.

A los 12 meses contestaron 10, encontrando 5 que pensaban que era buena y otros 5 muy buena.

A los 24 meses también habían contestado 10 padres/tutores, de los cuales 1 pensaba que la evolución había resultado indiferente, 2 pensaban que había sido buena y 7 de ellos muy buena.

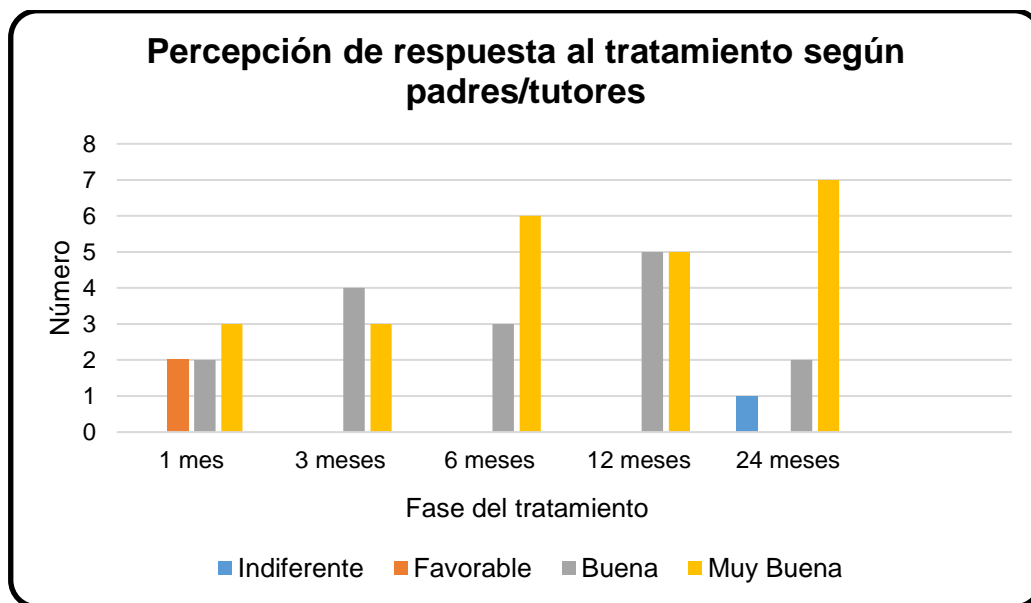


Figura 18. Percepción de la respuesta al tratamiento según los **padres/tutores**.

En cuanto a la percepción que los propios pacientes tenían acerca de la respuesta al tratamiento con Omalizumab, (Figura 19), encontramos como, durante el primer mes, de los 7 pacientes que contestaron la hoja de seguimiento, 1 pensaba que la evolución estaba siendo favorable, otros 4 buena y 2 muy buena.

A los 3 meses del tratamiento, de los 6 que contestaron, 4 creían que la evolución estaba siendo buena y 2 muy buena.

A los 6 meses contestaron 8 pacientes, de los cuales 3 pensaban que la evolución era buena y 5 muy buena.

A los 12 meses contestaron 9, encontrando como 4 pensaban que era buena y otros 5 muy buena.

A los 24 meses también habían contestado 9 pacientes, de los cuales 2 pensaban que la evolución había sido buena y 7 muy buena.

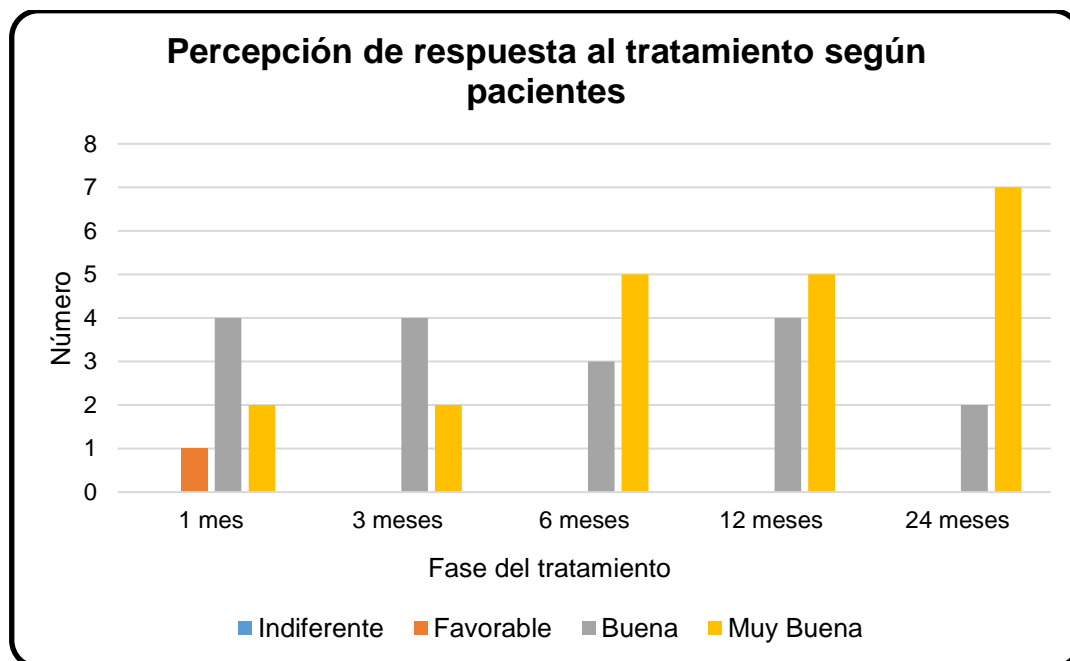


Figura 19. Percepción de la respuesta al tratamiento según los **pacientes**.

5.2. ESTUDIO ANALÍTICO DE LA MUESTRA

5.2.1. Visitas a urgencias antes y después de iniciar el tratamiento

Inicialmente, la media de visitas a urgencias era de 13,69, mientras que, una vez iniciado el tratamiento con Omalizumab, se redujo a 1,35, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ($p \leq 0,001$).

La mediana de visitas a urgencias antes del tratamiento fue de 11 y después de 0. Inicialmente, el 50% de los pacientes se encontraba entre 4 y 22 visitas a urgencias y, tras haber iniciado el tratamiento, entre 0 y 1.

El número máximo de visitas antes del tratamiento fue de 42 y, tras éste, de 11. El número mínimo antes del tratamiento fue de 2 y, tras su inicio, de 0 (Figura 20).

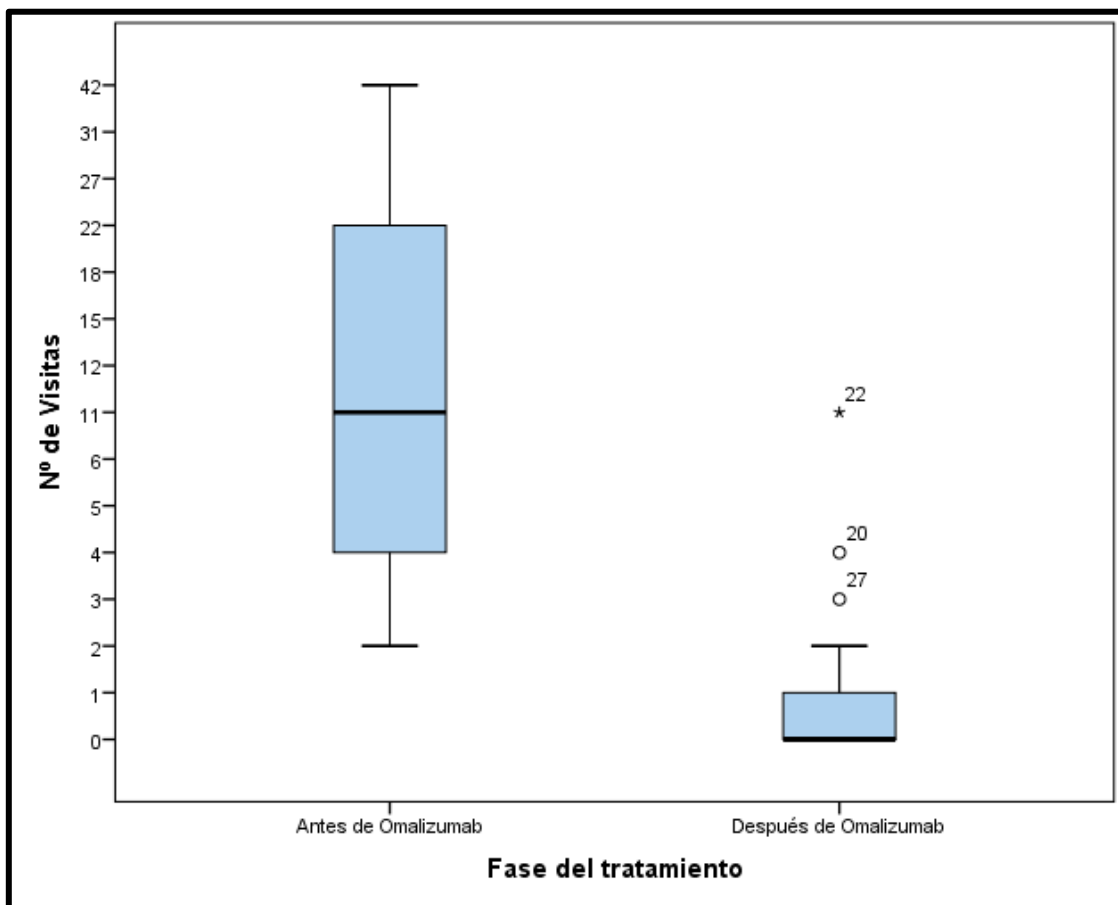


Figura 20. Distribución de la muestra según la frecuencia de visitas a urgencias antes y después de iniciar Omalizumab.

5.2.2. Ingresos en planta antes y después de iniciar Omalizumab

Inicialmente, la media de ingresos en planta era de 4,5, mientras que, una vez iniciado el tratamiento con Omalizumab, se redujo a 0,24, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ($p = 0,004$).

La mediana de ingresos en planta antes del tratamiento fue de 3 y después de 0. Inicialmente, el 50% de los pacientes se encontraba entre 0 y 6 ingresos y, tras haber iniciado el tratamiento, en 0.

El número máximo de ingresos antes del tratamiento fue de 22 y, tras éste, de 2. El número mínimo antes y después del tratamiento fue de 0 (Figura 21).

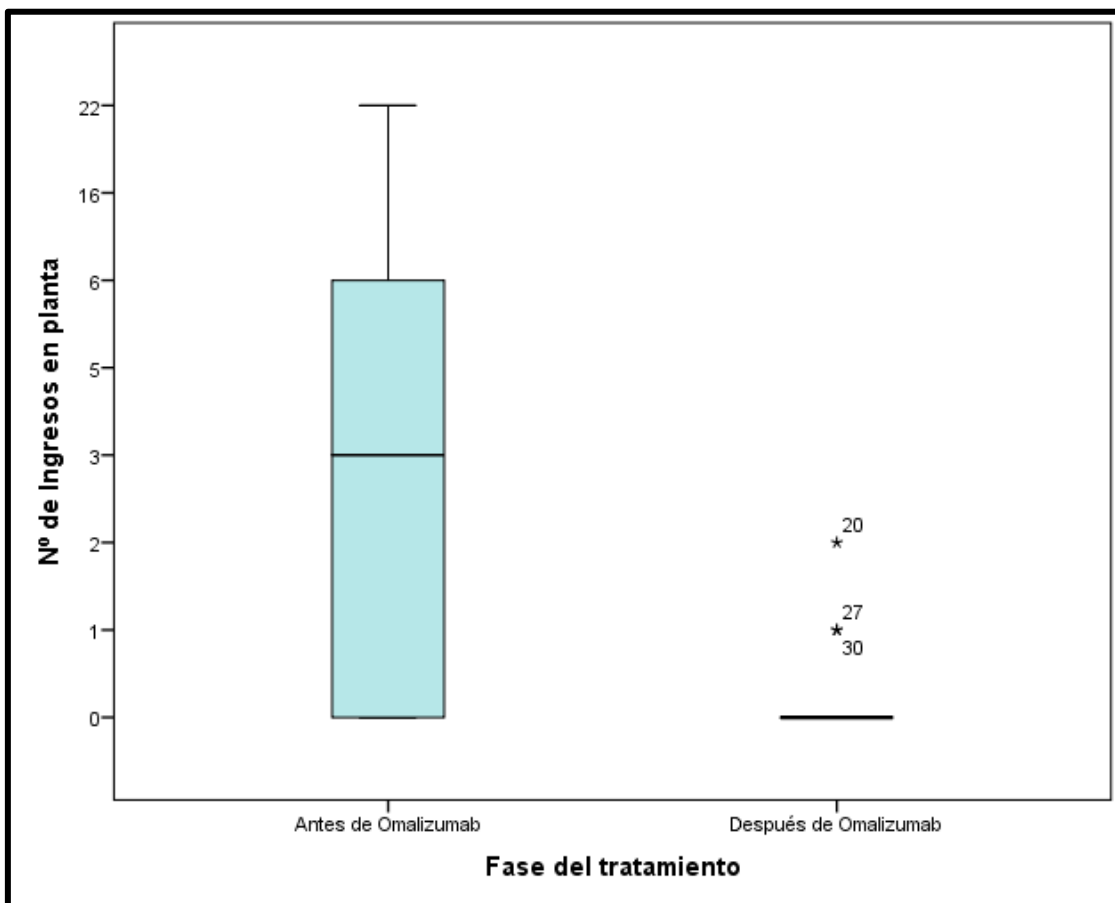


Figura 21. Distribución de la muestra según el número de ingresos en planta antes y después de iniciar Omalizumab.

5.2.3. Ingresos en UCI antes y después de iniciar Omalizumab

En cuanto a los ingresos en UCI, encontramos que la media inicialmente era de 1,13 y, tras el inicio de Omalizumab, de 0,06, encontrándose diferencias no estadísticamente significativas entre ambas variables ($p = 0,141$).

El número máximo de ingresos antes del tratamiento fue de 8, y tras éste, de 1. El número mínimo antes y después del tratamiento fue de 0.

5.2.4. Evolución de los valores espirométricos antes y después de iniciar Omalizumab

5.2.4.1. Pacientes asmáticos

Se calcularon las medias de los valores espirométricos (FEV₁, FVC y mesoflujos), antes de iniciar tratamiento y tras 1, 2, 3, 6, 12, 24 y 36 meses de haberlo iniciado, expresadas en z-score (Figura 22).

Encontramos un aumento medio del z-score de FVC de +0,376 entre el valor previo y el obtenido tras 36 meses de tratamiento.

El valor medio de FEV₁ se mantuvo estable, siendo similar en el momento previo al tratamiento y a los 36 meses de haberlo iniciado; en cambio, el valor de los mesoflujos empeoró, con un descenso medio del z-score de -1,2447.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las 3 variables, antes y después de haber iniciado el tratamiento (en FEV₁: p= 1, FVC: p= 0,715, MMEF: p= 0,465).

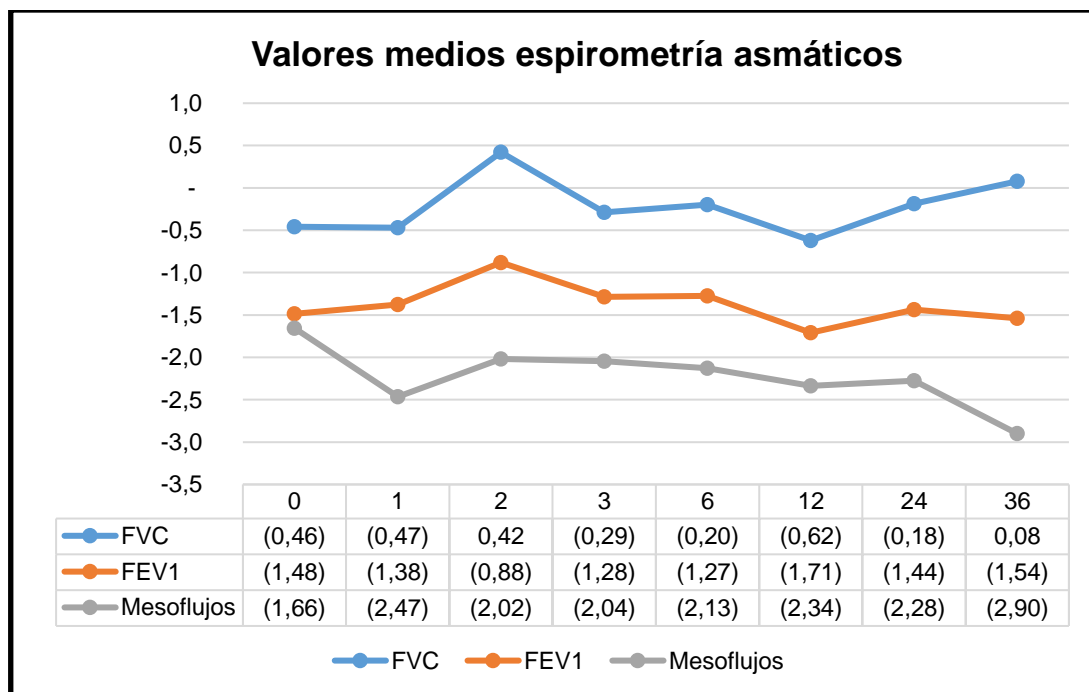


Figura 22. Media de los valores espirométricos antes y durante el tratamiento con Omalizumab en los pacientes asmáticos.

5.2.4.2. Pacientes con FQ

Se calcularon las medias de los valores espirométricos (FEV₁, FVC y mesoflujos), antes de iniciar tratamiento y tras 3 y 6 meses de haberlo iniciado, expresadas en z-score (Figura 23).

Encontramos un aumento del z-score de FVC, en este caso de +2,06, entre el valor medio previo y el obtenido tras 6 meses de tratamiento.

El valor de FEV₁ se mantuvo estable, siendo similar en el momento previo al tratamiento y a los 6 meses de haberlo iniciado. Los mesoflujos experimentaron un empeoramiento, con un descenso medio del z-score de -0,97.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las 3 variables, antes y después de haber iniciado el tratamiento (p= 0,180 en el caso de FVC y mesoflujos, y p= 0,655 en el FEV₁).

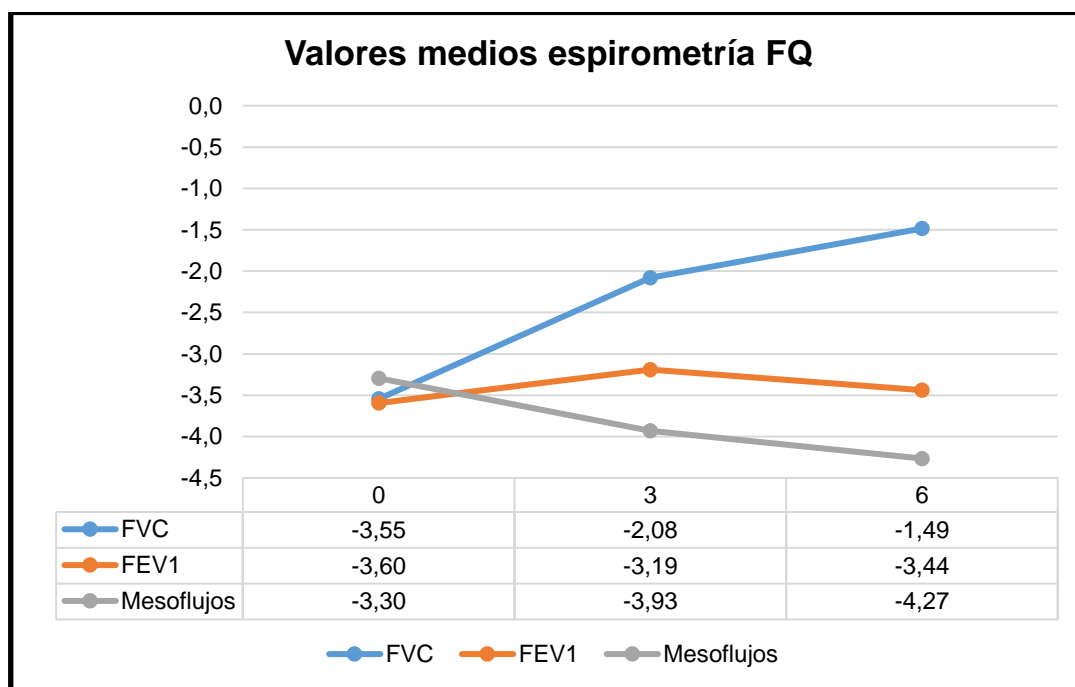


Figura 23. Media de los valores espirométricos antes y durante el tratamiento con Omalizumab en los pacientes con FQ.

5.2.5. Cuestionario CAN realizado a los padres/tutores

La puntuación media en el cuestionario CAN de los padres/tutores (Figura 24) previa al tratamiento fue de 13,2 puntos, con una mediana y una moda de 12 puntos. La desviación estándar fue de $\pm 5,215$ y el rango de 14 (mínimo 6, máximo 20).

Al cabo de 24 meses de tratamiento, la media fue de 8,5, con una mediana de 7,5 y una desviación estándar de $\pm 7,342$. El rango en este caso fue de 19 (mínimo de 0, máximo de 19).

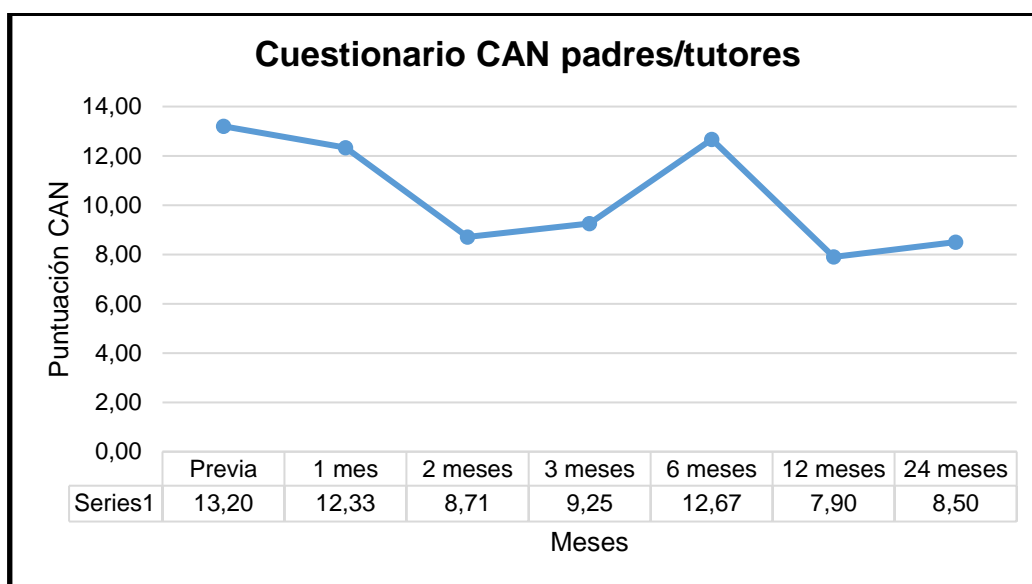


Figura 24. Cambios en el cuestionario CAN de los **padres/tutores**.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación previa y tras 24 meses de tratamiento en este cuestionario ($p= 0,285$).

5.2.1. Cuestionario CAN realizado a los pacientes

La puntuación media en el cuestionario CAN de los pacientes (Figura 25) previa al tratamiento fue de 12,6 puntos, con una mediana de 15 puntos. La desviación estándar fue de $\pm 7,893$ y el rango de 21 (mínimo 0, máximo 21).

Al cabo de 24 meses de tratamiento, la media fue de 6,25, con una mediana de 5 y una desviación estándar de $\pm 6,5$. El rango en este caso fue de 15 (mínimo de 0, máximo de 15).

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación previa y tras 24 meses del tratamiento en este cuestionario ($p= 0,109$).

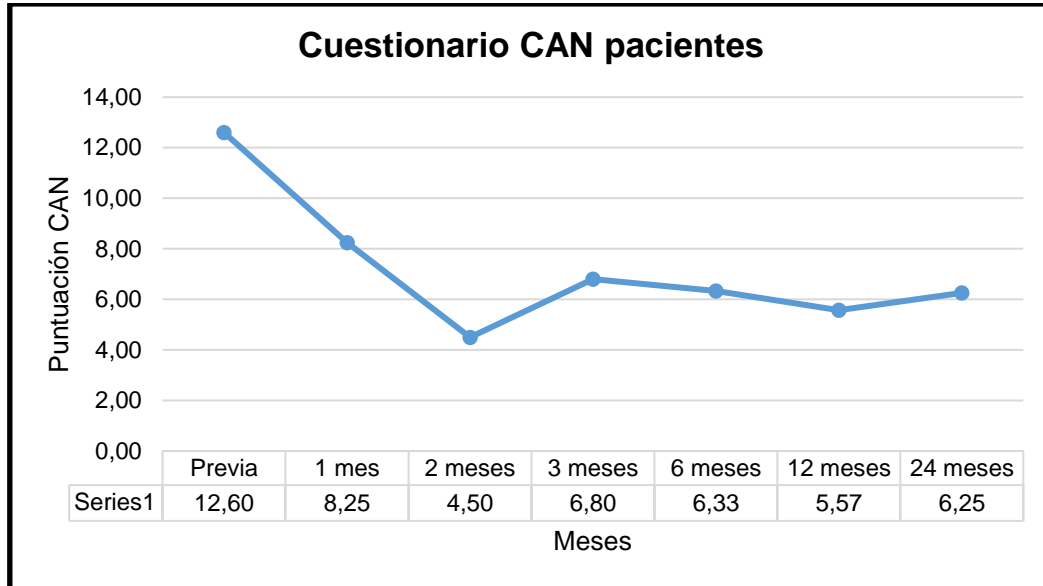


Figura 25. Cambios en el cuestionario CAN de los **pacientes**.

6. LIMITACIONES

El estudio presenta una serie de limitaciones, siendo la principal el pequeño tamaño muestral, debido a que existen pocos pacientes asmáticos que cumplan criterios para recibir tratamiento con Omalizumab, al igual que ocurre con los pacientes afectados de Fibrosis Quística controlados en la consulta.

Por otro lado, no se realizó el cuestionario de control del Asma (CAN) en todas las visitas ni a todos los pacientes, de manera que los resultados se basan en una muestra aún más pequeña.

Es necesario interpretar con cautela los resultados obtenidos en las espirometrías, ya que existe un sesgo en su realización, pues en muchos casos se realizaron al acudir a control durante una exacerbación.

7. DISCUSIÓN

El Asma, es una patología muy prevalente en la edad pediátrica, afectando a niños de todas las edades y zonas geográficas.

En muchas ocasiones, los pacientes no alcanzan el control adecuado con los tratamientos habituales, teniendo esto un impacto negativo en su calidad de vida. Por ello, en los últimos años se han desarrollado con éxito nuevos tratamientos que permiten controlar de manera adecuada la progresión de esta enfermedad.

Uno de ellos es Omalizumab, un anticuerpo monoclonal de origen recombinante, que se une de forma selectiva a la Ig E libre circulante en sangre, evitando así su unión a los receptores de alta y baja afinidad (FcεRI y FcεRII) (40,41). Solamente se une a la Ig E libre, debido a que dicha inmunoglobulina sufre una serie de transformaciones espaciales una vez unida a sus receptores, volviéndose irreconocible para el Omalizumab (42).

Se ha visto que este anticuerpo produce una disminución rápida e importante de la Ig E libre (aproximadamente del 99% a las dos horas de su administración), llevando a cabo también una regulación a la baja de sus receptores FcεRI en basófilos, células presentadoras de antígenos y monocitos a los siete días de su administración, por lo que reduce el proceso de presentación de alérgenos, con la consecuente disminución de la liberación de mediadores de la inflamación alérgica (42-44).

A través de este efecto sobre la cascada inflamatoria, Omalizumab es eficaz frenando el remodelado de la vía aérea, pues previene la degranulación de mastocitos, con lo que disminuye la producción de mediadores proinflamatorios, entre ellos interleuquinas y factores de crecimiento asociados al remodelado (44). Además es capaz de reducir el grosor de la membrana basal reticular bronquial de los pacientes asmáticos, frenando la evolución hacia la obstrucción crónica al flujo aéreo (45).

Roth *et al.* (46) realizaron un estudio sobre la influencia de Ig E en cultivos celulares bronquiales. La incubación con concentraciones progresivamente crecientes de Ig E inducía un incremento del depósito de matriz extracelular y de colágeno total, siendo además dosis-dependiente de la Ig E. La prevención de la unión de la Ig E a sus receptores mediante la adición al medio de Omalizumab, inhibía por completo el depósito de colágeno. También observaron que la Ig E estimulaba la proliferación de las células del músculo liso bronquial de manera dosis-dependiente, y este efecto se bloqueaba mediante la adición al medio de Omalizumab. Indirectamente, los resultados sugieren que omalizumab puede bloquear los mecanismos que conducen al remodelado, entre los que se incluyen el depósito de matriz extracelular y de colágeno, así como la proliferación de células del músculo liso bronquial.

En la misma línea, Mauri *et al.* (47) llevaron a cabo un estudio en pacientes adultos con Asma alérgico, realizando también biopsias bronquiales antes de iniciar tratamiento con Omalizumab y a los 12 meses de su inicio, encontrando un descenso en las proteínas del músculo liso bronquial (principalmente actina y miosina). Además, revelaron a la Galectina-3 como el biomarcador más estable en la predicción del remodelado. Se ha visto que está implicada en el mismo al favorecer la producción de mediadores profibróticos y angiogénicos. Forma complejos con la Ig E y su receptor de alta afinidad, pudiendo jugar un papel importante en su separación, con lo que se promovería la efectividad del tratamiento con Omalizumab. Al ser una proteína de la matriz extracelular, es posible detectarla en sangre y orina, hecho a tener en cuenta en futuras investigaciones para predecir el remodelado bronquial.

Hay que tener en cuenta, que Omalizumab forma complejos con la Ig E, produciendo un incremento inicial de los niveles totales de ésta, por lo que no es eficaz su medición para evaluar la respuesta al tratamiento (43).

Posteriormente, se produce un descenso de su producción, lo que sugiere la existencia de un feed-back determinado por los niveles de Ig E libre, alcanzándose el equilibrio aproximadamente a los 5 años de tratamiento. Por este motivo, se mantiene el tratamiento al menos durante ese tiempo. Se sugiere también que una vez finalizado, la producción de Ig E retorna poco a poco a su nivel previo (43,44).

Lowe y Renard (48) desarrollaron un modelo farmacodinámico-farmacocinético para intentar predecir la concentración de Ig E después de uno, tres y cinco años de tratamiento. Obtuvieron datos acerca de los niveles de Ig E total, libre y unida a Omalizumab, de 6 ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, y de diversos estudios epidemiológicos. Finalmente, sugirieron que la producción de Ig E podía disminuir en los pacientes tratados con Omalizumab, ya que encontraron un descenso anual de la misma del 54%.

Debido a la alta frecuencia de Asma en la infancia y la existencia de numerosos estudios con resultados favorables tras el empleo de Omalizumab como tratamiento de la misma, decidimos realizar este estudio para evaluar la eficacia de este fármaco en nuestra muestra.

Los pacientes incluidos que estaban recibiendo dicho tratamiento, tenían edades comprendidas entre los 5 y los 18 años. Del total de los 19 pacientes de la muestra, 2 estaban diagnosticados de Fibrosis Quística, y 13 de los 17 pacientes asmáticos presentaban Asma alérgico.

En los pacientes asmáticos, encontramos una reducción del 90% en el número de visitas a urgencias tras el tratamiento, así como del número de hospitalizaciones en planta y Unidad de Cuidados Intensivos (aproximadamente del 94,7%).

Esta reducción fue muy significativa en algún paciente en concreto, ya que se registraron más de 40 visitas a urgencias antes del tratamiento, que se redujeron a 0 posteriormente. De igual manera ocurre con los ingresos hospitalarios, pasando en algún paciente de 22 ingresos en planta a 0, y de 8 ingresos en UCI a 0.

Los resultados obtenidos son tan llamativos como lo publicado en otros estudios. El estudio multicéntrico INNOVATE (49), uno de los primeros en evaluar la eficacia de Omalizumab, se llevó a cabo en 419 pacientes con Asma mal controlado, comparándose con placebo. A las 28 semanas del inicio del tratamiento, las visitas a urgencias se redujeron en un 44%.

Lafeuille *et al.* (50), por su parte, llevaron a cabo otro estudio, compuesto por adultos y niños, con resultados similares, ya que las visitas a urgencias se habían reducido en un 48,6%, y las hospitalizaciones en casi un 41%. De igual manera ocurrió en otro estudio realizado en una población de 21 niños y adolescentes de Brasil (51), que estaban siendo tratados previamente con altas dosis de corticoides inhalados y LABA, y en los que se registró un descenso de hospitalizaciones.

El estudio multicéntrico publicado por Odajima *et al.* (52) en 2015, realizado en 38 niños y adolescentes con Asma alérgico mal controlado, la reducción de las hospitalizaciones alcanzó hasta el 78,2% tras 24 semanas de tratamiento.

Deschildre *et al.* (18), también encontraron, en un estudio observacional compuesto por 104 pacientes con Asma alérgico de difícil control, que a lo largo de 1 año de seguimiento, los ingresos hospitalarios se redujeron del 44% al 6,7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En el estudio multicéntrico de Bousquet *et al.* (53), en el que se incluyeron 400 pacientes asmáticos de diferentes países, las urgencias se redujeron en un 60%, y las hospitalizaciones en un 67%, tras 32 semanas de tratamiento.

Las crisis de riesgo vital y exacerbaciones continuas, que había presentado algún paciente antes de iniciar el tratamiento, también se redujeron, de forma similar a lo encontrado en la bibliografía.

El estudio INNOVATE (49) antes mencionado, mostró un descenso del 26% en las exacerbaciones, y del 50% en las crisis asmáticas graves. Al igual que el desarrollado en Brasil en 2015 (51), en el que también encontraron un descenso de las mismas.

Un estudio multicéntrico español del año 2013 (54), en el que se incluyeron 295 pacientes asmáticos procedentes de distintas zonas del país, también reveló un descenso de las exacerbaciones, en los pacientes con Asma alérgico y no alérgico, al cabo de 1 y 2 años de tratamiento.

En la revisión Cochrane del 2014 (55), donde se evaluó la eficacia de Omalizumab por vía subcutánea frente a placebo en 21 ensayos clínicos doble ciego, se encontró que los pacientes que recibieron Omalizumab presentaron menor probabilidad de tener exacerbaciones. 26 de los 100 pacientes que recibieron placebo durante un periodo de 16 a 60 semanas, tuvieron una exacerbación, en comparación con un promedio de 16 de los 100 que recibieron Omalizumab.

El estudio multicéntrico EXTRA desarrollado por Hannania *et al.* en 2012 (56), que incluyó a 850 pacientes entre 12 y 75 años, encontró que en el grupo que había recibido Omalizumab durante 48 semanas, se habían reducido en un 53% las exacerbaciones comparado con placebo, en el grupo de pacientes que había presentado niveles basales más altos de FE_{NO} (por encima de 19,5 ppb). Sus autores proponen más estudios al respecto para evaluar en un futuro el uso de este biomarcador en la evaluación del tratamiento.

Para monitorizar la evolución, a todos nuestros pacientes se les realizaron espirometrías seriadas antes y durante el tratamiento, convirtiendo los datos porcentuales a z-score mediante el programa GLI2012[®]. Éste, nos permite obtener para cada individuo, el valor predicho, el porcentaje respecto al valor teórico, el valor situado en el límite inferior de la normalidad, el z-score y los percentiles. Además de los datos numéricos se obtiene una gráfica que relaciona el percentil y el z-score, facilitando la interpretación de los resultados espirométricos (57).

Basándose en el z-score, Quanjer *et al.* (58) han creado una clasificación del grado de obstrucción bronquial, correlacionándola con las desviaciones estándar de FEV₁ respecto de la media, expresando también su equivalencia en porcentaje, como se mide actualmente (Tabla 8).

Grados de obstrucción	DS de FEV ₁ respecto de la media	FEV ₁
Leve	≥ -2	> 70%
Moderada	-2,5 a -2	60-69%
Moderadamente grave	-3 a -2,5	50-59%
Grave	-4 a -3	35-49%
Muy grave	< -4	< 35%

Tabla 8. Clasificación del grado de obstrucción bronquial basada en z-score. Quanjer PH. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles.

En nuestra muestra de pacientes asmáticos, encontramos únicamente un aumento medio del z-score en la FVC, comparando el valor previo con el obtenido tras 36 meses de tratamiento. Sin embargo, el valor medio de FEV₁ se mantuvo estable en todo momento. Sorprendentemente, encontramos que el valor de los mesoflujos había empeorado, con un descenso medio del z-score de -1,2447 puntos.

La mayoría de publicaciones, revelan un aumento del FEV₁ tras el tratamiento con Omalizumab (49,54). Sin embargo, Vennera (59), expone que en los primeros estudios de eficacia de Omalizumab, la mejoría en el FEV₁ era controvertida, ya que los cambios no eran relevantes. Además, existía, igual que en nuestra muestra, una mejoría clínica que no siempre se acompañaba de una respuesta en la función pulmonar. Finalmente, postula que la irregularidad de los resultados procedentes de la práctica clínica, llevan a consensuar que probablemente el FEV₁ no es el mejor parámetro para evaluar la eficacia de Omalizumab. No obstante, debe continuarse con su investigación en futuros estudios.

En el estudio anteriormente mencionado realizado en Brasil (51), encontraron que en muchos pacientes que no presentaban exacerbación, la espirometría mostraba un ligero patrón obstructivo. Debido a que el mayor deterioro de la función pulmonar aparece al inicio de la edad adulta, sugieren que en los pacientes con Asma de difícil control, existe un tono bronquial lábil, lo que explicaría la ausencia de cambios espirométricos en pacientes con sintomatología frecuente.

Nopp *et al.* (31) informaron en 2010 del estado clínico e inmunológico de 18 pacientes con Asma alérgica grave tratados durante seis años con Omalizumab. Los pacientes tuvieron un seguimiento clínico, inmunológico y espirométrico durante el tratamiento y 36 meses después de su conclusión. La mayoría de los pacientes presentó estabilidad clínica y espirométrica al concluir el tratamiento.

Odaijima *et al.* (52) también encontraron una modificación discreta en la función pulmonar, con valores de FEV₁ y mesoflujos similares al inicio y a las 24 semanas de tratamiento (diferencias menores al 1%).

Al cabo de dos años de tratamiento, Deschildre *et al.* (60) continuaron el seguimiento de los 101 pacientes con Asma alérgica que inicialmente habían controlado durante un año. No encontraron mejoría de la función pulmonar en ninguno de ellos.

En lo concerniente al tratamiento, en nuestra muestra encontramos que 11 de los 17 pacientes asmáticos habían podido descender de escalón terapéutico, permaneciendo los 6 restantes en el mismo. Ningún paciente precisó más medicación de la que recibía previamente.

Hay que destacar, que incluso un paciente con Asma persistente grave pudo retirar por completo el tratamiento de mantenimiento, aproximadamente dos años después del inicio de Omalizumab.

En la revisión Cochrane 2014 (55), se recomienda el uso de Omalizumab como terapia adicional a los GCI y durante las fases de reducción de corticoides orales. Omalizumab fue significativamente más efectivo que el placebo en reducir o retirar el uso de GCI. También permitió una reducción pequeña, aunque significativa, de la medicación de rescate con SABA, lo que coincide con nuestros hallazgos.

La guía británica NICE (National Institute for Health and Care Excellence) del año 2013 (61) recoge la indicación de Omalizumab en el Asma mediada por Ig E persistente grave en pacientes mayores de seis años que precisen corticoterapia oral continua o frecuente, esto es, cuatro o más ciclos en el último año.

Por el contrario, la guía GINA de 2015 (8) propone que Omalizumab pueda ser utilizado en el escalón 5 en pacientes con Asma alérgico, con la posibilidad de introducir este fármaco antes del uso de corticoides orales, una vez se haya alcanzado la dosis más alta de GCI y LABA.

En la misma línea, Pacheco (45) hace referencia a las acciones de Omalizumab más allá del Asma alérgico, ya que hace años que algunas investigaciones apuntaban que la base inflamatoria encontrada en la barrera epitelial de la vía respiratoria es indistinguible en el Asma alérgica y no alérgica (también llamada intrínseca).

Esto se puede explicar por el hecho de que existen numerosos pacientes que, teniendo los test cutáneos o in vitro negativos, mantienen sin embargo altos valores de Ig E sérica (45). Se ha demostrado que la Ig E se puede unir a los receptores de gran afinidad de los mastocitos o los basófilos y producir el mismo tipo de inflamación que en los individuos considerados alérgicos (42).

Incluso se ha encontrado que hay pacientes con Asma intrínseca que muestran valores altos de eosinófilos en sangre sin presentar Ig E sérica alta o test positivos para aeroalérgenos (45).

Todo ello ha propiciado el desarrollo de estudios que intentan analizar la utilidad de Omalizumab en casos de Asma con un fenotipo no claramente vinculado a una Ig E sérica alta.

Se han propuesto dos posibles efectos sobre los mecanismos de la reacción asmática mediada por la Ig E. Se admite que el Asma intrínseca tiene puntos de coincidencia con el Asma de base alérgica, como son la eosinofilia de la vía aérea y la producción incrementada de interleuquina 5, y se especula que la explicación pueda ser que en el Asma intrínseca existe una reacción alérgica local a un antígeno no reconocido (45).

El estudio multicéntrico de Pérez de Llano *et al.* (54) mencionado anteriormente, así lo demuestra, con mejoría de la función pulmonar y reducción de las exacerbaciones tras el tratamiento con Omalizumab en pacientes con ambos tipos de Asma.

También hay que destacar que se está empezando a recomendar su uso en fases más tempranas del Asma, incluso en el tipo de Asma intrínseco, debido a su acción protectora sobre el remodelado en el tejido pulmonar inflamado, y su capacidad para reducir las exacerbaciones actuando sobre las células dendríticas de la pared bronquial (45).

Desaparece por tanto la premisa anterior de que el inicio del tratamiento precise que la función pulmonar esté deteriorada, con un FEV₁ en fase estable menor del 80% del previsto, lo que indicaría la necesidad de actuar más precozmente en el proceso inflamatorio asmático para prevenir el deterioro funcional, demostrado con una remodelación broncopulmonar excesiva.

Otro aspecto interesante es la posible relación entre Asma y Reflujo Gastroesofágico (RGE). En nuestra muestra, 5 pacientes asmáticos presentaban RGE, demostrado con una pHmetría alterada. Hay que destacar que, a pesar de que recibieron tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones, no mejoró su clínica de Asma, lo que hace pensar que el RGE no sea causa sino consecuencia del Asma.

Nuestros hallazgos son similares a lo encontrado en la bibliografía, puesto que en el estudio realizado por Rodrigues *et al.* (51) no encuentran mejoría en la clínica respiratoria tras el tratamiento del RGE.

Por otro lado, para valorar el grado de control del Asma de nuestros pacientes, les realizamos en cada visita, tanto a ellos como a sus padres/tutores, el cuestionario de Control del Asma en el Niño (CAN), otra alternativa disponible para evaluar el control sobre su enfermedad, y que puede ser aplicado rápidamente y con fácil entendimiento.

En ambos, al cabo de 24 meses de tratamiento con Omalizumab, la puntuación de dicho cuestionario había disminuido, lo que se traduce en un mejor control del Asma, a pesar de no correlacionarse con un aumento del FEV₁.

En el caso de los padres/tutores, el descenso casi alcanzaba los 5 puntos (un 35.6%), y en el caso de los pacientes, la diferencia superaba los 6 puntos (descenso del 50%).

Esto concuerda con un estudio realizado por Cano *et al.* (62) a 149 niños entre 6 y 14 años con Asma de distinta gravedad. Determinaron que existía una escasa correlación entre la clínica de Asma, evaluada mediante los resultados del CAN, y la función pulmonar.

Además, se ha visto que este cuestionario consigue una concordancia, validez y seguridad aceptables al ser comparado con las recomendaciones de control sugeridas por GINA, y su mayor utilidad está en identificar a los pacientes con Asma no controlada. A pesar de que discrimina entre diferentes grados de deterioro en el control del Asma, no es suficiente para valorar adecuadamente todos los aspectos de ese control (63).

Los resultados de este cuestionario se recogen en una hoja de seguimiento (Anexo III), en la que se registran también posibles incidencias desde la última visita, visitas a urgencias u hospitalizaciones, cambios en el tratamiento de base y la percepción que tienen los padres/tutores, el paciente y el médico prescriptor de la respuesta al tratamiento con Omalizumab.

Pese a que no se recogió en todos ellos, la mayoría afirmaba que la respuesta estaba siendo buena los 3 primeros meses de tratamiento, y muy buena a partir de los 6.

Otra forma de registrar esta información y conocer el grado de control del Asma, es mediante la Evaluación Global de la Efectividad del Tratamiento con Omalizumab por parte del médico (GETE).

Se lleva a cabo una entrevista personal con el paciente en las visitas, el cual puede realizar un diario de síntomas para mostrar al médico, exploración física y espirometría. Los pacientes reciben una calificación, que da una idea del grado de respuesta.

Los que obtienen una calificación excelente o buena, serán clasificados como respondedores, mientras que si es regular o mala, serán considerados no respondedores.

En el estudio multicéntrico desarrollado por Bousquet *et al.* (53), realizaron esta evaluación a las 16 y 32 semanas de tratamiento, ya que fue la única medición significativa para evaluar la respuesta al mismo. Algunos pacientes que no respondieron a las 16 semanas o hicieron al cabo de 32, por lo que recomiendan mantener el tratamiento al menos ese tiempo, antes de decidir su retirada en caso de mala evolución.

Además, en otros estudios se había observado que alrededor de las 12-16 semanas de tratamiento se alcanza una meseta de estabilización en la concentración de los receptores de alta afinidad de la Ig E en los basófilos. Por este motivo, en ficha técnica se recomienda realizar una evaluación al cabo de 16 semanas de tratamiento, para finalizarlo en aquellos pacientes que no hayan respondido.

El tratamiento con Omalizumab es costoso, por tanto se han desarrollado en los últimos años diferentes estudios para evaluar su coste-efectividad (64).

Al producir un descenso en el número de visitas a urgencias, hospitalizaciones y necesidad de medicación de rescate, el papel del Omalizumab en el Asma grave con recurrencias frecuentes constituye una vía de investigación muy interesante en el futuro, teniendo en cuenta el gasto invertido en este tipo de pacientes (45,65)

Es importante destacar, que ningún tratamiento tuvo que ser suspendido por la existencia de efectos secundarios.

Al administrarse por vía subcutánea, es generalmente bien tolerado, como demuestran diferentes ensayos clínicos. Rodrigo *et al.* (66), realizaron una revisión sistemática de 8 de ellos, en la que se incluyeron un total de 3429 pacientes con Asma alérgica persistente grave (niños, adolescentes y adultos). Se encontró que los efectos secundarios más frecuentes eran las reacciones locales en el lugar de inyección. Además, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos secundarios graves entre el grupo que recibió Omalizumab y el que recibió placebo. No se vio incrementado el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares ni neoplasias.

En nuestra muestra no se hallaron efectos secundarios graves, y únicamente un paciente refirió eritema local en la zona de punción. Similares hallazgos encontraron Deschildre *et al.* (15) en su estudio observacional de 1 año de duración.

Con respecto a los pacientes afectos de FQ, hay que destacar que ninguno volvió a presentar nuevos episodios de ABPA desde el inicio del tratamiento. Además, se pudo reducir la dosis de corticoide oral hasta en un 57%.

Estos hallazgos también coinciden con lo encontrado en la literatura (36-39), donde se destaca de Omalizumab principalmente la capacidad de reducción de la dosis de corticoide oral, con la consiguiente disminución de efectos secundarios indeseable que originan éstos.

En cuanto a la función pulmonar, los resultados fueron superponibles a los de los pacientes asmáticos, aumentando únicamente la FVC. FEV₁ también permaneció estable, y de nuevo el valor medio de los mesoflujos fue peor a los 6 meses de tratamiento que antes de iniciarlo.

8. CONCLUSIONES

- El tratamiento con Omalizumab, disminuye el número de visitas a urgencias, ingresos en planta y en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Permite mantener o descender de escalón terapéutico del Asma, pudiéndose incluso retirar totalmente el tratamiento de mantenimiento en un caso.
- Los pacientes mantienen una función pulmonar estable, aumentando incluso el valor medio de la Capacidad Vital Forzada, aunque se haya reducido o retirado el tratamiento.
- Omalizumab consigue un mejor control de los síntomas de Asma, como demuestra el cuestionario CAN (Control del Asma en el Niño) realizado a los pacientes y a sus padres/tutores. Todos ellos, perciben que la respuesta al tratamiento está siendo buena o muy buena.
- Los pacientes afectados de Fibrosis Quística presentan una estabilidad clínica y espirométrica, sin nuevos episodios de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, pudiendo reducir la dosis de corticoide oral.

9. FUTURAS INVESTIGACIONES

Tras aunar los datos obtenidos a través de la revisión bibliográfica y los de nuestro estudio, se pueden plantear una serie de cuestiones a llevar a cabo en un futuro:

- Sería recomendable iniciar el tratamiento con Omalizumab en fases más tempranas del Asma, para así prevenir los efectos derivados del remodelado en la vía aérea y disminuir el número de exacerbaciones respiratorias.
- Para una recogida e interpretación unificada de los datos obtenidos de las espirometrías, parece de mayor utilidad su introducción en el programa GLI2012® y posterior expresión en forma de z-score, lo que evita sesgos y permite la comparación con otros sujetos independientemente de su sexo, talla o raza, y también la interpretación de diferentes resultados de función pulmonar en un mismo sujeto.
- No sería necesario monitorizar los niveles de Ig E durante el tratamiento, ya que no mantiene una buena correlación con el grado de respuesta al mismo.
- Para definir de forma más concreta la duración del tratamiento con Omalizumab, son necesarios más ensayos clínicos, aunque por el momento, debería mantenerse al menos durante 16 semanas, antes de ser retirado por ausencia de respuesta.
- Aunque el cuestionario CAN (Control del Asma en el Niño) es una buena herramienta para conocer el grado de control del Asma de los pacientes, no es suficiente para valorar adecuadamente todos los aspectos de ese control, por lo que sería de utilidad extender el uso de la evaluación GETE (Evaluación Global de la Efectividad del Tratamiento con Omalizumab) para unificar criterios, y realizarla hacia las 16 semanas de tratamiento, como se recomienda en la ficha técnica y corroboran diversos estudios.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(8):976–97.
2. Huffaker MF, Phipatanakul W. Pediatric Asthma: Guidelines-Based Care, Omalizumab, and Other Potential Biologic Agents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):129–44.
3. The Global Asthma Report 2014. [Acceso 3 de julio de 2016]. Disponible en: www.globalasthmareport.org/burden.
4. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del Asma. 2015; 25-122. Disponible en: <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1164-gema-4-0-2015.html>.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). 2007;62(9):758–66.
6. Ibero IM, Escribano MA. Protocolos diagnósticos en Asma bronquial. 2003;171–86. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diagnostico-Asma-aep.pdf>.
7. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 451-62.
8. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management for children 5 Years and Younger. *A Guid Heal Care Prof Updat* 2015. 2015;1–26.
9. Castillo LJA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García RS, Garde GJ, et al. Consenso sobre tratamiento del Asma en pediatría. *An Pediatría* 2007;67(3):253–73.
10. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 661-75.
11. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109 (2 Suppl): 362–7.
12. Guilbert, MD, Bacharier, Fitzpatrick AF. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;2(5):489–500. Author manuscript; available in PMC 2015 September 30.
13. Ruiz AA, Murua JK, Aranburu JM. La función pulmonar en el niño. Principios y Aplicaciones. 1ª ed. Madrid: Ergón. 2007: 53-134.

14. Escribano MA, Ibero IM, Garde GJ, Gartner S, Villa A JR. Protocolos terapéuticos en el Asma infantil. 2003;187–209. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratamiento-Asma-aep.pdf>.
15. Rodrigo GJ. Safety of long-acting b agonists for the treatment of asthma: clearing the air. 2012;2003 (phase 2). Thorax 2012; 67:342-349. [Acceso 14 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://thorax.bmj.com>.
16. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. Pulmonary Perspective b₂-Agonist Therapy in Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187:690–6.
17. Bisgaard H, Le Roux P, Bjâmer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy. A new strategy in pediatric asthma. Chest. 2006; 130: 1733-43.
18. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a one-year real life survey. Eur Respir J. 2013; 42: 1224-33. Mar 21; [Epub ahead of print.] [PubMed].
19. de Llano LP, Arrondo AP. Omalizumab en indicaciones diferentes al Asma alérgica. Monogr Arch Bronconeumol. 2015;2(4):117–24.
20. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. Elsevier Ltd; 125(2):383–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>.
21. Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma Clinical and Experimental Allergy. 2008;271–9.
22. Global Initiative for Asthma. Guía de bolsillo para el manejo y prevención del Asma (para adultos y niños mayores de 5 años). Glob Initiative Asthma. 2014;1-28. Disponible en: http://www.queestapasandoen.com/uploads/videos_files/GINA-Guía_de_bolsillo_para_el_manejo_y_la_prevencción_del_Asma.pdf.
23. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Eur Medicam. 2014;1–18. [Acceso 3 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
24. Vennera C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. Inmunología. 2014;1(4):119–26.

25. López MTR. Inmunología. Una ciencia activa. 2ª ed. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquía. 2009. 533-534. [Acceso 3 de julio de 2016]. Disponible en:
https://books.google.es/books?id=2yIzdSTdjKcC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
26. Becerril-Ángeles M, Pérez-Chavira R, Martínez-Aguilar N. Tratamiento del Asma persistente y de difícil control: Actualización de la terapia anti IgE. Rev Alerg Mex. 2011;58(SUPPL.1):1–18.
27. Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2014;69(5):674–7.
28. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. Respir Med Elsevier Ltd; 2010;104(2):188–96.
29. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1493–9.
30. Barnes PJ. Anti-IgE therapy. In: UpToDate, Bochner BS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2015 [Acceso 30 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
31. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Öman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2010;65(1):56–60.
32. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Respir Med. Elsevier Ltd; 2014;108(4):571–6.
33. Van den Berge M, Pauw RG, de Monchy JG, van Minnen CA, Postma DS, Kerstjens HA. Beneficial effects of treatment with anti-IgE antibodies (Omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin-prick test results. Chest. 2011;139:190–3.
34. Bonini M, Di Maria G, Paggiaro P, Rossi A, Senna G, Triggiani M, et al. Potential benefit of omalizumab in respiratory diseases. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2014;113(5):513–9.

35. Posadas AS, Gartner S. Tratado de Fibrosis Quística. 1a Edición. Editorial Justim S.L.; 2012: 214-224.
36. Zicari AM, Celani C, De Castro G, Valerio De Biase R, Duse M. Anti IgE antibody as treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(13):1839–41.
37. Emiralioğlu N, Doğru D, Tugcu GD, Yalcin E, Kiper N, Özcelik U. Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2015; 188-193.
38. Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: A synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):503–7.
39. Delgado Pecellín I, Quintana Gallego E, Pedregal Solano C, Calero Acuña C. Papel de omalizumab en el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(4):190–1.
40. Anderson WC, Szeffler SJ. New and future strategies to improve asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;136(4):848–59. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.007>.
41. McKeage K. Omalizumab: A review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013;73(11):1197–212.
42. Domingo C. Omalizumab e historia natural del Asma alérgica. Perspectivas de futuro. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2(4):125–37. [Acceso 7 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/72>.
43. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;2(5):525–36. [Acceso: 11 de junio de 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.010>.
44. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;15(3):267–71. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://search.proquest.com/professional/docview/1674896756?accountid=164245>.

45. Pacheco A. Omalizumab en las guías de tratamiento del Asma. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2(4):100-103. [Acceso 7 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/62/163>.
46. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The Role of IgE-Receptors in IgE-Dependent Airway Smooth Muscle Cell Remodelling. *PLoS One*. 2013;8(2).
47. Mauri P, Riccio AM, Rossi R, et al. Proteomics of bronchial biopsies: galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab treated severe asthma patients. *Immunol Lett* 2014; 162:2–10.
48. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72:306–20.
49. 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.
50. Lafeuille MH, Dean J, Zhang J, Duh MS, Gorsh B, Lefebvre P. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:59–64.
51. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-filho JP, Souza RG De, Henrique M, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-350.
52. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K, et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergol Int [Internet]*. Elsevier B.V; 2015;64(4):364–70. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.006>.
53. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–8.
54. de Llano LP, Vennera MDC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma*. 2013;50(3):296–301.

55. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
56. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187: 804–11.
57. Neyra AL, Rodríguez SA, Santiago VS, Fajardo EU, Rivas CT, Asensi JRV. Interpretando la función pulmonar. Una perspectiva para el siglo XXI desde la Neumología pediátrica. *Rev Patol Respir*. 2015;18(2):63–71.
58. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014; 43: 505-12.
59. Vennera MC. Omalizumab: estudios clínicos y en la “vida real” para el tratamiento del Asma bronquial. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2(4):92-99. [Acceso 6 de agosto 2016]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/57/169>.
60. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(3):856–9.
61. Diaz RA, Charles Z, George E, Adler AI. NICE guidance on omalizumab for severe asthma. *The Lancet Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;1(3):189–90. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70066-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70066-3).
62. Cano GA, Carvajal UI, Diaz VCA, Mora GI, Rodas PMC De, Merino ÁG, et al. Control del Asma en niños: validez del cuestionario CAN y su relación con la función pulmonar y el óxido nítrico exhalado. *Bol Pediatr*. 2011;51:39–46.
63. Vidal A, Escobar M, Medina ME. Comparación entre cuestionario de control de Asma en niños (CAN) y recomendaciones de control GINA. *Rev Chil Enf Respir* 2013; 29: 75-80.
64. Levy A. Farmacoeconomía de omalizumab. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2(4):112–6.
65. Romano C. Omalizumab therapy for children and adolescents with severe allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2015;11(12):1309–19. [Acceso: 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26312385>.

66. 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.

ANEXO I. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ASMA EN LOS NIÑOS (CAN) VERSIÓN NIÑOS/ADOLESCENTES

CUESTIONARIO CAN



Hora de inicio

:
Hora : Minutos

Cuestionario de Control del Asma en Niños (Versión Niños/Adolescentes)

Piensa en cómo te has encontrado en general en las 4 últimas semanas por el asma (tos, pitidos...). Lee cada pregunta y marca con una "X" la respuesta que mejor explique cómo te has encontrado o sentido.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces has tosido durante el día **sin estar resfriado/a - constipado/a?**

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

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces has tosido durante la noche **sin estar resfriado/a - constipado/a?**

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

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces has tenido pitidos o silbidos durante el día?

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

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces has tenido pitidos o silbidos durante la noche?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces te ha costado respirar (no por la nariz) durante el día?

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

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces te ha costado respirar (no por la nariz) durante la noche?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

7. Cuando haces ejercicio (juegas, corres...) o ríes a carcajadas, ¿tienes tos o pitos/silbidos?

- Siempre
- Casi siempre
- A veces
- Casi nunca
- Nunca

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces has ido a visitas de urgencias por el asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguna

9. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces te han ingresado en el hospital (asistencia médica en el hospital de más de 12 horas a causa de una crisis asmática) por el asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguno

Hora de finalización

:
Hora : Minutos

ANEXO II. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ASMA EN LOS NIÑOS (CAN) VERSIÓN PADRES

CUESTIONARIO CAN



Hora de inicio :
Hora : Minutos

Cuestionario de Control del Asma en Niños (Versión tutores)

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarle a describir en general el asma del niño/a en las 4 últimas semanas y cómo esta influye en cómo se encuentra y en lo que puede hacer. Para cumplimentarlo, marque con una "X" la casilla que mejor describa su respuesta.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?
 - Más de una vez al día
 - Una vez al día
 - De 3 a 6 veces por semana
 - Una o 2 veces por semana
 - Nunca

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?
 - Más de una vez durante cada noche
 - Una vez durante cada noche
 - De 3 a 6 veces por semana
 - Una o 2 veces por semana
 - Nunca

3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?
 - Más de una vez al día
 - Una vez al día
 - De 3 a 6 veces por semana
 - Una o 2 veces por semana
 - Nunca

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?
 - Más de una vez durante cada noche
 - Una vez durante cada noche
 - De 3 a 6 veces por semana
 - Una o 2 veces por semana
 - Nunca

REVISIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB POR PROBLEMAS NEUMOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar (no por la nariz) durante el día?

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

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar (no por la nariz) durante la noche?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

7. Cuando el niño/a hace ejercicio (juega, corre...) o ríe a carcajadas, ¿tiene tos o pitos/silbidos?

- Siempre
- Casi siempre
- A veces
- Casi nunca
- Nunca

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a visitas de urgencias no programadas debido el asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguna

9. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital (asistencia médica en el hospital de más de 12 horas a causa de una crisis asmática) al niño/a debido al asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguno

Hora de finalización

:
Hora : Minutos

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

ANEXO III. HOJA DE SEGUIMIENTO EN CONSULTAS

HOJA DE PACIENTES CON OMALIZUMAB (XOLAIR®)

Fecha de la visita: ____ / ____ / ____.

Paciente:

NHC:

Edad actual:

Evolución desde la última dosis de Omalizumab:

- Incidencias: _____
- Cambios en el tratamiento de base desde la última visita: SI NO
- Empeoramiento de los síntomas de Asma: SI NO
- Empeoramiento de los síntomas de rinoconjuntivitis: SI NO
- Uso de B2 inh: SI NO
- Uso de otras medicaciones (corticoides, antibióticos): SI NO
- Visitas a URG o al ambulatorio por crisis de Asma: SI NO
- Ingresos: SI NO
- CAN visita anterior: Padres ____ puntos, niño ____ puntos; CAN visita actual: Padres ____ puntos, niño ____ puntos.

Tratamiento actual:

- _____
- _____
- _____
- Otros: _____

Omalizumab:

- Dosis actual: _____ mg cada _____ semanas.
- Efectos secundarios: NO SI. ¿Cuál? _____
- Fecha de inicio: _____. Tiempo con el tratamiento: _____
- Respuesta al tratamiento:
 - o Según los padres: Muy buena Buena Favorable Indiferente
 - o Según el niño/a: Muy buena Buena Favorable Indiferente
 - o Médico prescriptor: Muy buena Buena Favorable Indiferente

Espirometría forzada:

Fecha:

FVC: ____ L (____%); **FEV₁** ____ L (____%); **FEV₁/FVC:** ____%; **MMEF** ____ L/seg (____%)

Tratamiento a seguir hasta próxima visita:

- Medicación de base: Igual Cambios: _____

ANEXO IV. TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

Abreviatura	Significado
Ig E	Inmunoglobulina E
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
IPA	Índice Predictivo de Asma
FE _{NO}	Fracción Exhalada de Óxido Nítrico
FVC	Capacidad Vital Forzada
FEV ₁	Volumen Espiratorio Forzado en el Primer segundo
PEF	Pico Espiratorio de Flujo
FEF _{25-75%}	Flujo Espiratorio Forzado entre el 25% y el 75% de la FVC
BIE	Broncoespasmo Inducido por Ejercicio
SABA	Agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta
LABA	Agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga
GCI	Glucocorticoides inhalados
GC	Glucocorticoides
ARLT	Antileucotrienos
UI/mL	Unidades Internacionales por mililitro
Kg	Kilogramos
Mg	Miligramos
ABPA	Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica
FQ	Fibrosis Quística
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
HCU	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
AF	Antecedentes Familiares
IT	Inmunoterapia específica
TACAR	TAC de alta resolución
RGE	Reflujo Gastroesofágico