

Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave

Pharmacovigilance of omalizumab in a cohort of 30 patients with severe asthma.

José Carlos Herrera-García,¹ Daniel Armando Villarreal-Portillo,² Linda Sofía Vera-Guerrero,² Erika Palacios-Rosas,² Lucila Isabel Castro-Pastrana³

Resumen

OBJETIVOS: Analizar las reacciones adversas de omalizumab en una cohorte mexicana y establecer la posible asociación entre su ocurrencia y las variables sexo, edad, dosis, periodicidad y duración del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional de farmacovigilancia en el que se analizaron los expedientes de pacientes con asma grave tratada con omalizumab de enero de 2016 a julio de 2018. Las reacciones adversas se caracterizaron usando la terminología MedDRA, los Criterios para Eventos Adversos CTCAE, el algoritmo de Naranjo y la normatividad mexicana de farmacovigilancia. Se determinaron el riesgo estimado de reacción adversa para la cohorte y la correlación entre la aparición de reacciones adversas y posibles factores de riesgo.

RESULTADOS: Se estudiaron 30 pacientes con asma grave, 24 eran mujeres, con edades entre 20 y 77 años, peso promedio de 69.7 ± 11.4 kg, IgE inicial promedio de 250.7 ± 146.6 UI/mL, con tratamientos de 4 a 120 semanas de duración y dosis entre 150 y 600 mg en una sola administración. El riesgo estimado de reacción adversa fue del 33.3%. El síndrome gripal fue la reacción adversa de mayor prevalencia. Nueve pacientes con reacciones adversas tenían hipertensión como comorbilidad. Se encontró asociación entre recibir omalizumab cada dos semanas y manifestar reacciones adversas ($p = 0.028$).

CONCLUSIONES: Nuestros resultados respaldan la seguridad de omalizumab en el asma grave y suman evidencia útil para la actualización de guías y protocolos.

PALABRAS CLAVE: Asma; omalizumab; reacciones adversas; farmacovigilancia; terapia biológica; anticuerpos monoclonales.

Abstract

OBJECTIVES: To analyze the adverse reactions of omalizumab in a Mexican cohort and to establish the possible association between their occurrence and the variables gender, age, dose, frequency and duration of treatment.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective observational pharmacovigilance study was conducted where the records of patients with severe asthma treated with omalizumab were analyzed from January 2016 to July 2018. Adverse reactions were characterized using the MedDRA terminology, the CTCAE Criteria for Adverse Events, the Naranjo algorithm and the Mexican pharmacovigilance regulations. The estimated risk of adverse reaction for the cohort and the correlation between the occurrence of adverse reactions and possible risk factors were determined.

RESULTS: Thirty patients with severe asthma were studied, 24 were women, aged between 20 and 77 years, average weight 69.7 ± 11.4 kg, average initial IgE of 250.7 ± 146.6 IU/mL, with duration of treatment from 4 to 120 weeks and doses between 150-600 mg in a single administration. The estimated risk of adverse reaction was of 33.3%. Influenza like illness was the most prevalent adverse reaction. Nine patients with adverse reactions had hypertension as a comorbidity. An association was found

¹ Clínica de Asma/EPOC, Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Puebla y Unidad de Investigación Clínica y Unidad de Función Pulmonar, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México.

² Departamento de Ciencias de la Salud.
³ Departamento de Ciencias Químico Biológicas.

Escuela de Ciencias, Universidad de las Américas Puebla, Cholula, Puebla, México.

Recibido: 1 de mayo de 2021

Aceptado: 7 de julio de 2021

Correspondencia

Lucila Isabel Castro Pastrana
lucila.castro@udlap.mx

Este artículo debe citarse como: Herrera-García JC, Villarreal-Portillo DA, Vera-Guerrero LS, Palacios-Rosas E, Castro-Pastrana LI. Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave. Med Int Méx 2022; 38 (5): 977-989.

between receiving omalizumab every 2 weeks and presenting adverse reactions ($p = 0.028$).

CONCLUSIONS: Our results support the safety of omalizumab in severe asthma and add useful evidence for updating guidelines and protocols.

KEYWORDS: Asthma; Omalizumab; Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Biological therapy; Antibodies, monoclonal.

ANTECEDENTES

Desde su autorización, omalizumab ha demostrado tolerabilidad y eficacia en cohortes de distintas partes del mundo, disminuyendo el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticosteroides y generando mejoría en la calidad de vida de los pacientes.¹⁻¹⁰

Este anticuerpo monoclonal fue aceptado para su uso en asma severa en México en 2007.² La Guía Mexicana del Asma vigente aún lo menciona como el único anticuerpo monoclonal disponible en el mercado nacional para tratar esta enfermedad y lo recomienda como parte del tratamiento escalonado alternativo, específicamente en el paso 5, para el control del asma grave.² Desde junio de 2020 el mepolizumab acompaña a omalizumab en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud.^{2,11} A la fecha solo hay estos dos anticuerpos monoclonales y aún no cuentan con versiones biocomparables en México,¹² lo que hace relevante seguir aumentando la evidencia sobre su seguridad en estudios poscomercialización.

En la población mexicana existen muy pocos estudios que reporten las reacciones adversas por la administración de omalizumab y la informa-

ción del Centro Nacional de Farmacovigilancia no se difunde ni está disponible para analizar los datos. En la plataforma de acceso público del Centro Mundial de Farmacovigilancia VigiAccessTM se encuentran 36,279 reportes de seguridad relacionados con omalizumab, el 65% corresponde al sexo femenino y en cuanto a su procedencia, el 77% son de la región de las Américas donde pertenece México; sin embargo, no pueden hacerse búsquedas por país.¹³ Los datos de causalidad y severidad no están disponibles en VigiAccess.

Pocos estudios de cohorte ahondan en las características de las reacciones adversas que registran durante el seguimiento de los pacientes, ya que por lo general no reportan severidad ni causalidad, ni tampoco la correlación que pudiera tener la aparición de reacciones adversas con determinadas variables. Por tanto, es importante seguir promoviendo la aplicación de métodos de farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos como omalizumab, que permitan ampliar la evidencia de vida real sobre su seguridad.

El objetivo de este estudio observacional de farmacovigilancia fue analizar la prevalencia, severidad y causalidad de las reacciones adversas ocurridas durante la administración de omalizumab en una cohorte de pacientes de la

Clínica de Asma/EPOC del Hospital Universitario de Puebla y establecer la posible asociación entre su aparición y variables relacionadas con los pacientes y con la administración del biofármaco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se analizaron los expedientes de una cohorte de pacientes tratados durante el periodo de enero de 2016 a julio de 2018 en la Clínica de Asma/EPOC del Hospital Universitario de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), México.

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que recibieron tratamiento con omalizumab, con diagnóstico de asma grave de fenotipo eosinofílico y fenotipo asma-EPOC, sin distinción de edad ni sexo. Se registraron las dosis prescritas y administradas acordes con el peso del paciente y con sus concentraciones séricas iniciales de IgE, así como la periodicidad y duración del tratamiento basadas en la consideración médica del neumólogo.

Se excluyeron los expedientes de pacientes con mal apego al tratamiento farmacológico o a las citas médicas para revisión periódica. Se eliminaron los expedientes en mal estado físico o incompletos; así como los expedientes donde no se documentó adecuadamente si hubo o no reacciones adversas durante la administración de omalizumab o en cualquier otro momento durante el seguimiento del paciente.

El objetivo primario fue evaluar el perfil de seguridad de omalizumab en una cohorte mexicana de pacientes con diagnósticos de asma grave persistente y sus variantes con poliposis, rinitis alérgica y fenotipo asma-EPOC, conforme a la prevalencia, tipos y severidad de las reacciones adversas ocurridas durante su administración.

Los objetivos secundarios fueron: caracterizar las reacciones adversas de omalizumab en la cohorte de estudio con base en su causalidad y establecer la posible asociación entre la aparición de reacciones adversas y las variables sexo, edad, dosis, periodicidad y duración del tratamiento con omalizumab.

Variables analizadas

Variable dependiente: se analizó la existencia de reacciones adversas de omalizumab y éstas se clasificaron usando la terminología del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias MedDRA versión 23.1,¹⁴ y se caracterizaron de acuerdo con su severidad y tipo conforme la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016¹⁵ y el sistema de cinco categorías de gravedad de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos CTCAE versión 5.0;¹⁶ así como su relación de causalidad con el medicamento usando el algoritmo de Naranjo.¹⁷

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Dosis administrada: entre las dosis aprobadas para el tratamiento del asma grave, entre 75 y 600 mg de omalizumab vía subcutánea, calculadas con base en el peso y las concentraciones séricas de IgE previos al inicio del tratamiento.
- Periodicidad de administración: cada 15 días (2 semanas) o cada 30 días (4 semanas), según las indicaciones terapéuticas para cada paciente.
- Duración total del tratamiento hasta la fecha de estudio: tiempo total desde el primer día del tratamiento hasta el día en que se extrajeron los datos del expediente de cada paciente.

- Tiempo en el que ocurrió la reacción adversa posterior a la administración del fármaco.

Análisis estadístico

La información recolectada de los expedientes clínicos se registró para su análisis en una hoja de Microsoft Excel® versión 2014 diseñada *ad hoc*, procurando en todo momento la protección de la confidencialidad de los datos conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.¹⁸

La estadística descriptiva se obtuvo con el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®)* 2013. Para determinar la relación existente entre las variables independientes y la aparición de reacciones adversas a omalizumab, se realizó una prueba de χ^2 con el siguiente planteamiento:

Hipótesis

H0: No existe asociación entre la variable independiente y la existencia de reacciones adversas.

Ha: Existe asociación entre la variable independiente y la existencia de reacciones adversas.

Nivel de significación: para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05 se acepta la H0 y se rechaza la Ha. Así como de forma inversa, para todo valor de probabilidad menor o igual a 0.05 se acepta la Ha y se rechaza la H0.

El riesgo estimado de que ocurriera una reacción adversa de omalizumab en nuestra cohorte se calculó con:

Riesgo estimado de reacción adversa =

Número de pacientes que tuvieron reacción
adversa en el periodo de estudio

Número total en la cohorte

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Hospital Universitario de la BUAP y por la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Este trabajo consistió en revisar retrospectivamente expedientes derivados de consultas médicas por lo que no estuvo sujeto a consentimiento informado por parte de los pacientes; aunque previamente, para ser incluidos en el protocolo de tratamiento con omalizumab, sí firmaron su consentimiento. La información recolectada se codificó para proteger la identidad y los datos personales de los pacientes conforme a la NOM-004-SSA3-2012.¹⁸

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios previos han caracterizado a omalizumab como un fármaco con buen perfil de seguridad para el tratamiento del asma grave^{4,5,6,19,20,21} y esta investigación suma información a dicha evidencia.

Se incluyó a todos los pacientes tratados con omalizumab en el periodo de estudio recabándose un total de 30 expedientes, todos de pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de asma grave de tipo persistente con historial de falla terapéutica a los tratamientos convencionales pese a apego. En tres pacientes el diagnóstico de asma grave estuvo acompañado de poliposis nasal, rinitis alérgica y del fenotipo asma-EPOC, respectivamente.

En el **Cuadro 1** se muestran las características generales de los pacientes de la cohorte del estudio.

Los pacientes no tuvieron comorbilidades en su mayoría, ningún paciente reportó hipersensibilidad previa a omalizumab ni a los ingredientes de la fórmula, no hubo pacientes pediátricos, ni embarazadas o en lactancia, y solamente una paciente tuvo diagnóstico de enfermedad renal

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio y del tratamiento administrado (n = 30)

Pacientes (n total, %)	30 (100)
Mujeres (n, %)	24 (80)
Hombres (n, %)	6 (20)
Edad (intervalo en años; media; mediana)	20-77; 52.4; 49.5
Peso (intervalo en kg; media \pm DE)	50-95; 69.7 \pm 11.4
IgE al inicio del tratamiento (intervalo en UI/mL; mediana; media \pm DE)	55-550; 191; 250.7 \pm 146.6
Comorbilidades (n, %)	
Ninguna	19 (63.3)
Hipertensión arterial sistémica	5 (16.7)
Diabetes tipo 2	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica más dislipidemia	1 (3.3)
Diabetes tipo 2 más hipertensión arterial sistémica más enfermedad renal crónica	1 (3.3)
Hipertensión arterial sistémica más hiperplasia prostática benigna	1 (3.3)
Migraña	1 (3.3)
Tratamiento administrado	
<i>Intervalo de dosis de omalizumab administrado</i>	150-600 mg en una sola administración
150 mg (n, %)	2 (6.7)
300 mg (n, %)	20 (66.7)
600 mg (n, %)	8 (26.7)
<i>Periodicidad del tratamiento con omalizumab</i>	
Cada dos semanas (n, %)	10 (33.3)
Cada cuatro semanas (n, %)	20 (66.7)
<i>Duración del tratamiento (intervalo en semanas; mediana; media \pm DE)</i>	4 a 120; 32; 49.3 \pm 39.7

DE: desviación estándar; UI: unidades internacionales.

que no requirió ajustes específicos de dosis. Conforme al protocolo institucional, a todos los pacientes se les administró omalizumab bajo supervisión médica intrahospitalaria con un periodo de observación de 2 horas posterior a todas las aplicaciones.

Un hallazgo que requiere futuras investigaciones fue que el 30% de los pacientes que mostraron reacciones adversas tuvieron como comorbilidad hipertensión arterial sistémica, una afección presente también en el 30% de

la cohorte total. Este dato requiere explorarse más debido a la alta prevalencia de hipertensión en México (18.4% en mayores de 20 años)²² y en el mundo (alrededor del 30% en población adulta).²³ En nuestro estudio los 3 pacientes con hipertensión que tuvieron reacciones adversas consumían tratamientos antihipertensivos, dos pacientes telmisartán 80 mg/amlodipino 5 mg y un paciente losartán 50 mg, pero no se encontraron reportadas en la bibliografía posibles interacciones farmacológicas conocidas con omalizumab.

Previo a iniciar el tratamiento se determinaron las concentraciones séricas de IgE de todos los pacientes. Se administró omalizumab por inyección subcutánea mediante jeringas precargadas de 150 mg/mL. Las dosis administradas se determinaron conforme el peso corporal y las concentraciones de IgE de los pacientes.

El intervalo de duración del tratamiento fue de 4 a 120 semanas y para todos los pacientes fue de manera continua sin interrupciones ni suspensión del tratamiento. Todos los pacientes acudieron de forma regular a sus consultas médicas. El cese de tratamiento de cada paciente fue de acuerdo con su mejoría y criterios específicos del médico especialista tratante. No se documentó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacción adversa.

Reacciones adversas documentadas en el estudio

El riesgo estimado de reacción adversa en la cohorte fue del 33.3%. El **Cuadro 2** muestra con detalle las características de los 10 pacientes que manifestaron reacciones adversas. En concordancia con otros estudios que reportan una muy baja incidencia de anafilaxia,^{4,6,10,24} en esta investigación no se reportó ningún caso.

La reacción adversa con mayor prevalencia fue el síndrome gripal. En la bibliografía, las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones en la zona de punción, síndrome gripal, cefalea, lumbalgia e infecciones virales respiratorias.^{25,26,27} En particular, el síndrome gripal está reportado en la base de datos mundial de farmacovigilancia VigiAccess™, con una prevalencia de solo el 1.3%.¹³ Sin embargo, debido a las altas tasas de subnotificación (mayores del 90%) que existen en todo el mundo,²⁸ es probable que haya mayor tendencia a reportar reacciones adversas

de severidad moderada a grave y que muchas reacciones leves no se notifiquen.

En nuestra cohorte, solo las reacciones en zona de punción ocurrieron de manera inmediata, el resto se manifestaron de forma muy variable desde las cuatro horas posteriores a la administración y hasta 180 días después. **Cuadro 2**

En otros estudios con pacientes mexicanos, de tamaño y periodos de seguimiento similares al nuestro, se reportaron como reacciones adversas más frecuentes: cefalea (8.6%), mialgias y artralgias (8.6%),²⁴ reacciones en la zona de punción (75%),⁶ así como, cefalea leve (4.1%), dolor osteo-articular (2%), síncope vasovagal (2%), cefalea severa (2%) y anafilaxia (2%);¹⁰ mismas que en todos los casos desaparecieron sin dejar secuelas. Por su parte, Chiner y su grupo (2016)²¹ dieron seguimiento durante 24 ± 11 meses a una cohorte de 130 pacientes en dos hospitales de España y documentaron 10 casos de cuadro pseudogripal inicial y 4 casos de eritema e induración local que no ameritaron suspensión del tratamiento ni retiro de ningún paciente del estudio.

La utilización del algoritmo de Naranjo¹⁷ nos permitió determinar que el 90% de las reacciones adversas reportadas en nuestro estudio como “leves” calificaron en la categoría de “definitivas” en cuanto a su asociación de causalidad con la administración de omalizumab (**Cuadro 3**). Mientras que el restante 10% de las reacciones adversas, reportadas como de severidad “moderada”, se calificaron de acuerdo con el puntaje del algoritmo como “probables”, es decir, existe la probabilidad de que otras variables, además de omalizumab, hubieran causado la reacción adversa. Lo anterior apunta a la importancia de evaluar la severidad y la causalidad de las reacciones adversas con metodología validada para

Cuadro 2. Características de los pacientes que manifestaron reacciones adversas y de su tratamiento con omalizumab

Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	IgE (U/mL) ^a	Diagnóstico	Co-morbilidades	Tratamiento concomitante	Dosis de omalizumab (mg) ^d	Periodicidad (semanas)	Duración del tratamiento (meses)	Aparición de la RAM ^e	Reacciones adversas ^f
25	Fem	56	150	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	30	180 días	Síndrome gripal
32	Fem	74	480	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	4	Al momento de la aplicación	Reacción en la zona de punción con dolor leve
45	Fem	52	275	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	3	4 horas	Malestar general, cefalea, náuseas
48	Fem	62	450	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	28	10 días	Rinofaringitis
49	Fem	76	482	Asma grave más rinitis	Ninguna	Ninguno	300	2	2	90 días	Malestar general, cefalea, náuseas
50	Fem	54	225	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	4	18	Al momento de la aplicación	Reacción en la zona de punción con dolor leve
51	Fem	55	550	Asma grave	Ninguna	Ninguno	300	2	1	10 días	Síndrome gripal
59	Fem	74.5	192	Asma grave	HAS	Losartán ^b	300	4	8	60 días	Síndrome gripal
59	Fem	63	180	Asma grave	HAS	Telmisartán más amlodipino ^c	150	2	4	30 días	Síndrome gripal
68	Masc	68.5	465	Asma grave más poliposis nasal	HAS	Telmisartán más amlodipino ^c	300	2	5	120 días	Reacción en la zona de punción, edema en la zona de punción, edema de extremidades superiores

^a Concentraciones séricas al inicio del tratamiento.

^b Losartán 50 mg, una tableta cada 12 horas.

^c Telmisartán/amlodipino 80 mg/5 mg, una tableta cada 24 horas.

^d Dosis total de omalizumab administrada en un evento.

^e Momento en el que apareció la reacción adversa tras el inicio del tratamiento.

^f Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

Cuadro 3. Incidencia de las reacciones adversas documentadas en el estudio

Reacción adversa de omalizumab documentada ^a	Núm. de pacientes que la manifestaron (porcentaje de la cohorte total)	Severidad ^b	Causalidad ^c (puntaje en el algoritmo)
Todas las reacciones adversas	10 (33.3%)	9 (90%) grado 1 (leves) 1 (10%) grado 2 (moderada)	9 (90%) definitiva 1 (10%) probable
Síndrome gripal	4 (13.3%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Sentir malestar general (general malestar), cefalea, náuseas	2 (6.7%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Reacción en la zona de punción (reacción en la zona de inyección)	2 (6.7%)	Todas de grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Rinofaringitis	1 (3.3%)	Grado 1 (leve)	Definitiva (9)
Reacción en la zona de punción, edema en la zona de punción, edema de extremidades superiores	1 (3.3%)	Grado 2 (moderada)	Probable (6)

^a Según el nivel LLT (del inglés *Lowest Level Term*, término del nivel más bajo) que proporciona la especificidad máxima en la jerarquía estructural de la terminología del Diccionario MedDRA versión 23.1.¹⁴

^b Según la clasificación de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos CTCAE versión 5.0:¹⁶ Grado 1: leve; asintomático o síntomas leves; observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; intervención no indicada. Grado 2: moderado; se indica una intervención mínima, local o no invasiva; las actividades instrumentales de la vida diaria, apropiadas para la edad, se ven limitadas. Grado 3: grave o médicamente significativo, pero que no pone en peligro la vida de inmediato; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante; limitar las actividades de la vida diaria relacionadas con el cuidado personal. Grado 4: consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada. Grado 5: muerte relacionada con el evento adverso.

^c Según el Algoritmo de Naranjo¹⁷ para establecer la asociación causal entre la RAM con el medicamento pueden obtenerse los siguientes puntajes: ≥ 9 puntos: causalidad definitiva; 5-8 puntos: causalidad probable; 1-4 puntos: causalidad posible; y ≤ 0 puntos: causalidad dudosa.

perfilar de forma más completa la seguridad de omalizumab.

Factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas

En todo el mundo VigiAccessTM contiene la mayor parte de reportes de seguridad de omalizumab para el sexo femenino y para los grupos de edad de 45 a 64 (21%) y 18 a 44 años de edad (17%),¹³ pero en nuestra cohorte no se encontró correlación del sexo (p = 0.333) ni de la edad (p = 0.185) con la aparición de reacciones adversas.

Respecto a los regímenes de dosificación administrados, los miligramos de omalizumab administrados en una sola dosis (p = 0.096), la

cantidad de jeringas precargadas administradas (p = 0.704), ni la duración del tratamiento (p = 0.811) tuvieron correlación con la aparición de reacciones adversas en los pacientes de la cohorte.

La mayoría de los pacientes (70%) que manifestaron reacciones adversas tuvieron un tratamiento de 4 meses o más y solo 3 pacientes tuvieron tratamientos de menor duración, mismos que fueron suspendidos por criterio médico por terceras cuestiones donde no estaba implicada la manifestación de una reacción adversa. Asimismo, todas las reacciones adversas se manifestaron bajo el tratamiento continuo de omalizumab, es decir, ninguna posterior a la suspensión de éste o durante tratamientos

intermitentes. No tuvimos reporte alguno de reacciones adversas al término del tratamiento.

Similar a los hallazgos de Chen y su grupo (2016),²⁰ tampoco observamos que el tratamiento con omalizumab se asociara con efectos de rebote o con exacerbación de la enfermedad posterior al término del tratamiento.

Por último, la periodicidad con la que se administró el medicamento fue la única variable que sí demostró una asociación positiva con la aparición de reacciones adversas ($p = 0.028$). Es decir, entre más frecuente sea la administración de omalizumab, existe mayor riesgo de que ocurra una reacción adversa en el paciente. En nuestro estudio, el 66% de los pacientes cursó el tratamiento con una periodicidad de cada cuatro semanas, mientras que el resto recibió la farmacoterapia más frecuentemente, cada dos semanas. Esto sugiere una vigilancia estrecha a los pacientes que reciben omalizumab cada dos semanas, así como a la larga considerar este

hallazgo en las recomendaciones y advertencias que se incluyan en futuras guías y protocolos.

Aunque no hubo sesgos en la selección de pacientes, las limitaciones potenciales de nuestro trabajo radican principalmente en su carácter retrospectivo, ya que nuestro análisis dependió de la información documentada en los expedientes clínicos; aunque con base en el protocolo del hospital, para cada paciente se hace un seguimiento puntual y detallado. Asimismo, la cohorte fue pequeña en comparación con la de otros estudios, pero esto deriva de la administración restringida que aún tiene este biofármaco por protocolo y por costos.

En el **Cuadro 4** se comparan los resultados de este estudio con lo reportado en la bibliografía.

CONCLUSIONES

Se demostró la seguridad a largo plazo de omalizumab en este estudio de vida real en

Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continúa en la siguiente página)

Variable	Bibliografía	Este estudio
VARIABLES RELACIONADAS CON LOS PACIENTES		
Edad	Se recomienda preferentemente en mayores de 12 años aunque con precaución en pacientes de 6 a 12 años ^{1,2,4,25,26,29}	La cohorte tuvo una edad predominante entre 41 y 50 años. No tuvimos pacientes menores de 12 años
Peso	No se ha definido un peso máximo para su administración, algunas referencias muestran como límite 150 kg. Usualmente se excluyen del tratamiento con omalizumab a pacientes que exceden ese límite de peso ^{26,30}	La cohorte tuvo un peso predominante entre 60 y 70 kg y el paciente con mayor peso tuvo 95 kg
Sexo	Para el sexo femenino se ha reportado mayor consumo del biofármaco ² y una mayor frecuencia (65% de RAM reportadas a nivel global) ¹³	En la cohorte predominó el sexo femenino (80%) y entre los que manifestaron RAM también (90%)
IgE	No se ha reportado si existe una concentración umbral de IgE sérica basal para lograr eficacia óptima con omalizumab, ²⁷ aunque se ha observado menor beneficio en pacientes con IgE total < 76 UI/mL ² . En general, no se recomienda administrar en pacientes mayores de 12 años con concentraciones de IgE séricas iniciales fuera de los límites de 30-700 UI/mL. ^{25,26,30,31} En España la recomendación es más amplia, con valores de IgE entre 30 y 1500 UI/mL ²⁹	No hubo pacientes con concentraciones séricas de IgE al inicio del tratamiento mayores a 600 UI/mL. El rango en la cohorte fue de 55 a 550 UI/mL

Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continúa en la siguiente página)

Variable	Bibliografía	Este estudio
Variables relacionadas con la administración de omalizumab		
Contexto de la administración	Se ha reportado que su administración es segura y que puede administrarse de forma extrahospitalaria. ^{25,29} En particular, la Guía Mexicana del Asma recomienda administrar omalizumab en una institución sanitaria para supervisar al paciente durante 2 horas las primeras 3 aplicaciones y durante 30 minutos en las subsecuentes. Asimismo, previo a su administración es necesario firmar por escrito el consentimiento tras recibir información de los riesgos y beneficios del tratamiento ²	Todas las dosis fueron administradas a todos los pacientes bajo supervisión médica hospitalaria
Dosis	Cada administración debe corresponder a 75-600 mg en una a cuatro inyecciones subcutáneas en la región deltoidea del brazo o en el muslo. ^{25,26,29,32} Al inicio del tratamiento del asma en adultos, la dosis depende del peso corporal y de las concentraciones séricas basales de IgE del paciente. ^{1,29} La ecuación: $(0.016) \times (\text{peso corporal en kg}) \times (\text{IgE sérica total})$ permite calcular la dosis mensual a administrar de omalizumab. ³³ La dosis suele ajustarse según variaciones de peso del paciente, pero no conforme a los cambios séricos de las concentraciones de IgE durante su tratamiento porque las concentraciones de IgE total son elevadas durante el tratamiento y siguen siéndolo incluso un año después de su interrupción. ³⁴ No hay recomendaciones puntuales sobre ajustes en la posología en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. ^{26,32} No se ha determinado una dosis máxima tolerada, pero se han administrado dosis intravenosas únicas hasta de 4000 mg sin evidencia de toxicidad. La dosis acumulativa más alta administrada fue de 44,000 mg en un periodo de 20 semanas y tampoco se reportó toxicidad ^{25,32}	La cohorte recibió entre 150 y 600 mg en una sola administración
Duración del tratamiento	Se recomiendan mínimo 4 meses de tratamiento y evaluar la efectividad tras ese tiempo de administración continua. ^{1,25,26,29,32,34} Se ha reportado que el efecto de omalizumab persiste por su capacidad de remodelar la vía aérea, ya que pacientes con asma severa en tratamiento con omalizumab durante 6 años se mantuvieron en asma moderada y estable en un periodo de 3 años después del retiro del biofármaco. ³⁵ En seguimientos de hasta 9 años se ha determinado que la administración prolongada de omalizumab no aumenta los riesgos, conservando buen perfil de seguridad, sin cambios en la biometría hemática, creatinina o función hepática. ³⁶ A su vez, estos pacientes, por un periodo de 5 años, no tuvieron registro de que acudieran a hospitalización o consulta médica por otros motivos que no fuera el control de su asma	En nuestro estudio 5 pacientes tuvieron un tratamiento menor al recomendado de 4 meses (16.6%) y 5 personas cursaron 4 meses exactos de tratamiento; los demás (66.7%) recibieron el tratamiento en un intervalo de 4 meses hasta 2 años con 4 meses
Intervalo o periodicidad	Se ha establecido una periodicidad recomendada de 2 a 4 semanas según la dosis y la respuesta del paciente, la dosis máxima recomendada es de 600 mg en 2 semanas ^{1,25,26,29,33}	En la cohorte la periodicidad fue de 4 semanas para el 66% de los pacientes y de 2 semanas para el 33%. Fue la única variable con la que se encontró una correlación significativa con la aparición de RAM: a menor intervalo entre dosis mayor la probabilidad de RAM ($p = 0.028$)

Cuadro 4. Análisis comparativo entre las variables investigadas en este estudio y la evidencia disponible en la bibliografía respecto a la administración y los efectos adversos de omalizumab (continuación)

Variable	Bibliografía	Este estudio
Efectos pos-tratamiento	No se ha reportado una asociación entre efectos de rebote o exacerbación de la enfermedad durante el tratamiento prolongado ni tampoco posterior a su suspensión ^{25,26}	No se reportaron RAM posteriores a la suspensión del tratamiento ni eventos adversos de otra naturaleza
Reacciones adversas de omalizumab	<p>Las RAM más comunes son en su mayor parte de severidad “leve”. La bibliografía internacional reporta como RAM más frecuentes las reacciones en la zona de punción.^{1,29} Se han reportado casos de anafilaxia tardía con omalizumab aunque afortunadamente es una RAM rara (aproximadamente el 0.2% de los pacientes)^{1,2,25,26,27} debido a que es considerado un anticuerpo no anafilactogénico por su mínimo componente de origen murino y porque no se han detectado anticuerpos contra él durante el tratamiento en los pacientes.^{33,37} En bibliografía de América Latina han predominado los reportes de cefalea y síndrome gripal;^{6,10,24} también cefalea y dolor en el abdomen superior se advierten en la ficha técnica en España.²⁹</p> <p>De los reportes de seguridad de omalizumab contenidos en la base de datos del Centro Mundial de Farmacovigilancia, el 42.1% corresponde a “trastornos generales y condiciones en el sitio de administración”, seguidas por un 27% de “trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino” y un 24.8% de “trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”. Entre estos 3 grupos destacan reportes de ineficacia terapéutica, fatiga, malestar general, asma, disnea, tos, urticaria, prurito y exantema; sin embargo, la variedad de RAM reportadas es enorme.¹³ La base de datos AdisInsight® contiene tan solo 146 reportes de seguridad de los últimos 15 años (abril de 2005 a septiembre de 2020) donde el 70.6% corresponden a RAM severas y las más prevalentes son la hipersensibilidad severa y la anafilaxia en un 20%. Otras menos frecuentes pero graves son disnea, síndrome de Churg-Strauss, polimialgia reumática, sarcoidosis pulmonar y candidiasis.³⁸ De México solo se encontró un reporte de una niña de 8 años que cursó durante 6 días con urticaria tras la administración de 300 mg de omalizumab</p>	<p>RAM más frecuente: síndrome gripal con un riesgo estimado en la cohorte del 13.3%. El 90% de las RAM documentadas fueron de severidad leve y no hubo ningún reporte de anafilaxia</p>

RAM: reacción adversa al medicamento (omalizumab).

una población mexicana de pacientes con asma grave. Debido a que el tratamiento con una periodicidad de dos semanas demostró asociación positiva con la aparición de reacciones adversas, sugerimos evaluar estos hallazgos en otras cohortes para aumentar el conocimiento sobre el perfil de seguridad de omalizumab y respaldar la actualización de políticas públicas y de guías de práctica clínica que promuevan su accesibilidad, su cobertura y su prescripción racional.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
2. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 /Supl 1): s11-s128.
3. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinoza-Arellano A. Administración exitosa de omalizumab en pacientes con síndrome de sobreposición asma-EPOC en un hospital universitario de Puebla.

- Med interna Mex 2019; 35 (2): 298-301. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2090>.
4. Al-Ahmad M, Nurkic J, Maher A, Arifhodzic N, Jusufovic E. Tolerability of omalizumab in asthma as a major compliance factor: 10-year follow up. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6 (10): 1839-1844. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.394>.
 5. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Use of omalizumab in women Mexican patients diagnosed with moderate to severe non-atopic asthma: an observational real-life study in a university hospital. *J Lung Pulm Respir Res* 2018; 5 (5): 138-141. <https://doi.org/10.15406/jlpr.2018.05.00179>.
 6. Herrera-García JC, Galindo-Solano R, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. *Med interna Méx* 2018; 34 (6): 833-839. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2091>.
 7. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51 (5): 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
 8. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (5): 1362-1370.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
 9. Vargas-Correa JB, Bracamonte-Peraza R, Espinosa-Morales SM, Vázquez-Nava F. Experiencia clínica con omalizumab en pacientes con asma severa. *Datos del mundo real. Rev Alerg Mex* 2016; 63 (3): 216-26.
 10. López-Tiro JJ, Contreras EA, del Pozo ME, Gómez-Vera J, Larenas-Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43 (2): 120-6. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.008>.
 11. Diario Oficial de la Federación. Primera Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. DOF: 03/06/2020 [consultado 20 Mar 2021]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5594387&fecha=03/06/2020.
 12. Comisión Federal de Competencia Económica, COFECE. Estudio en materia de libre concurrencia y competencia sobre los mercados de medicamentos con patentes vencidas en México; 2017 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: https://www.cofece.mx/wp-content/uploads/2017/11/estudio-de-medicamentos_vf-baja-1.pdf.
 13. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. VigiAccess™. Omalizumab [consultado 6 Feb 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.
 14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.1 [consultado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://vigiflow.who-umc.org/>.
 15. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, 19 de julio de 2017 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
 16. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017 [consultado 10 Mar 2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
 17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
 18. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, 29 de junio de 2012 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787.
 19. Serpa FS, Chiabai J, Campinhos FL, Serpa AS, Braga Neto F. Omalizumab: what do we learn from patients in treatment for more than ten years? *J Bras Pneumol* 2020; 46 (3): e20180352. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180352>.
 20. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominantly chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 3. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0156-2>.
 21. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, Senent C, Berraondo J. Comparación de costes y resultados clínicos entre la administración hospitalaria o ambulatoria de omalizumab, en pacientes con asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (4): 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.10.004>.
 22. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
 23. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
 24. Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S, Carreto-Sulvaran C, Arellano-Montellano EI, et al. Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. *Med Int Méx* 2015; 31 (6): 693-700.
 25. Xolair, prescribing information. Genetech USA, Inc. and Novartis Pharmaceuticals Corporations (consultado 19

- Sep 2020). Disponible en: <https://www.xolairhcp.com/allergic-asthma.html>.
26. Drugs.com [online]. Omalizumab information for professional healthcare (consultado 30 Mar 2021). Disponible en: <https://www.drugs.com/ppa/omalizumab.html>.
 27. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
 28. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
 29. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.0: Guía Española para el Manejo del Asma [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: www.gemasma.com.
 30. Caruso M, Morjaria J, Emma R, Amaradio MD, Polosa R. Biologic agents for severe asthma patients: clinical perspectives and implications. *Intern Emerg Med* 2018; 13 (2): 155-176. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1773-y>.
 31. Secretaría de Salud de México. Tratamiento del asma en edad pediátrica. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y recomendaciones. Ciudad de México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, CENETEC; 2020 [consultado 20 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-009-20/ER.pdf>.
 32. Vademecum.es [online]. Vidal Vademecum Spain. Omalizumab. Vidal Group, Monografías Principio Activo: 27/09/2020 [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-omalizumab-r03dx05>.
 33. Cabrera-Navarro P, Rodríguez-Gallego JC. Perfil farmacológico del omalizumab. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (1): 26-31. <https://doi.org/10.1157/13097254>.
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [online]. Xolair – omalizumab. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf.
 35. Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments. *J Immunol Res* 2016; 8163803. <https://doi.org/10.1155/2016/8163803>.
 36. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9 (4): 368-372. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.368>.
 37. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618810192. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>.
 38. Adis Insight®. Omalizumab-Genetech Novartis Drug profile. Safety Reports. Springer [consultado 7 Sep 2020]. Disponible en: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800007253>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.