



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“USO DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO PARA EL  
ASMA BRONQUIAL GRAVE, EN LATINOAMÉRICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: GABRIELA ESTEFANÍA MORA ARMIJOS**

**DIRECTOR: DR. JOSE DAVID CARDOSO LANDIVAR**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“USO DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO PARA EL  
ASMA BRONQUIAL GRAVE, EN LATINOAMÉRICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: GABRIELA ESTEFANÍA MORA ARMIJOS**

**DIRECTOR: DR. JOSE DAVID CARDOSO LANDIVAR**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**GABRIELA ESTEFANIA MORA ARMIJOS** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0704869395**.

Declaro ser el autor de la obra: **“USO DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO PARA EL ASMA BRONQUIAL GRAVE, EN LATINOAMERICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 1 de diciembre de 2022



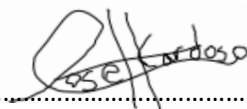
**GABRIELA ESTEFANIA MORA ARMIJOS**

C.I. **0704869395**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**USO DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO PARA EL ASMA BRONQUIAL GRAVE, EN LATINOAMERICA**" realizado por **MORA ARMIJOS, GABRIELA ESTEFANÍA** con documento de identidad **No. 0704869395** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 01 de diciembre de 2022

F:  .....

**Dr. JOSÉ DAVID CARDOSO LANDIVAR**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## DEDICATORIA

*A Dios, por guiar mis pasos, darme fortaleza y sabiduría necesaria para seguir adelante y alcanzar mis anhelos.*

*A mis padres, Laura y Eduardo, por su apoyo y amor incomparable durante estos años de esfuerzo, alegrías y adversidades, por ser mi pilar fundamental y ejemplo a seguir. Este logro es por y para ustedes, los amo.*

*A mi abuelita Jesús, por cuidar de mi y darme fortaleza desde el cielo.*

*A Josué, por su tiempo de calidad, apoyo y amor incondicional en todo momento.*

## AGRADECIMIENTO

*Agradezco a mis compañeros de carrera, quienes me brindaron su apoyo y amistad, de manera especial a Israel y María Belén.*

*A mis docentes, quienes durante el transcurso de mi carrera supieron motivarme y ayudar en mi formación mediante su experiencia.*

*Son muchas las personas que han estado presente durante mi vida académica a las que me encantaría agradecerles su amistad, enseñanzas, consejos y motivación, quiero darles las gracias por formar parte de mis logros y por todo lo brindado.*

***Para ellos: Gracias y que Dios los bendiga.***

## RESUMEN

**Antecedentes:** El “asma bronquial” es un trastorno de tipo inflamatorio de la vía aérea, se menciona que es una de las patologías crónicas más frecuentes, tanto en adultos como en la población pediátrica, cerca del 2 al 10% presentan una forma de asma grave, el cual requiere del paso 4 o 5 en su tratamiento de las pautas “ERS/ATS”, en donde se encuentran los “anticuerpos monoclonales” como lo es el “omalizumab”.

**Objetivo General:** Analizar el uso del omalizumab como tratamiento del “asma bronquial” grave, en Latinoamérica.

**Método:** La información se obtuvo mediante la recopilación del análisis de artículos científicos actualizados y publicados en los últimos 5 años (2017 – 2022). Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de “PubMed”, “Science Direct”, “Scopus” y revistas médicas indexadas, la mayor parte en idioma inglés, los cuales cuentan con “calidad de evidencia científica” Q1-Q4.

**Resultados:** Mediante los cuestionarios “ACT”, “ACQ”, “AQLQ” se comprobó la eficacia del “omalizumab” en el “asma grave” en “Latinoamérica”. El “omalizumab” reduce en la mayor parte de pacientes la dosis de “corticosteroides orales (OCS)” y de igual forma los “corticosteroides inhalados (ICS)”, con “efectos adversos” de baja complejidad.

**Conclusiones:** El “omalizumab” aporta resultados beneficiosos a pacientes con asma grave, mejorando su sintomatología y la calidad de vida de los mismos.

**Palabras Clave:** Efectividad, omalizumab, asma bronquial, América Latina.

## **ABSTRACT**

**Background:** Bronchial asthma is an inflammatory disorder of the respiratory tract. It is mentioned that it is one of the most common chronic pathologies, both in adults and in the pediatric population; about 2 to 10% present a severe form of asthma, which requires level 4 or 5 in the treatment of "ERS /ATS" guidelines, where "monoclonal antibodies" such as "omalizumab" can be found.

**General Objective:** To analyze the use of omalizumab as a treatment for severe bronchial asthma in Latin America.

**Method:** The information was obtained by analyzing updated scientific articles published in the last five years (2017 - 2022). An electronic search was performed in the database of "PubMed," "ScienceDirect," "Scopus," and indexed medical journals, mainly in English, with "quality of scientific evidence" Q1-Q4.

**Results:** The efficacy of omalizumab in severe asthma in Latin America was demonstrated using the ACT, ACQ, and AQLQ questionnaires. "Omalizumab" reduces the dose of "oral corticosteroids (OCS)" and likewise of "inhaled corticosteroids (ICS)" in most patients, with "side effects" of low complexity.

**Conclusions:** "Omalizumab has a positive effect on patients with severe asthma, improving their symptomatology and quality of life."

**Keywords:** efficacy, omalizumab, bronchial asthma, Latin America

## INDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	1
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3	JUSTIFICACIÓN .....	5
4	FUNDAMENTO TEÓRICO.....	7
4.1	DEFINICIÓN .....	7
4.2	EPIDEMIOLOGÍA .....	7
4.3	FISIOPATOGENIA.....	8
4.4	FENOTIPOS .....	9
4.5	DIAGNÓSTICO.....	11
4.6	TRATAMIENTO .....	12
4.6.1	CONTROL O MANTENIMIENTO .....	14
4.6.2	OMALIZUMAB.....	16
4.6.3	EFFECTIVIDAD DEL OMALIZUMAB EN LA REDUCCIÓN DEL USO DE CORTICOSTEOIDES.....	17
4.6.4	EFICACIA DEL OMALIZUMAB EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD .....	17
4.6.5	EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL OMALIZUMAB .....	18
5	OBJETIVOS .....	20
5.1	OBJETIVO PRINCIPAL .....	20
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
6	METODOLOGÍA.....	21
6.1	DISEÑO DE ESTUDIO .....	21
6.2	FUENTES DE INFORMACIÓN .....	21
6.3	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	21
6.4	SELECCIÓN DE ESTUDIO .....	21
6.5	PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	22
6.6	CRITERIO DE INCLUSIÓN .....	22
6.7	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
6.8	CONFLICTOS DE INTERÉS.....	22
6.9	FINANCIAMIENTO .....	22
7	RESULTADOS .....	23
7.1	CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS .....	23
7.2	EVALUAR LA EFICACIA DE OMALIZUMAB EN EL CONTROL DE PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL GRAVE .....	24

7.3	DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE.....	26
7.4	DETALLAR LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE OMALIZUMAB EN EL ASMA BRONQUIAL GRAVE.....	28
8	DISCUSIÓN .....	31
9	CONCLUSIONES.....	35
10	RECOMENDACIONES .....	36
11	BIBLIOGRAFÍA .....	37
12	ANEXOS.....	43
12.1	ANEXO 1 “PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ASMA GRAVE” .....	43
12.2	ANEXO 2. CALIDAD DE ARTICULOS CIENTÍFICOS .....	44
	AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL.....	46
	REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	46

## 1 INTRODUCCIÓN

El Asma Bronquial es una patología definida como la inflamación crónica de la vía aérea, la cual se asocia a un aumento de la actividad traqueo bronquial con disminución del flujo aéreo. Generalmente se presenta en edad pediátrica, donde el sexo masculino es más prevalente, mientras que, de los 20 a 40 años, es más frecuente en el sexo femenino. (1)

Esta enfermedad engloba “sintomatología respiratoria” como lo son las “sibilancias”, “disnea”, “presión torácica” y “tos”. Es una de las patologías crónicas con mayor prevalencia en el mundo, es así que, en el 2019 afectó a 262 millones de personas y causó alrededor de 461 000 muertes. (2)

El aumento de casos, el empeoramiento de la “calidad de vida” de los pacientes y sus familiares, la inasistencia laboral y los elevados presupuestos de salud necesarios para el control de esta patología, la han catalogado como una de las enfermedades crónicas con más carga económica en comparación con otras. Se la considera como una patología que genera repercusión en la “calidad de vida” y en la “salud pública”. (2,3)

La “Organización Mundial de la Salud (OMS)” menciona que el asma grave engloba tres grupos: asma no controlada, asma de difícil control y asma con mal manejo. Es de gran importancia diferenciar entre asma grave: aquellos pacientes que necesitan dosis altas de “corticosteroides inhalados” junto con “LABA”; y, asma no controlada: considerada como la consecuencia de un tratamiento inadecuado, mala adherencia o la asociación con otras enfermedades. (4)

Según el desencadenante, el asma bronquial se clasifica en “alérgica (atópica o desencadenada por un alérgeno)” y “no alérgica (no atópica)”. Ambos se diferencian por la reacción hacia un alérgeno y la respuesta de la IgE in vitro, pero las manifestaciones clínicas por descompensación, en ambos casos, son difíciles de diferenciar. (2)

Ambos tipos de asma tienen diversos fenotipos clínicos y distintos biomarcadores, aunque en la actualidad, no se dispone de marcadores específicos para cada fenotipo, que guíen a un diagnóstico y tratamiento oportuno y eficaz. (2)

Ciertos biomarcadores han demostrado ser útiles en el diagnóstico de pacientes con asma alérgico, los cuales podrían ser manejados con agentes biológicos como el omalizumab, al igual que los pacientes no atópicos con asma grave no controlada. (2,5)

El omalizumab es un producto biológico utilizado a nivel mundial como terapia en pacientes con asma grave no controlada, siendo el causante de una reducción importante de la sintomatología, exacerbaciones y hospitalización en los distintos servicios de salud. (2)

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es una enfermedad crónica frecuente en adultos y niños. Pese a los avances en el conocimiento de su fisiopatología y tratamiento, presenta una morbilidad y una mortalidad elevada, lo cual es un problema importante en términos de calidad de vida y costos de atención. (6)

Alrededor de 300 millones de personas la padecen en todo el mundo, presenta una mortalidad de 250.000 pacientes cada año. (7)

Aproximadamente el 80% presentan sintomatología a partir de 6 años en donde los factores de riesgo más comunes son: progenitores con historial clínico de asma, eczema, sensibilidad a aeroalérgenos entre otros.(8)

Actualmente existen pautas terapéuticas para tratar la patología, pero pese a esto continúa siendo una enfermedad de difícil control. Frecuentemente los pacientes no responden al tratamiento que las casas de salud disponen. Se presume que esto puede deberse a la heterogeneidad del asma, procesos fisiopatológicos, desencadenantes ambientales, presencia de comorbilidad y casos de asma grave de difícil control.(9)

El asma grave es una patología compleja de tratar y proporciona costos exagerados en los sistemas de salud, por ende es necesario un diagnóstico y tratamiento oportuno para de esta forma disminuir la mortalidad debido a tratamientos inadecuados.(10)

Existen una variedad de agentes biológicos, entre ellos tenemos al omalizumab. Es fundamental fenotipar debidamente al paciente para reconocer aquellos que tendrían una respuesta favorable a este tratamiento.(10)

Debido a que el asma bronquial es una patología que presenta repercusiones en la calidad de vida del paciente asmático, su entorno tanto familiar como laboral y genera costos considerablemente elevados en los sistemas de salud, incrementando la necesidad de atención y recursos, se plantea el siguiente interrogante ¿Cuál es el uso de omalizumab como tratamiento del asma bronquial grave en Latinoamérica?

### 3 JUSTIFICACIÓN

Esta patología constituye un grave problema de salud mundial, afecta a un amplio rango de edades y al no estar controlada amenaza la vida de los pacientes que la padecen. Existe un grupo en aumento de pacientes que no logran el control clínico, pese al apego del tratamiento, este hecho se denomina asma de difícil control (ADC) el cual genera un reto diagnóstico y terapéutico. (11)

El impacto económico que genera el ADC, tanto en costos directos (hospitalizaciones, visitas a urgencias y fármacos) e indirectos (ausencia laboral y muerte), siguen siendo considerables. Es por ello que se necesita de terapias óptimas para disminuir las exacerbaciones y conseguir el control de la enfermedad.

Hoy en día, se ha demostrado la efectividad que los anticuerpos monoclonales como el omalizumab proporcionan. Este fármaco está indicado en pacientes con asma grave de difícil control, es de gran ayuda en el control de los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes, generando disminución en los costos directos e indirectos. Existe un sin número de estudios que lo recomiendan alrededor del mundo, sobretodo en países de Europa y Asia. (12)

Sin embargo, en Latinoamérica no hay suficiente evidencia del uso del omalizumab, esto es debido a escasos estudios en estos países, generando que no exista un mejor manejo de la patología.(12)

Esta investigación tiene el propósito de recolectar información científica sobre el uso de omalizumab como tratamiento del asma bronquial grave en Latinoamérica, para que con la información recolectada en el presente proyecto exista una mejoría en el manejo de los pacientes asmáticos. El presente documento también proporcionará

información que será de ayuda para futuros médicos y uso eficaz del omalizumab, fomentando de esta forma el conocimiento e información sobre el tema tratado, tanto a nivel institucional y social.

## **4 FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **4.1 DEFINICIÓN**

Según directrices de “ERS/ATS” una vez establecido el diagnóstico de asma puede llegar a clasificarse como asma grave, luego de sumarse ciertas comorbilidades, además de esto requiere de tratamientos con dosis alta de corticosteroide inhalado y ya sea con o sin corticosteroide sistémico, para de esta forma prevenir recidivas pese a la terapia implementada en el paciente.(13)

Existe mayor riesgo de exacerbaciones, elevada morbimortalidad, incremento de gasto sanitario, además de una deficiente calidad de vida debido al incumplimiento de las guías de práctica clínica, lo que permite un peor control de la patología. Actualmente se dispone de tratamientos más efectivos y de fácil cumplimiento lo que permite un buen control en la mayoría de los pacientes.(14)

La finalidad del tratamiento farmacológico y no farmacológico tiene como objetivo reducir y controlar los síntomas y signos del asma bronquial, para que de esta manera se consiga que los pacientes tengan una mejor calidad de vida y una menor cantidad de recaídas.(4)

### **4.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Esta patología afecta a más de 300 millones de individuos en el mundo. Se espera que cerca del año 2025 aumente 100 millones más, incrementándose a 400 millones de pacientes que cursan con asma, todo esto es en parte gracias al aumento de la contaminación ambiental.(15)

El asma grave está posicionada como la tercera causa de decesos en países desarrollados. En los últimos años existe aumento en el número de hospitalizaciones y en la mortalidad en varios países del mundo.(15)

En Argentina y Chile se evidencia una prevalencia del 10%, en Uruguay alrededor del 15%, se menciona que a nivel de toda Latinoamérica se estima un porcentaje del 17,3% en pacientes de 6 a 7 años y del 15,8% en pacientes de 13 a 14 años, mientras que en adultos en México es del 5% y en Colombia de 6,3%. En Ecuador, según las cifras del “Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y censos”, el 7% de los ciudadanos tiene asma.(15–17)

Salvador et al (3), realizaron un estudio transversal que demostró una prevalencia del asma grave en Latinoamérica del 5%, concluyeron que este tipo de estudios aportan nuevos datos epidemiológicos de esta enfermedad ya que en América latina no hay suficientes estudios realizados.

Neffen et al (18), mediante los criterios ERS/ATS, manifiestan que el 31% fueron clasificados como Asma grave (SA), los cuales presentaban mayor proporción de asma no controlada que los pacientes que se clasificaron como asma no grave (64.1% frente al 52.2%,  $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes con SA generaron ingresos hospitalarios y visitas a emergencias mayores que los NSA, 8,7% frente a 3,7%,  $p = 0,011$  y 37% frente a 21.7%,  $p < 0,001$ , respectivamente.

### **4.3 FISIOPATOGENIA**

Clásicamente son tres los mecanismos fisiopatogénicos descritos: la obstrucción bronquial (OB), la inflamación bronquial y la hiperreactividad bronquial (HRB). Los mecanismos más frecuentes que desencadenan OB son las infecciones virales, la exposición a aeroalérgenos, el ejercicio, el aire frío o ciertos irritantes inespecíficos.(19,20)

La inflamación en el asma es persistente, variable en su magnitud y presente aun cuando el paciente se encuentra asintomático. La inflamación de las vías aéreas es

una característica patológica común a todo el espectro clínico del asma. Intervienen diversos tipos de células, en particular eosinófilos, mastocitos y linfocitos T.(20)

El aumento de los linfocitos T lleva a un desequilibrio en la relación Th1/Th2, con predominio de los Th2, lo que genera la liberación de citocinas específicas, tales como interleucinas 4, 5, 9 y 13, que promueven la inflamación eosinofílica y la producción de inmunoglobulina E (IgE) por los linfocitos B.(20)

La IgE es un anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica, que mediante receptores de alta afinidad se une a los mastocitos generando la cascada inflamatoria con incremento de basófilos, células dendríticas y eosinófilos, y múltiples mediadores inflamatorios.(20)

Los macrófagos liberan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente, en el asma grave. El incremento del número de las células caliciformes en el epitelio y la hipertrofia de las glándulas submucosas se acompañan de una hipersecreción mucosa y edema, que contribuye a incrementar la obstrucción intraluminal.(20)

La HRB consiste en el estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a ciertos estímulos, lo cual conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. La HRB está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias; se correlaciona con la gravedad clínica del asma y con otros marcadores de la inflamación.(20)

#### **4.4 FENOTIPOS**

El asma bronquial es una patología que cuenta con distintos grupos con características clínicas, fisiológicas y patológicas denominados fenotipos de asma. (4)

Es necesario investigaciones para así entender la necesidad clínica de dichas clases fenotípicas, algunos de los más mencionados son los siguientes:

**Asma alérgica:** empieza en edad pediátrica, presenta antecedentes patológicos familiares como la rinitis alérgica, alergia a alimentos o a ciertos medicamentos, es un fenotipo fácil de reconocer. Presenta inflamación eosinofílica de la vía aérea, responden a corticosteroides inhalados.(4)

**Asma no alérgica:** no se relaciona a alergia, al examen de esputo suele ser eosinofílico o tener células paucigranulocíticas o neutrofílico. Por lo general estos pacientes no responden bien a los corticosteroides inhalados. (4)

**Asma tardía:** se presenta en edad adulta, es frecuente que los pacientes no sean alérgicos y requieran de dosis mayores de corticosteroides inhalados o suelen presentar recidivas al tratamiento. (4)

**Asma con disminución permanente de flujo de aire:** pacientes asmáticos de larga evolución desencadenan limitaciones permanentes del flujo de aire, lo cual se piensa que es debido a los cambios de la pared de la vía aérea. (4)

**Asma con obesidad:** pacientes con diferentes grados de obesidad asmáticos presentan importante sintomatología respiratoria acompañada con leve respuesta inflamatoria de la vía aérea. (4)

En el asma grave se conoce dos tipos:

- **Difícil manejo:** es un tipo de asma grave no controlado por situaciones externas, esta situación es debido al incumplimiento del tratamiento, añadido a esto ciertas comorbilidades de cada paciente y las exposiciones a algún tipo de desencadenante. (21)

- Refractario al tratamiento: son casos de asma grave no controlada en los cuales luego de apartar causas externas aun el paciente persiste con una mala respuesta al tratamiento indicado. (21)

#### 4.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma grave es importante realizarlo en centros especializados en la patología, mediante un abordaje ordenado y seguimiento del paciente no inferior a 6 meses. Se considera asma grave cuando se requiere de dosis altas de “corticosteroides inhalados”, el uso de un segundo fármaco controlador y “glucocorticoide sistémico”, de esta forma se evita el descontrol de la enfermedad, pues de lo contrario, pese al tratamiento, permanecerá descompensada. (21)

**Primer paso:** Utilizando pruebas validadas por guías internacionales se debe confirmar el diagnóstico de asma bronquial, en donde el objetivo es demostrar la variabilidad de los diferentes flujos espiratorios; de lo contrario, mediante un diagnóstico diferencial se investigará alguna patología que simule asma, como por ejemplo una fibrosis quística, rinosinusitis crónica, traqueomalacia, entre otras (Figura1). (21)

**Segundo paso:** es de gran importancia evaluar factores que aporten a un inadecuado control del asma, al igual que las patologías asociadas. (21)

1. Evaluación del cumplimiento terapéutico indicado.
2. Técnica inhalatoria realizada de manera óptima o indagar método más efectivo acorde al paciente.
3. Identificar factores que agravan como las exposiciones a ciertos alérgenos de diferentes etiologías, tratamiento broncoconstrictor, AAS y otros “antinflamatorios no esteroideos”.

4. Identificar comorbilidades, habitualmente se trata de enfermedad rinosinusal asociada o no a pólipos, reflujo, obesidad, apnea del sueño, anomalías de cuerdas vocales, anomalías psicopatológicas. Para evaluar que se trate de alguna antes mencionada se debe proceder a realizar exámenes y pruebas complementarias. (21)

**Tercer paso:** Se debe identificar el fenotipo para poder llevar a cabo un tratamiento óptimo. Existen características clínicas como la edad de presentación, peso excesivo, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos, eosinofilos presentes en sangre o esputo, valor de óxido nítrico espirado y prick-test. (21)

Actualmente se debería poder identificar fenotipos del asma, sin embargo, existen biomarcadores los cuales no identifican de manera óptima los fenotipos de dicha patología. (21)

Para el diagnóstico del asma grave no controlado es necesario evaluaciones sistematizadas mediante pasos los cuales aseguren no obviar datos importantes. La evaluación debe llevarse a cabo en centros de asma acreditados, que cuenten con expertos en el seguimiento de este tipo de pacientes, a través de visitas de evaluación en un tiempo no menor de 6 meses. (21,22)

Cuando exista falta de confirmación de asma, se deberá descartar la presencia de otra patología que simule asma. (21)

#### **4.6 TRATAMIENTO**

La finalidad del tratamiento es minimizar el número de muertes, la hospitalización de pacientes y el colapso de las áreas de emergencia en centros de atención, el control de la enfermedad a largo plazo con disminución de la sintomatología. Debido a que

el mal manejo del asma se asocia a exacerbación de la enfermedad, con mayor número de hospitalizaciones y un aumento del gasto sanitario. (23,24)

Falcon et al (15), mencionan que los latinoamericanos padecen de patologías como rinitis y asma bronquial porque la mayoría de los pacientes no son tratados adecuadamente y no existe apego al tratamiento.

Además, García et al (25), realizaron un estudio en donde fueron evaluados profesionales de la salud, los cuales presentaron fallas en conocimientos y destrezas del asma bronquial, dando como resultado pacientes que diariamente acuden a consultas médicas con diagnósticos mal realizados y por ende, con tratamientos no acordes o sin tratamiento.

Existen un número considerable de guías que recomiendan planes terapéuticos y de atención del asma grave en todo el mundo, entre ellas tenemos, “Iniciativa Global para el Asma (GINA)”, “Sociedad Americana Torácica (ATS)”, “Sociedad respiratoria europea (ERS)”; sin embargo, pese a su amplia disponibilidad aún siguen existiendo desafíos en el manejo de esta patología. (26)

Generalmente los ICS son el principal tratamiento de esta enfermedad, independientemente del grado de severidad. Pero es importante enfatizar que su utilización no es del todo óptima. Estudio realizado en “Hospital das clínicas” en Brasil revela que, el uso exagerado de “corticoesteroides sistémicos” pone en peligro la función del “eje hipotálamo pituitario suprarrenal (HPA)”, por ello se debe tener en cuenta que como consecuencia se puede llegar a tener una respuesta de cortisol disminuida. (27,28)

#### 4.6.1 CONTROL O MANTENIMIENTO

**“Corticosteroides inhalados (ICS)”**: Son el tratamiento de base para el control de los pacientes con asma bronquial a largo plazo, se los considera fármacos efectivos, los cuales se utilizan por tiempo prolongado para obtener resultados efectivos frente al asma, generalmente no causan efectos secundarios de relevancia, tales como irritación bucal y a nivel de garganta e infecciones bucales causadas por levaduras.

(29)

**“Antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT)”**: Dentro de estos medicamentos tenemos al “montelukast” y “zafirlukast” que forman parte del tratamiento adyuvante del asma bronquial, estos generan una respuesta antiinflamatoria y dilatación de los bronquios, mediante su unión a receptores de cisteinil leucotrienos, impidiendo que estos se unan a los mastocitos y por ende evitando su acción. (30)

**“Agonistas beta2 adrenérgicos de acción larga (LABA)”**: Tienen como función relajar el músculo, generando dilatación de los bronquios; por otra parte, disminuye la permeabilidad produciendo mejora en la autolimpieza de la mucosa, esto hace que se eleve el FEV1, dentro de estos medicamentos tenemos al formoterol y salmeterol.

(30)

**“Anticolinérgico de larga duración (LAMA)”**: Generan broncodilatación debido a que se unen a ciertos receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial, dentro de este grupo tenemos al bromuro de tiotropio. (30)

**“Agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)”**: Estos fármacos se administran para disminuir la broncoconstricción, como el salbutamol o fenoterol.

Debido al carácter lipofílico de las moléculas, la acción del medicamento no es de gran duración. (30)

**“Anticolinérgicos de acción corta (SAMA)”**: El bromuro de Ipratropio, al ser utilizado en inhalación, inicia su acción broncodilatadora a los 5 min y alcanza su efecto máximo a los 30-60 min, manteniendo su eficacia por 3 a 6 h. Está disponible bajo la forma de inhalador presurizado y solución para nebulizaciones, sólo o combinado con fenoterol. Su acción se debe a la inhibición de los 3 subtipos de receptores muscarínicos. (7)

**“Corticoesteroides orales (OCS)”**: La utilización de OCS como parte de la terapéutica de mantenimiento, tiene que ser estudiado comparando su efectividad con el alto riesgo de efectos secundarios, sobre todo cuando existen opciones como el uso de fármacos biológicos, que abren la puerta a nuevas alternativas terapéuticas. (7)

**“Anticuerpos monoclonales”**: Son un grupo amplio, los más utilizados a nivel de Latinoamérica son; el omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab. (31)

- ✓ **Omalizumab**: efecto farmacológico anti-IgE y su vía de administración es subcutáneo.
- ✓ **Mepolizumab**: efecto farmacológico anti-IL-5 y su vía de administración es subcutáneo
- ✓ **Reslizumab**: efecto farmacológico anti-IL-5 y su vía de administración es intravenoso
- ✓ **Benralizumab**: efecto farmacológico anti-receptor de IL-5 y su vía de administración es subcutáneo

- ✓ **Dupilumab:** efecto farmacológico anti-receptor de IL-4 y su vía de administración es subcutáneo. (21,32)

#### 4.6.2 OMALIZUMAB

Implementado para ser parte del tratamiento del asma, específicamente del asma alérgica grave, se trata de un anticuerpo humanizado “anti-IgE” que recibe el nombre de omalizumab, es un “anticuerpo monoclonal” que se une a la inmunoglobulina E y no permite la unión al receptor FCER1 que tiene mucha relación con los eosinófilos, basófilos y mastocitos, disminuyendo los valores de IgE. Todo esto conlleva a una respuesta menor de la reacción alérgica. (33–35)

La “Iniciativa Global para el Asma (GINA)” manifestó que los pacientes aptos para llevar a cabo terapia con omalizumab, son aquellos con asma alérgica grave difícilmente tratable, edad mayor a 6 años que presentan los siguientes criterios: prueba para alérgenos específica para “inmunoglobulina E (IgE)”, incremento en el último año de exacerbaciones pese a la administración de dosis alta de ICS y un “agonista  $\beta$ 2 inhalado”. (4,12)

Mediante estudios se ha demostrado que el omalizumab es un fármaco que ayuda al control de la patología. Humbert et al (36), realizó una investigación retrospectiva utilizando registros médicos de asmáticos en tratamiento con omalizumab en asma alérgica grave, participaron 723 adultos y 149 menores, se valoró la respuesta a este fármaco. El resultado fue que el 67,2% de adultos y el 77,2% de pediátricos tuvieron una respuesta favorable al tratamiento, existió una disminución de  $\geq 40$  % en las exacerbaciones en un porcentaje de 71,1% de adultos y 78,5% de menores.

#### **4.6.3 EFECTIVIDAD DEL OMALIZUMAB EN LA REDUCCIÓN DEL USO DE CORTICOSTEROIDES**

En conjunto con la terapia estándar con corticosteroides inhalados, un número de pacientes requieren tratamiento con OCS, ya que esto mejora la sintomatología del asma. Actualmente se ha planteado como objetivo disminuir la utilización de corticosteroides, debido a sus efectos secundarios. Omalizumab (Anti-IgE) es un medicamento que disminuye la carga de corticosteroides orales en el asma grave. (12,27)

Además, en un estudio retrospectivo realizado por Humbert et al., corroboraron la efectividad de omalizumab, dicho medicamento logró reducir en un 50% la dosis de los corticosteroides orales, generando esto menor exposición a efectos adversos del mismo. (36)

El omalizumab genera mejorías significativas en el uso de corticosteroides inhalados, pero esta reducción es mayor en dosis de corticosteroides orales, se considera que este medicamento tiene un efecto ahorrador de esteroides. (37)

#### **4.6.4 EFICACIA DEL OMALIZUMAB EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD**

Existen varias herramientas disponibles para evaluar el control de esta patología, como la prueba de control del asma (ACT), el cuestionario de control del asma (ACQ) y el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), éstas nos permiten evaluar la respuesta del paciente ante la administración del fármaco y así poder determinar la eficacia del mismo. (12)

En un estudio observacional retrospectivo en pacientes con asma alérgica grave tratados con omalizumab, en donde el objetivo principal fue evaluar la respuesta al tratamiento con este fármaco, en 8 pacientes de 34 a 52 años de edad en un periodo

de 9 años, Menzella et al(38), demostraron que el control del asma evaluado por la puntuación de ACQ mejoró significativamente. Al inicio del estudio se presentó una puntuación de 2.5, aumentando a las 32 semanas, como a los 4 años y finalmente a los 9 años, obteniendo un puntaje de 5.9 sin problemas de seguridad por su uso permanente.

Un estudio en donde se incluyó 943 pacientes reportó una disminución elevada tanto en los síntomas diarios, la limitación durante la actividad, síntomas nocturnos y la utilización de medicamentos de alivio de los síntomas, luego de iniciar la terapia con omalizumab a los 12 y 24 meses. Los resultados de las escalas ACT y ACQ mejoraron de manera significativa. (27)

Carvalho et al (39), menciona que en Brasil un número de cuatro biológicos “omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab” han sido aprobados como parte del tratamiento del asma grave. Se realizó un estudio en donde se añadió omalizumab junto con altas dosis de “corticosteroides inhalados (ICS)” más LABA, en donde se comprobó que esta combinación disminuyó en un porcentaje del 26% la exacerbación de la enfermedad y por ende una mejora en la calidad de vida de los pacientes evaluado mediante el cuestionario ACQ.

#### **4.6.5 EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL OMALIZUMAB**

Dibona et al (40), evaluó la seguridad del fármaco en pacientes que han sido tratados durante un largo periodo. Mediante este estudio se realizaron registros de los eventos adversos tanto graves como no graves y los motivos de haber abandonado el tratamiento, se evaluaron 91 pacientes, de los cuales un porcentaje del 39,1% abandonaron el tratamiento por causas no asociadas al fármaco, el 6% no continuaron debido a reacciones adversas como “artralgia, mialgias, urticaria,

angioedema, metrorragia, herpes labial”, 4 expusieron eventos adversos no graves como “rinitis, conjuntivitis, reacción en el lugar de punción, fatiga, trombosis”, sin embargo siguieron con el tratamiento. Durante el estudio no se notificó anafilaxia, por ende, se concluyó que el tratamiento prolongado con este fármaco no precipita a padecer efectos adversos, específicamente anafilaxia.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar el uso del omalizumab como tratamiento del asma bronquial grave en Latinoamérica.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la eficacia de omalizumab en el control de pacientes con asma bronquial grave.
- Determinar la efectividad de omalizumab en el tratamiento del asma grave.
- Identificar los efectos adversos relacionados al uso de omalizumab en el asma bronquial grave.

## **6 METODOLOGÍA**

### **6.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente trabajo es un estudio no experimental de tipo revisión bibliográfica sobre uso del omalizumab como tratamiento del asma bronquial grave en Latinoamérica.

### **6.2 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información se obtuvo mediante la recopilación del análisis de artículos científicos actualizados y publicados en los últimos 5 años (2017 – 2022). Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de “PubMed”, “Science Direct”, “Scielo”, “Scopus” y revistas médicas indexadas.

### **6.3 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA**

Para la búsqueda de información, se procedió a partir del planteamiento de una pregunta que facilite la recolección de datos necesarios, precisos y adecuados para la investigación. Se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica actualizada en las bases de datos mencionadas anteriormente, para identificar investigaciones relacionadas con uso del omalizumab como tratamiento del asma bronquial grave en Latinoamérica, se utilizaron palabras claves como “efectividad”, “omalizumab”, “asma bronquial”, “América Latina”. Se limitó a publicaciones escritas en inglés y español comprendidos entre el año 2017 al 2022, salvo los motivos históricos.

### **6.4 SELECCIÓN DE ESTUDIO**

Se realizó una selección rigurosa de la “bibliografía” por parte de la persona que desarrolla la investigación con la ayuda de tutor y asesor del trabajo. Mediante la investigación se procedió a la lectura del título y resumen de los artículos con el objetivo de identificar aquellos que estén acorde al tema establecido. Como indicador

de calidad científica se procede a utilizar la plataforma “Scimago Journal & Country Rank”, seleccionando los artículos con Q1-Q4.

## **6.5 PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS**

En el proceso de búsqueda sistémica se analizaron varios parámetros; fiabilidad, calidad y validez de los artículos y resultados de los mismos. Con los datos que se logran recolectar se organiza las citas bibliográficas, cuya información fue guardada en el ordenador de la persona que llevó a cabo la presente investigación.

## **6.6 CRITERIO DE INCLUSIÓN**

- Se incluyeron artículos de población adulta
- Artículos desde el año 2017 al 2022
- Idioma: inglés y español.
- Artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, serie de casos, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.

## **6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado (literatura gris).

## **6.8 CONFLICTOS DE INTERÉS**

El autor declara que en la presente investigación no existe ningún conflicto de interés.

## **6.9 FINANCIAMIENTO**

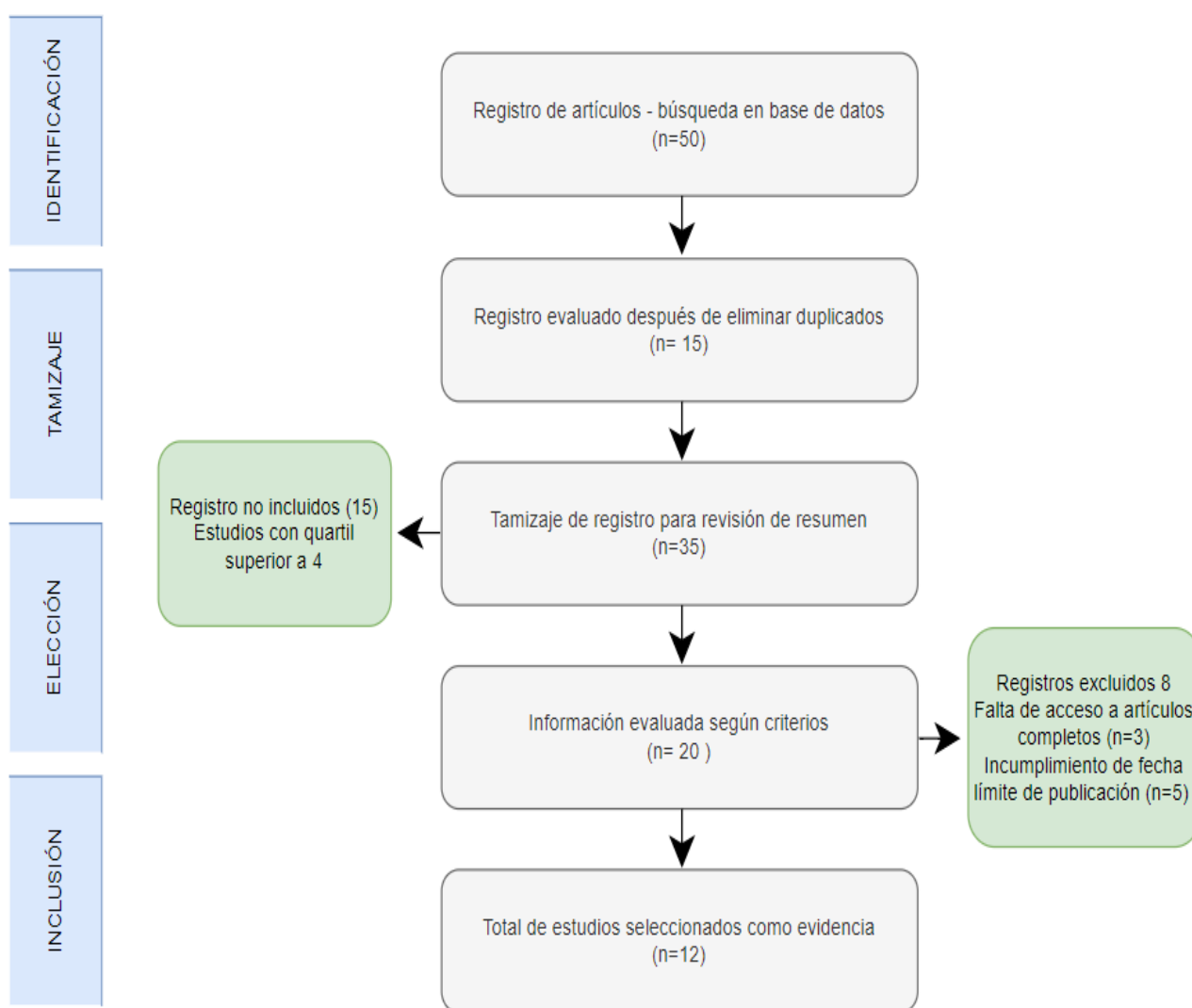
La presente investigación no recibió financiación externa.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Se incluyeron un numero de 12 artículos, acorde a los criterios de inclusión y objetivos, en su mayoría son artículos científicos de la base de datos de “Pubmed”, publicados en idioma inglés, con calidad de evidencia con una media de Q1-Q4 (gráfico 1).

Gráfico 1: Flujograma de selección de literatura.



*Elaborado por: Gabriela Mora*

## **7.2 EVALUAR LA EFICACIA DE OMALIZUMAB EN EL CONTROL DE PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL GRAVE**

Se identificaron seis artículos, los cuales aportan evidencia referente a este objetivo. Mediante el uso de varias herramientas que permiten monitorear el control del asma, como lo son “prueba de control del asma (ACT)”; cuestionario de control del asma (ACQ); “cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ)”, evidenciaron que el omalizumab, mejoró tanto el control del asma, como la calidad de vida de los pacientes que padecen de esta patología. Mediante la “prueba de control del asma (ACT)” con un puntaje promedio de 14 preomalizumab y 22 postomalizumab, Guibergia et al., (41) en Argentina, Morales et al., (42) en Colombia, al inicio del tratamiento reportaron un puntaje promedio de 15, a los 4 meses un puntaje de 21 y al finalizar el estudio, luego de 12 meses, evidenció un puntaje promedio de 24; Herrera et al.,(43) en México, al inicio promedio de 10 puntos, posterior a los 12 meses, el 75% de los pacientes llegaron a 20 puntos, mientras que el 15% alcanzaron un puntaje de 25 ;Aguilar et al., (44) en México mediante el “cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ)” se obtuvo un puntaje al inicio de 1,3, el cual incrementó a 4,5; mientras que Carvalho et al., (45) en Brasil obtuvieron un resultado de 13 al iniciar el tratamiento, posteriormente se obtuvo un puntaje de 23 y mediante el “cuestionario de control de asma (ACQ)” de 2,68 disminuyó a 1,12, demostrando un mejor control de esta patología. Cavalet et al (46) en Brasil, clasificaron la respuesta al tratamiento con omalizumab en pacientes no fumadores y fumadores pasivos, los cuales al inicio presentaban un puntaje de 8,8 que incrementó a 22 y de 14,78 que incrementó a 18,4 respectivamente mediante “ACT”. Según los resultados presentados, observamos que existe un buen control del asma y la mejora en la calidad de vida de los pacientes con asma grave, como respuesta al tratamiento con omalizumab.

<b>Autor/Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>Estudio</b>	<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Periodos</b>	<b>ACT</b>	<b>ACQ</b>	<b>AQLQ</b>	<b>Valor p</b>
<b>Giubergia et al (41); 2019</b>	Argentina	Prospectivo	17	≥ 6	32 meses	16 semanas (pre) 16 semanas (post)	14 (12-16) 22 (21-23)			0,00001
<b>Morales et al (42); 2018</b>	Colombia	Observacional	61	≥ 6	12 meses	Basal 4 meses 12 meses	15 (13-15) 21 (19-22) 24 (22-25)			0,41
<b>Herrera et al (43); 2018</b>	México	Prospectivo	20	≥ 18	12 meses	Basal 12 meses	10 20 (75%) 25(15%)			< 0,01
<b>Aguilar et al (44); 2018</b>	México	Descriptivo	30	≥ 15	52 sem	Basal 52 semanas			1.3 puntos 4.5 puntos	0,013
<b>Carvalho et al (45); 2017</b>	Brasil	Serie de casos	12	≥ 18	16 se	Basal 16 semanas	13 (12-15) 23(17-24)	2,68 puntos 1,12 puntos		< 0,01 0,01
<b>Cavalet (46); 2018</b>	Brasil	Retrospectivo	14		2 años	Basal (no fumador) 2 años (no fumador) Basal (Fumador pasivo) 2 años (fumador pasivo)	8,8 21 14,78 18,4			< 0,05

**TABLA 1. Eficacia de omalizumab en el control de pacientes con asma bronquial grave**

*ACT: Prueba de control del asma, ACQ: Cuestionario de control del asma, AQLQ: Cuestionario de calidad de vida de asma*

*Elaborado por: Gabriela Mora*

### **7.3 DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE**

En cuando a la efectividad del omalizumab se identificaron 7 artículos, los cuales aportan evidencia referente a este objetivo. Guibergia et al., (41) en Argentina reportaron una disminución en la dosis de “corticosteroides orales (OCS)” del 23,4% y el 20% de corticosteroides inhalados (ICS); Morales et al., (42) en Colombia reportó una porcentaje de disminución de “ICS” del 62%, sin dar a conocer el porcentaje de reducción de “OCS”; Herrera et al.,(43) en México, obtuvieron una porcentaje de reducción del 75% en “ICS”; MacDonald et al.,(47) en Latinoamérica, mediante el análisis de 42 estudios, se reportó una disminución del 64% de “OCS” y del 52% de “ICS”. Pitrez et al., (48) en Brasil, presentó el 89% de disminución en el uso de “OCS”; Pablo et al., (49) en Colombia reporto un 70% de pacientes que al usar omalizumab no requerían de OCS. Se evidencia la efectividad del fármaco, en virtud de que los resultados demuestran disminución parcial o total en la dosis de “corticosteroides orales (OCS)” y corticosteroides inhalados (ICS); y por ende, menor predisposición a efectos adversos generados por los corticoides, con un mejor control de la enfermedad.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>Estudio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Edad</b>	<b>Disminución de OCS (%)</b>	<b>Disminución de ICS (%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Giubergia et al (41)</b>	2019	Argentina	Prospectivo	17	≥ 6	23,4	20	0,001 0,002
<b>Morales et al (42)</b>	2018	Colombia	Observacional	61	≥ 6	No reporta	62	0,02
<b>Herrera et al (43)</b>	2018	México	Prospectivo	20	≥ 18	75	No reporta	0,002
<b>MacDonald et al (47)</b>	2019	Latinoamérica	Sistemático	42 estudios	≥ 18	64	52	0,001 0,001
<b>Pitrez et al (48)</b>	2017	Brasil	Retrospectivo	14	6-18 años	89	No reporta	0,008
<b>Pablo et al (49)</b>	2020	Colombia	Sistemático	1118	≥ 6	70		0,001

**TABLA 2. Efectividad de omalizumab en el tratamiento del asma grave**

*OCS: Corticosteroides orales, ICS: Corticosteroides inhalados*

*Elaborado por: Gabriela Mora*

#### **7.4 DETALLAR LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE OMALIZUMAB EN EL ASMA BRONQUIAL GRAVE**

En cuanto a los efectos adversos que se manifiestan en los pacientes con asma grave en tratamiento con omalizumab, se añadieron 8 artículos los cuales agregan información esencial para la presente investigación. En estudios generados por Morales et al., (42) en Colombia, Herrera et al., (43) en México, Carvalho et al., (45) en Brasil; Giubergia et al., (41) en Argentina; Aguilar et al., (44) en México; Herrera et al., (50) en México, mencionan que los efectos adversos leves que se presentan con mayor frecuencia son: dolor en sitio de punción del 23 al 75%; exantema inespecífico 38%; infección del tracto respiratorio superior del 15,4 al 20%; edema en el lugar de punción del 3,3 al 15%; faringitis del 11 al 15%; síndrome gripal del 5 al 13.3%; desmayo 8,3%; astenia 6,7%; eritema en sitio de punción del 6,7 al 8,33%; faringitis del 11 al 15%; rinofaringitis 3,3 %; urticaria 3.3%; cefalea 1,6%; síntomas gastrointestinales 1,6%; astenia 6,7%;

En cuanto a eventos adversos severos, Morales et al., (42) al igual que Jackson et al., (51) reportaron casos de anafilaxia del 0,7 al 7,7%. Además se han presentado neoplasias relacionadas al tratamiento con omalizumab cuyo porcentaje no fue reportado, siendo como más prevalente el sexo femenino con casos de cáncer de mama según menciona Mota et al., (52).

**TABLA 3. Efectos adversos relacionados al uso de omalizumab en el asma bronquial grave**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>Diseño</b>	<b>Muestra</b>	<b>Edad</b>	<b>Efectos Adversos</b>	<b>n (%)</b>
<b>Morales et al (42)</b>	2018	Colombia	Observacional	n=61	> 6 años	Exantema inespecífico	5 (38)
						Dolor en sitio de punción	3 (23)
						Infección del tracto respiratorio superior	2 (15,4)
						Síntomas gastrointestinales	1 (7,7)
						Anafilaxia	1 (7,7)
<b>Herrera et al (43)</b>	2018	México	Prospectivo	n=20	> 18	Dolor en sitio de punción	15 (75)
						Edema en el sitio de punción	3 (15)
						Faringitis	3 (15)
						Síndrome gripal	1 (5)
<b>Carvalho et al (45)</b>	2017	Brasil	Serie de casos	n=12	> 18	Desmayo	1 (8,33)
						Eritema en sitio de punción	1 (8,33)
<b>Giubergia et al (41)</b>	2019	Argentina	Prospectivo	n=17	≥ 6	Dolor en sitio de punción	No reporta
						Eritema en sitio de punción	No reporta
<b>Aguilar et al (44)</b>	2018	México	Descriptivo	n=30	≥ 15	Urticaria	1 (3,33)
<b>Herrera et al (50)</b>	2022	México	Retrospectivo	n=30	20 – 77	Síndrome gripal	4 (13,3)
						Astenia	2 (6,7)
						eritema en sitio de punción	2 (6,7)

						Rinofaringitis	1 (3,3)
						Edema en sitio de punción	1 (3,3)
<b>Jackson at al (51)</b>	2020	Chile	Retrospectivo	n=70	≥ 6	Eritema en sitio de punción	31 (45)
						Infección del tracto respiratorio superior	14 (20)
						Sinusitis	11 (16)
						Cefalea	10 (15)
						Faringitis	8 (11)
						Anafilaxia	1 (0,7)
<b>Mota et al (52)</b>	2021		Análisis desproporcionalidad	VigiBase	≥ 6	Neoplasias (cáncer de mama)	No reporta

*Elaborado por: Gabriela Mora*

## 8 DISCUSIÓN

Se ha demostrado la efectividad y la eficacia del omalizumab en el tratamiento del asma grave, puesto que mejora la sintomatología, disminuye el número de exacerbaciones y minimiza el uso de corticosteroides, tanto los OCS, como los ICS, esto genera una disminución en el número de reacciones adversas de este grupo de fármacos en pacientes con asma bronquial grave; por esta razón, la mayoría de guías internacionales de manejo de asma recomiendan su uso. (14,25)

Dada la importancia del tema en mención, esta revisión bibliográfica recabó información referente a la eficacia del omalizumab en el control del asma grave, efectividad de dicho fármaco en el tratamiento de esta patología y los efectos adversos producidos por su administración. En primera instancia, en cuanto a la eficacia de omalizumab en el control del asma grave se lo determino mediante la aplicación del ACT, ACQ y AQLQ. La puntuación obtenida en la prueba de control del asma (ACT), según Giubergia et al (41); Morales et al (42); Herrera et al (43); Carvalho et al (45) fue de los 22 a los 25 puntos, lo cual significa que estos pacientes lograron mantener un asma controlada al finalizar el periodo de estudio. Aunque los resultados reportado por Morales et al (42) no se encontraron estadísticamente significativos ( $p = 0.41$ ), debido a que 14 de los pacientes presentaban niveles de IgE  $> 1500$  UI/mL, comparado con los 3 restantes que tenían valores  $< 1500$  IU/mL lo cuales presentaron resultados favorables. Por otro lado en un estudio realizado por Cavalet et al (46) se investigaron 14 pacientes, de los cuales el 64,3% mantenían exposición pasiva al tabaquismo. En los resultados existió una mejoría en la puntuación del ACT en ambos grupos, tanto los fumadores pasivos y no fumadores tras la terapia con omalizumab: de 14,78 a 18,4 en fumadores pasivos y de 8,8 a 21 en no fumadores. No obstante, en el grupo de no fumadores la mejoría en la puntuación ACT fue superior que en los

fumadores pasivos: 12,2 y 3,7 respectivamente ( $p < 0,05$ ). Por ende, los no fumadores obtuvieron una mejor respuesta a omalizumab según ACT, pero existió mejoría en ambos grupos posterior al tratamiento.

Mediante el cuestionario de control de asma (ACQ) según Carvalho et al (45) se obtuvo una mejoría en la puntuación de 2.68 a 1.12 luego de 16 semanas del periodo de estudio, demostrando eficacia en el control de la patología debido al tratamiento con omalizumab, al igual que en la calidad de vida de estos pacientes, como lo demuestra Aguilar et al (44) al aplicar el AQLQ en 30 pacientes que, luego de 52 semanas de terapia con omalizumab, mejoraron su puntuación de 1.3 a 4.5, siendo superior a la unidad con relación estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ )

Referente a la efectividad del omalizumab en tratamiento del asma grave es preciso mencionar que, en la mayoría de estudios la reducción de dosis de corticoesteroides orales e inhalados fue estadísticamente significativa. Pitrez et al (48) menciona que ocho pacientes de los catorce que se incluyó en dicho estudio logró la suspensión de los OCS (89%;  $p = 0,008$ ), en donde el 72,6% son de sexo femenino. Estos resultados se asocian a que seis de los pacientes presentaban factores de riesgo como obesidad, mientras que los ocho restantes no presentaban ningún factor de mal pronóstico. Sin embargo, la dosis de ICS no se redujo significativamente luego del tratamiento con omalizumab (pre: 492,8 mg/día; post: 407,1 mg/día). Resultados similares obtuvieron, Pablo et al (49) consiguió la suspensión de OCS (70%;  $p = 0,001$ ) y Herrera et al (43) con la suspensión de OCS (75%;  $p = 0,002$ ), aunque no reporta el efecto del tratamiento sobre la dosis de los ICS, al igual que en el estudio previamente mencionado, de los 20 pacientes incluidos, en su mayoría son de sexo femenino con un 95%. No obstante, Giubergia et al (41) con una muestra de 17 pacientes, reportaron una disminución menos considerable en comparación con el resto de

estudios: reducción del uso de OCS en el 23,4% ( $p = 0,001$ ) y la dosis de ICS se redujo en un 20% (207  $\mu\text{g}$ ,  $p = 0,002$ ), los resultados se asocian a que la población estudiada son pacientes que habían sido hospitalizados por asma antes del seguimiento en el PANAG; 10 (58,8 %) requirieron ingreso en UCI, y 7 de ellos (70 %), requirieron de ventilación mecánica asistida.

La terapia estándar del asma genera efectos adversos severos, sobre todo con el uso de “corticosteroides orales (OCS)”. Los productos biológicos también han sido evaluados mediante estudios, lo cuales han demostrado en su mayoría efectos adversos de menor gravedad. En estudios generados por Morales et al., (42) en Colombia, Herrera et al., (43) en México, Carvalho et al., (45) en Brasil; Giubergia et al., (41) en Argentina; Aguilar et al., (44) en México; Herrera et al., (50) en México, concluyeron que debido a los resultados obtenidos, apoyan la seguridad de la administración del omalizumab en el asma grave, mencionan que los efectos adversos manifestados son leves, el de mayor frecuencia es el dolor en sitio de punción con un 23 al 75%.

Sin embargo, según Jackson (51), en una revisión realizada en la base de datos de Pubmed sobre los efectos adversos de los productos biológicos, se menciona que entre los cinco aprobados para asma, el omalizumab y reslizumab tienen un riesgo más alto de anafilaxia que el resto de los biológicos, se reportó casos de anafilaxia, estos resultados se asemejan al estudio realizado por Morales et al (42) obteniendo un porcentaje de anafilaxia de ambos estudios del 0,7 al 7,7%.

Por otro lado, Mota et al (52) realizaron un análisis de desproporcionalidad evidenciando que el omalizumab podría estar ligado a factores desencadenantes de neoplasias malignas, debido al vínculo asociado a los niveles de inmunoglobulina E

deficientes, puesto que ésta es indispensable en la defensa inmunológica contra el cáncer. En dicho estudio se reportan neoplasias relacionadas al tratamiento con omalizumab, cuyo porcentaje no fue reportado. La asociación fue particularmente fuerte en el cáncer de mama y de pulmón, con 232 casos y ROR [IC del 95 %].

## **LIMITACIONES**

Durante la realización de la presente revisión bibliográfica existieron ciertas limitaciones, entre ellas la falta de estudios acerca de la terapia con productos biológicos a nivel de países latinoamericanos y ausencia de los mismos en el Ecuador.

## 9 CONCLUSIONES

- La eficacia del omalizumab ha sido demostrada en varias ocasiones en Latinoamérica y a nivel mundial, mediante la utilización de herramientas disponibles como los cuestionarios “ACT”, “ACQ” los cuales han demostrado mejoría en la sintomatología de pacientes con asma grave, tanto en adultos como en la población pediátrica. La respuesta favorable también se ha reflejado en puntajes elevados, luego del uso de omalizumab, en las escalas de vida como “AQLQ”.
- Debido a la administración de omalizumab, la sintomatología disminuyó considerablemente, por ende, la dosis de ICS se redujo y en la mayor parte de casos no se requirió del uso de OCS.
- Los eventos adversos atribuibles al uso de omalizumab en los pacientes con asma grave en Latinoamérica son de baja complejidad. Se reportó urticaria, exantema inespecífico, dolor en lugar de punción, infecciones del tracto respiratorio, cefalea, faringitis, síndrome pseudo gripal, casos de anafilaxia en porcentajes relativamente bajo y desarrollo de neoplasias malignas, debido a los bajos niveles de IgE que el fármaco genera en los pacientes.

## 10 RECOMENDACIONES

- En el Ecuador beneficiaria de forma significativa la realización de estudios acerca de la terapia con omalizumab, ya que es un fármaco el cual ha demostrado a nivel de Latinoamérica y alrededor del mundo, disminuir las exacerbaciones, el número de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con asma grave no controlada.
- Fomentar el uso de productos biológicos como omalizumab, debido a que se ha comprobado que, pese a su alto costo, disminuiría la concurrencia de pacientes asmáticos descontrolados a los centros de atención, de esta manera la carga económica a corto y largo plazo se vería drásticamente aliviada.

## 11 BIBLIOGRAFÍA

1. Leiva Rojas D, Zuñiga Alemán B, Suárez Gordillo J, Aguilar Palacios G, Rojas Jara JA. El Abordaje terapeutico del asma desde su base fisiopatologica.: Abordaje del asma basado en fisiopatología. *Rev Cienc y Salud Integr Conoc.* 2022;6(3 SE-Artículos):27–34.
2. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
3. Parisi CAS, Zunino S, Heras M Las, Orazi L, Bustamante L, Juskiewicz E, et al. The epidemiology of asthma in adults. An insight. *Rev Alerg Mex.* 2021;67(4):397–400.
4. Reddel, Helen; Boulet, Louis-Philippe; Yorgancioglu, Arzu; Decker R. *Asthma GINA Pocket Guide.* 2021. p. 1–48.
5. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019 Aug;20(1).
6. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, Eriksson B, Hedman L, Eklund BM, et al. Severe asthma—A population study perspective. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(6):819–28.
7. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: The global initiative for asthma in relation to national guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(2):99–103.
8. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(10):1141–55.
9. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(1):91–9.
10. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med.* 2018;18(Suppl 2):s36–40.
11. Pizzichini MMM, de Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Neto AC,

- Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):1–16.
12. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: An Optimal Choice for Patients with Severe Allergic Asthma. *J Pers Med*. 2022;12(2):165.
  13. García Ramírez Ulises Noel, Navarrete Rodríguez Elsy Maureen, Chávez García Aurora Alejandra TUV. Guía práctica de seguimiento y manejo del paciente con asma grave tratado con biológicos patients with severe asthma treated with biologics. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022;60(2).
  14. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2).
  15. Falcón Rodríguez CI, Rosas Pérez I, Segura Medina P. Correlation of immunologic mechanisms of asthma and air pollution. *Rev la Fac Med*. 2017;65(2):333–42.
  16. García G, Bergna M, Vásquez JC, Salas MCC, Miguel JL, Preciado CC, et al. Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00318–2020.
  17. Luzardo-Palacios VM, Cedeño-Zavalu VM. Algunas expectativas acerca del asma. *Dominio las Ciencias*. 2018;4(1):17.
  18. Neffen H, Moraes F, Viana K, Di Boscio V, Levy G, Vieira C, et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–8.
  19. De Córdova Aguirre JCF, Velasco Medina AA, Urquiza C, Guzmán Guillén KA, Velázquez Sámano G. Risk factors for uncontrolled asthma in adults. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):55–64.
  20. Giubergia V, Balanzat AM, Giubergia V, Teper A, Vidaurreta S, Cipriani S, et al. Guideline on diagnosis and treatment: bronchial asthma in children  $\geq 6$  years old. Update 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S123–58.
  21. Álvarez Gutiérrez FJ, Blanco Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos.

- Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2020;2(3):158–74.
22. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. *JAMA*. 2017;318(3):279–90.
  23. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy asthma Proc*. 2019;40(6):396–402.
  24. Alvarez-Gutiérrez FJ. Control del asma y seguimiento de las guías de práctica clínica: ¿misión imposible? *Rev Clínica Española*. 2021;221(4):230–2.
  25. Garcia-Milian AJ. Conocimientos en médicos generales integrales del diagnóstico y tratamiento de asma en pediatría. *Horiz Sanit*. 2020;19(3):427–40.
  26. Winders T, Maspero J, Callan L, Al-Ahmad M. Perspectives on decisions for treatment and care in severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2021;14(1).
  27. Katsaounou P, Buhl R, Brusselle G, Pfister P, Martínez R, Wahn U, et al. Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. *Respir Med*. 2019;150:51–62.
  28. Barra CB, Fontes MJF, Cintra MTG, Cruz RC, Rocha JAG, Guimarães MCC, et al. Oral corticosteroids for asthma exacerbations might be associated with adrenal suppression: Are physicians aware of that? *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(10):899–903.
  29. Alvarez Puebla MJ, Aroabarren Aleman E, Corcuera Garcia A, Ibañez Bereiz B, Iraola Iribar A, Olaguibel Rivera JM. Blood eosinophils, fraction of exhaled nitric oxide, and serum eosinophil cationic protein as surrogate markers for sputum eosinophils in asthma: Influence of treatment with inhaled corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):210–2.
  30. Sorribas Morlán M, Galmés Garau MÁ, Esteva Cantó M, Leiva Rus A, Román-Rodríguez M. Association between the use of short-acting bronchodilators and the risk of hospitalization for asthma in a real-life clinical practice population cohort. *Aten Primaria*. 2020;52(9):600–7.
  31. Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, Crimi N, Scichilone N, Scioscia G, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern

- Italy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14.
32. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(9):1716–26.
  33. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(6).
  34. Bakakos A, Loukides S, Usmani OS, Bakakos P. Biologics in severe asthma: the overlap endotype - opportunities and challenges. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(12):1427–34.
  35. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung* 2018 1965. 2018;196(5):517–30.
  36. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523.
  37. Papaioannou AI, Mplizou M, Porpodis K, Fouka E, Zervas E, Samitas K, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with allergic asthma: A real-life study. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(3):235–42.
  38. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368–72.
  39. de Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Neto AC, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6).
  40. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55–60.
  41. Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, Crespi N, Castaños C. Clinical impact

- of Omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(2):E115–20.
42. Morales-Múnera O, Pedraza Á, Niño-Serna L. Omalizumab in children with uncontrolled asthma: A real-life study carried out in Colombia. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(3):142–52.
  43. 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 TT - Administration of omalizumab in Mexican patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma. *Med interna México*. 2018;34(6):833–9.
  44. Aguilar-Hinojosa NK, Sánchez-Tec G. Quality of life in patients with allergic asthma on treatment with omalizumab. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):349–56.
  45. De Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumabe em pacientes com asma grave não controlada: Critérios de elegibilidade bem definidos para promover o controle da asma. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):487–9.
  46. Cavalet Blanco D, Martins Becher L, Zani Da Silva L, Rocha Dullius C, Kahan F, Rocha Machado S, et al. Is omalizumab response influenced by passive smoking in severe asthma? In European Respiratory Society (ERS); 2018. p. PA1129.
  47. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553–69.
  48. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1408–13.
  49. Miranda P. The effectiveness of omalizumab in the control of severe uncontrolled asthma in Latin America. An exploratory systematic review and

- meta-analysis. Vol. 67, Revista Alergia Mexico. Rev Alerg Mex; 2020. p. 19–24.
50. Herrera-García JC V-P DA. Farmacovigilancia de omalizumab en una cohorte de 30 pacientes con asma grave. Med Int Mex. 2022;977–89.
  51. Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16(3):311–9.
  52. Mota D, Rama TA, Severo M, Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2021;76(10):3209–11.

## 12 ANEXOS

### 12.1 ANEXO 1 “PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ASMA GRAVE”

Demostrar variabilidad excesiva en la función pulmonar (una o más de las siguientes pruebas) y documentar obstrucción al flujo aéreo	Cuanto mayores sean las variaciones, o más veces se observen, más fiable será el diagnóstico. Al menos una vez durante el proceso diagnóstico, ante un FEV <sub>1</sub> bajo, confirmar que existe obstrucción (FEV <sub>1</sub> /FVC reducido)
Prueba broncodilatadora (PBD) positiva (más probable demostrarla si se suspende medicación BD antes: SABA 6 h / LABA 12 h o 24 h según LABA, anticolinérgicos/LAMA 36-48 h)	Adultos: aumento en FEV <sub>1</sub> $\geq$ 12% y $\geq$ 200 ml respecto al basal, 10-15 min tras 200-400 $\mu$ g salbutamol o equivalente (mayor fiabilidad si es $\geq$ 15% y $\geq$ 400 ml)
Variabilidad excesiva en el PEF domiciliario (mañana-noche) durante 2 semanas	Adultos: promedio de variabilidad diaria en el PEF $\geq$ 20%
Aumento significativo de la función pulmonar tras 4 semanas de tratamiento (GCO o GCI a dosis muy altas)	Adultos: aumento en el FEV <sub>1</sub> $\geq$ 12% y $\geq$ 200 ml (o una variación diurna circadiana de PEF $\geq$ 20%) respecto al basal tras 4 semanas de tratamiento, en ausencia de infección respiratoria
Prueba de ejercicio positiva	Adultos: caída en el FEV <sub>1</sub> $\geq$ 10% respecto al basal
Test de provocación positivo (en adultos)	Caída en el FEV <sub>1</sub> respecto al basal $\geq$ 20% (con metacolina o histamina) o $\geq$ 15% (con hiperventilación isocápnic, salino hipertónico o manitol)
Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (menor fiabilidad)	Adultos: variación en el FEV <sub>1</sub> $\geq$ 12% y $\geq$ 200 ml entre visitas, en ausencia de infección respiratoria

“Figura” 1. “Pruebas complementarias para el diagnóstico del asma grave”. “Tomado de Global initiative for asthma (GINA)”, 2021.

## 12.2 ANEXO 2. CALIDAD DE ARTICULOS CIENTÍFICOS

TITULO DEL ARTICULO	PUBLICACIÓN	QUARTIL
<p><b>“Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Informe de una experiencia local” (37).</b></p>	Archivos Argentinos de Pediatría	<p>Archivos Argentinos de Pediatría</p> <p>Q3 Pediatrics, Perinatology and Child Health best quartile</p> <p>SJR 2021 0.21</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica” (38).</b></p>	Medicina Interna de México	<p>Medicina Interna de México</p> <p>Q4 Internal Medicine best quartile</p> <p>SJR 2021 0.11</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Efectividad del omalizumab en el control del asma grave no controlada en Latinoamérica. Revisión sistemática exploratoria y metaanálisis”(40).</b></p>	Revista México Alergia	<p>Revista Alergia Mexico</p> <p>Q4 Immunology and Allergy best quartile</p> <p>SJR 2021 0.21</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Severidad del asma en cuatro países de América Latina”(41).</b></p>	BioMed Central Ltd	<p>BMC Bioinformatics</p> <p>Q1 Applied Mathematics best quartile</p> <p>SJR 2021 1.25</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Omalizumab en pacientes con asma grave no controlado: Criterios de elegibilidad bien definidos para promover o controle da asma”(42).</b></p>	Jornal Brasileiro de Pneumología	<p>Jornal Brasileiro de Pneumologia</p> <p>Q3 Pulmonary and Respiratory Medicine best quartile</p> <p>SJR 2021 0.43</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

<p><b>“Impacto de omalizumab en niños de un país de ingresos medios con asma grave resistente a la terapia: un estudio de la vida real”(43).</b></p>	<p>Pediatric Pulmonology</p>	 <p><b>Pediatric Pulmonology</b></p> <p>Q1 Pediatrics, Perinatology and Child Health best quartile</p> <p>SJR 2021 0.93</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Asma grave y elegibilidad para productos biológicos en una cohorte brasileña”(44).</b></p>	<p>Medical Education Online</p>	 <p><b>Medical Education Online</b></p> <p>Q1 Education best quartile</p> <p>SJR 2021 1.02</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>¿La respuesta a omalizumab está influenciada por el tabaquismo pasivo en el asma grave?(45).</b></p>	<p>European Respiratory Journal</p>	 <p><b>European Respiratory Journal</b></p> <p>Q1 Medicine (miscellaneous) best quartile</p> <p>SJR 2021 4.34</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“Hipersensibilidad y reacciones adversas a productos biológicos para el asma y las enfermedades alérgicas”(46).</b></p>	<p>Medical Education Online</p>	 <p><b>Medical Education Online</b></p> <p>Q1 Education best quartile</p> <p>SJR 2021 1.02</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
<p><b>“¿Riesgo potencial de cáncer con omalizumab? Un análisis de desproporcionalidad de la base de datos de farmacovigilancia VigiBase de la OMS”(47).</b></p>	<p>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</p>	 <p><b>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</b></p> <p>Q1 Immunology best quartile</p> <p>SJR 2021 3.12</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Gabriela Estefanía Mora Armijos** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0704869395**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“USO DE OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO PARA EL ASMA BRONQUIAL GRAVE, EN LATINOAMERICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **1 de diciembre de 2022**



**Gabriela Estefanía Mora Armijos**

C.I. **0704869395**