

**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA**  
**ESCUELA DE CIENCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**“Estudio observacional retrospectivo de la seguridad del omalizumab en una cohorte de pacientes atendidos en la Clínica del Asma del Hospital Universitario de Puebla”**

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta el estudiante,

Daniel Armando Villarreal Portillo

ID. 150641

Licenciatura en Médico Cirujano

**DIRECTORES ACADÉMICOS**

**Director UDLAP**

A handwritten signature in black ink that reads "Lucila Castro".

Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana

**Asesor Interno**

Dra. Erika Palacios Rosas

**Director Externo**

Dr. José Carlos Herrera García

## Hoja de Firmas de Aprobación para Presentación de Tesis

Tesis que, para completar los requisitos del Programa de Honores presenta el estudiante,

Daniel Armando Villarreal Portillo, ID. 150641

### Director de Tesis



---

Dra. Lucila Isabel Castro Pastrano

### Presidente de Tesis

---

### Secretario de Tesis

---

## **Datos de los Directores**

### **Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana**

Director UDLAP

Grados académicos: Doctorado en Química Farmacéutica, Eberhard Karls Universität Tübingen. Licenciatura en Químicofarmacobiología con especialidad en Farmacia, Universidad de las Américas Puebla.

Profesora del Departamento de Ciencias Químico- Biológicas de la UDLAP e Investigadora Nacional nivel I. Miembro del Comité de Certificación del Área de Farmacia del Consejo Mexicano de Certificación de Profesionales de las Ciencias Químico Farmacéuticas (COMECEF) y certificada por Trayectoria Profesional en el perfil Farmacia por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México.

### **Dra. Erika Palacios Rosas**

Asesor Interno

Grados académicos: Doctorado en Farmacología y Fisiología, Universidad Autónoma de Madrid. Maestría en Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid. Ciencias Farmacéuticas, Universidad de las Américas Puebla.

Doctora en Farmacología y Fisiología, con la distinción Magna Cum Laude, título que obtuvo determinando mecanismos de daño vascular en la diabetes mellitus.

### **Dr. José Carlos Herrera García**

Director Externo

Grados académicos: Especialidad en Neumología en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Especialidad en Medicina Interna en Hospital Médica Sur de la Ciudad de México. Licenciatura en Médico Cirujano en la Universidad Popular Autónoma de Puebla (UPAEP). Está certificado por el Consejo de Neumología y Cirugía de Tórax y es Miembro de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) y de la European Respiratory Society.

### **Agradecimientos Institucionales**

Al Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de la Américas Puebla.

Al Departamento de Ciencias Químico-Biológicas.

A la Clínica del Asma del Hospital Universitario en el Estado de Puebla.

### **Agradecimientos Personales**

A Dios, por mostrarme el camino adecuado ante la adversidad.

A mis padres, por darme la oportunidad de cumplir mi sueño.

A Linda Vera, por motivarme a superarme y no dudar de mis capacidades.

## Resumen

**Antecedentes:** El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se prescribe como parte del tratamiento escalonado para el asma de tipo severa, sobre todo cuando es persistente, disminuyendo las exacerbaciones del asma y el uso de corticoesteroides, además de que actualmente se está analizando su uso y beneficio en otras enfermedades alérgicas. Actualmente, gracias a diversos estudios se ha demostrado su eficacia, logrando una gran mejoría en la calidad de vida, por lo que su uso va en aumento.

**Objetivos:** Caracterizar las reacciones adversas de omalizumab en los pacientes con asma severa, para conocer la incidencia, tipo de efecto adverso más común y comparar con la literatura existente, así como establecer el perfil de seguridad en una cohorte de población mexicana de este medicamento

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de expedientes de pacientes de la Clínica del Asma del Hospital Universitario de Puebla, bajo prescripción de omalizumab por asma grave persistente, correspondientes a un periodo de tiempo de observación de enero 2016 a julio 2018, donde se identificaron los efectos adversos presentados, la causalidad de las reacciones se estableció de acuerdo con el algoritmo de Naranjo.

**Resultados:** Se estudiaron 30 pacientes adultos sin discriminación de género, bajo tratamiento con omalizumab, reportándose un total de 10 pacientes con reacciones adversas tras la administración del medicamento. De mayor a menor frecuencia se registraron las siguientes reacciones: síndrome pseudogripal, malestar general, reacción en sitio de inyección con dolor, rinofaringitis y edema en brazos; la mayoría fueron de carácter leve.

**Conclusión:** El omalizumab presenta menor probabilidad de efectos adversos que los medicamentos convencionales utilizados en el tratamiento del asma severa. Sin embargo, cabe resaltar que, pese a que los estudios existentes marcan un buen perfil de seguridad, sus reacciones adversas en nuestro medio no han sido lo suficientemente analizadas para su correcta identificación.

## Índice General

<b><i>Hoja de Firmas de Aprobación para Presentación de Tesis</i></b> _____	<b>2</b>
<b><i>Datos de los Directores</i></b> _____	<b>3</b>
<b><i>Agradecimientos Institucionales</i></b> _____	<b>4</b>
<b><i>Agradecimientos Personales</i></b> _____	<b>4</b>
<b><i>Resumen</i></b> _____	<b>5</b>
<b><i>Índice General</i></b> _____	<b>6</b>
<b><i>Índice de Tablas</i></b> _____	<b>10</b>
<b><i>Índice de Figuras</i></b> _____	<b>12</b>
<b><i>Índice de Anexos</i></b> _____	<b>13</b>
<b><i>Índice de Gráficas</i></b> _____	<b>14</b>
<b><i>Abreviaturas</i></b> _____	<b>15</b>
<b><i>Glosario</i></b> _____	<b>17</b>
<b><i>Marco Teórico</i></b> _____	<b>20</b>
<b>Antecedentes generales</b> _____	<b>20</b>
Farmacovigilancia _____	20
Proceso de la Prescripción Razonada _____	22
Perfil de Seguridad Farmacológico _____	24
Farmacoepidemiología a Nivel Mundial _____	25
Farmacoepidemiología en México _____	27
Reacciones Adversas Medicamentosas _____	28
Evaluación y Reporte de las Reacciones Adversas Medicamentosas en México _____	31
La Causalidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas _____	31
Los Anticuerpos Monoclonales en la Práctica Médica _____	32
Farmacovigilancia de los Anticuerpos Monoclonales _____	34
<b>Antecedentes específicos</b> _____	<b>35</b>
Asma _____	35
Epidemiología _____	35
Definición _____	35
Fisiopatogenia _____	35
Clasificaciones del Asma de acuerdo con la GUIMA _____	36
Diagnóstico _____	38
Tratamiento _____	40
Seguimiento del Paciente _____	42
Asma Grave Persistente _____	43
Síndrome de Sobreposición de Asma-EPOC _____	44
La Inmunoglobulina tipo E _____	45
Anticuerpo Monoclonal: El Omalizumab _____	47
Historia de la Creación e Introducción del Omalizumab _____	47

Grupo Farmacoterapéutico _____	49
Farmacodinamia _____	49
Farmacocinética _____	50
Presentación _____	50
Lista de excipientes _____	51
Periodo de validez _____	52
Modo de Empleo _____	52
Indicaciones médicas _____	53
Posología _____	53
Duración del Tratamiento, monitorización y ajuste de dosis _____	55
Dosis Máxima _____	56
Contraindicaciones _____	56
Precauciones _____	56
Efectos sobre la Capacidad para Conducir y utilizar Maquinaria _____	56
Uso en pediátricos _____	56
Uso en el embarazo _____	56
Uso durante la lactancia _____	57
Relación con otras enfermedades durante su administración _____	57
Otros _____	57
Interacciones _____	58
Recomendaciones Generales del Medicamento _____	59
Indicaciones médicas en Estudio para el Omalizumab _____	59
Eficiencia del Omalizumab _____	59
Perfil de Seguridad del Omalizumab _____	61
Limitaciones de los Estudios respecto a Eficiencia y Seguridad del Omalizumab _____	64
Reacciones Adversas Medicamentosas Reportadas _____	64
A Nivel Mundial _____	64
En México _____	68
<b><i>Planteamiento del Problema</i></b> _____	<b>70</b>
<b>Preguntas de Investigación</b> _____	<b>72</b>
<b><i>Justificación</i></b> _____	<b>73</b>
<b>Conveniencia</b> _____	<b>73</b>
<b>Relevancia social</b> _____	<b>73</b>
<b>Utilidad e Impacto</b> _____	<b>73</b>
<b><i>Hipótesis</i></b> _____	<b>75</b>
<b><i>Objetivos</i></b> _____	<b>76</b>
<b>Objetivo General</b> _____	<b>76</b>
<b>Objetivos Específicos</b> _____	<b>76</b>
<b><i>Metodología de la Investigación</i></b> _____	<b>77</b>
<b>Diseño del estudio</b> _____	<b>77</b>
<b>VARIABLES del estudio</b> _____	<b>78</b>

Variable Dependiente _____	78
Variabes Independientes _____	78
<b>Población _____</b>	<b>80</b>
Criterios de Inclusión _____	80
Criterios de Exclusión _____	80
Criterios de Eliminación _____	80
<b>Tamaño de la muestra _____</b>	<b>81</b>
Recolección de expedientes _____	81
<b>Instrumentos _____</b>	<b>82</b>
<b>Procedimientos _____</b>	<b>83</b>
Detección de Reacciones Adversas al Medicamento _____	83
Análisis estadístico e interpretación de datos _____	83
<b>Resultados _____</b>	<b>85</b>
<b>Características de la población _____</b>	<b>85</b>
Distribución Poblacional por Diagnóstico Médico y Fenotipos _____	85
Distribución Poblacional por Comorbilidades _____	85
Distribución Poblacional por Género _____	86
Distribución Poblacional por Edad _____	86
Distribución Poblacional por Peso _____	87
Distribución Poblacional por Niveles Séricos de IgE al Inicio del Tratamiento _____	88
<b>Características del tratamiento administrado _____</b>	<b>89</b>
Rango de Dosis Administradas _____	89
Rango de Jeringas Precargadas Administradas _____	89
Rango de Periodicidad de Administración del Medicamento _____	90
Rango de Duración del Tratamiento hasta la Fecha del Estudio _____	91
<b>Reacciones Adversas Presentadas en el Estudio _____</b>	<b>92</b>
Caracterización de las RAM Presentadas _____	93
Tiempo Posterior a su Administración en el cual se Presentó la RAM _____	93
Tipos de RAM Presentadas _____	94
Severidad de las RAM Presentadas _____	94
Causalidad de las RAM presentadas _____	94
<b>Asociaciones entre variable dependiente e independientes _____</b>	<b>95</b>
Asociación RAM- Género _____	95
Asociación RAM- Edad _____	97
Asociación RAM- Dosis Administrada _____	98
En Total _____	99
De acuerdo con las Jeringas Precargadas Administradas _____	99
Asociación RAM- Periodicidad de Tratamiento _____	101
Asociación RAM- Duración del Tratamiento _____	102
<b>Discusión _____</b>	<b>105</b>
<b>Respecto a las Características de la Población _____</b>	<b>105</b>
Respecto al Peso de los Pacientes _____	105
Respecto a los Niveles Séricos de IgE _____	106



Respecto a las Comorbilidades _____	106
Asociación RAM- Género _____	107
Asociación RAM- Edad _____	107
<b>Respecto a las Características del Tratamiento _____</b>	<b>108</b>
Asociación RAM- Dosis Administrada _____	108
Asociación RAM- Periodicidad de Tratamiento _____	108
Asociación RAM- Duración del Tratamiento _____	109
<b>Respecto a las Reacciones Adversas Medicamentosas Presentadas _____</b>	<b>110</b>
Prevalencia, Incidencia y Frecuencia de las RAM en literatura vs en el estudio _____	110
Tiempo Posterior a su Administración en el cual se Presentó la RAM _____	114
Severidad y Causalidad de las RAM presentadas _____	114
<b>Conclusiones _____</b>	<b>115</b>
<b>Recomendaciones _____</b>	<b>117</b>
<b>Referencias _____</b>	<b>118</b>
<b>Anexos _____</b>	<b>128</b>

## Índice de Tablas

Tabla 1. _____	33
<i>Ejemplos de Anticuerpos Monoclonales Utilizados como Fármacos y Aprobados por la FDA.</i> _____	33
Tabla 2. _____	37
<i>Clasificación del Asma de acuerdo con el Control de Síntomas</i> _____	37
Tabla 3. _____	37
<i>Clasificación del Asma de acuerdo con el Riesgo Futuro de Exacerbaciones</i> _____	37
Tabla 4. _____	37
<i>Clasificación del Asma de acuerdo con su Gravedad</i> _____	37
Tabla 5. _____	38
<i>Clasificación del Asma de acuerdo con la Clasificación Clásica</i> _____	38
Tabla 6. _____	39
<i>Manifestaciones Clínicas Sugerentes de Diagnóstico de Asma</i> _____	39
Tabla 7. _____	41
<i>Tratamiento Escalonado por Pasos del Asma</i> _____	41
Tabla 8. _____	50
<i>Farmacocinética del Omalizumab</i> _____	50
Tabla 9. _____	54
<i>Posología del Omalizumab de acuerdo con el Peso del Paciente</i> _____	54
Tabla 10. _____	65
<i>Descripción de las Reacciones Adversas Medicamentosas del Omalizumab</i> _____	65
Tabla 11. _____	86
<i>Desglose de comorbilidades de cada paciente analizado</i> _____	86
Tabla 12. _____	88
<i>Desglose de niveles de IgE al inicio del tratamiento de cada paciente analizado</i> _____	88
Tabla 13. _____	89
<i>Dosis administrada a cada paciente</i> _____	89
Tabla 14. _____	90
<i>Dosis administrada a los pacientes analizados en forma de jeringas precargadas</i> _____	90
Tabla 15. _____	90
<i>Periodicidad de Administración</i> _____	90
Tabla 16. _____	91
<i>Duración del Tratamiento de cada Paciente</i> _____	91
Tabla 17. _____	92
<i>Características de los pacientes que presentaron RAM y de su tratamiento con omalizumab</i> _____	92
Tabla 18. _____	96
<i>Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Género</i> _____	96
Tabla 19. _____	96
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Género</i> _____	96
Tabla 20. _____	97
<i>Tabla Cruzada de Asociación entre RAM vs Edad</i> _____	97
Tabla 21. _____	98
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor de P de RAM vs Edad</i> _____	98
Tabla 22. _____	99
<i>Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Dosis Administrada</i> _____	99
Tabla 23. _____	99
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Dosis Administrada</i> _____	99
Tabla 24. _____	100

<i>Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Dosis Administrada por Jeringas</i>	100
<i>Tabla 25.</i>	100
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Dosis Administrada por Jeringas</i>	100
<i>Tabla 26.</i>	101
<i>Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Periodicidad de Tratamiento</i>	101
<i>Tabla 27.</i>	102
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Periodicidad de Tratamiento</i>	102
<i>Tabla 28.</i>	103
<i>Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Duración del Tratamiento</i>	103
<i>Tabla 29.</i>	103
<i>Continuación Tabla 28</i>	103
<i>Tabla 30.</i>	103
<i>Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Duración del Tratamiento</i>	103
<i>Tabla 31.</i>	113
<i>Incidencia de Reportes de RAM grave en la base de datos AdisInsight 2020</i>	113

## Índice de Figuras

<i>Figura 1.</i> _____	46
<i>Estructuras moleculares de las diferentes Inmunoglobulinas</i> _____	46
<i>Figura 2.</i> _____	51
<i>Tipos de Presentación de Jeringa Precargada de Omalizumab por Xolair®</i> _____	51

## Índice de Anexos

Anexo 1. _____	128
Algoritmo de Naranjo _____	128
Anexo 2. _____	129
<i>Instrumento Creado para la Recolección de Información de los Expedientes de Pacientes Tratados con Omalizumab</i> _____	129
Anexo 3. _____	130
<i>Instrumento Creado para Correlacionar la Terminología WHO-ART y la Severidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas</i> _____	130
Anexo 4. _____	131
<i>Consideraciones Bioéticas</i> _____	131

## Índice de Gráficas

<i>Gráfica 1.</i> _____	66
<i>Incidencia de RAM muy frecuentes reportadas en la literatura</i> _____	66
<i>Gráfica 2.</i> _____	87
<i>Distribución poblacional por edad con porcentajes</i> _____	87
<i>Gráfica 3.</i> _____	87
<i>Distribución de Peso de los Pacientes Analizados</i> _____	87
<i>Gráfica 4.</i> _____	93
<i>Incidencia de las RAM reportadas</i> _____	93
<i>Gráfica 5.</i> _____	95
<i>Causalidad de las RAM reportadas acorde al Algoritmo de Naranjo</i> _____	95

### Abreviaturas

1. ACOS: Síndrome de superposición de EPOC- Asma
2. AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos
3. ASHP: *American Society of Health- System Pharmacist*
4. CEMAR: Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
5. CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia
6. COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
7. EA: Evento adverso
8. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
9. ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización
10. EUA: Estados Unidos de América
11. FcεRI: *High Affinity IgE- receptor* (Receptor Ig-E de Alta Afinidad)
12. FcεRII: *Low Affinity IgE- receptor* (Receptor Ig-E de Baja Afinidad)
13. FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Medicamentos y Alimentos de EUA)
14. FEV1: *Forced Expiratory Volume in One Second* (Volumen Espiratorio Forzado al Primer Segundo)
15. FVC: *Forced Vital Capacity* (Capacidad Vital Forzada)
16. GCI: Glucocorticoides inhalados
17. GINA: *Global Initiative for Asthma* (Estrategia Global para el Manejo de Prevención del Asma)
18. GUIMA: Guía Mexicana del Asma
19. IgE: Inmunoglobulina E
20. IL-4: Interleucina 4

21. IL-5: Interleucina 5
22. IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
23. LABA: *Long Action B2 Agonist* (Agonista B2 de Acción Prolongada)
24. LAMA: *Long Action Muscarinic Antagonists* (Antagonistas Muscarínicos de Acción Prolongada)
25. MSH: *Management Sciences of Health*
26. NOM: Norma Oficial Mexicana
27. OMS: Organización Mundial de la Salud
28. OPS: Organización Panamericana de la Salud
29. RAM: Reacción adversa al medicamento
30. SABA: *Short Action B2 Agonist* (Agonista B2 de Acción Rápida)
31. SNFV: Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia
32. SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
33. SRAM: Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos
34. SSA: Secretaría de Salud de México
35. Th1: Linfocitos T colaboradores tipo 1
36. Th2: Linfocitos T colaboradores tipo 2
37. Th17: Linfocitos T colaboradores tipo 17
38. TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alfa
39. UMC: *Uppsala Monitoring Centre*
40. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana



## Glosario

1. Crisis asmáticas: “Un episodio de empeoramiento de los síntomas que requiere cambios en el tratamiento actual y que ocasiona modificaciones pasajeras en la función pulmonar” (Larenas., et al., 2017, p. 58).
2. Evento adverso: También denominado experiencia adversa, es “cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento”(Organización Mundial de la Salud, 2002, p. 40).
3. Exacerbación: “Empeoramiento de los síntomas del asma, la cual requiere una dosis doble de corticosteroide inhalado con respecto al valor basal, durante un mínimo de 3 días o tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos ya sea vía oral o intravenoso, durante un mínimo de 3 días” (European Medicines Agency, 2020, parr. 10).
4. Factores desencadenantes: “Aquellos que activan el asma como lo son los alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio físico y emociones, que causan exacerbaciones y crisis asmáticas” (Larenas., et al., 2017, p. 15).
5. Factores predisponentes: “Aquellos que incrementan el riesgo de padecer asma, como lo son asociaciones con alelos de más de 50 genes que participan en interacción con el medio ambiente, desarrollo de respuesta inmunológica, control de la inflamación y reparación tisular de la vía aérea, así como mecanismos epigenéticos que dependen de ciertos estímulos como lo son la dieta, la microbiota, exposición a contaminantes, entre otros” (Larenas., et al., 2017, p. 16).
6. Farmacovigilancia: “La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos” (Organización Mundial de la Salud, 2019, p.1) .

7. Malestar general: “Sustantivo. Sensación subjetiva de discomfort sin causa identificable” (Organización Panamericana de la Salud, 2008, p.75).
8. Reacción adversa: También llamado efecto adverso, es “una respuesta a un fármaco que es nociva a involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas” (Organización Mundial de la Salud, 2002, p. 40).
9. Reacción en sitio de inyección: “Efecto secundario que incluye dolor, adormecimiento, prurito, enrojecimiento, hematoma, induración o masa, posterior a la aplicación tanto intramuscular como intravenoso de algún medicamento” (Drugs.com, 2020, parr. 8).
10. Rinofaringitis: “Afección inflamatoria de la zona superior de la faringe, rinofaringe, a la que se asocia de forma variable una afectación nasal. Su casusa es sobre todo vírica, de evolución favorable espontáneamente en 7 a 10 días” (Le Gac, et al., 2010, p.2).
11. Rinosinusitis: “Involucra inflamación de la mucosa nasal y senos paranasales que ocasiona obstrucción y congestión nasal o rinorrea, ocasionalmente se acompaña de fiebre, dolor facial o hiposmia- anosmia” (Larenas., et al., 2017, p. 91).
12. Seguridad: “Característica de un medicamento de poder usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables” (Formulario Nacional de Medicamentos, 2011, parr.1).
13. Síndrome de Churg- Strauss: “Aquellas afecciones que incluyen eosinofilia, infiltrados pulmonares transitorios, sinusitis paranasal y mono o polineuropatía” (Larenas., et al., 2017, p. 29).
14. Síndrome pseudogripal: “También conocido como *flu-like-syndrome*, se define como una infección respiratoria aguda con fiebre mayor de 38°C, tos e inicio de síntomas en menos de 10 días, con etiología no identificada. Difiere de las

infecciones respiratorias agudas severas debido a que no requiere hospitalización” (Organización Mundial de la Salud, 2014, parr 1.).

“Cuadro consistente en fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y vómitos, que puede ser generado por agentes infecciosos o por medicamentos. Se caracteriza por fiebre de inicio súbito, escalofríos, malestar general, relacionado a una variedad de infecciones como las causadas por virus de la influenza, rinovirus, adenovirus, herpes virus y el uso de medicamentos como interferón, anticuerpos monoclonales, bifosfonatos y agentes antituberculosos” (Machado, et al., 2016, parr. 2).

## Marco Teórico

### Antecedentes generales

#### *Farmacovigilancia*

Se denomina farmacovigilancia a todas aquellas acciones relacionadas con la detección, evaluación y prevención de eventos adversos, reacciones adversas y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas (Secretaría de Salud, 2017).

La farmacovigilancia se cimienta en cuatro principales pilares: el método científico, la regulación por parte de autoridades sanitarias competentes, recursos necesarios tanto individuales como materiales y la colaboración entre autoridades reguladoras y sanitarias (Madurga, 2018).

Su importancia data de cuestiones históricas farmacológicas relacionadas a acontecimientos relacionados con reacciones adversas graves; posterior a la Segunda Guerra Mundial, ocurrieron múltiples avances en el tratamiento de las enfermedades que antes culminaban en muerte o en una grave incapacidad, a este evento se le denominó la “explosión farmacológica”. Sin embargo, dicho proceso fue acompañado de eventos desafortunados como lo es la epidemia de focomelia atribuida a la Talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de los sesentas (Valsecia, et al., 2000).

La talidomida marcó el primer desastre de salud pública reconocido relacionado con la introducción de un nuevo fármaco. Actualmente, se admite que, aunque los ensayos clínicos sean meticulosos y bien diseñados, no se puede asegurar que detecten todos los efectos adversos potenciales de un fármaco. Por consiguiente, se anima a los profesionales de salud que registren y notifiquen a su centro nacional de farmacovigilancia cualquier efecto adverso inesperado de cualquier fármaco para conseguir la detección precoz de problemas graves asociados (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Por otra parte, en los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la “era de la terapéutica farmacológica”, en la cual se empieza a conocer y describir que los medicamentos podían producir efectos adversos, los

primeros casos describieron agranulocitosis producidos por medicamentos (Valsecia, et al., 2000).

Si bien la aparición de gran cantidad de nuevos fármacos ha contribuido al incremento de la expectativa de vida en las poblaciones, también es responsable de una nueva patología denominada la “patología farmacológica”. Esto se produce debido que, al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto a que éste provoque una reacción no deseada en el paciente (Bircher, et al., 20005).

Como bien lo determinan Santos, et al. (2018), el crecimiento en la oferta y consumo de medicamentos no solo provoca gastos crecientes al sistema sanitario, sino también, incrementa al paciente el riesgo de padecer una reacción no deseada. Como bien se sabe, todos los fármacos son capaces, en mayor o menor frecuencia, de producir reacciones adversas medicamentosas.

Estadísticas recientes del Ministerio de Sanidad de España reportaron en el año 2016 más de 900 millones de recetas prescritas, siendo entonces que la prescripción de medicamentos forma parte inseparable del acto médico, las reacciones adversas a medicamentos se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública (Esteban, et al., 2017).

En el 2002, la OMS, estimó que las reacciones adversas a medicamentos se encontraban entre la cuarta a sexta causa de muerte en Estados Unidos de América (EUA), siendo por encima de las enfermedades pulmonares, diabetes e infecciones por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (White, et al., 2016).

A su vez que, en otros países de Europa, se encontraba como causa del 10% de las hospitalizaciones, correspondiendo, de igual manera, a una gran carga económica (Maza, et al., 2018). Así es como varios autores concuerdan que las RAM representan una causa importante de morbilidad y mortalidad.

En los países de ingresos altos, se estima que uno de cada 10 pacientes sufre daños mientras recibe atención hospitalaria, siendo las reacciones adversas uno de dichos daños,

de las cuales aproximadamente el 50% son prevenibles (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Conforme a ello, en el 2017, la OMS se comprometió, en un periodo de cinco años, en reducir en un 50% la carga mundial de efectos nocivos iatrogénicos causados por los medicamentos invitando a los profesionales de la salud y público en general a medidas relacionadas con la seguridad en el uso de medicamentos con la iniciativa de “Medicación Sin Daño” (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En sí, por todo lo anterior y debido a que, los estudios preclínicos tanto en animales como *in vitro* no suelen ser suficientes para determinar la seguridad de los diversos fármacos, la vigilancia farmacológica cobra gran importancia, así como el reporte de las reacciones adversas en el área de postcomercialización, prescripción y administración (Maza, et al, 2018).

Entonces, para prevenir los efectos nocivos de los medicamentos hacia el paciente y así mejorar la salud pública fungiendo el beneficio hacia el paciente, se debe contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad de los medicamentos que se comercializan, así como se debe tener una prescripción razonada basada en los medicamentos necesarios con base en la eficiencia, perfil de seguridad y costo- beneficio.

### ***Proceso de la Prescripción Razonada***

En primera instancia, es importante mencionar que, para prescribir y administrar diversos medicamentos, existen múltiples factores que afectan y pueden aumentar los riesgos, estos varían desde las características mismas de cada paciente, su genética, género, edad, raza, enfermedades de base, disponibilidad de recursos, condiciones culturales, económicas, sociales, religiosas e inclusive elementos ajenos al paciente como lo es el desarrollo, fabricación, almacenamiento, transporte y distribución de los fármacos, hasta la falsificación de estos. De igual manera, interviene el personal de salud, su conocimiento respecto al medicamento, su preparación y forma de ministración, entre otras variables (Maza, et al., 2018).

Para la OMS, el medicamento apropiado para prescripción debe ser eficaz, de calidad y de seguridad aceptable. Para que exista un uso racional de dichos medicamentos

se debe fundamentar la indicación en un diagnóstico preciso, conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos tanto en individuos enfermos como sanos, aplicación de los conocimientos de los medicamentos en beneficio del paciente, expectativas razonables de dichas relaciones con el fin de anticipar los efectos adversos posibles y, tener un plan que revele la eficacia y toxicidad (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Siendo que, el uso inapropiado de los medicamentos tiende a repercutir negativamente en la calidad de la terapia conduciendo a un aumento en la morbimortalidad, desperdicio de recursos y aumento de costos tanto para las instituciones de la salud como para el propio paciente, impacto psicológico para el paciente de que existe un fármaco específico para cada problema de la salud favoreciendo la automedicación, pero, sobre todo, el incremento del riesgo de la presencia de reacciones adversas (Maza, et al, 2018).

Para elegir un tratamiento específico, la Guía de la Buena Prescripción de la OMS, recomienda basarse en el perfil farmacológico, la eficacia, seguridad, conveniencia y coste (Organización Mundial de la Salud, 1998).

El proceso se basa en los siguientes pasos seis pasos recomendados por la OMS, (Organización Mundial de la Salud, 1998):

1. Definir el problema del paciente
2. Especificar el objetivo terapéutico
3. Comprobar si dicho tratamiento es el adecuado para el paciente con base en eficiencia y seguridad
4. Iniciar el tratamiento
5. Dar información, instrucciones de uso y advertencias pertinentes
6. Supervisar el tratamiento, identificar efectos o eventos adversos y suspender en determinado caso

### *Perfil de Seguridad Farmacológico*

Es entonces que, la farmacovigilancia permite conocer el perfil de seguridad de un medicamento, el cual se define como resultado de la evaluación del balance benéfico contra el riesgo del medicamento, siendo que el perfil de seguridad de un medicamento es directamente proporcional a la existencia de pocos efectos adversos o, en su caso, de presencia de eventos adversos de menor severidad durante su uso, siempre evaluando el riesgo beneficio.

Los trabajadores de la salud, a través del uso de prescripciones médicas, buscan conseguir un resultado terapéutico benéfico para el paciente dentro de un marco ético, científico y legal. El médico, con base en sus conocimientos y conforme a la patología y necesidades del paciente, prescribe fármacos con los que espera que el enfermo recupere tanto su salud como su bienestar.

Las acciones de farmacovigilancia, junto con una mejor preparación del personal de salud, se traducen en una mejor práctica médica, mejor atención al paciente, disminución de los costos en la atención a la salud, acortamiento del tiempo de estancia intrahospitalaria y actualización continua de todo el personal que tiene contacto con el paciente y su tratamiento (Maza, et al, 2018).

Por añadidura, no toda la responsabilidad del éxito o fracaso de un tratamiento recae en el médico, es un deber compartido con los demás miembros del personal de salud: enfermeras, farmacéuticos, farmacovigilantes y médicos en formación. También es responsabilidad del paciente y sus familiares conocer la patología, el tratamiento que se prescribe y los riesgos que conlleva, con el objetivo de disminuir las tasas de error en la medicación y el consiguiente fracaso terapéutico.

La seguridad de los medicamentos es directamente proporcional a la calidad de atención médica, siendo el paciente el principal objetivo de dicha relación; el uso de medicamentos no seguros y de calidad deficiente ocasiona un aumento en la predisposición de RAM, desde leves hasta severas, al igual que un despilfarro de recursos económicos.

Los problemas de seguridad de los medicamentos, la mayoría del tiempo, se deben a errores de medicación, deficiencias de calidad e inseguridad inherente a los fármacos. Estos



problemas, se manifiestan como RAM produciendo daños graves a los pacientes, una prolongación de su estancia hospitalaria y un gran consumo de recursos económicos tanto para el paciente como para la institución (Holloway y Green, 2018).

### ***Farmacoepidemiología a Nivel Mundial***

La OMS define a la Farmacoepidemiología como “la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) de los medicamentos en poblaciones humanas” (Strom, et al, 2013, p. 32).

Es una de las múltiples ramas de la farmacología cuyo objetivo consiste en estudiar el uso correcto y los efectos tanto deseados como no deseados, producidos por medicamentos en diferentes poblaciones contribuyendo al mejoramiento del cuidado de la salud. Dicha rama surge debido al surgimiento e innovación de diferentes fármacos para múltiples tratamientos en todas las ramas médicas como lo son enfermedades cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, antibióticos, analgésicos, entre otros.

Además, se trata de un área donde se destaca que, al momento de estudiar los medicamentos previos a su comercialización, existe una discrepancia respecto a la incidencia de RAM debido a que algunos fármacos requieren de una gran población expuesta por un tiempo prolongado para evidenciar algún efecto secundario, motivo por el cual es importante una vigilancia continua (Santos, et al., 2018).

En sí, la farmacoepidemiología nutre a la farmacovigilancia ya que aporta herramientas para mejorar el conocimiento respecto al perfil de seguridad de los productos farmacéuticos, en especial, posterior a su comercialización, ya que la mayoría de las veces solo se cuenta con la información del producto respecto a ensayos clínicos con ciertas muestras poblacionales, dejando limitaciones en niños, ancianos, mujeres embarazadas, mujeres lactantes, entre otras comorbilidades y variantes (Lima, 2018).

Por ende, con dicha ciencia, es posible detectar y analizar propiamente la frecuencia de reacciones adversas en diferentes grupos poblacionales y, así, determinar la probabilidad estadística de que ocurran eventos parecidos en otras poblaciones similares.

Básicamente, sus investigaciones son denominadas estudios de seguridad post-aprobación con base en reportes de casos, estudios de caso-control, estudios ecológicos, estudios de cohorte, estudios de casos cruzados y estudios transversales (Lima, 2018).

Así como se deben reportar las RAM severas y de alta incidencia, de la misma manera es útil reportar aquellas de baja frecuencia con el fin de tomar medidas pertinentes y prevenir a los profesionales de la salud para su conocimiento y a la población para no perjudicarlos (Santos, et al., 2018), teniendo entonces un aporte informativo y estadístico para poder conocer los problemas de seguridad potenciales de cada medicamento, sobre todo aquellos de alto consumo.

Para ello, son necesarias la creación de Instituciones y Sistemas de Vigilancia Farmacológica, y para ello, en primera instancia se debe recordar la trayectoria histórica de la farmacovigilancia y farmacoepidemiología, quienes de la mano han ido creciendo bajo la supervisión de la OMS desde 1968 donde solo se encontraban 10 países con monitorización continua de sus medicamentos conforme a sus sistemas nacionales bajo el Programa Internacional de Monitoreo Uppsala (Maza, et al., 2018).

Dicha instancia lleva seguimiento desde el área de investigación de medicamentos, calidad, comercialización, prácticas de prescripción, dispensación y administración, así como seguimiento terapéutico, identificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM), entre alguna otra situación farmacológicamente relevante que se suscite.

Conforme a esto, paulatinamente en el 2007 se registraban 3,800,000 reportes de caso de perfiles de seguridad, siendo último registro del 2014 con un total de 10 millones de reportes tanto de medicamentos como de vacunas (Shankar, 2016).

Siendo a la par que, en 1962, la OMS, durante la Asamblea Mundial de la Salud, solicitó a diversos países, con el fin de alcanzar mayor seguridad de los medicamentos, la creación de sistemas nacionales de notificación espontánea de sospechas de RAM. Siendo entonces en 1961, en EUA, la creación del *Adverse Event Reporting System* (AERS); en 1964 el *Yellow Card Scheme* en Reino Unido, entre otros que, a términos de 1968 fueron los primeros 10 países en ser parte de dicho sistema; siendo Alemania, Australia, Canadá,

Checoslovaquia, EUA, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y Suecia (Madurga, 2018).

A partir de dichos sistemas, se establecieron de forma uniforme, bases de datos (*VigiBase*® y *VigiAccess*™ en sus más recientes versiones), así como terminología médica homogenizada (Diccionario WHO-ART) respecto a los efectos adversos y sus definiciones, algoritmos de evidencia y bases de datos, publicaciones científicas constantes, asesorías y cursos, entre otros recursos que se encuentran en constante actualización (Madurga, 2018).

Con esto, podemos observar como el hábito de reportar los efectos farmacológicos tanto benéficos como adversos, ha ido al alza, aunado a la implementación de lineamientos tanto internacionales, regidos por la UMC y la OMS, como nacionales individualmente en cada país con base en sus sistemas de salud.

Otra de las implementaciones de la OMS fue la creación, en Abril del 2015, de la base de datos *VigiAccess*™ donde se puede observar y buscar los efectos secundarios reportados de varios medicamentos bajo los lineamientos de la *Uppsala Monitoring Centre* (UMC). Esta base de datos recopila información de cerca de 100,000 diferentes medicamentos, así como de más de 110 países (Shankar, 2016).

Es así que, cada país, con base a sus ideologías, políticas y lineamientos internacionales, basándose siempre en las regulaciones del OMS, han establecido la farmacovigilancia como parte de su sistema de salud.

El objetivo primordial de los sistemas de farmacovigilancia es proteger a la población al detectar RAM tanto de alta como baja frecuencia, así como las variaciones de los efectos ya conocidos, proveer información respecto al perfil de seguridad tanto de medicamentos como de vacunas.

### ***Farmacoepidemiología en México***

Centrándonos en México, la farmacovigilancia inició en 1995, al crearse el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en el 2001 (Herrera y Durán, 2018), siendo reformada en

el 2004 por la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220 y teniendo su última actualización en el año 2017 bajo la regulación estrecha de la OMS (Secretaría de Salud, 2017).

En dicha Norma Oficial Mexicana, se alienta al personal de salud a la detección y vigilancia activa de las reacciones adversas, eventos atribuibles a medicamentos o inmunizaciones, eventos adversos y cualquier situación que se atribuya tanto a algún fármaco en investigación como a los comerciales.

De la par, las funciones del CNFV van en conjunto al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la OMS, siendo fundamental su capacidad de recibir notificaciones de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM), Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), Eventos Adversos (EA), Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) o cualquier otro problema que vaya relacionado al uso de medicamentos y vacunas, así como verificar la información sobre los perfiles de seguridad de los medicamentos y vacunas reportados por sus titulares ante el registro sanitario (Herrera y Durán, 2018).

### ***Reacciones Adversas Medicamentosas***

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se define como "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento" (Organización Mundial de la Salud, 2018, parr 1).

Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco.

Estas, pueden estar relacionadas directamente con las propiedades del fármaco administrado, las también denominadas reacciones de tipo "A". Un ejemplo es la hipoglucemia inducida por un medicamento antidiabético. Sin embargo, las RAM también pueden no estar relacionadas con el efecto farmacológico conocido del fármaco, en

llamadas reacciones de tipo "B" como los efectos alérgicos, por ejemplo, la anafilaxia con las penicilinas (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Es entonces que, las RAM se clasifican de acuerdo con mecanismo que las ocasiona, en dos vertientes (Secretaría de Salud, 2017):

- Tipo A: Aumentados: Son aquellas reacciones consideradas como extensión del efecto farmacológico de la dosis, por tanto, se puede deducir su mecanismo de producción, ser predecibles y prevenibles. Son las más frecuentes, pero por suerte, las menos graves.
- Tipo B: Bizarro: Son reacciones raras, no relacionadas con la dosis, su mecanismo de producción es desconocido y, por lo tanto, son difíciles de predecir y prevenir.

De la misma manera, la NOM-220 de Farmacovigilancia en México, estipula la siguiente clasificación de acuerdo con la gravedad de la RAM reportada (Secretaría de Salud, 2017):

- Leves: Aquellas de menor gravedad, usualmente no interfieren con la vida normal del paciente y no requieren suspensión del tratamiento.
- Moderadas: Interfieren con la actividad del paciente, sin embargo, por lo general no requieren intervención del personal de salud y no necesariamente obligan a la suspensión del medicamento, aunque si, en algunos casos, implica su modificación de prescripción o administración.
- Graves: Ponen en riesgo la vida del paciente, requieren intervención por parte de los profesionales de la salud incluyendo la hospitalización del paciente, pueden producir lesiones o incapacidad permanente.
- Mortales: Son aquellas que, de una manera directa o indirecta ocasionan el fallecimiento del paciente.

Las reacciones adversas pueden afectar diferentes órganos del cuerpo en una diversa gama de severidades, algunas pueden resolverse con la suspensión o reducción de la dosis

del fármaco mientras que otras, las más severas, pueden llevar a daño de órgano o inclusive, ser fatales (Carr y Pirmohamed, 2018).

Por consiguiente y en unión a la OMS, la NOM 220 determina que, las reacciones adversas se clasifican según categorías probabilísticas siendo las siguientes (Secretaría de Salud, 2017):

- **Cierta:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad ni por otros fármacos o sustancias.
- **Probable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias.
- **Posible:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser aplicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Improbable:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/ No clasificada:** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

- No evaluable/ Inclasificable: Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

### ***Evaluación y Reporte de las Reacciones Adversas Medicamentosas en México***

La NOM 220 dictamina que, para realizar un adecuado análisis de causalidad, es necesario que la información de cada caso se encuentra de forma completa y estructurada, contemplando los elementos requeridos por la Guía de Farmacovigilancia para la notificación publicada por la CNFV, vigente (Secretaría de Salud, 2017).

Por consiguiente, es importante reportar, identificar y conocer la causalidad, severidad, gravedad y grado de información otorgados para poder evaluar de forma apropiada las RAM.

### **La Causalidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas**

Para poder determinar y caracterizar una reacción adversa, es necesario analizar si verdaderamente es causada por el medicamento o tiene otras implicaciones de base, y es entonces que, para este fin, existen herramientas para puntualizar la causalidad de la RAM, entre ellas, el Algoritmo de Naranjo (Castro, 2018).

El análisis de la causalidad de una reacción adversa nos ayuda a establecer una relación entre el evento no deseado y el paciente expuesto al medicamento específico, destacando que, esta relación no puede ser confirmada con certeza del 100% (Tarapué, 2018).

Tarapué (2018) define que existen más de 28 métodos para el análisis de causalidad en la farmacovigilancia, mismos que se dividen en algoritmos; algoritmo de Naranjo, juicios de expertos; Causalidad de la OMS-UMC, y métodos probabilísticos o bayesianos; Marshford.

El algoritmo de Naranjo (*Anexo I*) es una herramienta utilizada para realizar el análisis de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la generación de RAM. Dicho algoritmo utiliza 10 preguntas que se responden con sí, no o se

desconoce/no aplica, arrojando un resultado de puntos que determinarán el grado de causalidad (Holloway & Green, 2014). Los posibles resultados pueden ser causalidad definida (9 o más puntos), probable (5- 8 puntos), posible (1- 4 puntos) o dudosa (0 o menos puntos).

En sí, es difícil establecer comparaciones entre los métodos, por lo que, respecto a ellos, no existe un método ideal para ser aplicado, además que la evaluación de dichas herramientas puede cambiar en el tiempo. Otro inconveniente al momento de evaluar la causalidad es la variabilidad entre evaluadores, es decir, dos evaluadores pueden calificar o establecer una asociación diferente, suponiendo entonces diferencias, que en su mayoría suelen ser pequeñas y dependen de la experiencia del evaluador (Tarapués, 2018).

### ***Los Anticuerpos Monoclonales en la Práctica Médica***

Últimamente, la medicina se ha tornado personalizada, al mismo tiempo que se ha visto enfocada en la biología molecular. Dicha área de investigación ha incentivado el conocimiento etiopatogénico de enfermedades alérgicas, autoinmunitarias y tumorales, sobre todo en el aspecto de creación de tratamientos nuevos con fármacos selectivos.

Los Anticuerpos Monoclonales, conocidos internacionalmente por las siglas mAb (*monoclonal antibodies*), son fármacos biológicos siendo la mayoría de origen animal, los cuales para su nomenclatura contienen el sufijo -mab- y especifican la estirpe de animal utilizada, así como el proceso de laboratorio con que se lo ha modificado (Cabrera y Rodríguez, 2006). En sí, los mAb son inmunoglobulinas de origen clonal con especificidad antigénica única, por lo que son precisos e identifican proteínas séricas, marcadores celulares y agentes patógenos específicos.

Los anticuerpos monoclonales se consiguen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico que reacciona exclusivamente con un determinante antigénico de la molécula extraña, disminuyendo así, con dicha especificidad que disminuyan las reacciones frente a epítomos comunes, disminuyendo de igual manera, directamente proporcional, a las reacciones cruzadas (Cabrera y Rodríguez, 2006).



Es entonces que, para producir un mAb de carácter terapéutico es necesario tener en mente la molécula diana, seleccionar el epítipo de dicha molécula, generar el anticuerpo y adaptarlo para su uso humano con ingeniería biomédica y genética.

**Tabla 1.**

*Ejemplos de Anticuerpos Monoclonales Utilizados como Fármacos y Aprobados por la FDA.*

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Diana Molecular	Indicación Médica
Muronomab- CD3	<i>OKT3</i>	CD3	Trasplante renal
Abciximab	<i>ReoPro</i>	Integrina al 1B3	Complicaciones cardíacas isquémicas
Rituxibam	<i>Rituxan</i>	CD20	Linfoma no Hodgkin
Basilizimab	<i>Simulect</i>	IL-2Ra	Trasplante renal
Infliximab	<i>Remicade</i>	TNFa	Artritis reumatoide y Enfermedad de Crohn
Daclizumab	<i>Zenapax</i>	CD25	Trasplante renal
Trastuzumab	<i>Herceptin</i>	HER-2	Cáncer de mama
Palivizumab	<i>Synagis</i>	Proteína F del VSR	Infección por Virus sincitial respiratorio
Gentuzumab	<i>Mylotarg</i>	CD33	Leucemia Mieloide Aguda
Alemtuzumab	<i>Campath</i>	CD52	Leucemia Linfocítica Crónica
Omalizumab	<i>Xolair</i>	IgE	Asma
Efalizumab	<i>Raptiva</i>	CD11a	Psoriasis
Adalimumab	<i>Humira</i>	TNFa	Cáncer colorrectal
Bevacizumab	<i>Avastin</i>	FCEV	Cáncer colorrectal
Cetuximab	<i>Erbix</i>	Receptor del FCE	

*Nota.* La presente tabla nos muestra diferentes anticuerpos monoclonales utilizados y autorizados por la Food and Drug Administration (FDA), su nombre comercial, diana molecular y principal indicación. FCEV: Factor de crecimiento endotelial vascular. FCE: Factor de crecimiento. Tomada, extraída y modificada de *Perfil farmacológico del omalizumab* (p.27) por Cabrera y Rodríguez, 2006.

### ***Farmacovigilancia de los Anticuerpos Monoclonales***

En los últimos años se ha aumentado el enfoque de la farmacovigilancia en los productos biológicos debido a su crecimiento incidente en desarrollo biotecnológico y en su prescripción, sobre todo a los anticuerpos monoclonales quienes, según Florencia, et al., representan un desafío particularmente complejo sobre todo para los países no desarrollados como lo es América Latina (Florencia, et al., 2018).

Desde el inicio de su desarrollo, los anticuerpos monoclonales se han visto en estudio por eventos secundarios como lo es el caso de las infecciones diseminadas por micobacterias ante el empleo de inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF-a) como el Etanercept hasta el evento desafortunado registrado en el 2006 ocasionado por un anticuerpo monoclonal humanizado contra el CD28 que generó grave toxicidad en los voluntarios participantes en un ensayo fase I (Florencia, et al., 2018).

Las particularidades de la vigilancia de productos biológicos en América Latina incluyen que, es requerida ya sea explícita o indirectamente en la mayoría de los países, información local del uso de dicho fármaco biológico debido a las diferencias características genéticas de la población latinoamericana y las patologías prevalentes de la región que intervienen en la aparición de reacciones adversas y, en menor proporción, diferencias nutricionales (Florencia, et al., 2018). No olvidando la diversidad genética debido a las corrientes migratorias.

Otro aspecto relevante que se debe incluir al momento de la vigilancia de biológicos es la información respecto a la materia prima con la que es desarrollado el medicamento, el cual también se ha reportado como factor importante en la generación de RAM (Florencia, et al., 2018).

## **Antecedentes específicos**

### *Asma*

#### **Epidemiología**

En México, el asma se trata de una entidad con alta prevalencia, subdiagnosticada y con tratamientos deficientes que propician un mal control de los pacientes, exacerbaciones más intensas y sintomatología activa, afectando tanto de manera socioeconómica al paciente como en su calidad de vida y la de su familia (Larenas, et al., 2017).

Según la Guía Mexicana del Asma (GUIMA), el asma es considerada una enfermedad fatal, siendo reportado en un periodo del 2004 al 2013, en México, 45 a 82 fallecimientos anuales por su causa (Larenas, et al., 2017). Destacando así la importancia del diagnóstico oportuno, medicación y control adecuado con el fin de disminuir la mortalidad.

#### **Definición**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que se distingue por obstrucción reversible del flujo aéreo, caracterizada por diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos (Herrera, et al., 2015).

#### **Fisiopatogenia**

Se trata de una enfermedad heterogénea con factores predisponentes y factores desencadenantes, donde células directas y moléculas de la vía aérea que generan expresiones clínicas diferentes llamadas fenotipo, por el otro lado, el mecanismo por el cual se desarrolla cierto fenotipo se conoce como endotipo (Larenas, et al., 2017). Es entonces que, pueden existir varios endotipos dentro de un fenotipo.

Los fenotipos del asma son (Larenas, et al., 2017):

- Alérgica (más frecuente)
- No alérgica
- De inicio tardío
- De inicio temprano

- Neutrófilica
- Eosinofílica
- Con limitación fija al flujo de aire
- Con obesidad

El problema suscita ya que el asma alérgica es ocasionada por una respuesta inmunológica específica hacia un alérgeno. Dicha respuesta inflamatoria está coordinada por el linfocito Th2 que activa a los linfocitos B específicos de la síntesis de IgE. Al mismo tiempo, dicha respuesta inflamatoria activa linfocitos Th1 y Th17 que no favorecen la síntesis de IgE (Larenas, et al., 2017).

Además del cuadro agudo de inflamación, el asma se presenta con inflamación crónica asociada a una remodelación progresiva del tejido de la vía aérea, así como una hiperreactividad bronquial que conlleva a las manifestaciones clínicas crónicas y deteriorantes como lo son las sibilancias, dificultad para respirar, rigidez y opresión torácica y tos (Caruso, et al., 2018).

Este deterioro constante de la función pulmonar aunado a la inflamación continua de la vía aérea trae consigo un signo un notable deterioro de la calidad de vida del paciente con alto grado de morbilidad y mortalidad secundarias a la remodelación bronquial.

### **Clasificaciones del Asma de acuerdo con la GUIMA**

Posterior a su diagnóstico, es necesario establecer una clasificación inicial del asma, dependiendo del control de síntomas (controlado, control parcial y fuera de control), riesgo futuro de exacerbaciones (de acuerdo con su FEV1), gravedad (intermitente y persistente) y fenotipos (Larenas, et al., 2017).

A partir de este momento, las siguientes clasificaciones hacen alusión meramente a las Guías Mexicanas del Asma para así poder establecer de forma homogénea la terminología que se ocupará en la presente. Cabe mencionar que, la gravedad del asma puede variar en el curso del tiempo, por lo que es recomendable valorar la evolución de los pacientes cada tres meses o según lo considere el médico tratante.

**Tabla 2.***Clasificación del Asma de acuerdo con el Control de Síntomas*

<b>Clasificación al Principio de la Evaluación del Paciente de acuerdo con sus Síntomas</b>
Asma Controlada
Asma Parcialmente Controlada
Asma no Controlada

**Tabla 3.***Clasificación del Asma de acuerdo con el Riesgo Futuro de Exacerbaciones*

<b>Riesgo de Exacerbaciones del Asma de acuerdo con su Espirometría</b>	
>70%	Leve
60- 69%	Moderada
50- 59%	Moderadamente Grave
40- 49%	Grave

**Tabla 4.***Clasificación del Asma de acuerdo con su Gravedad*

<b>Clasificación por Gravedad de acuerdo con la Necesidad de Medicación y Mantenimiento de Síntomas</b>	
ASMA	Intermitente
	Persistente Leve
	Persistente Moderada
	Persistente Grave

**Tabla 5.***Clasificación del Asma de acuerdo con la Clasificación Clásica*

<b>Tipo de Asma</b>	<b>Paso Terapéutico de Control</b>
Leve	Buen control con tratamiento de paso 1 o 2
Moderada	Buen control con tratamiento de paso 3
Grave	Control solo con paso 4 o 5

**Diagnóstico**

Debido a que ningún síntoma o signo característico del asma es totalmente específico, no es fácil confirmar o rechazar su diagnóstico. En primera instancia, se debe tener una sospecha clínica dependiendo de los síntomas y su variabilidad en el tiempo. Posteriormente, se debe demostrar de forma objetiva la obstrucción variable al flujo de aire en la vía aérea, es decir, se debe solicitar una espirometría pre y postbroncodilatador. Finalmente, se clasificará el nivel de control, riesgos a futuro, gravedad y fenotipo del asma para poder así decidir y prescribir el tratamiento adecuado (Larenas, et al., 2017).

Se recomienda realizar prueba de eosinofilia sérica ya que valores mayores a  $0.4 \times 10^9/L$  o  $>3\%$  nos indican inflamación eosinofílica, no precisamente por asma, pero si se relaciona con la gravedad del asma eosinofílica y sus exacerbaciones. De la misma manera, se sugiere no realizar de forma rutinaria e inicial sino reservar la toma de radiografía de tórax en aquellos casos de niños y adultos con síntomas atípicos, síntomas graves o datos clínicos que sugieran otros diagnósticos diferentes al asma (Larenas, et al., 2017).

En sí, los principales síntomas clínicos del asma se pueden abreviar en la siguiente tabla (Larenas, et al., 2017):

**Tabla 6.***Manifestaciones Clínicas Suggerentes de Diagnóstico de Asma*

<b>Síntomas Cardinales</b>			
Edad mayor de 6 años de edad			
Sibilancias	Disnea	Tos	Opresión del Pecho
Fluctuación de síntomas respecto a intensidad y frecuencia			
<b>Más Probabilidad si Presenta alguno de los Siguietes</b>			
Historia personal de atopia	Historia familiar de asma o atopia	Sibilancias generalizadas a la auscultación	
Eosinofilia sin causa aparente	FEV1 o PEF disminuidos sin otra explicación		
<b>Interpretación de Espirometría</b>			
<b>Patrón Obstructivo (FEV1/FVC):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulto &lt;50 años: &lt;70%</li> <li>• Adulto 50- 59 años: &lt;68%</li> <li>• Adulto 60- 69 años: &lt;66%</li> <li>• Adulto &gt;70 años: &lt;64%</li> <li>• Niño: &lt;80- 85%</li> </ul>		<b>Mejoría de patrón obstructivo posterior a administración con broncodilatador</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversibilidad posterior a 15 minutos de la administración de 400mcg salbutamol en aerosol y repetición de espirometría en ese momento</li> <li>• Reversibilidad con prueba terapéutica administrando corticosteroide inhalado dosis media durante 6 semanas o 40mg de prednisona diariamente durante 15 días <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Debe ser una reversibilidad positiva mayor del 12% tanto en niño como adulto</li> </ul> </li> </ul>	

*Nota* Tabla donde se exponen las principales manifestaciones clínicas y datos sugestivos para el protocolo diagnóstico del asma en pacientes mayores de 6 años de edad. FEV1: Fracción de Volumen Espiratorio en el Primer Segundo. PEF: Flujo Espiratorio Máximo. FVC: Capacidad Vital Forzada

## **Tratamiento**

Se inicia con manejo no farmacológico que consiste en medidas de estilo de vida como lo son ejercicio físico, evitar tabaquismo tanto pasivo como activo, limitar la exposición a humos, evitar exposición a animales, evitar humedad, evitar cualquier alérgeno sensibilizante, realizar ejercicios respiratorios e intentar modificar los factores ambientales e irritantes (Larenas, et al., 2017).

Adjunto al tratamiento no farmacológico, se prescribe el abordaje farmacológico por pasos escalonados de acuerdo con su clasificación y gravedad, con el objetivo de controlar los síntomas tanto diurnos como nocturnos, reducción de exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar y efectos adversos medicamentoso.

En sí, el principal motivo por el cual se buscan nuevos tratamientos para el asma es debido a que, en los casos moderados a severos, se tiene un alto consumo, tanto de frecuencia como de dosis, de corticosteroides en su forma inhalatoria y vía oral, lo que a su vez, implica múltiples efectos secundarios a largo plazo además que, pese a estas medidas, no se asegura un buen control de la enfermedad así como disminución de exacerbaciones y remisiones (Caruso, et al., 2018).

Larenas, et al. (2017) en la Guía Mexicana del Asma, establecen que, el manejo farmacológico en adolescentes y adultos mayores de 12 años se basa en la gravedad de su asma, una vez controlado el asma, se reducirá el nivel de manejo cada 3 meses o se aumentará en caso de que no se logre el control o existan múltiples recidivas. De igual manera, previo a escalar el manejo de cada paciente se debe de revisar la técnica del uso de medicamento prescrito, verificar la adherencia al tratamiento y eliminar los factores desencadenantes.

Los pasos de tratamiento de acuerdo con la guía GUIMA (Larenas, et al., 2017)



**Tabla 7.***Tratamiento Escalonado por Pasos del Asma*

Paso	Tipo de Control Médico	Tratamiento	
1	Solo de Rescate	De Rescate	SABA o Bromuro de Ipratropio
		Alternativo	Corticosteroide inhalado a dosis baja
2	Control Simple	De Rescate	SABA
		De Elección	Corticosteroide inhalado a dosis baja
		Alternativo	Antileucotrieno
		A Considerar	Inmunoterapia en caso de asma alérgica
3	Control Simple	De Rescate	SABA o Corticosteroide inhalado
		De Elección	Corticosteroide a dosis baja + LABA
		Alternativo	Corticosteroide a dosis media o baja + Antileucotrieno
		A Considerar	Inmunoterapia
4	Control con Especialista	De Rescate	SABA o Corticosteroide inhalado
		De Elección	Corticosteroide inhalado a dosis media
		Alternativo	Tiotropio o Antileucotrieno + Corticosteroide a dosis alta
		A Considerar	Inmunoterapia
5	Control con Especialista	De Rescate	SABA o Corticosteroide inhalado
		De Elección	Corticosteroide a dosis alta + LABA + Tiotropio
		Alternativo	Corticosteroide vía oral + Omalizumab o Inmunosupresores

*Nota* Tabla donde se describe el tratamiento farmacológico por pasos del asma de acuerdo con la Guía Mexicana del Asma, conteniendo los fármacos de rescate, de elección y alternativos.

Para los intereses del presente, es importante profundizar en el tratamiento de los pacientes que se encuentran en el paso 5. Estos se encuentran clasificados por gravedad como asma grave y su tratamiento suele acompañarse de inmunosupresores como lo son metotrexato, ciclosporina y sales de oro, como ahorradores de corticosteroides por 3 meses para evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal, sin embargo, no exenta los efectos adversos.

En estos pacientes, se encuentran opciones alternativas administradas por especialistas como lo son la broncotermoplastia y el anticuerpo anti-IgE, omalizumab. Este último ocupado exclusivamente para el asma grave de fenotipo alérgica (Larenas, et al., 2017).

Al tratarse de pacientes con prescripción crónica a altas dosis de corticosteroides e inmunosupresores, se recomienda de forma periódica la vigilancia de efectos adversos como lo es datos de irritación faríngea, presión arterial, candidiasis oral, datos de insuficiencia suprarrenal. Al mismo tiempo, de forma anual, se recomiendan mediciones de glicemia sérica, perfil de lípidos, examen general de orina, densidad ósea e interconsulta con oftalmología (Larenas, et al., 2017).

Es entonces que, las guías mexicanas recomiendan, dado la eficacia demostrada en asma alérgica grave, sugieren el uso de omalizumab en pacientes mayores de 6 años de edad. De la misma forma, se recomienda su administración en una institución sanitaria bajo supervisión médica durante 2 horas las primeras 3 aplicaciones y, durante 30 minutos después de las dosis subsecuentes. Previo a su administración es necesario firmar por escrito consentimiento informado con su respectiva información de riesgos y beneficios (Larenas, et al., 2017).

### **Seguimiento del Paciente**

Para el seguimiento del paciente es necesario tomar en cuenta el grado de control, frecuencia de exacerbaciones, sintomatología referida por el paciente, resultados de espirometría y prueba sérica de eosinofilia (Larenas, et al., 2017).

### *Asma Grave Persistente*

Mundialmente, aproximadamente el 20% de las personas con asma sufren de asma severa y, de esas personas, el 20% tienen un inadecuado control también definido como asma severa de tipo persistente o mal controlada (Al-Ahmad, et al., 2018).

Este tipo de asma, perteneciente a la clasificación grave, se define como aquella asma no controlada a pesar del nivel más alto de tratamiento recomendado (Bousquet, et al., 2010). Su diagnóstico se establece ante la falla de respuesta al tratamiento apropiado y ajustado a la gravedad clínica (Payne, et al., 2004).

Se estima que, aproximadamente el 5 a 10% de la población asmática tiene asma grave persistente con síntomas respiratorios continuos con elevado número de exacerbaciones a pesar de recibir el tratamiento óptimo para estabilizar la enfermedad (Herrera, et al., 2015).

Se define como aquella asma que no alcanza el control pese a tratamiento con combinación de glucocorticoides inhalados y beta agonistas de larga duración a dosis elevadas en el último año, o bien, glucocorticoides por vía oral durante al menos 6 meses del mismo período (Cabrera y Rodríguez, 2006).

El asma grave se asocia a un incremento de 6 veces de riesgo de muerte a los 3 años posteriores de egreso hospitalario y reingreso. A su vez, se ve asociada a deterioro de calidad de vida, altos gastos en salud por exacerbaciones y mortalidad (Cabrera y Rodríguez, 2006).

En estos pacientes, pese al manejo farmacológico estrecho con tratamientos estándares actuales basados en la combinación de dosis altas de esteroides inhalados, agonistas B2 adrenérgicos y antagonistas muscarínicos de larga duración se logra de manera parcial el control de la enfermedad en pacientes con asma grave (Herrera, et al., 2015).

Sin embargo, no solo la terapéutica tiene relación con este tipo de asma persistente, a su vez, se ha asociado a otros determinantes y causantes como lo son (Barnes, 2006):

- Coexistencia de otras enfermedades

- Desapego al tratamiento
- Alteraciones conductuales y psicológicas
- Dificultad de acceso a los servicios médicos

### ***Síndrome de Sobreposición de Asma-EPOC***

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son desordenes respiratorios comunes asociados a inflamación de las vías aéreas. Normalmente, son descritas como entidades distintas, no obstante, hay un aumento de personas que tienen características clínicas de ambos (Arellano, 2018).

El síndrome sobreposición asma- EPOC (ACOS) se describe como una enfermedad compleja por la coexistencia de características de asma y EPOC ocasionando enfermedad obstructiva de la vía aérea (Larenas, et al., 2017). Este se encuentra dentro un subgrupo de pacientes que tienen limitación persistente de aire con atributos tanto de asma como de EPOC. Desafortunadamente, los pacientes con ACOS han sido excluidos en gran parte de los estudios, haciendo que el conocimiento sobre su epidemiología, patogénesis y tratamiento sean escasos (Arellano, 2018).

Se debe sospechar en aquellos pacientes con obstrucción del flujo aéreo de forma persistente en al menos dos visitas subsecuentes de seguimiento y características clínicas de asma y EPOC. Este fenotipo se ha visto asociado a un incremento de la gravedad del asma, así como necesidad precoz de referencia a médico especialista ya que combina características inflamatorias eosinofílicas, neutrofílicas y lesión epitelial, favorece las exacerbaciones, mayor deterioro de calidad de vida con limitación de actividades, deterioro acelerado de la función pulmonar, incremento en la mortalidad y mayor consumo de recursos en las unidades hospitalarias (Larenas, et al., 2017).

Su tratamiento se basa en disminuir las exacerbaciones y controlar los síntomas. De igual forma se trata de un abordaje escalonado dependiente de la severidad del paciente, con agonistas B2 de acción prolongada y anticolinérgicos de acción prolongada (Larenas, et al., 2017).

El desconocimiento en este tipo de pacientes quienes no tienen respuesta a los tratamientos existentes y continúan con sintomatología, aumenta el riesgo de exacerbaciones. La ausencia de guías de tratamiento se vuelve realmente problemático cuando se considera el uso de terapia biológica (Herrera, et al., 2018).

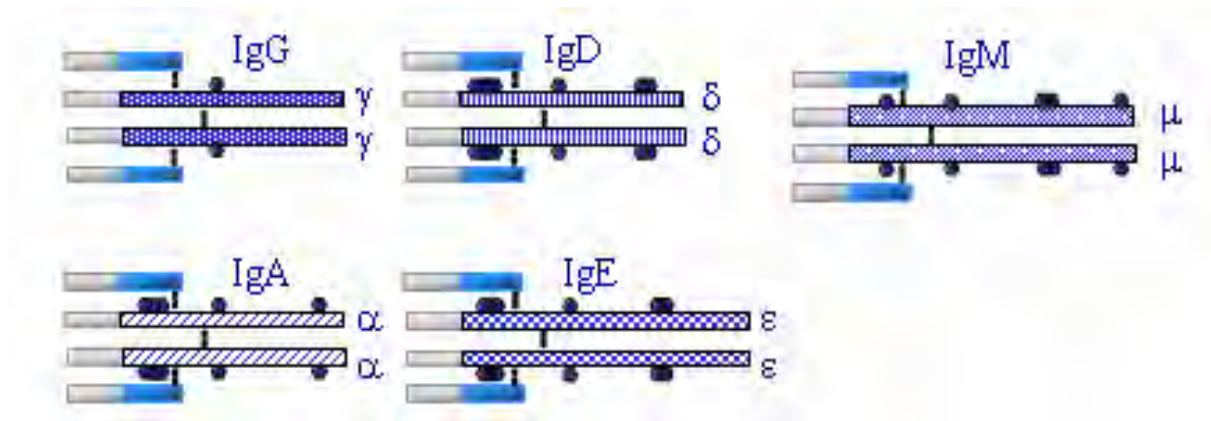
Nayci et al. (2016) publicó la efectividad del tratamiento con omalizumab en 6 pacientes con diagnóstico de ACOS en 2016 y describió una reducción clínica en las exacerbaciones y el requerimiento de esteroides, así como una mejoría en síntomas y parámetros de la función pulmonar. Los estudios iniciales han demostrado que omalizumab puede ser útil en pacientes con ACOS. Ha demostrado mejorar los síntomas, reducir las exacerbaciones y las hospitalizaciones, y mejorar los parámetros de función pulmonar, del mismo modo se redujo el uso de esteroides en estos pacientes (Herrera, et al., 2018). Sin embargo, se necesitan estudios más grandes y aleatorizados para validar en el futuro esta información.

### ***La Inmunoglobulina tipo E***

A la par que el resto de las inmunoglobulinas existentes, su estructura molecular se compone de dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas idénticas unidas por puentes disulfuro (*Figura 1*). Siendo sus cadenas pesadas épsilon ( $\epsilon$ ) con cinco dominios y un dominio adicional ( $C\epsilon 2$ ), convirtiéndola en la inmunoglobulina más pesada, con mayor flexibilidad y capacidad de ensamble con el alérgeno y sus respectivos receptores (Baillieu, 2015).

## Figura 1.

### *Estructuras moleculares de las diferentes Inmunoglobulinas*



*Nota* Figura donde se pueden observar las diferencias estructurales de las diferentes inmunoglobulinas (G,,D, M, A y G). Tomado de *Inmunoglobulinas* (p.3) por Pena, et al., (1998)

Es sintetizada y secretada por las células plasmáticas bajo interacciones físicas y químicas entre células B y T, así como intervención de IL-4 o IL-13 al momento de cambiar de isotipo de IgM a IgE (Baillieu, 2015).

Respecto a sus funciones biológicas, Baillieu (2015) nos recuerda que, la IgE las ejerce al formar complejos proteicos con sus receptores de membrana celular; los de alta afinidad (FcεRI) y los de baja afinidad (FcεRII o CD23), teniendo una retroalimentación positiva a los niveles de IgE circulante; aumentan a mayor cantidad de IgE.

A su vez, el FcεRI se presenta de dos formas distintas; una tetramérica que se expresa en mastocitos y basófilos y, una trimérica presente en las células de Langerhans, células dendríticas y monocitos, soliendo estar en estado inactivo recubiertas por otras moléculas de IgE, al encontrarse con un antígeno se une a IgE generando la activación celular y la liberación de mediadores inflamatorios preformados como lo son la histamina, triptasa, TNF-α, prostaglandinas y leucotrienos; la fuerza de dicha unión depende de su número de sitios de unión y, esto, a su vez, es directamente proporcional a la polivalencia del alérgeno (Baillieu, 2015).

Se trata de una inmunoglobulina participante en reacciones y enfermedades alérgicas tanto de forma aguda como crónica. La elevación de cifras de esta inmunoglobulina se traduce en un incremento de células efectoras de alta afinidad al receptor *Fc3RI* expresado en los mastocitos y basófilos, mismos que a su vez interactuarán con cascadas de inflamación (Dantzer y Wood, 2018).

En sí, tiene una vida media muy corta, de un día aproximadamente, sin embargo, la forma receptor- ligando puede permanecer fija a las células en diferentes tejidos por semanas o meses. Aún más, dicha unión aumenta la supervivencia de las células y la regulación de receptores, ocasionando que, al entrar en contacto con un alérgeno específico, se desarrolle la liberación de mediadores inflamatorios ocasionando reacciones de hipersensibilidad tipo 1 (Navinés, et al., 2016).

### ***Anticuerpo Monoclonal: El Omalizumab***

#### **Historia de la Creación e Introducción del Omalizumab**

El omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal que se comercializa para el tratamiento de una enfermedad respiratoria (Cabrera y Rodríguez, 2006). Es un anticuerpo humanizado diseñado para unirse a la porción constante Fc, C épsilon 3, de los IgE, mismo dominio donde IgE se une a FcεRI (Dantzer y Wood, 2018).

Conocido en los primeros ensayos como rhuMAb-E25, es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que reconoce el dominio Ce3 de la IgE. Demostró, en biopsias bronquiales de enfermos asmáticos tratados con omalizumab, disminución de la IL-4 y la propia IgE (Cabrera y Rodríguez, 2006).

Como es de esperarse, el omalizumab ha sido usado en múltiples entidades donde se postulan causas mediadas por IgE o mecanismos mediados por IgE. Las condiciones analizadas fuera de las indicaciones han sido la rinitis alérgica estacional, alergia al maní, alergia al látex, dermatitis atópica, urticaria crónica, anafilaxia idiopática, mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, la poliposis nasal y la urticaria idiopática crónica (Thomson, et al., 2011).

Además, el medicamento se ha utilizado como terapia complementaria para controlar la reacción de hipersensibilidad durante terapias de desensibilización de alérgenos y venenos de insectos (Tridente, 2014).

En sí, dicho fármaco fue aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2003 para su uso en el asma severa; en la European Medicine Agency (EMA) en el 2005 y, en México fue autorizada en el 2007 (Caruso, et al., 2018).

España dispone desde el 2006 de omalizumab indicado precisamente para el asma grave no controlada, quienes son los mismos pacientes con mayor morbimortalidad y que ocasionan gran parte de gasto sanitario (Cabrera y Rodríguez, 2006).

En 2015 se postulaba el omalizumab como el único mAb disponible para el tratamiento del asma alérgica, siendo entonces que, las guías mexicanas del 2017 (Larenas, et al., 2017) lo siguen estipulando como el único para dicho fenotipo, sin embargo, autores anticipan que próximamente saldrán a la luz nuevos mAb (Licari, et al., 2015).

Ejemplo de ello es que se han desarrollado múltiples fármacos biológicos como posibles tratamientos para el asma, de tipo terapias dirigidas hacia varias entidades iniciadoras de inflamación como lo son los CD4, CD25, OX40L, IL-4, IL-13, IL-5, IL-33, IL-17, IL- 25, entre otros (Caruso, et al., 2018).

Pese a la evidencia de la buena tolerancia y terapéutica del omalizumab, se estima que aproximadamente un tercio de los asmáticos severos no responden apropiadamente a ella (Caruso, et al., 2018), por lo que sigue siendo importante la investigación y desarrollo de otros fármacos dirigidos a intermediarios de la patogénesis del asma.

Entre dichos fármacos actualmente se encuentran en desarrollo el ligelizumab; quien presenta un mecanismo anti-IgE y el grupo de los anti- IL5 como lo son el mepolizumab, el reslizumab, el benralizumab, el dupilumab, siendo los últimos dos en fase 3 de investigación (Caruso, et al., 2018).

Regresando al omalizumab, en la actualidad se encuentra distribuida bajo el nombre de *Xolair*® a través de la empresa farmacéutica *Novartis Europharm Limited* (European Medicines Agency, 2020).



## **Grupo Farmacoterapéutico**

Se encuentra en los medicamentos clasificados como fármacos para para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y otros agentes sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (European Medicines Agency, 2020).

## **Farmacodinamia**

Es un anticuerpo monoclonal IgG derivado del ADN recombinante que inhibe los receptores IgE de alta afinidad en los mastocitos y basófilos, disminuyendo su unión y activación de los mediadores de la respuesta alérgica tanto en la fase temprana como tardía. Es entonces que, disminuye los niveles de IgE tanto en suero como la cantidad de recetores anti-IgE de alta afinidad. En tratamiento a largo plazo, disminuye las exacerbaciones del asma y el uso de corticosteroides (Drugs.com, 2020a).

Se ha estudiado que el omalizumab interactúa sobre la IgE libre y puede abolir la unión de la IgE a las células FC3RI (CD23), células B, células dendríticas, eosinófilos y monocitos. Sin embargo, últimamente se ha observado que su acción va más allá, acelerando la disociación del complejo IgE- FcεRI de las superficies de los mastocitos y basófilos, además de neutralizar el IgE libre, deteriorando la cascada inflamatoria y disminuyendo la densidad de expresión de FcεRI de basófilos, mastocitos y células dendríticas (Dantzer y Wood, 2018).

De forma detallada, por cada molécula libre de IgE, dos moléculas de omalizumab se unen bloqueando ambos lados de la IgE, formando un trímero incapaz de ligarse a los receptores celulares. A su vez, una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alérgeno, afectando el dominio Ce3 haciéndolo irreconocible para el omalizumab. Esto suponiendo ventaja terapéutica ya que la unión del omalizumab al Ce3 libre del otro lado del IgE enclavada al receptor consumiría gran cantidad de fármaco y no impediría la liberación celular de mediadores de la inflamación. Es entonces que, el omalizumab solo se une al IgE libre, no a la ligada a receptores celulares (Cabrera y Rodríguez, 2006).

## Farmacocinética

Para describir su farmacocinética, se abrevia la información recopilada en la siguiente tabla:

**Tabla 8.**

### *Farmacocinética del Omalizumab*

<b>Farmacocinética del Omalizumab</b>	
Absorción	Biodisponibilidad Absoluta Media: 62% Se absorbe lentamente alcanzando concentraciones séricas pico al cabo de 6 a 8 días Farmacocinética lineal para dosis superiores a 0.5mg/kg
Distribución	Volumen de distribución: 70+/- 32ml/kg Inicio de acción terapéutica: De 12 a 16 semanas
Metabolismo	Hepático
Excreción	Hepática y Biliar Su aclaramiento es proporcional al aclaramiento de las IgG y de las uniones específicas o formación de complejos con su ligando IgE. Tiene un aclaramiento promedio de 1.1ml/kg/día Semi- vida media: 26 días en pacientes asmáticos y 24 días en pacientes con urticaria idiopática crónica

*Nota* Tabla donde se describe de forma breve la farmacocinética del omalizumab con base a la información obtenida de las bases de datos farmacológicas (Drugs.com, 2020a) (Vademecum, 2016) (European Medicines Agency, 2020) (Xolair, 2018).

## Presentación

De acuerdo con Drugs.com (2020a), el omalizumab se encuentra en presentación de solución inyectable en jeringa precargada subcutánea de 150mg ya sea en (*Figura 2*):

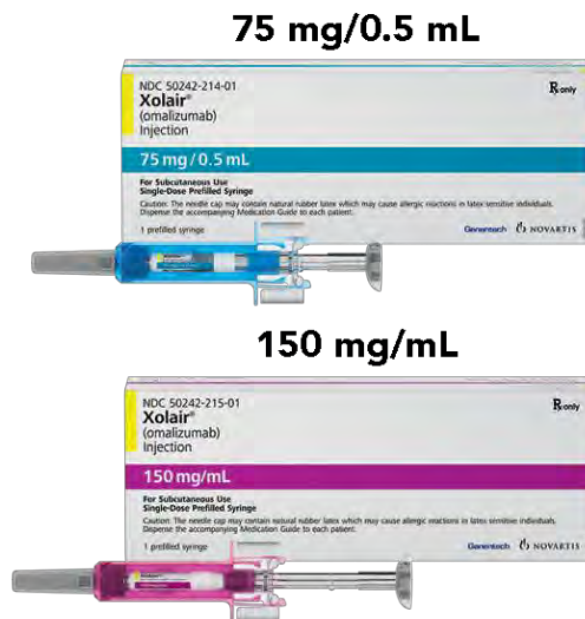
- 75mg/0.5ml (Jeringa azul)

- 150mg/ml (Jeringa morada)

Se trata de una solución incolora a amarillo parduzco claro, de apariencia transparente a ligeramente opalescente (European Medicines Agency, 2020).

## Figura 2.

*Tipos de Presentación de Jeringa Precargada de Omalizumab por Xolair®*



*Nota* Figura que ilustra las presentaciones de jeringa precargada del omalizumab, extraído de la página oficial de Xolair para fines ilustrativos (Xolair, 2018).

## Lista de excipientes

De acuerdo con la descripción detallada del perfil farmacológico del omalizumab, en European Medicines Agency (2020), los excipientes contenidos en la solución inyectable, en conjunto con el compuesto biológico del omalizumab son:

- Hidrocloruro de L- arginina
- Hidrocloruro de L- histidina
- Polisorbato 20

- Agua para preparaciones inyectables

### **Periodo de validez**

Se puede almacenar por un periodo de 15 meses, incluyendo desviaciones de temperatura. De preferencia, conservándose en una temperatura de 2°C a 8°C, sin congelar y conservando en embalaje original para protegerlo de la luz, a la vez que puede ser conservado durante un total de 4 horas a temperatura ambiente; 25°C (European Medicines Agency, 2020).

### **Modo de Empleo**

Se trata de un fármaco que se aplica de forma subcutánea en región deltoidea del brazo o en el muslo de forma alternativa (Vademecum, 2019). Es importante no administrar de forma intravenosa ni intramuscular. Previo a su administración, se debe sacar de la nevera unos 20 minutos previos a su aplicación para alcanzar temperatura ambiente (European Medicines Agency, 2020).

Debido a la viscosidad y oleosidad de la sustancia, se recomienda aplicar la inyección en un tiempo de 5 a 10 segundos. Al mismo tiempo, se debe evitar administrar más de 150mg por sitio de inyección, siendo entonces que, sí la dosis es mayor de 150mg, entonces se deben utilizar dos sitios de punción diferentes separados de más de una pulgada entre cada uno. No se recomienda inyectar en lunares, cicatrices, moretones o piel donde exista discontinuidad (Drugs.com, 2020a).

También, Drugs.com (2020b), recomienda, posterior a su administración, vigilar signos y síntomas de anafilaxia o reacciones anafilactoides. Por lo que es importante que sea suministrado por profesionales de la salud o en un medio hospitalario.

Se debe administrar solo durante supervisión médica directa y observar al paciente durante 2 horas posterior a las primeras 3 administraciones, después supervisar solo por 30 minutos en inyecciones subsecuentes o de acuerdo con el criterio del médico tratante, esto debido a que en ese tiempo suele ser el tiempo en el cual se reportan las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (Drugs.com, 2019b).

## Indicaciones médicas

Sus indicaciones médicas oficiales aprobadas son:

- Asma moderada a grave, de tipo persistente, con inadecuado control con corticosteroides inhalados y con prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos *perennes* (Drugs.com, 2019b).
  - Además de, en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años, con función pulmonar reducida FEV1 menor del 80% con síntomas frecuentes en el día o despertares por las noches, múltiples exacerbaciones asmáticas graves pese a corticosteroides diarios inhalados a dosis altas y con uso de agonistas B2 inhalado de larga duración (Vademecum, 2016).
- Urticaria crónica idiopática o espontánea en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años, sintomáticos, con respuesta inadecuada después de tratamiento con antihistamínicos H1 (Drugs.com, 2019b) (Vademecum, 2016).

A su vez, es importante destacar que no es un medicamento indicado para el broncoespasmo o cualquier condición aguda, relacionada al asma.

Se debe recalcar que está indicado en pacientes de 6 a 12 años con IgE mayor a 30 hasta 1300UI/ml, con un peso de 29kg a 150kg, en pacientes mayores de 12 años con IgE mayor de 30 a 700 UI/ml, con un peso de 30kg a 150kg y pacientes adultos sin estar establecido el límite de peso (Xolair, 2018).

## Posología

Para determinar su posología, se ha determinado la ecuación:  $0.016 \times \text{peso corporal en kg} \times \text{IgE sérica total}$ , dando en total la dosis mensual en administrar de omalizumab (Cabrera, 2006).

Pero, en breve, tanto las diversas plataformas farmacológicas como lo son Drugs.com y Vademécum, como la página oficial distribuidora del omalizumab, Xolair, concretan que, la posología de dicho medicamento para el asma en adultos es dependiente

del peso del paciente y sus niveles séricos de IgE previos al tratamiento, siendo entonces de la siguiente manera (Drugs.com, 2019a) (Vademecum, 2016) (Xolair, 2018):

**Tabla 9.**

*Posología del Omalizumab de acuerdo con el Peso del Paciente*

Peso del paciente	Niveles de IgE sérico iniciales	Dosis subcutánea	Periodicidad
<b>30- 60kg</b>	30- 100UI/ml	150mg	Cada 4 semanas
	100- 300UI/ml	300mg	Cada 4 semanas
	300- 400UI/ml	225mg	Cada 2 semanas
	400- 600UI/ml	300mg	Cada 2 semanas
	600- 700UI/ml	375mg	Cada 2 semanas
<b>60- 70kg</b>	30- 100UI/ml	150mg	Cada 4 semanas
	100- 200UI/ml	300mg	Cada 4 semanas
	200- 400UI/ml	225mg	Cada 2 semanas
	400- 500UI/ml	300mg	Cada 2 semanas
	500- 600UI/ml	375mg	Cada 2 semanas
	>600UI/ml	Se recomienda no prescribir	
<b>70- 90kg</b>	30- 100UI/ml	150mg	Cada 4 semanas
	100- 200UI/ml	300mg	Cada 4 semanas
	200- 400UI/ml	225mg	Cada 2 semanas
	400- 500UI/ml	300mg	Cada 2 semanas
	500- 600UI/ml	375mg	Cada 2 semanas
	>600UI/ml	Se recomienda no prescribir	
<b>90- 150kg</b>	30- 100UI/ml	300mg	Cada 4 semanas
	100- 200UI/ml	225mg	Cada 2 semanas
	200- 300UI/ml	300mg	Cada 2 semanas
	>300UI/ml	Se recomienda no prescribir	

*Nota* Tabla que expone la dosis indicada recomendada para prescribir omalizumab de acuerdo con el peso del paciente y sus niveles de IgE séricos al inicio del tratamiento de acuerdo con su página oficial de Xolair y plataformas farmacológicas (Drugs.com, 2020a).

De manera general, se dice que la dosis necesaria a indicar en cada administración debe corresponder de 75 a 600mg en 1 a 4 inyecciones subcutáneas, siendo la dosis máxima de 600mg en 2 semanas, necesitando evaluar la efectividad del tratamiento tras 16 semanas de uso continuo (Vademecum, 2016).

A su vez, respecto a los pediátricos, no se recomienda su uso en menores de 12 años. Siendo la posología en pediátricos mayores de 12 años iguales a las de los adultos; dependientes de peso y niveles de IgE (Drugs.com, 2019a).

Por otra parte, la posología para la urticaria no es dosis dependiente de IgE o del peso del paciente, rondando en dosis mínima de 150mg hasta 300mg, subcutánea cada 4 semanas de acuerdo con criterio médico (Drugs.com, 2019a).

### **Duración del Tratamiento, monitorización y ajuste de dosis**

De forma general, los ajustes de dosis se realizan de acuerdo con la variabilidad del peso del paciente, nunca se realiza ajuste de dosis conforme a los cambios séricos de los niveles de IgE durante su tratamiento. No existe información contundente respecto a ajustes en posología en pacientes con alteraciones renales o hepáticas (Drugs.com, 2019a) (Vademecum, 2016).

A su vez que, se encuentra indicado para tratamiento de largo plazo con un mínimo de 12 a 16 semanas. A las 16 semanas es necesario ser evaluados para verificar la efectividad del tratamiento y decidir si continuar con el tratamiento basándose en la mejoría del control global del asma. Recordando que, los valores de IgE total son elevados durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de su interrupción (European Medicines Agency, 2020).

A la vez, aún no se tiene un estimado estándar de la duración del tratamiento con omalizumab. Un estudio prospectivo, realizado a pacientes en tratamiento con omalizumab por 6 años, demostró que pacientes con asma severa se mantuvieron en asma moderada y estable en un periodo de 3 años después del retiro de prescripción de omalizumab. Estudios refieren que la razón por la cual el efecto del omalizumab persiste es debido a su capacidad de remodelar la vía aérea (Navinés-Ferrer, et al., 2016).

Por su parte, hay datos limitados en pacientes mayores de 65 años, no existe evidencia que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes jóvenes (European Medicines Agency, 2020).

## **Dosis Máxima**

De acuerdo con la European Medicines Agency (2020), la dosis máxima recomendada establecida es de 600mg cada dos semanas.

Aunque, en sí, la dosis máxima tolerada no se ha determinado. Se han administrado dosis únicas intravenosas hasta 4,000mg sin evidencia de toxicidad. La dosis acumulativa más alta administrada fue de 44,000mg en un periodo de 20 semanas y tampoco se reportó toxicidad (Instituto Químico Biológico, 2017) (Corren, et al., 2017).

## **Contraindicaciones**

No se debe administrar en pacientes con historial de reacción de hipersensibilidad severa al presente medicamento o a cualquier componente de la fórmula (Drugs.com, 2019b). De la misma forma, se recomienda discontinuar su uso si existe de forma continua, bajo su administración, fiebre, artralgia y prurito (Drugs.com, 2020b).

## **Precauciones**

### ***Efectos sobre la Capacidad para Conducir y utilizar Maquinaria***

La literatura determina que sus efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria pesada son nulos o insignificantes (European Medicines Agency, 2020).

### ***Uso en pediátricos***

No se encuentra disponible información necesaria en la actualidad, respecto a la seguridad y eficacia del omalizumab en niños menores de 6 años con asma alérgica o en menores de 12 años con urticaria crónica espontánea (Vademecum, 2016).

### ***Uso en el embarazo***

Se tienen pocos registros de información, sin embargo, la literatura marca que su uso no incrementa la incidencia de malformaciones congénitas mayores, aunque si aumenta el riesgo de peso bajo al nacer, siendo esto último controversial ya que se ha visto esta asociación más relacionada con la gravedad del asma de la madre (Drugs.com, 2020a).



Siendo entonces que, el asma no controlada es asociada a efectos adversos en el embarazo como lo es mortalidad perinatal, preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional, cesárea y bajo peso al nacer (Drugs.com, 2020a).

Drugs.com (2019b) indica que, el uso de omalizumab en el embarazo debe considerarse cuando las terapias convencionales no son suficientes, existiendo menor riesgo de exposición durante el primer trimestre.

En sí, se le considera como Categoría B en el embarazo. Siendo que los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos e indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Atraviesa la barrera placentaria y se desconoce el daño potencial sobre el feto. No debería utilizarse a menos que sea claramente necesario (Vademecum, 2016).

#### ***Uso durante la lactancia***

Información reportada en Vademecum (2016), indica que, dentro de lo posible, se debe evitar en la lactancia.

#### ***Relación con otras enfermedades durante su administración***

Información encontrada en Drugs.com (2020b), dictamina que se ha visto una tendencia de incidencia mayor a neoplasias malignas por lo que se recomienda supervisión de pacientes que tengan factores de riesgo de cáncer y antecedentes de este o en tratamiento.

Se han observado neoplasias malignas en el 0.5% de pacientes, siendo en tórax, piel y próstata los más frecuentes, a su vez, la mayoría de los pacientes que presentaron éste efecto fue en menos de 1 año de tratamiento (Corren, et al., 2017).

#### ***Otros***

No se ha estudiado en síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, aspergilosis broncopulmonar alérgica, prevención de reacciones anafilácticas, enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos (Vademecum, 2016). Tampoco se ha estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por

inmunocomplejos o insuficiencia renal o hepática preexistente. Por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (European Medicines Agency, 2020).

Se ha observado que el riesgo de anafilaxia es mayor en pacientes con historia de anafilaxia a alimentos o fármacos (Vademecum, 2016). Existen reportes de aparición de anafilaxia en un 0.2% desde la primera dosis, sin embargo, no estaban exentos la aparición en pacientes con un año de tratamiento (Menzella, et al., 2017).

Actualmente, se desconoce el impacto de la exposición más prolongada (más allá de un año) o su uso en pacientes con mayor riesgo de malignidad (Corren, et al., 2017).

Se debe agregar que, de acuerdo con European Medicines Agency (2020), existe riesgo potencial de hipersensibilidad en personas sensibles al látex debido a que la cápsula protectora extraíble de la aguja de esta jeringa precargada contiene un derivado de látex de caucho natural.

### **Interacciones**

De acuerdo con la literatura encontrada (Drugs.com, 2019b), se ha visto interacción del omalizumab con los siguientes compuestos:

- Loxapina
- Omacetaxina
- Vitamina E
- Acetato de Zinc
- Gluconato de Zinc
- Sulfato de Zinc
- Cloruro de Zinc
- *Uncaria tomentosa* (Uña de gato)
- *Ecchinacea*

De igual manera, se ha visto que puede reducir indirectamente la eficacia del tratamiento para infección helmíntica o de otros parásitos (Vademecum, 2016).

## **Recomendaciones Generales del Medicamento**

Se recomienda realizar medición sérica de los niveles de IgE posterior a 1 año de tratamiento, siendo que el primer año suele estar y conservarse elevada durante la administración del medicamento (Drugs.com, 2019b).

No se recomienda discontinuar abruptamente el tratamiento con corticoides sistémicos o inhalados al iniciar el tratamiento con omalizumab. Se debe continuar de forma gradual el tratamiento de los corticoesteroides bajo supervisión directa de un médico (Menzella, et al., 2017).

## **Indicaciones médicas en Estudio para el Omalizumab**

Al ser un fármaco que interactúa con el IgE, se ha estudiado su mecanismo de acción en enfermedades donde dicha inmunoglobulina suele ser protagonista, como lo son las alergias alimentarias, mastocitosis sistémica, rinitis alérgica, poliposis nasal y enfermedades respiratorias asociadas a IgE, dermatitis atópica, penfigoide bulloso y queratoconjuntivitis atópica (Dantzer y Wood, 2018).

A su vez, se ha estudiado sus efectos en diferentes enfermedades tanto agudas como crónicas reguladas por IgE, por ejemplo, en las alergias alimentarias, se ha encontrado efectivo en la tolerancia de alimentos alérgenos sobre todo la alergia a cacahuates, leche de vaca y huevo (Navinés-Ferrer, 2016).

## **Eficiencia del Omalizumab**

El omalizumab, desde su introducción como tratamiento para el asma grave, ha sido sujeto de múltiples estudios para demostrar su tolerabilidad, eficacia y perfil de seguridad. Siendo documentado, en ensayos clínicos, su uso en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con asma considerado como severo y moderadamente severo con buenos resultados (Licar, et al., 2015).

Respecto a su eficacia, existen diversos reportes respecto a la disminución de exacerbaciones, remodelación bronquial, control de síntomas con mejoría clínica y recuperación de la calidad de vida.

Uno de los primeros estudios donde se puso a prueba el omalizumab fue el estudio INNOVATE, en donde se compara la eficiencia y seguridad del uso del omalizumab contra placebo, en pacientes con asma severa. Dichos pacientes solían estar en tratamiento con altas dosis de corticosteroide inhalado acompañado de LABA, sin adecuado control (Humbert, et al., 2004).

Aquí se comprobó que el omalizumab disminuía la cantidad de exacerbaciones, mejoraba la calidad de vida, mejora en la función pulmonar, reducción del número de hospitalizaciones y disminución subjetiva de los síntomas referidos por los encuestados, en pacientes con asma severa persistente que no se controlaba pese a terapia escalonada paso 4 según las guías internacionales del asma (GINA).

Otros, demostraron que, posterior a 20 semanas de tratamiento, disminuye la concentración sérica de IgE libre descende en un 95%. Sobre todo, el mayor beneficio se logra en pacientes con asma por atopia persistente y grave. Se ha encontrado mayor mejoría clínica en enfermos que tienen mayor tasa de IgE, los que tienen peor FEV1 y los más jóvenes. La mejoría no es inmediata y la evaluación debe hacerse a las 16 semanas (Cabrera y Rodriguez, 2006).

Por ejemplo, un ensayo doble ciego controlado donde se estudiaron pacientes con asma alérgica grave de edades entre 12 y 79 años, con función pulmonar reducida y pobre control de síntomas del asma pese a dosis elevadas de corticoesteroides inhalados y un agonista beta 2 de larga duración, se les administró el medicamento de Xolair además de sus medicamentos habituales para asma, observándose una reducción de las exacerbaciones asmáticas en un 19%, reducción de exacerbaciones de asma grave en un 50%, reducción de visitas a urgencias en un 43.9% y una mejoría general valorada por el médico, de 60.8% (European Medicines Agency, 2020).

Al mismo tiempo, Dantzer y Wood (2018), en sus estudios respecto a la efectividad del omalizumab, han observado que, la terapia con corticosteroides inhalada se reduce en más del 50% en la mayoría de los pacientes tratados con omalizumab y, en algunos casos, inclusive, se ha logrado el retiro completo de dicha terapia, dejando solo medicamentos de rescate en caso de crisis asmática.

Además, otro estudio clínico identificó que los pacientes con asma alérgica grave en tratamiento con omalizumab, pudieron reducir su dosis de fluticasona sin deterioro del control del asma en un 60.3% (European Medicines Agency, 2020).

Un estudio mexicano donde se prescribió el omalizumab en una cohorte de 48 pacientes con edad promedio de 39 años, observó que, después de cuatro a cinco meses, con un promedio de siete meses, el 69% de los pacientes se mostró con control del asma, 19% estaba parcialmente controlado y solo el 12 % no mostró ninguna modificación de su enfermedad. Al mismo tiempo, se observó que, posterior a 9 meses de suspensión del tratamiento, los pacientes continuaban con asma estable controlada y clasificada como tipo leve (López, et al., 2015).

De igual forma, otro estudio mexicano reafirmó notable mejoría de síntomas, calidad de vida y disminución de exacerbaciones posterior al tratamiento de omalizumab (Herrera, et al., 2018).

Finalmente, tanto Humbert, et al. (2004), Molimard, et al., (2008), López, et al. (2015), Vargas, et al. (2016), Kalteren, et al. (2017), Herrera, et al. (2018), Dantzer y Wood (2018), Al- Ahmad, et al., (2018), entre otros, concluyen que el uso del omalizumab es una buena opción terapéutica, para adultos y población mayor de 12 años, dada su buena tolerancia y costo beneficio en comparación con el tratamiento estándar.

Demostrando, en concreto, que el uso de omalizumab disminuye el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticoesteroides logrando mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Además, que, los efectos adversos a corto o mediano plazo que se presentan durante su tratamiento suelen ser pocos y, las RAM reportadas suelen ser de severidad leve.

### **Perfil de Seguridad del Omalizumab**

Respecto a su perfil de seguridad, es importante mencionar que, debido a la humanización del fármaco hace que la molécula tenga menos de un 5% de procedencia murina y el resto es de estructura IgG1 humana, siendo entonces que la porción mínima murina no actúa como inmunógeno y es incapaz de suscitar un mecanismo de hipersensibilidad (Cabrera y Rodríguez, 2006).

En otro lado, acerca de su administración, existen controversias y debates respecto a si es más seguro o recomendable su aplicación de forma intrahospitalaria o ambulatoria; en sí, las plataformas farmacológicas recomiendan su ministración bajo supervisión de personal médico con observación por diferentes lapsos de tiempo acorde al número de inyecciones previas.

Sin embargo, algunos estudios afirman que no existen diferencias significativas, apareciendo en ambas formas efectos secundarios de gravedad leve de tipo síndrome pseudogripal y reacción en sitio de inyección. Siendo inclusive, preferible su administración ambulatoria de omalizumab al conseguir los mismos resultados que los de una pauta administración hospitalaria con menores costes (Chiner, et al., 2016).

A largo plazo, estudios de seguridad identificaron que la administración crónica de omalizumab en dosis de hasta 250mg/kg fue bien tolerada en primates no humanos con excepción de un descenso en las plaquetas sanguíneas en un 50%, dependiente de la dosis y de la edad, sobre todo en dosis de 4 a 20 veces más elevada que la concentración plasmática clínica máxima anticipada, con una mayor sensibilidad en animales jóvenes (European Medicines Agency, 2020).

Más aún, el cese del tratamiento con omalizumab no se ve asociado con efectos rebote o con exacerbación de la enfermedad, inclusive se observa mejoría sostenida de un periodo de al menos 6 meses en la mayoría de los pacientes (Chen, et al., 2016). Siendo además estipulado por Pelaia, et al. (2018) que el perfil de seguridad y tolerabilidad del omalizumab suele conservarse por un periodo de hasta 9 años posteriores al tratamiento anti- IgE.

El omalizumab muestra un buen perfil de seguridad, así como una alta tasa de tolerabilidad mantenida por al menos 4 años. No hay evidencia de asociación con neoplasias malignas o trombocitopenia y el riesgo de anafilaxia es extremadamente bajo o raro (Corren, et al., 2009).

Además, el omalizumab es un anticuerpo no anafilactogénico, los eventos de anafilaxia y anafilactoides se han reportado en rara incidencia. Además, que, en dichos

pacientes no se han detectado anticuerpos contra el omalizumab durante su tratamiento (Pelaia, et al., 2018).

Por último, estudios donde se ha observado su seguridad y tolerabilidad, se ha observado que, la mayoría de los pacientes suelen continuar con su medicación a través del tiempo indicado; más allá de 16 semanas para cumplir con criterios de duración mínimos para eficiencia (Jens, et al., 2020).

Siendo que, de la minoría que no termina el tratamiento o lo interrumpe es por razones que no están relacionadas con los efectos adversos presentados durante el tratamiento. Representando aproximadamente el 6% de los pacientes que suspenden el tratamiento por motivos de reacciones adversas, las cuales en su mayoría son de severidad leve como, por ejemplo, por orden de incidencia, artralgias, urticaria, angioedema, metrorragia y herpes labial (Di Bona, 2017).

Aunado a eso, Al-Ahmad, et al. (2018) menciona que las causas más comunes por las que los pacientes decidieron suspender el tratamiento con omalizumab fue, en una parte, por el beneficio y mejoría de síntomas dentro de los 2 primeros años, refiriendo ya no necesitar el fármaco y, en otra parte, por las comorbilidades nuevas diagnosticadas a lo largo del tiempo del estudio (10 años) como lo fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico, sinusitis, rinitis alérgica y poliposis nasal.

Por otra parte, siendo presentadas otras RAM como lo son reacción en sitio de inyección, fatiga, trombosis, rinitis y conjuntivitis, y, dichos eventos adversos no favorecieron la suspensión del tratamiento, sino que fueron tolerados por los pacientes (Di Bona, 2017).

Respecto al uso prolongado del medicamento, uno de los estudios realizado por mayor tiempo de seguimiento; 9 años, realizado por Menzella, et al. (2017), determina que el tratamiento con omalizumab no aumenta de riesgo conforme al uso prolongado, conservando un buen perfil de seguridad, sin cambios en la biometría hemática, creatinina o función hepática. A su vez que, dichos 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.

## **Limitaciones de los Estudios respecto a Eficiencia y Seguridad del Omalizumab**

De los estudios realizados respecto a la eficiencia y seguridad del omalizumab, se ha reportado que, en su gran mayoría suelen ser estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Australia, con minoría de estudios mexicanos (Caruso, et al., 2018), a la vez que cabe destacar que la mayoría suelen tener cohortes poblacionales reducidas (Molimard, et al., 2008).

Además, las investigaciones excluyen del tratamiento con omalizumab a pacientes con niveles de IgE fuera de los límites de 30- 700 UI/mL y pacientes que excedían límites de peso (Caruso, et al., 2018).

## **Reacciones Adversas Medicamentosas Reportadas**

Respecto a las RAM que presenta el omalizumab, la información reportada se divide en dos vertientes: la reportada en ensayos clínicos o por la FDA, y la que aparece en las plataformas farmacológicas, ambas serán descritas de forma amplia a continuación.

Sin embargo, se ha observado que, en general, suele ser un fármaco bien tolerado con una baja incidencia de efectos secundarios, siendo en su mayoría los de mayor frecuencia, los de tipo leve (Al-Ahmad, et al., 2018).

Para los fines de la presente, se dividió la información de reportes de efectos adversos en dos subtemas, en aquella información y estudios científicos realizados de forma general a nivel mundial y, por el otro lado, la reportada en nuestro país; México.

### ***A Nivel Mundial***

De acuerdo con la plataforma médica Drugs.com (2020b), los efectos adversos presentados del omalizumab suelen aparecer en un rango de 4 días, promedio, posterior a la administración del fármaco.

De forma general, los efectos adversos más frecuentes mencionados son dolor en sitio de inyección, cefalea y nasofaringitis (Drugs.com, 2020b) Siendo expresado el dolor en sitio de inyección como tolerable por los pacientes debido al beneficio que encontraban en sus síntomas asmáticos (Al-Ahmad, et al., 2018). Dichos efectos adversos se presentan



con incidencia similar, en ensayos clínicos, en pacientes administrados con placebo (Pelaia, et al., 2018).

Para fines de brevedad y mejor lectura, se expone en la siguiente tabla, de manera ordenada por incidencia y de acuerdo con Drugs.com (2020b), los efectos adversos más comunes reportados:

**Tabla 10.**

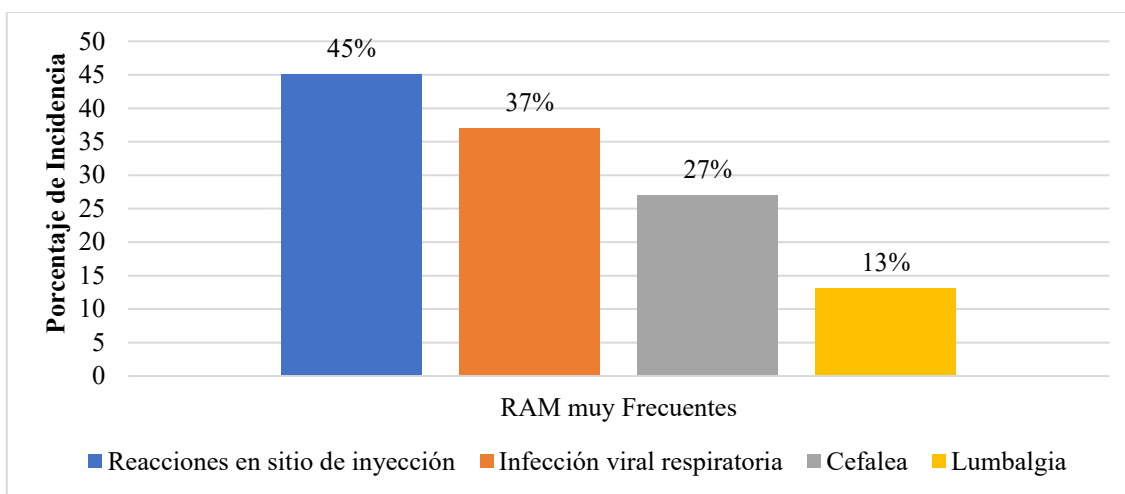
*Descripción de las Reacciones Adversas Medicamentosas del Omalizumab*

<b>Tipo de Frecuencia</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Reacciones Adversas Medicamentosas</b>
<b>Muy Frecuentes</b>	Más del 10%	Reacciones en sitio de inyección, infección viral respiratoria, cefalea, lumbalgia.
<b>Frecuentes</b>	1 al 10%	Mareo, artralgia, mialgia, esguince, fracturas, nasofaringitis, sinusitis, dermatitis, prurito, fiebre, otalgia, dolor en abdomen superior, náusea.
<b>Infrecuentes</b>	0.1 al 1%	Adormecimiento de extremidad superior, infección parasitaria, síncope, somnolencia, parestesia, faringitis, tos, broncoespasmo alérgico, sarpullido, fotosensibilidad, fatiga, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, infección de tracto urinario, urticaria, hipotensión ortostática, plaquetopenia asintomática, aumento de peso.
<b>Raras</b>	Menos del 0.1%	Desarrollo de anticuerpos contra omalizumab, laringoedema, reacciones anafilácticas, angioedema.
<b>Reportes de Caso</b>		Enfermedad del suero, vasculitis alérgica granulomatosa (síndrome de Churg-Strauss), linfadenopatía, inflamación articular, alopecia, pérdida del cabello, reacciones anafilactoides, hipotensión, rigidez torácica, trombocitopenia idiopática severa, condiciones eosinofílicas.
<b>Frecuencia no Reportada</b>		Migraña, asma, odinofagia, odontalgia, edema periférico, eventos trombóticos arteriales incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto al miocardio, angina inestable, ansiedad.

*Nota* Tabla que describe las Reacciones Adversas Medicamentosas reportadas en la plataforma farmacológica Drugs.com (2020b), mostrando el tipo de frecuencia, su incidencia poblacional en porcentaje y los síntomas como tales.

## Gráfica 1.

### *Incidencia de RAM muy frecuentes reportadas en la literatura*



*Nota* Gráfica de columnas donde se describe y ordena de forma proporcional las reacciones reportadas como muy frecuentes en la plataforma farmacológica Drugs.com (2020b)

A la par, Drugs.com (2020b) y European Medicines Agency (2020), dictaminan que la mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve a moderada y, a su vez, los efectos adversos graves o que ponen en riesgo la vida del paciente suelen presentarse en las primeras dosis y ocurren en un 12%.

Además, las RAM de nasofaringitis y sinusitis fueron estudiados y encontrados de forma dosis dependiente, es decir, mayor dosis de administración (a los 300mg) comparada con 150mg, se presentaba con mayor frecuencia. Y, en pacientes de 6 a 12 años, la RAM más frecuente es cefalea, seguida de fiebre y dolor en abdomen superior (Drugs.com, 2020b).

De acuerdo con ensayos clínicos, los eventos adversos más frecuentes suelen ser la reacción del sitio de la inyección en un 45%, infecciones virales en un 23%, infección de la zona respiratoria superior o síndrome pseudogripal (20%), sinusitis (16%), dolor de cabeza (15%) y faringitis (11%) (Menzella, et al., 2017).

Aún más, Menzella, et al. (2017) describió que existen reportes de signos y síntomas que incluyen artritis o artralgia, erupción, fiebre y linfadenopatía que comienzan entre el primer hasta los 5 días después de la primera dosis o subsecuentes inyectables.

El estudio de Al-Ahmad (2018), donde se realizó un seguimiento por 10 años de la administración y tolerancia de omalizumab en pacientes con asma severa, considera que, el tratamiento con omalizumab es seguro a largo plazo, así como en tratamientos prolongados, siendo bien tolerado por la mayoría de los pacientes con baja incidencia de anafilaxia, misma que no incrementa su riesgo con el uso prolongado.

A su vez, dicho estudio reportó una mayor incidencia de pacientes con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en asmáticos tratados con omalizumab que en aquellos del grupo control. Ante ello, la FDA solo recomienda tener mayor conciencia de precaución sin necesariamente cambiar dosis de prescripción (Al-Ahmad, et al., 2018).

Es entonces, que, ante esta situación, la FDA de igual manera estudió ésta relación con una cohorte de 18,426 pacientes tratados con omalizumab por un tiempo prolongado menor a 5 años, reafirmando que, existe una mayor incidencia de eventos tanto cardiovasculares como cerebrovasculares en pacientes tratados con omalizumab que en los del grupo control, sobre todo de ataque isquémico transitorio, infarto al miocardio, hipertensión pulmonar, tromboembolia pulmonar y angina inestable. Mientras que el riesgo de accidente cerebrovascular agudo fue en la misma proporción en ambos grupos (Iribarren, et al., 2017).

Sin embargo, no se establece de manera certera dicha asociación, concluyendo que, si bien podría el omalizumab estar implicado o el estado basal del paciente, siendo que los pacientes con prescripción de omalizumab tenían un tipo de asma más severo que los del grupo de control o a otros factores individuales. En sí, EXCELS no descarta el riesgo potencial de eventos cardio o cerebrovasculares en pacientes tratados con omalizumab (Iribarren, et al., 2017).

Por otra parte, existen algunos estudios que reportaban una mayor incidencia de malignidad en personas asmáticas tratadas con omalizumab, sin embargo, la realidad actual reportada es que no existe diferencia en la incidencia de cáncer reportada en la población general y en pacientes bajo tratamiento con dicho biológico (Pelaia, et al., 2018).

Pelaia (2018) postula que, se han reportado casos de síndrome de Churg- Strauss asociados al tratamiento con omalizumab, sin embargo, dicha relación se muestra más

como un evento incidental, siendo entonces que los pacientes que se encuentra dicha relación muy probablemente ya padecían de esta condición, manifestando síntomas ante la ausencia de la administración de corticosteroides sistémicos. Siendo controversial y debatible que, el omalizumab haya sido sugerido como un posible tratamiento para la vasculitis de Churg- Strauss.

Otro efecto adverso al cual si se ha observado una ligera tendencia mayor de asociación es la presencia de infecciones parasitarias en mayor frecuencia en personas usando omalizumab, por lo que se recomienda precaución en aquellas que viven o se mudan a regiones donde las infecciones parasitarias suelen ser endémicas (Pelaia, et al., 2018).

Por último, un ensayo clínico alemán estableció que, de un total de 161 pacientes en tratamiento con omalizumab, 121, es decir el 79.5%, presentó al menos un efecto adverso durante el estudio de cohorte. La mayoría presentó efectos adversos no severos o leves y en mayor incidencia fueron infecciones respiratorias e infecciones parasitarias. (Jens, et al., 2020).

Cabe resaltar que, Jens (2020) refiere que, en la mayoría de los efectos adversos presentados no se mostró su causalidad con el omalizumab, siendo entonces demostrada la seguridad del omalizumab en el tratamiento para mantener estable el control del paciente asmático y la calidad de vida, sin presencia de reporte de anafilaxia o taquifilaxia.

### ***En México***

En lo que respecta a la población mexicana, existen muy pocos estudios donde se reporten las reacciones adversas por el uso de omalizumab, teniéndose entonces una brecha amplia acerca de los posibles efectos no deseados; de ahí el énfasis de analizar más a fondo dichas reacciones en nuestro medio.

Dentro de las publicaciones mexicanas se encuentran varias diferencias entre los resultados de presentación y frecuencia de reacciones adversas medicamentosas reportadas, siendo el único coincidente el nulo reporte de efectos de anafilaxia y, que los efectos adversos encontrados han sido de tipo leve a moderado (Herrera, et al., 2015) (Herrera, et al., 2018) (López, et al., 2015).

Dentro de ellos, un estudio prospectivo observacional de 35 pacientes tratados con omalizumab bajo la indicación de asma alérgica o no alérgica moderada a grave persistente que duró un año, de estos, la incidencia de RAM más frecuente fue la cefalea, seguido de malestar general y en gran minoría, infección de vía aérea superior no complicada. (Herrera, et al., 2015)

Otro estudio, por su parte reportó otra incidencia diferente de frecuencia de RAM, concluyendo en, de mayor a menor frecuencia, fueron reacción en sitio de punción en el 75% de los casos, edema de extremidades superiores (15%), faringitis (15%) y síndrome pseudogripal en 5%, siendo no reportado ningún caso de anafilaxia (Herrera, et al., 2018).

Por último, otro estudio mexicano donde el principal objetivo fue determinar la eficiencia a corto y largo plazo del omalizumab en la población mexicana, así como caracterizar su seguridad, no reportó ningún efecto adverso en su población estudiada. Además, comparó su estudio con otro estudio mexicano, el cual tuvo una duración de investigación de 3 años, siendo los resultados de tan solo cuatro efectos adversos reportados, todos de severidad leve: artralgias, cefalea y síncope vasovagal (López, et al., 2015).

## Planteamiento del Problema

De acuerdo con los antecedentes previamente mencionados, se sabe que las reacciones adversas medicamentosas son un problema latente de salud pública, mostrando una tendencia creciente proporcional al incremento de prescripción medicamentosa en la vida médica diaria, así como en conjunto al desarrollo de nuevos medicamentos (Carr y Pirmohamed, 2018).

El problema de las reacciones adversas medicamentosas suscita del daño potencial, de diferente severidad, que pueden ocasionar a los pacientes y la importancia de su farmacoepidemiología recae en que, sí se identifican de forma temprana o sí se conoce su frecuencia, incidencia y prevalencia, se pueden entonces prevenir.

Las reacciones adversas presentan una alta tasa de mortalidad, si bien las reacciones adversas de omalizumab son reacciones en el sitio de inyección, infecciones virales, sinusitis, cefalea y faringitis, sabiéndose que la más letal es el choque anafiláctico con una mortalidad de 1 por cada 1000 pacientes, el riesgo de causar un evento centinela o la muerte del paciente aumenta considerablemente cuando el médico de primer contacto desconoce esta información (Cabrera y Rodríguez, et al., 2006).

Sin embargo, la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos suele variar demasiado debido a las diferentes metodologías que se ocupan tanto para detectar y evaluar las RAM como para determinarlas, de igual manera, las diferentes poblaciones y los estilos de prescripción de medicamentos suelen provocar variaciones enormes (Holloway, et al., 2004).

Más aún, como lo menciona Florencia, et al. (2018), desde el desarrollo de fármacos biológicos y su crecimiento incidente, se ha aumentado el enfoque de la farmacovigilancia, siendo para todos, un gran desafío.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal relativamente nuevo, desarrollado específicamente para el asma grave persistente cuando los demás tratamientos convencionales ya no han sido efectivos, sin embargo, se han observado diferentes estudios para implementar su uso en enfermedades donde interviene el mecanismo de acción de la

IgE como lo son la urticaria crónica, alergias alimentarias, desensibilización de medicamentos, entre otras (Cabrera y Rodríguez, 2006).

A su vez, el asma grave tiene una prevalencia del 5 al 20% de la población asmática total (Al-Ahmad, et al., 2018). Dichos pacientes se ven deteriorados respecto a su calidad de vida, así como aumento de gastos en salud por exacerbaciones, incremento de mortalidad y predisposición a efectos secundarios por el uso crónico de corticoesteroides, los cuales forman parte del tratamiento convencional en el asma persistente (Cabrera y Rodríguez, 2006).

Cabe mencionar que, pese a existir información tanto del distribuidor oficial del omalizumab, como ensayos clínicos internacionales o de las plataformas farmacológicas, respecto a las RAM del omalizumab, existen diferencias, en diferentes grados, respecto a la frecuencia de RAM debido a las características genéticas de cada población así como patologías prevalentes de la región, diferencias nutricionales, mestizaje entre otras variables que determinan las diferencias de tipo y severidad de RAM reportadas conforme a localidad.

Es entonces que, conociendo esto, se necesita saber la incidencia y prevalencia real de las RAM en la población mexicana, debido al vacío del conocimiento existente en dicha población, recordando que los efectos medicamentosos son dependientes tanto de dosis como racionalidad; en la actualidad no se cuenta con artículos que informen la incidencia de RAM de Omalizumab, a excepción del ya mencionado por lo que es importante la incidencia y frecuencia de qué signos y síntomas produce para evitar algún evento adverso y eventos centinelas a posteriori.

Todo esto, con el fin último de estimar un estado situacional de la problemática y susceptibilidad existente a las reacciones adversas y factores de riesgo para, con ello, tomar las medidas preventivas necesarias.

**Preguntas de Investigación**

1. ¿Cuáles son las reacciones adversas que se presentan por la administración de omalizumab y de qué tipo son?
2. ¿Cuál es su incidencia de aparición en la población mexicana?
3. ¿Cuál es la severidad de las reacciones adversas presentadas tras la administración de omalizumab en población mexicana?



## **Justificación**

### **Conveniencia**

Es importante la creación del presente estudio debido a que el asma es una enfermedad con alta prevalencia muchas veces subdiagnosticada, teniendo estadística de que a nivel mundial existen al menos 300 millones de personas que la padecen, mientras que, en México, la prevalencia es del 5% al 10% de la población total; 12.4 millones de personas aproximadamente (Larenas, et al., 2017).

Acorde a ello, la Guía Mexicana del Asma (Larenas, et al., 2017) recomienda, como parte de tratamiento escalonado alternativo, específicamente en el paso 5, para control del asma grave, debido a que ha demostrado su efectividad, alta tolerabilidad y buen perfil de seguridad (Al- Ahmad, et al., 2018). Tan es así que actualmente se encuentra como parte de los medicamentos del Cuadro Básico de Medicamentos tanto en el IMSS como en la SSA (Larenas, et al., 2017).

### **Relevancia social**

Las reacciones adversas son efectos a los cuales cualquier ente está en riesgo, por lo tanto, es necesario conocer cuáles son los efectos más comunes del omalizumab en nuestra población mexicana para su identificación precoz y atención oportuna, por seguridad del paciente.

A su vez que, es primordial generar más conocimiento sobre el perfil de seguridad de este fármaco en la población mexicana, para que sea usado de manera más racional y se asegure su disponibilidad para la población que lo necesite, al mismo tiempo que se previene el riesgo de reacciones adversas en pacientes que se identifique que pudieran tener más susceptibilidad a ellas.

### **Utilidad e Impacto**

Por último, la metodología ocupada en el estudio pretende impulsar programas de farmacovigilancia activa para el omalizumab, de modo que se genere en menor tiempo más evidencia sobre su seguridad en el contexto de su uso en México y así poder determinar, con mayores cohortes y ensayos clínicos, comparaciones respecto a incidencia, prevalencia,

severidad y frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas y, por ende, poder realizarse aproximaciones estadísticas de probabilidad de presentación y así, el profesional de salud poder estar preparados para intervención médica oportuna, protocolos de seguridad específicos o, en su caso, prevenir dichas RAM y sobreguardar el bienestar del paciente.

### **Hipótesis**

El omalizumab presenta un buen perfil de seguridad debido a presentar reacciones adversas severas en menos del 12% de la población mexicana.

## Objetivos

### Objetivo General

- Evaluar el perfil de seguridad del omalizumab en la población mexicana, conforme a la incidencia, tipos y severidad de reacciones adversas presentadas durante su uso.

### Objetivos Específicos

- Caracterizar las reacciones adversas del omalizumab en pacientes de una cohorte específica, con diagnósticos de asma grave persistente y sus variantes con poliposis, rinitis alérgica y fenotipo asma- enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Analizar la causalidad de las reacciones adversas presentadas en una cohorte de población con asma grave y determinar su relación con el omalizumab con base en el Algoritmo de Naranjo.
- Detectar la severidad de las reacciones adversas medicamentosas presentadas bajo la prescripción del omalizumab.
- Comparar los resultados de las reacciones adversas medicamentosas presentadas bajo el uso de omalizumab en una cohorte de población mexicana contra la información reportada en la literatura.

## **Metodología de la Investigación**

### **Diseño del estudio**

El presente estudio es de tipo observacional descriptivo de carácter retrospectivo, en el cual se analiza una cohorte poblacional de 30 expedientes de pacientes de nacionalidad mexicana, mayores de 12 años, tratados en la Clínica del Asma del Hospital Universitario en el Estado de Puebla durante el periodo de tiempo de enero del 2016 a julio del 2018, bajo el consentimiento informado, consideraciones bioéticas (*Anexo 4*) y adecuaciones de dicha clínica.

Todos con diagnóstico médico de asma grave y en tratamiento con omalizumab de acuerdo con sus consideraciones específicas de dosis acorde a peso y niveles séricos de IgE iniciales y, periodicidad y duración de tratamiento acorde a consideración médica del especialista en neumología.

## **Variables del estudio**

### ***Variable Dependiente***

La variable dependiente del presente estudio es la presencia de reacciones adversas al medicamento biológico omalizumab.

Dichas reacciones adversas medicamentosas se definen como todo signo o síntoma presentado por el paciente bajo tratamiento con omalizumab y que no pueda ser explicado por otro motivo más que la administración del mismo, ya sea de forma inmediata o durante el tratamiento.

A su vez, dichos signos o síntomas, homogenizados bajo la terminología de la OMS: WHO- *Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART) (*Anexo 3*), clasificados de acuerdo a la severidad y tipo conforme a la NOM-220 (Secretaría de Salud, 2017) y evaluados conforme a causalidad para determinar su relación directa síntoma- medicamento con el Algoritmo de Naranjo (*Anexo 1*).

### ***Variables Independientes***

Por otra parte, las variables independientes son:

- **Edad:** Cantidad de años cumplidos, por el paciente, a la fecha.
- **Género:** Ya sea femenino o masculino según su fenotipo.
- **Dosis del medicamento administrado:** Dentro de las dosis aprobadas para el tratamiento del Asma Grave; siendo de 75mg a 600mg, bajo el cálculo por peso y niveles séricos de IgE previos al inicio de su tratamiento con omalizumab
- **Periodicidad de administración del fármaco:** De un rango de dosis administrada cada 15 días (2 semanas) o cada 30 días (4 semanas), dependiendo de las indicaciones terapéuticas de cada paciente.
- **Duración total del tratamiento hasta la fecha de estudio:** Contándose en días, el tiempo total desde el primer día del tratamiento hasta el día donde se realiza la

investigación en el cual los pacientes se encuentran bajo tratamiento con omalizumab.

- **Tiempo en el que se presentó la RAM posterior a la administración del fármaco:** Duración de tiempo desde la administración del fármaco de forma subcutánea sin límite de tiempo posterior, en el que el paciente presenta algún signo o síntoma que no se pueda explicar de otra etiología más que la administración del mismo medicamento, es decir, una reacción adversa medicamentosa.

## **Población**

Para el reclutamiento de los expedientes de los pacientes para fines de la presente investigación, se consideró lo siguiente:

### ***Criterios de Inclusión***

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de asma grave de fenotipo eosinofílico y fenotipo asma- enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Expedientes de pacientes en tratamiento de asma grave en la Clínica del Asma del Hospital Universitario de Puebla, que aceptaran tratamiento con omalizumab.
- Expedientes de pacientes bajo prescripción médica del fármaco biológico omalizumab.
- Expedientes de pacientes sin distinción de género, mayores de 12 años de edad.

### ***Criterios de Exclusión***

- Expedientes de pacientes con mal apego al tratamiento farmacológico, ya sea con respecto a dosis o periodicidad.
- Expedientes de pacientes con mal apego a las citas médicas para revisión periódica.

### ***Criterios de Eliminación***

- Expedientes en mal estado físico.
- Expedientes incompletos respecto a datos personales médicos de los pacientes o de sus padecimientos.
- Expedientes con faltantes de notas médicas respecto a las citas médicas o administración del medicamento.
- Expedientes que no especifican la presencia o no de reacciones adversas medicamentosas durante la administración del omalizumab o en cualquier otro momento referido.



## **Tamaño de la muestra**

La cohorte de expedientes de los pacientes analizados en la investigación fue tomada, conforme a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, con base a todos los pacientes con asma grave tratados farmacológicamente con omalizumab en la Clínica del Asma del Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de enero del 2016 a julio 2018.

Cabe destacar que, en la actualidad se desconoce a ciencia cierta la estadística real definitiva de pacientes en Puebla bajo tratamiento con omalizumab por lo que la población encontrada en el Hospital Universitario de Puebla se tomó como el 100%.

Siendo la cantidad de personas actuales en tratamiento desde el 2016 (cuando se implementó el tratamiento de omalizumab y se comenzó a registrar de forma activa su eficiencia y seguridad, en la Clínica del Asma del Hospital Universitario de Puebla) a la fecha de recolección de datos en el 2018.

## ***Recolección de expedientes***

Para la recolección de datos se analizaron los expedientes clínicos de pacientes controlados y tratados en la Clínica del Asma del Hospital Universitario, siendo proporcionados bajo las especificaciones de confidencialidad expresadas en el apartado de Consideraciones bioéticas (*Anexo 4*). Dichos expedientes fueron recolectados conforme a fechas siendo pacientes en tratamiento con omalizumab en el periodo de tiempo de enero 2016 a enero del 2018.

A su vez, para facilitar la recolección de datos de interés de los expedientes de dichos pacientes, se creó un instrumento para obtención de datos mismos que se describe a continuación.

Posterior a la captura de datos de interés, se fue captando la información registrada, en una base de datos del programa Excel® dividiendo la información a partir de las variables a relacionar y creando diferentes tablas conforme a los datos de cada paciente, datos de prescripción de omalizumab en cada paciente y datos de las reacciones adversas reportadas.

## **Instrumentos**

En términos generales, para el presente estudio se ocuparon cuatro instrumentos distintos, dos recabados de la literatura y dos creados por el autor conforme a la necesidad e intereses.

En primer paso, para agilizar la recolección de datos de interés, se diseñó un formato desarrollado por los autores, donde se incluían todas las variables independientes a determinar, mismo que se fue llenando al momento de analizar los expedientes (*Anexo 2*).

A continuación, posterior al análisis de la información recolectada y adjuntada en bases de datos de Excel®, con el fin de establecer la asociación entre la variable dependiente y sus variables independientes, se ocupó el programa estadístico informático de *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®)* 2013.

Además, para determinar la causalidad de las reacciones adversas se implementó la herramienta de causalidad del Algoritmo de Naranjo (*Anexo 1*).

Por último, con el objetivo de facilitar la terminología y clasificación de las reacciones adversas encontradas respecto a severidad, acorde a la NOM-220 de Farmacovigilancia y a la terminología de WHO-ART, se creó un instrumento donde se definen por severidad las especificaciones de cada reacción adversa medicamentosa mayormente encontrada al final del estudio.

## **Procedimientos**

### ***Detección de Reacciones Adversas al Medicamento***

Se realizaron visitas periódicas a la Clínica del Asma del Hospital Universitario para la revisión pertinente de expedientes, recolección de información de interés y así detectar las RAM reportadas. Primero se recolectaron los datos de cada paciente conforme a la tabla realizada por los autores para agilizar la recolección de información. (*Anexo 1*), posterior se destacaron aquellos pacientes en los que se encontró alguna RAM y se procedió al llenado del Algoritmo de Naranjo (*Anexo 2*) con el objetivo de establecer la causalidad de dichas RAM por el medicamento administrado.

En este estudio se ocupó para la medición objetiva de la causalidad provocada por el medicamento el Algoritmo de Naranjo, el cual es un algoritmo basado en preguntas para determinar la relación de las reacciones adversas a un medicamento específico (*Anexo 2*). Conforme a ello se fueron contestando las preguntas de dicho algoritmo y se fueron obteniendo los resultados.

De la misma forma, para establecer la severidad de las reacciones adversas se utilizó la terminología de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de severidad de las reacciones adversas conforme a la Secretaría de Salud de México (*Anexo 3*), estableciendo conforme a los síntomas presentados, la severidad de la reacción desde leve hasta severa.

### ***Análisis estadístico e interpretación de datos***

Toda la información colectada fue registrada en una base de datos mediante el diseño de una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2014 donde se diseñaron diferentes viñetas con la información completa de los pacientes, reacciones adversas presentadas, información respecto a la correlación del Algoritmo de Naranjo, correlación de severidad de reacciones y gráficos de relación de incidencias.

Aunado a ello, se utilizó la estadística descriptiva para caracterizar a la población estudiada en dicho periodo de tiempo para poder correlacionar la asociación de variables estudiadas.

Para ello, se ocupó como herramienta el programa estadístico informático de *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) 2013 para correlacionar la variable dependiente con cada una de las variables independientes, así como extraer la chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para determinar el valor de p y, con ello, poder concluir la probabilidad de asociación entre las variables de forma verdadera o si dicha asociación se determina por cuestiones al azar.

Siendo entonces que, a valores menores de p ( $p < 0.05$ ) se determina que la causalidad es cierta entre ambas variables y, por ende, valores mayores de p ( $p > 0.05$ ) determinan que la asociación de causalidad entre ambas variables no es directa, es decir, podría deberse a variables aleatorias no identificadas o examinadas como variables en el estudio.

Con esto, se proporciona fiabilidad y significancia al estudio, fijando la probabilidad de que, en un momento determinado donde se vuelva a repetir la asociación de ambas variables comparadas, se pueda presentar una reacción adversa medicamentosa.

## **Resultados**

El tiempo de recuperación de datos y análisis de la información se realizó en octubre de 2018 a diciembre de 2018.

De manera general y acorde a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se recabaron un total de 30 expedientes de pacientes, todos adultos mayores de 12 años, de género femenino y masculino, con diagnóstico de asma grave en tratamiento con omalizumab, siendo todos pacientes con adecuada ministración del medicamento y buen control de citas médicas.

### **Características de la población**

#### ***Distribución Poblacional por Diagnóstico Médico y Fenotipos***

Respecto a los diagnósticos médicos de los pacientes examinados, todos los pacientes (n=30) tenían diagnóstico previo de asma grave de tipo persistente con historial de fallas terapéuticas a los tratamientos convencionales pese a apego, sin embargo, de este total de pacientes, se le agrega que 1 tenía poliposis nasal, 1 rinitis alérgica y 1 el fenotipo asma- EPOC (ACOS).

#### ***Distribución Poblacional por Comorbilidades***

A la vez, además del diagnóstico de asma grave, algunos de los pacientes contaban con otras comorbilidades, siendo de la siguiente manera:

**Tabla 11.**

*Desglose de comorbilidades de cada paciente analizado*

<b>Comorbilidades</b>	<b>Cantidad de pacientes</b>
Ninguna	19
Hipertensión arterial sistémica	5
Diabetes tipo II	1
Diabetes tipo II + Hipertensión arterial sistémica	1
Diabetes tipo II + Hipertensión arterial sistémica + Dislipidemia	1
Migraña	1
Diabetes tipo II + Hipertensión arterial sistémica + Enfermedad renal crónica	1
Hipertensión arterial sistémica + Hiperplasia prostática benigna	1

*Nota* Tabla donde se describen las diferentes comorbilidades, además del asma grave, de cada paciente estudiado.

### ***Distribución Poblacional por Género***

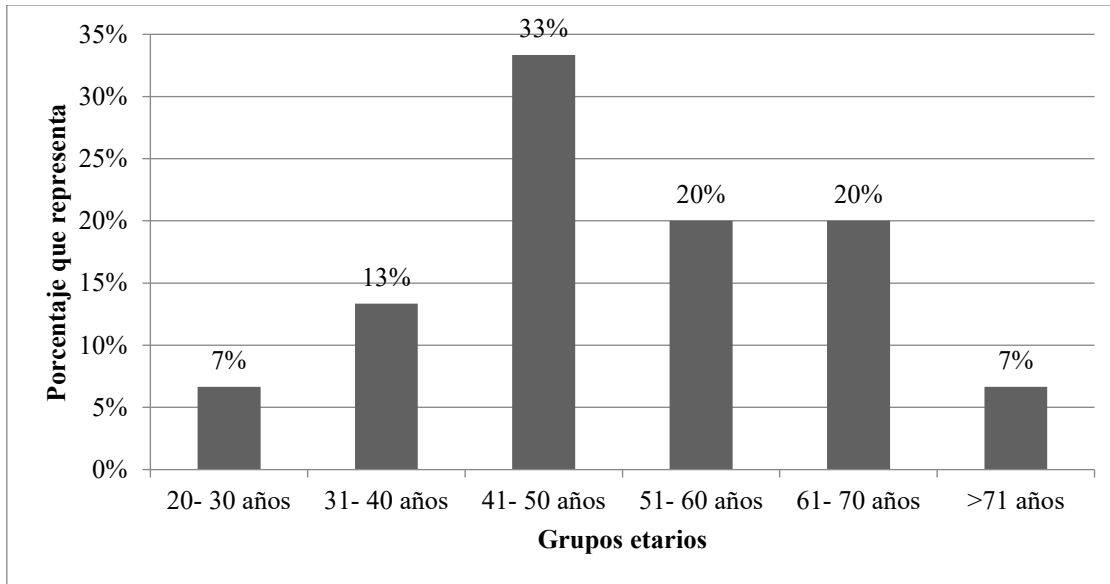
Respecto al género de los pacientes analizados, se encontraron 24 femeninos (80%) y 6 pacientes masculinos (20%).

### ***Distribución Poblacional por Edad***

La edad de los pacientes osciló en rangos de los 20 a los 77 años, con un promedio de edad de 52.4 años y una mediana de 49.5 años (*Gráfica 2*). Para el análisis de los resultados y correlación con las reacciones adversas se clasificó en grupos de 10 en 10; es decir, en 6 grupos: de 20 a 30 años, de 31 a 40 años, de 41 a 50 años, de 51 a 60 años, de 61 a 70 años y mayores de 70 años.

## Gráfica 2.

### *Distribución poblacional por edad con porcentajes*



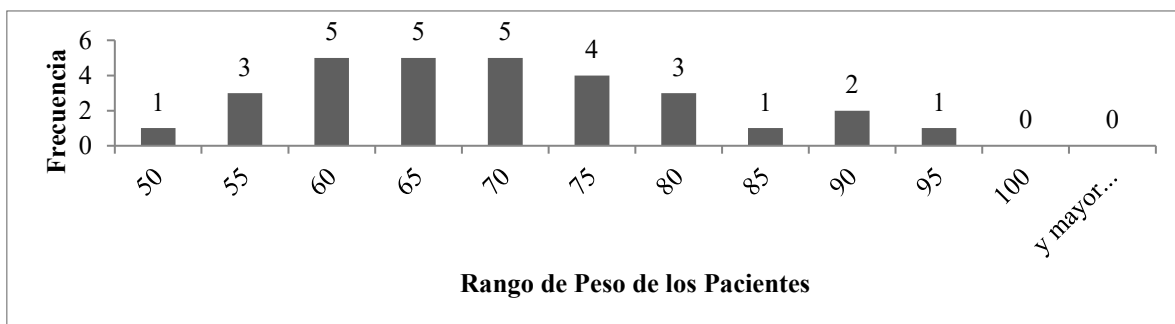
*Nota* Gráfica de barras donde se desglosan los grupos etarios y el porcentaje que su edad representa dentro del total poblacional (30=100%).

### *Distribución Poblacional por Peso*

Respecto al peso de los pacientes analizados, encontramos que el paciente con menor peso fue de 50kg y el límite máximo fue de 95kg con una distribución representada a continuación:

## Gráfica 3.

### *Distribución de Peso de los Pacientes Analizados*



*Nota* Histograma donde se describe la distribución poblacional conforme a su peso en kilogramos.

### ***Distribución Poblacional por Niveles Séricos de IgE al Inicio del Tratamiento***

Como parte del protocolo de prescripción de omalizumab, se solicitaron, previo a iniciar su tratamiento, niveles séricos de IgE, a todos los pacientes del presente estudio con el fin de conocer y poder adecuar la posología conforme a ello y su peso.

Dichos niveles oscilaron en diferentes cifras a partir de 55UI/ml hasta 550UI/ml, sus variaciones de acuerdo con cada paciente se expresan en la siguiente tabla

**Tabla 12.**

*Desglose de niveles de IgE al inicio del tratamiento de cada paciente analizado*

<b>No. De Paciente</b>	<b>Nivel de IgE al inicio del tratamiento</b>	<b>No. De Paciente</b>	<b>Nivel de IgE al inicio del tratamiento</b>
1	150 UI/ml	16	280 UI/ml
2	425 UI/ml	17	120 UI/ml
3	110 UI/ml	18	55 UI/ml
4	550 UI/ml	19	85 UI/ml
5	189 UI/ml	20	115 UI/ml
6	425 UI/ml	21	180 UI/ml
7	465 UI/ml	22	190 UI/ml
8	123 UI/ml	23	200 UI/ml
9	142 UI/ml	24	110 UI/ml
10	400 UI/ml	25	275 UI/ml
11	150 UI/ml	26	480 UI/ml
12	450 UI/ml	27	482 UI/ml
13	420 UI/ml	28	132 UI/ml
14	192 UI/ml	29	225 UI/ml
15	220 UI/ml	30	180 UI/ml

*Nota* Tabla donde se observan los niveles de IgE en cada uno de los pacientes analizados. Siendo cada número en la columna izquierda el número del expediente del paciente analizado; 30 pacientes en total.



## Características del tratamiento administrado

### *Rango de Dosis Administradas*

Es importante mencionar que, en todos los pacientes analizados, se administraron jeringas precargadas de 150mg/ml. De acuerdo con los protocolos del tratamiento del asma grave, la dosis de administración de omalizumab se encontró en un rango de dosis de 150mg a 600mg en una sola administración (*Tabla 13*)

**Tabla 13.**

*Dosis administrada a cada paciente*

<b>Dosis administrada</b>			
		Cantidad de personas	Porcentaje al que representa
	150 mg	2	6.70%
	300 mg	20	66.70%
	600 mg	8	26.70%
Total		30	100%

*Nota* Tabla donde se describe la relación de cantidad de pacientes con cada dosis administrada por acto

### **Rango de Jeringas Precargadas Administradas**

Así como la cantidad de jeringas precargadas administradas en un mismo acto fue entre 1 a 2, siendo en diferentes pacientes y con diferente periodicidad; entre cada 2 a 4 semanas.

**Tabla 14.**

*Dosis administrada a los pacientes analizados en forma de jeringas precargadas*

<b>Cantidad de jeringas administradas de 150mg/ml</b>			
		Cantidad de personas	Porcentaje
	1 jeringa	4	13.3%
	2 jeringas	26	86.7%
Total		30	100%

*Nota* Tabla donde se muestra la cantidad de personas y dosis representada en la cantidad de jeringas de 150 mg/ml, que se ocupó en una sola ministración.

### ***Rango de Periodicidad de Administración del Medicamento***

El rango de periodicidad de administración entre cada inyección subcutánea del medicamento omalizumab, conforme a lo prescrito y la posología indicada en cada paciente, rondó entre cada 2 semanas (15 días) y cada 4 semanas (30 días).

**Tabla 15.**

*Periodicidad de Administración*

<b>Periodicidad de administración</b>			
		Cantidad de pacientes	Porcentaje
	15 días	10	33.3
	30 días	20	66.7
Total		30	100

*Nota* Tabla donde se muestra a cuántos pacientes, con su porcentaje representativo, fueron administrados con omalizumab cada 15 días (2 semanas) o cada 30 días (4 semanas).

### ***Rango de Duración del Tratamiento hasta la Fecha del Estudio***

Respecto al tratamiento de cada paciente, el rango de duración de tratamiento hasta la fecha estudiada oscilaba entre 1 mes y 2 años con 4 meses, así como todos acudieron en forma regular a sus consultas en los servicios de alergia y neumología del hospital.

Como se puede observar a continuación, el 83% de los pacientes analizados tuvieron un tratamiento mayor a 16 semanas, mientras que el 17% fue menor a 16 semanas, todos de manera continua, sin interrupciones ni suspensión del tratamiento. El cese de tratamiento de cada paciente fue acorde a su mejoría y criterios específicos del médico especialista tratante.

**Tabla 16.**

#### *Duración del Tratamiento de cada Paciente*

	Número de pacientes	Meses en tratamiento	Porcentaje al que representa
	2	1 mes	6.70%
	2	2 meses	6.70%
	1	3 meses	3.30%
	5	4 meses	16.70%
	1	5 meses	3.30%
	1	6 meses	3.30%
	1	7 meses	3.30%
	4	8 meses	13.30%
	1	15 meses	3.30%
	3	17 meses	10.00%
	3	18 meses	10.00%
	1	25 meses	3.30%
	2	28 meses	6.70%
	3	30 meses	10.00%
Total de pacientes	30		100.00%

*Nota* Tabla donde se presenta de forma descriptiva la duración de tratamiento en meses y la cantidad de pacientes que tuvo dicha duración de tratamiento, así como el porcentaje que representa a partir del total (n=30; x=100%)

## Reacciones Adversas Presentadas en el Estudio

Posterior a la recolección y análisis de datos de cada expediente, se encontró que, de la muestra total de 30 pacientes, el 33.33%, es decir 10 pacientes, presentaron una reacción adversa al medicamento.

Dichos pacientes correspondieron, en género, a 9 mujeres (90%) y un hombre (10%). Al mismo tiempo, las edades de dichos pacientes, diagnósticos médicos, comorbilidades, tiempo de duración de tratamiento, dosis administrada y periodicidad, peso del paciente y niveles séricos de IgE al inicio del tratamiento, se encuentran descritos en la siguiente tabla (*Tabla 17*).

**Tabla 17.**

*Características de los pacientes que presentaron RAM y de su tratamiento con omalizumab*

Edad en años	Género	Diagnóstico	Comorbilidades	Tratamientos farmacológicos concomitantes	Duración del tratamiento en meses	Cantidad de jeringas	Dosis total administrada en un evento	Periodicidad	Momento cuando se presentó la RAM en días	RAM reportada	Peso del paciente en kg	Niveles séricos de IgE
25 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	30 meses	2 jeringas cada 30 días	300mg	Cada 4 semanas	180 días	Síndrome Pseudogripal	56kg	150UI/ml
32 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	4 meses	2 jeringas cada 15 días	300mg	Cada 2 semanas	Al momento de la aplicación	Reacción en sitio de punción con dolor leve	74kg	480UI/ml
45 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	3 meses	2 jeringas cada 30 días	300mg	Cada 4 semanas	4 horas	Malestar general con cefalea y náuseas	52kg	275UI/ml
48 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	28 meses	2 jeringas cada 15 días	300mg	Cada 2 semanas	10 días	Rinofaringitis	62kg	450UI/ml
49 años	Femenino	Asma Grave y Rinitis	Ninguno	Ninguno	2 meses	2 jeringas cada 15 días	300mg	Cada 2 semanas	90 días	Malestar general con cefalea y náuseas	76kg	482UI/ml
50 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	18 meses	2 jeringas cada 30 días	300mg	Cada 4 semanas	Al momento de la aplicación	Reacción en sitio de punción con dolor leve	54kg	225UI/ml
51 años	Femenino	Asma Grave	Ninguno	Ninguno	1 mes	2 jeringas cada 15 días	300mg	Cada 2 semanas	10 días	Síndrome Pseudogripal	55kg	550UI/ml
59 años	Femenino	Asma Grave	Hipertensión arterial sistémica	Losartan 50mg tabletas, 1 tableta cada 12 horas	8 meses	2 jeringas cada 30 días	300mg	Cada 4 semanas	60 días	Síndrome Pseudogripal	74.5kg	192UI/ml
59 años	Femenino	Asma Grave	Hipertensión arterial sistémica	Telmisartan/Amlodipino 80mg/5m, 1 tableta cada 24 horas	4 meses	1 jeringa cada 15 días	150mg	Cada 2 semanas	30 días	Síndrome Pseudogripal	63kg	180UI/ml
68 años	Masculino	Asma Grave con Poliposis Nasal	Hipertensión arterial sistémica	Telmisartan/Amlodipino 80mg/5m, 1 tableta cada 24 horas	5 meses	2 jeringas cada 15 días	300mg	Cada 2 semanas	120 días	Reacción en sitio de punción con edema de extremidades	68.5kg	465UI/ml

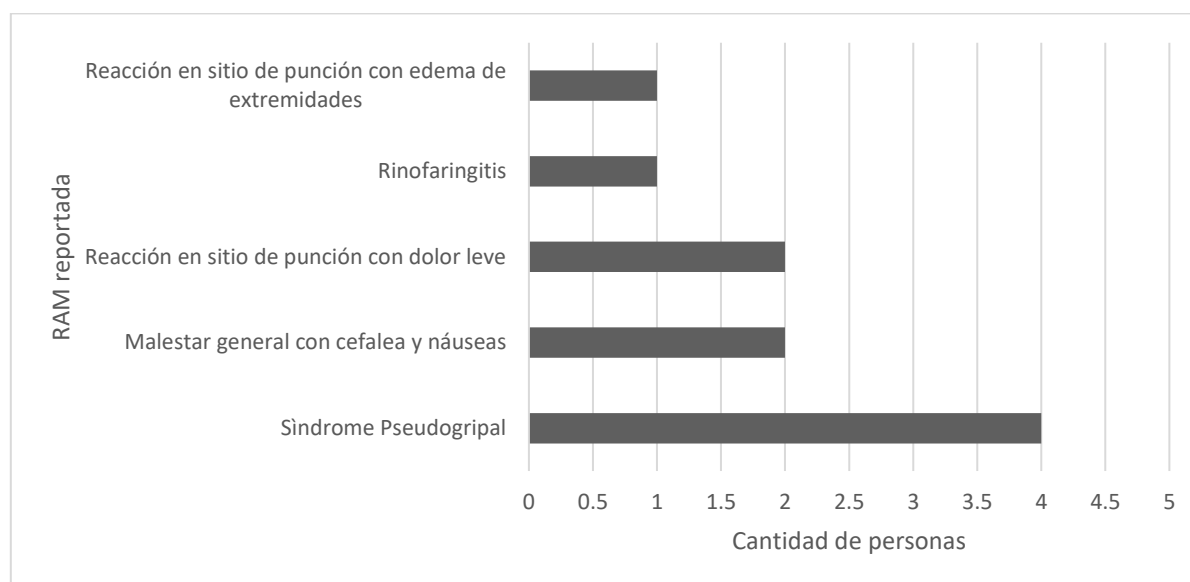
*Nota* Tabla donde se describen las características de la población con asma grave bajo tratamiento con omalizumab, que presentaron reacciones adversas medicamentosas, así como las especificaciones de sus tratamientos; dosis administrada, cantidad de jeringas precargadas de 150mg/ml administradas y periodicidad de tratamiento.

### ***Caracterización de las RAM Presentadas***

La reacción adversa más común presentada y reportada fue el síndrome pseudogripal (n=4), posterior a ello se encontraron reacciones adversas como malestar general con cefalea y náuseas (n=2), reacción en sitio de punción de tipo dolor considerado como leve (n=2), rinofaringitis (n=1) y reacción en sitio de punción con edema de extremidades superiores (n=1), encontrándose por ende que el resto de los pacientes (n=20), no presentó ninguna RAM.

### **Gráfica 4.**

#### *Incidencia de las RAM reportadas*



*Nota* Gráfica de columnas donde se describe la incidencia de presentación de las RAM reportadas en nuestro estudio.

### ***Tiempo Posterior a su Administración en el cual se Presentó la RAM***

De dichas reacciones adversas reportadas, solo dos (las correspondientes a las reacciones de sitio de punción) fueron referidas al instante, el resto, fueron presentadas en un tiempo de 4 horas hasta 180 días (*Vea Tabla 17*).

Cabe mencionar que, la mayoría se presentó al instante y entre los primeros 10 días posteriores a la aplicación (13.4%) y a los 120 días (6.7%).

### ***Tipos de RAM Presentadas***

De las 10 RAM presentadas en nuestro estudio, todas fueron clasificadas como de tipo A, es decir, causadas por el medicamento, esto con base a la causalidad interpretada con el Algoritmo de Naranjo (*Gráfica 5*).

### ***Severidad de las RAM Presentadas***

Se destaca que, de los efectos adversos presentados, según la clasificación de reacciones adversas de la OMS y nuestra herramienta empleadas, fueron, en su mayoría de tipo grado 1, es decir, síntomas leves, correspondientes en el presente estudio al 90% de los pacientes, mismos que presentaron síndrome pseudogripal, reacción en sitio de punción con dolor y tumefacción leve de extremidades superiores, malestar general con cefalea y náuseas.

Por otra parte, la reacción más severa presentada fue de tipo grado 2, es decir, moderada, presentada por tan solo un paciente (10%), con síntomas moderados correspondientes a reacción en sitio de punción con edema de extremidades superiores con dolor y edema en zona de punción.

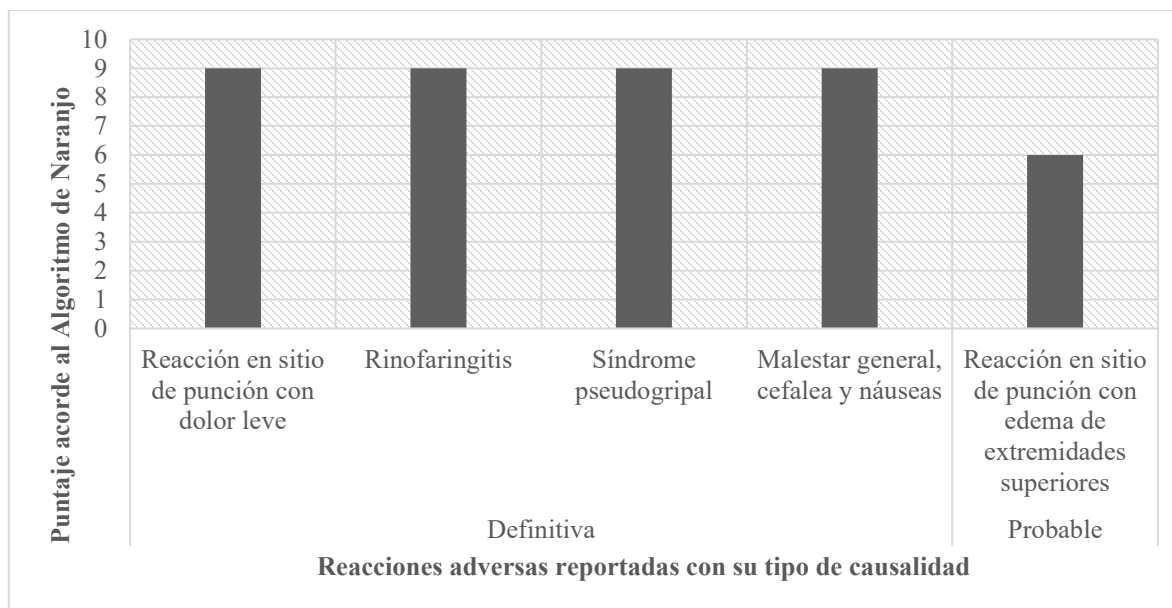
### ***Causalidad de las RAM presentadas***

Correlacionando dichos datos con el Algoritmo de Naranjo, de los 10 pacientes que presentaron una reacción adversa al omalizumab, se reporta que 9 de estas reacciones fueron definitivamente causadas por el medicamento al presentarse con un puntaje de 9 puntos y 1 fue determinada como probable presentando un puntaje de 6.

Las reacciones definitivas fueron las correspondientes a dolor en brazos con tumefacción, rinofaringitis, síndrome pseudogripal y, malestar general, cefalea con náuseas o fiebre, mientras que el efecto adverso probable fue correspondiente al edema de extremidades superiores.

## Gráfica 5.

*Causalidad de las RAM reportadas acorde al Algoritmo de Naranjo*



*Nota* Gráfica de columnas que representa las reacciones adversas presentadas y su puntaje de causalidad según el algoritmo de naranjo siendo un puntaje mayor a 9 como definitiva, de 5 a 8 como probable, 1 a 4 posible y menor a 0 dudosa.

## Asociaciones entre variable dependiente e independientes

Para determinar la asociación de presencia de RAM en relación con la edad, género, dosis, duración de tratamiento, periodicidad y tiempo en el que se presenta la RAM, se ocupó el programa estadístico SPSS 2013, con el fin de averiguar si una variable se asocia con otra encontrándose:

### *Asociación RAM- Género*

Para determinar la relación existente entre el género de cada paciente y la presentación de reacciones adversas al omalizumab, se realizó una prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) con el siguiente planteamiento:

Hipótesis:

**H0:** No existe asociación entre los dos grupos de género y la presencia de RAM.

**Ha:** Existe asociación entre los dos grupos de género y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** 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.

**Tabla 18.**

*Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Género*

Tabla cruzada RAM*genero				
		Género		Total
		Femenino	Masculino	
RAM	Si	9	1	10
	No	15	5	20
Total		24	6	30

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a género y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 19.**

*Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Género*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.938 <sup>a</sup>	1	<b>.333</b>
Razón de verosimilitud	1.029	1	.310
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra género.

Concluyendo, 0.333 es mayor a 0.05 por lo que se acepta la H0 demostrando que no existe asociación entre el género y la presencia de reacciones adversas al medicamento.



### ***Asociación RAM- Edad***

Para determinar la relación existente entre la edad de cada paciente y la presentación de reacciones adversas al omalizumab, se realizó una prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) con el siguiente planteamiento:

Hipótesis:

**H0:** No existe asociación entre los diferentes grupos de edad y la presencia de RAM.

**Ha:** Existe asociación entre los diferentes grupos de edad y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** 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.

#### **Tabla 20.**

*Tabla Cruzada de Asociación entre RAM vs Edad*

<b>Tabla cruzada EDAD*RAM</b>						
			<b>RAM</b>		<b>Total</b>	
			<b>si</b>	<b>no</b>		
	20 a 30 años	Recuento	1	1	2	
		% dentro de RAM	10.0%	5.0%	6.7%	
	31 a 40 años	Recuento	1	3	4	
		% dentro de RAM	10.0%	15.0%	13.3%	
	41 a 50 años	Recuento	4	6	10	
		% dentro de RAM	40.0%	30.0%	33.3%	
	51 a 60 años	Recuento	3	3	6	
		% dentro de RAM	30.0%	15.0%	20.0%	
	61 a 70 años	Recuento	1	5	6	
		% dentro de RAM	10.0%	25.0%	20.0%	
	71 a 80 años	Recuento	0	2	2	
		% dentro de RAM	0.0%	10.0%	6.7%	
	<b>Total</b>		Recuento	10	20	30
			% dentro de RAM	100.0%	100.0%	100.0%

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a edad y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 21.***Pruebas de Chi Cuadrado y Valor de P de RAM vs Edad*

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30.000 <sup>a</sup>	24	<b>.185</b>
Razón de verosimilitud	38.191	24	.033
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra edad.

En conclusión, 0.185 es mayor que 0.05, por lo tanto, se acepta la H<sub>0</sub> y se descarta la H<sub>a</sub>, confirmándose que no existe asociación entre edad y la existencia de reacciones adversas.

#### ***Asociación RAM- Dosis Administrada***

Para determinar la relación existente entre la dosis administrada a cada paciente y la presentación de reacciones adversas al omalizumab, se realizó una prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) con el siguiente planteamiento:

Hipótesis:

**H<sub>0</sub>:** No existe asociación entre la dosis administrada en una exposición y la presencia de RAM.

**H<sub>a</sub>:** Existe asociación entre la dosis administrada en una exposición y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** Para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05, se acepta la H<sub>0</sub> y se rechaza la H<sub>a</sub>. Así como de forma inversa, para todo valor de probabilidad menor o igual a 0.05 se acepta la H<sub>a</sub> y se rechaza la H<sub>0</sub>.

## En Total

**Tabla 22.**

*Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Dosis Administrada*

Tabla cruzada RAM*Dosis						
			Dosis			Total
			150 mg	300 mg	600 mg	
RAM	si	Recuento	0	5	5	10
	no	Recuento	2	15	3	20
Total		Recuento	2	20	8	30

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a la dosis administrada y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 23.**

*Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Dosis Administrada*

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.688 <sup>a</sup>	2	<b>.096</b>
Razón de verosimilitud	5.112	2	.078
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra dosis administrada.

Con esto, se concluye que 0.096 es mayor que 0.05 por lo tanto, se acepta la H<sub>0</sub> y se rechaza la H<sub>a</sub>, siendo entonces inexistente la relación entre los miligramos de dosis administrada en una sola dosis con la presencia de reacción adversa medicamentosa.

### De acuerdo con las Jeringas Precargadas Administradas

Al mismo tiempo, se demostró la asociación con dosis al reportar la correlación entre cantidad de jeringas precargadas de 150mg/ml administradas en una sola exposición y la presencia de reacción adversa, con el siguiente planteamiento:

**H0:** No existe asociación entre la cantidad de jeringas precargadas administradas en una exposición y la presencia de RAM.

**Ha:** Existe asociación entre la cantidad de jeringas precargadas administradas en una exposición y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** 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.

**Tabla 24.**

*Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Dosis Administrada por Jeringas*

Tabla cruzada RAM*Jeringas Precargadas administradas					
					Total
			1 jeringa	2 jeringas	
RAM	si	Recuento	1	9	10
		% dentro de Viales	25.0%	34.6%	33.3%
	no	Recuento	3	17	20
		% dentro de Viales	75.0%	65.4%	66.7%
Total		Recuento	4	26	30
		% dentro de Viales	100.0%	100.0%	100.0%

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a la dosis administrada conforme a jeringas precargadas de 150mg/ml cada una y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 25.**

*Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Dosis Administrada por Jeringas*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.144 <sup>a</sup>	1	<b>.704</b>
Razón de verosimilitud	.150	1	.698
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra dosis conforme a jeringas precargadas

Con esto, se concluye que 0.704 es mayor que 0.05 por lo tanto, se acepta la H0 y se rechaza la Ha, siendo entonces inexistente la relación entre la cantidad de jeringas precargada administrada en un solo acto, con con la presencia de reacción adversa medicamentosa.

### ***Asociación RAM- Periodicidad de Tratamiento***

Para determinar la relación existente entre la periodicidad del tratamiento en cada paciente y la presentación de reacciones adversas al omalizumab, se realizó una prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) con el siguiente planteamiento:

Hipótesis:

**H0:** No existe asociación entre la periodicidad del tratamiento y la presencia de RAM.

**Ha:** Existe asociación entre la periodicidad del tratamiento y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** 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.

### **Tabla 26.**

*Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Periodicidad de Tratamiento*

<b>Tabla cruzada RAM*Periodicidad</b>					
			Periodicidad		Total
			15 días	30 días	
RAM	si	Recuento	6	4	10
		% dentro de Periodicidad	60.0%	20.0%	33.3%
	no	Recuento	4	16	20
		% dentro de Periodicidad	40.0%	80.0%	66.7%
Total		Recuento	10	20	30
		% dentro de Periodicidad	100.0%	100.0%	100.0%

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a la periodicidad de tratamiento expresado en días y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 27.***Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Periodicidad de Tratamiento*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.800 <sup>a</sup>	1	<b>.028</b>
Razón de verosimilitud	4.715	1	.030
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra periodicidad.

Es así como, a partir de que 0.028 es menor que 0.05, se acepta la  $H_a$  y se rechaza la  $H_0$ , exponiendo que existe relación entre la periodicidad en la que se administra el medicamento y la presencia de reacciones adversas.

Con esto se establece que, a menor tiempo de intervalo entre una dosis y otra, la probabilidad de existencia de reacción adversa es mayor.

***Asociación RAM- Duración del Tratamiento***

Para determinar la relación existente entre la duración del tratamiento, meses, que el paciente lleva con omalizumab hasta la fecha de estudio y la presentación de reacciones adversas al omalizumab, se realizó una prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) con el siguiente planteamiento:

Hipótesis:

**$H_0$ :** No existe asociación entre la duración del tratamiento, en días, que el paciente lleva con omalizumab hasta la fecha de estudio y la presencia de RAM.

**$H_a$ :** Existe asociación entre la duración del tratamiento, en días, que el paciente lleva con omalizumab hasta la fecha de estudio y la presencia de RAM.

**Nivel de significancia:** Para todo valor de probabilidad mayor o igual a 0.05, se acepta la  $H_0$  y se rechaza la  $H_a$ . Así como de forma inversa, para todo valor de probabilidad menor o igual a 0.05 se acepta la  $H_a$  y se rechaza la  $H_0$ .

**Tabla 28.***Tabla Cruzada de Asociación RAM vs Duración del Tratamiento*

Tabla cruzada RAM*duración del tratamiento								
		Duración del tratamiento						
		1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses
RAM	si	1	1	1	2	1	0	0
	no	1	1	0	3	0	1	1
Total		2	2	1	5	1	1	1

*Nota* Tabla de contingencia donde se presenta la incidencia respecto a la duración del tratamiento expresado en meses y reacciones adversas presentadas en cada uno.

**Tabla 29.***Continuación Tabla 28*

Tabla cruzada RAM*duración del tratamiento								
		Duración del tratamiento						
		8 meses	1 año 3 meses	1 año 5 meses	1 año 6 meses	2 años 1 mes	2 años 4 meses	2 años 6 meses
RAM	si	1	0	0	1	0	1	1
	no	3	1	3	2	1	1	2
Total		4	1	3	3	1	2	3

*Nota* Tabla de contingencia continuación de tabla 26 donde se expresa la incidencia respecto a la duración del tratamiento expresado en meses y años, y reacciones adversas presentadas en cada caso

**Tabla 30.***Pruebas de Chi Cuadrado y Valor P de RAM vs Duración del Tratamiento*

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.475 <sup>a</sup>	13	<b>.811</b>
Razón de verosimilitud	11.006	13	.610
Asociación lineal por lineal	.671	1	.413
N de casos válidos	30		

*Nota* Tabla de contingencia de asociación reacción adversa presentada contra duración del tratamiento.

Desde que 0.811 es mayor que 0.05, entonces se acepta la  $H_0$  y se rechaza la  $H_a$ , siendo que el tiempo de duración de tratamiento y la presencia de reacciones adversas son variables independientes, es decir, no se encuentran relacionadas.



## Discusión

Como se encuentra estipulado, diferentes estudios tanto internacionales como mexicanos, previamente expresados en los antecedentes, localizan al omalizumab como un fármaco con alta tolerabilidad, buen perfil de seguridad y, ante todo, eficaz para el tratamiento del asma grave (Chen, et al., 2016) (Chiner, et al., 2016) (Al-Ahmed, et al., 2018) (Herrera, et al., 2018).

En nuestro estudio, donde analizamos a 30 pacientes con diagnóstico previo de asma severa de tipo persistente con tratamiento médico de omalizumab, detectamos varios datos interesantes respecto a las características de la población estudiada, respecto a la posología y administración del medicamento y, las reacciones adversas medicamentosas presentadas, todo comparado con la literatura tanto internacional, pero, sobre todo, enfocado a estudios en la población mexicana. Todo esto se expresa y discute a continuación:

### **Respecto a las Características de la Población**

Nuestra investigación fue el análisis de 30 pacientes adultos, con diagnóstico previo de asma grave de tipo persistente, en su mayoría sin otras comorbilidades, sin hipersensibilidad previa al omalizumab o a alguno de los ingredientes de los excipientes de la fórmula, no hubo pacientes pediátricos, ni embarazadas o en lactancia, a su vez que solo tuvimos el caso de una paciente con enfermedad renal, sin embargo, no se realizaron ajustes específicos a su dosis.

### ***Respecto al Peso de los Pacientes***

La literatura no define un peso máximo para el uso de omalizumab en los pacientes adultos, sin embargo, las gráficas de posología muestran como límite 150kg (Drugs.com, 2020a).

En nuestro estudio, el peso de los pacientes fue de un rango de 50kg a 90kg, siendo ninguno mayor a 150kg y con mayor tendencia a pesar entre 60 a 70kg.

En sí, este valor no fue considerado como variabilidad directamente en el estudio, sin embargo, es presentado debido a que se considera relevante para el cálculo de la posología individual de cada paciente.

Con ello, podemos observar y tener precauciones con aquellas personas que tengan un peso mayor al sugerido como último rango para determinación de dosis.

### ***Respecto a los Niveles Séricos de IgE***

La posología del omalizumab indica que, a pacientes con niveles séricos de IgE mayores de 600UI/ml no se recomienda prescribir omalizumab (Drugs.com, 2020a).

Respecto a los niveles séricos de IgE en nuestra población, ninguno de los pacientes presento niveles mayores de 600UI/ml, siendo la tendencia de la mayoría a tener niveles de IgE entre 55UI/ml hasta 550UI/ml.

No se obtuvieron más datos de ello ya que solamente se realizaron laboratorios respecto a ello a inicio de tratamiento como parte de protocolo para poder realizar el cálculo específico de la posología a administrar.

No obstante, no es una variante para menospreciar, siendo de relevancia tanto como el peso ya que fundamentan la dosis de ministración.

### ***Respecto a las Comorbilidades***

De acuerdo con sus comorbilidades, la mayoría de los pacientes analizados eran sanos; 63.3%, sin embargo, el resto presentaba otras afecciones, siendo la principal hipertensión arterial sistémica con el 16.6% de la población total.

Respecto a los pacientes usuarios de omalizumab que presentaron RAM, de igual manera, la mayoría padecía hipertensión arterial sistémica; 30%, mientras que el resto no presentaba algún otro diagnóstico agregado además del asma.

De estos pacientes con hipertensión arterial sistémica, el 100% (n=3) consumían antihipertensivos, siendo 2 con telmisartán 80mg/amlodipino 5mg y 1 con losartan 50mg, cabe destacar que, no se encontraron o reportaron interacciones medicamentosas en ellos.

Respecto a las enfermedades comórbidas que presentaban dichos pacientes con reporte de RAM, 3 pacientes refirieron padecer hipertensión arterial sistémica, de los cuales 2 se controlaban con Telmisartan/Amlodipino 80mg/5mg (Micardis Duo) y 1 con Losartan 50mg, mismos que coinciden con pacientes mayores de 50 años, los demás se refieren sanos excluyendo su padecimiento de asma.

Es importante determinar las comorbilidades de los pacientes ya que, en términos de reacciones adversas, la presentación de algún evento no deseado podría originarse tanto por las demás enfermedades crónico-degenerativas de base como por las interacciones farmacológicas que el medicamento en estudio podría estar en contacto.

En nuestra investigación no tuvimos testimonio de reporte de efectos adversos relacionados con interacciones medicamentosas, siendo tampoco reportado en la literatura asociación entre los medicamentos que consumían previamente los pacientes con el producto biológico de omalizumab.

#### ***Asociación RAM- Género***

Si bien esta relación no encontró que estuviera asociada de forma directa positiva con la presentación de RAM, es un dato importante que nos podría sugerir la relevancia de crear estudios con una buena cohorte de pacientes femeninos, ya que son las principales usuarias, para así poder encontrar sus variantes respecto a tolerabilidad, eficacia y seguridad.

#### ***Asociación RAM- Edad***

En términos generales, se recomienda su prescripción en pacientes mayores de 12 años, aunque se ha comenzado a utilizar en pacientes de 6 a 12 años para el tratamiento de la urticaria crónica, sin embargo, Al-Ahmed, et al. (2018) y Drugs.com (2019b) recomiendan su administración en mayores de 12 años para el tratamiento del asma grave.

En nuestro estudio, no tuvimos pacientes menores de 12 años; en realidad, la edad límite inferior de nuestros pacientes fue de 20 años y el límite máximo fue de 77 años. A su vez, observamos una mayor tendencia de consumo de omalizumab en pacientes en el grupo etario de 41 a 50 años.

De acuerdo con la herramienta estadística, observamos que, la asociación edad-RAM no se ve implicada de forma relevante o causante.

### **Respecto a las Características del Tratamiento**

Es importante mencionar que, pese a que estudios afirman que es segura la administración de omalizumab de forma extrahospitalaria (Chiner, et al., 2016), en nuestra investigación, todos los pacientes fueron administrados de omalizumab bajo supervisión médica de forma hospitalaria con su debida observación, siendo en todos los pacientes, tanto en primeras ministraciones como en posteriores, por un lapso de 2 horas.

Esto en contraste con lo recomendado por la literatura de Xolair (2018), que recomienda la vigilancia de la aplicación de omalizumab por 2 horas en las primeras 3 aplicaciones y 30 minutos en las ministraciones subsecuentes.

### ***Asociación RAM- Dosis Administrada***

En el estudio, se ocuparon jeringas precargadas de 150mg cada una y las dosis administradas variaron de acuerdo con peso y niveles de IgE de los pacientes, es decir, fueron personalizadas a la persona en cuestión.

En términos generales, las dosis administradas en una sola ministración variaron de 150mg a 300mg, es decir, de una a dos inyecciones subcutáneas con jeringas precargadas de 150mg/ml.

Respecto a ello, observamos que a los pacientes que presentaron RAM, y de acuerdo con la herramienta estadística, no existe una relación de asociación directa en la dosis administrada en una aplicación y la presentación de RAM.

Siendo entonces tolerado, en nuestros pacientes, dosis máxima de 300mg cada 2 semanas sin presencia causal directa de reacciones adversas medicamentosas.

### ***Asociación RAM- Periodicidad de Tratamiento***

Claro está que la periodicidad, así como la dosis administrada en cada paciente es dependiente de la dosis calculada conforme al peso y niveles de IgE séricos al inicio del tratamiento.

En nuestro estudio, encontramos que la mayor cantidad de personas; 66% necesitaba de una periodicidad de cada 4 semanas, mientras que la minoría, tenía que ser de forma más frecuente es decir, cada 2 semanas.

A su vez, resalta que de esa minoría que tenía una administración más frecuente de aplicaciones, existía una tendencia mayor de presentación de reacciones adversas medicamentosas, misma que al evaluar en la herramienta estadística de investigación, marcó como positiva la asociación causal entre menor periodicidad de tratamiento y RAM.

Este hecho nos obliga a tener mayor precaución en aquellos pacientes que cuentan con administración de omalizumab calculado cada 2 semanas, además de plantear la idea de calcular dosis cada 4 semanas, dentro de la posibilidad.

#### ***Asociación RAM- Duración del Tratamiento***

La European Medicines Agency (2020) recomienda como mínimo de 16 semanas de tratamiento con omalizumab dada la eficiencia demostrada en previos ensayos clínicos, es decir 4 meses de duración para el protocolo de tratamiento del asma grave.

En nuestro estudio hubo 5 personas quienes tuvieron un tratamiento menor a 4 meses y 5 personas exactamente 4 meses de tratamiento, posterior a ello, los demás estuvieron en un rango de 4 meses hasta 2 años con 4 meses. Siendo entonces que, el 16.6%, es decir la minoría, tuvo un tratamiento menor a lo sugerido.

Respecto a los pacientes que presentaron RAM, la mayoría tuvo un tratamiento mayor de 4 meses, siendo solo 3 pacientes (30%) quienes 2 tuvieron un tratamiento de 2 meses, suspendido por criterio médico del especialista por terceras cuestiones donde no estaba envuelto la presentación de RAM y, en 1 paciente con duración de 1 mes, siendo tampoco su suspensión del tratamiento causado por la aparición de RAM.

Las RAM presentadas en estos pacientes fueron variantes de síndrome pseudogripal y malestar general con cefalea y náuseas, por lo que tampoco se dictamina alguna relación causal directa de forma estadística, con respecto a la presentación de reacciones adversas medicamentosas.

Es relevante mencionar, de igual manera, que todas las RAM presentadas fueron bajo el tratamiento continuo de omalizumab, es decir, ninguno posterior a la suspensión de éste o de tratamientos intermitentes.

No confirmamos el hecho de que se asocie con efectos rebote posterior al término de su prescripción, aunque no tuvimos reporte alguno de reacciones adversas medicamentosas o eventos adversos al término del tratamiento.

Tal como Chen, et al. (2016), coincidimos en que, el tratamiento con omalizumab no se ve asociado con efectos rebote o con exacerbación de la enfermedad, inclusive se observa mejoría sostenida de un periodo de al menos 6 meses en la mayoría de los pacientes, aunque nosotros no confirmamos la parte de mejoría sostenida posterior a dicho periodo de tiempo, sería cuestión de otra investigación.

### **Respecto a las Reacciones Adversas Medicamentosas Presentadas**

#### ***Prevalencia, Incidencia y Frecuencia de las RAM en literatura vs en el estudio***

De acuerdo con Drugs.com (2020b), las reacciones adversas medicamentosas consideradas como más frecuentes son las reacciones en sitio de punción, infección viral respiratoria o síndrome pseudogripal, cefalea y lumbalgia.

Dentro de las publicaciones mexicanas se encuentran varias diferencias entre los resultados de presentación y frecuencia de reacciones adversas medicamentosas reportadas, siendo el único coincidente el nulo reporte de efectos de anafilaxia y, que los efectos adversos encontrados han sido de tipo leve a moderado (Herrera, et al., 2015) (Herrera, et al., 2018) (López, et al., 2015).

Cambian la incidencia, Herrera, et al. (2015) menciona que la RAM más frecuente presentada fue cefalea, mientras que Herrera, et al (2018) concluye que la reacción con mayor prevalencia fueron las reacciones en sitio de punción y, en contraste, López, et al. (2015) afirma no reportar ningún efecto adverso.

Respecto a nuestros resultados, coincidimos con el estudio de Herrera, et al. (2015), postulando al síndrome pseudogripal como la reacción adversa medicamentosa más

frecuente, seguida, en empate respecto a frecuencia, de reacción en sitio de punción de tipo dolor leve y malestar general con cefalea y nauseas, posteriormente con empate de minoría, la rinofaringitis y reacción en sitio de punción de tipo dolor moderado con edema de extremidades.

De igual forma, coincidimos con la mayoría de los estudios que reportan la baja incidencia de anafilaxia, siendo Al-Ahmad, et al. (2018), Herrera, et al. (2015), Herrera, et al. (2018) y López, et al. (2015), el nulo reporte de casos de anafilaxia.

Si bien en su estudio, Al-Ahmad (2018), donde se realizó un seguimiento por 10 años de la administración y tolerancia de omalizumab en pacientes con asma grave, considera que, el tratamiento con omalizumab es seguro a largo plazo, así como en tratamientos prolongados, siendo bien tolerado por la mayoría de los pacientes con baja incidencia de anafilaxia, misma que no incrementa su riesgo con el uso prolongado.

Por otra parte, existen algunos estudios que reportaban una mayor incidencia de malignidad en personas asmáticas tratadas con omalizumab, sin embargo, la realidad actual reportada es que no existe diferencia en la incidencia de cáncer reportada en la población general y en pacientes bajo tratamiento con dicho biológico (Pelaia, et al., 2018).

Con nuestro estudio podemos mencionar que no tuvimos reporte de ningún paciente con malignidad, aunque si bien el tamaño de cohorte no nos permite descartar este hecho.

Otro efecto adverso al cual si se ha observado una ligera tendencia mayor de asociación es la presencia de infecciones parasitarias en mayor frecuencia en personas usando omalizumab, por lo que se recomienda precaución en aquellas que viven o se mudan a regiones donde las infecciones parasitarias suelen ser endémicas (Pelaia, et al., 2018).

De igual manera, debido al tamaño de cohorte poblacional de nuestro análisis, no podemos descartar la asociación de infecciones parasitarias bajo la prescripción de omalizumab, aunque si podemos decir que no hubo reporte alguno de dicha RAM en nuestro estudio, así como tampoco ha existido reporte de su presencia en los estudios clínicos realizados en población mexicana.

A su vez, reportes de caso postulados en el sitio de AdisInsight® (2020), siendo un total de 193 pacientes mencionados con notificaciones de 27 países siendo de forma creciente: Irán (1), Macedonia (1), Rumania (1), Suecia (1), Reino Unido (1), Polonia (1), República Checa (1), México (1), Brazil (1), India (1), Croacia (1), Eslovenia (2), Nueva Zelanda (2), Japón (2), Turquía (3), Italia (4), Alemania (4), Francia (4), Países Bajos (5), Suiza (6), Canadá (7), Australia (8), España (10), Estados Unidos (45), Inglaterra (63), respecto a la presencia de reacciones adversas medicamentosas bajo la prescripción de omalizumab.

De estos, la mayoría; 103 pacientes, fueron reportados con RAM de tipo leve y, por el otro lado, 90 fueron de tipo grave como lo es anafilaxia, neuropatía periférica inducida, astenia con mareo y vértigo, nefritis intersticial, desórdenes neurológicos, bradicardia con presíncope, angioedema, disnea secundaria a neuropatía laríngea, trombo embolia venosa, fibrilación auricular, trombosis, dermatomiositis, síndrome de Churg-Strauss, cirrosis hepática medicamentosa, polimialgia reumática, enfermedad del suero, sarcoidosis pulmonar, esofagitis eosinofílica, lupus eritematoso sistémico inducido, trombocitopenia, angor pectoris, granulomatosis y alteraciones masculares, neuritis óptica, candidiasis, hiperglucemia así como desórdenes hematológicos (Adis Insight, 2020) (*Tabla 29*).

Debido a estos reportes de caso y la constante evaluación con creación de ensayos clínicos de farmacoepidemiología del omalizumab, no podemos descartar la existencia de reacciones adversas medicamentosas, sin embargo, faltaría identificar su causalidad, así como evaluaciones profundas determinantes para poder correlacionar dichos eventos.

Siendo algunos controversiales como lo son sus RAM de tipo anafilactoides e inflamatorias. Retomando a Pelaia, et al. (2018) quien afirma los casos reportados de síndrome de Churg- Strauss asociados al tratamiento con omalizumab se muestra más como un evento incidental, siendo entonces que los pacientes en los que se encuentra dicha relación muy probablemente ya padecían de esta condición, manifestando síntomas ante la ausencia de la administración de corticosteroides sistémicos.



**Tabla 31.**

*Incidencia de Reportes de RAM grave en la base de datos AdisInsight 2020*

Tipo de reacción adversa grave	Cantidad de veces reportada
Tromboembolismo venoso	1
Urticaria	1
Lupus eritematoso sistémico	1
Polimialgia reumática	1
Neuropatía inducida	1
Neuropatía laringea	1
Nefritis intersticial	1
Desórdenes hematológicos	1
Granulomatosis	1
Eritema multiforme	1
Esofagitis eosinofílica	1
Mareo, metahemoglobinemia	1
Dermatomiositis	1
Cianosis, convulsiones, síncope	1
Candidiasis	1
Bradycardia	1
Fibrilación auricular	1
Asma	1
Astenia	1
<i>Angor pectoris</i>	1
Alopecia	1
Actinomicosis	1
Infección de vías respiratorias	1
Parámetros de estudios de laboratorio alterados	1
Trombosis	2
Trombocitopenia	2
Enfermedad del suero	2
Sarcoidosis pulmonar	2
Desórdenes nefrológicos	2
Hiperglucemia	2
Eccema, escleritis y prurito	2
Hipersensibilidad a fármacos	2
Cefalea con mareo	2
Dermatitis atópica	2
Artralgia	3
Disnea	5
Angioedema	6
Síndrome de Churg-Strauss	9
Anafilaxia	22

*Nota* Tabla donde se muestra la cantidad de reportes presentados de las diferentes RAM descritas en la base de datos AdisInsight como RAM de severidad grave.

### ***Tiempo Posterior a su Administración en el cual se Presentó la RAM***

Las RAM tuvieron variabilidad de tiempo de presentación, siendo desde al instante de la administración como posterior a varias dosis después. No hay una tendencia exacta de tiempo de presentación de RAM. Tampoco encontramos estudios que presentaran específicamente el tiempo de aparición de las reacciones adversas medicamentosas que reportan.

Aunque sí existe información respecto a que, en el caso de la RAM de anafilaxia, suele presentarse de forma rápida en las primeras dos horas posteriores a la administración, así como suele presentarse en las primeras administraciones (Drugs.com, 2020b).

Añadimos que, de acuerdo con la estadística, el tiempo de aparición de las RAM tampoco se encontró como asociación causal de las RAM.

### ***Severidad y Causalidad de las RAM presentadas***

Como habíamos estipulado, para la interpretación y asociación de causalidad de las RAM, ocupamos el Algoritmo de Naranjo, donde observamos que, de las RAM reportadas, el 90% fueron de tipo leve y, cabe correlacionar que fueron determinadas acorde al puntaje del Algoritmo de Naranjo, como definitivas.

Por el otro lado, la minoría de reacciones adversas medicamentosas reportadas como de severidad moderada, de acuerdo con el puntaje de Algoritmo de Naranjo como probable, es decir, podría ser ocasionada por alguna otra variable no necesariamente por el fármaco.

Con esto, podemos observar que aquellas RAM más frecuentes reportadas son aquellas que tienen una causalidad definitiva y a su vez, con severidad de tipo leve, es decir, no necesitan intervención médica y no corre en riesgo la vida del paciente, por lo tanto, se deduce que el omalizumab es un medicamento con buen perfil de seguridad al presentar pocas reacciones adversas medicamentosas y, de estas, las que presentan suelen ser de tipo leve.

## Conclusiones

En sí, la eficacia del omalizumab está comprobada por lo que no sorprende que su uso sea cada vez más común, sin embargo, dicho aumento en la frecuencia de uso suscita a un aumento en la probabilidad de presentarse efectos adversos y la importancia de conocer su incidencia.

Con base en la comparación de información encontrada, sobre todo información médica mexicana, podemos correlacionar el déficit de investigación y reporte adecuado de las reacciones adversas en nuestro país, ocasionando un mayor rango de efectos adversos imperceptibles que pueden ser previstos e identificados de manera precoz, prevenidos y atendidos adecuadamente, por seguridad y beneficio del paciente.

Si bien, así como lo marca la literatura, nuestro estudio reporta similitud respecto al perfil de seguridad del omalizumab; con reporte de reacciones adversas en el 33.3% de la población (cohorte total de 30 pacientes), así como en su mayoría; 90% de severidad leve y solo 10% de severidad moderada, todas toleradas por los pacientes y sin suspensión del tratamiento pese a su presentación.

Al mismo tiempo, todas las reacciones adversas presentadas fueron de tipo A, comprobado estadísticamente que la presentación de las RAM fueron dosis- dependiente. Con esto, podemos entonces saber que, para prevención serían necesario ajustes de dosis a expensas de disminución de acuerdo con tolerancia del paciente.

Al contrario de los reportes internacionales, la RAM mayormente presentada en nuestro estudio fue el síndrome pseudogripal en su modalidad leve, mientras que en los estudios preexistentes suele ser, la reacción en sitio de punción. De igual manera, no encontramos, a la par que los estudios mexicanos preexistentes, reporte de la reacción adversa medicamentosa más grave; anafilaxia.

Cabe destacar que, de igual forma, la muestra fue relativamente pequeña por lo que es necesario continuar con investigaciones acerca de reportes de efectos adversos al omalizumab para poder concretar su seguridad. Sin embargo, nuestra serie de casos aporta evidencia de seguridad en administración a largo plazo, así como una mejor perspectiva

respecto a la tolerabilidad e incidencia de las reacciones adversas presentadas en la población mexicana.

Finalmente, con nuestro estudio, incrementamos la información respecto a incidencia de reacciones adversas medicamentosas ante la administración del omalizumab en una cohorte de población mexicana, así como evidenciamos, la presencia de asociación causal estadística de la periodicidad de administración y la aparición de reacciones adversas medicamentosas, es decir, a menor tiempo entre aplicaciones del medicamento (cada 2 semanas), existe mayor tendencia a presentar RAM.

Al mismo tiempo, esta diferencia de frecuencia demuestra las discrepancias respecto a poblaciones ante la incidencia y prevalencia de presentación de reacciones adversas, lo que demuestra la importancia de seguir analizando reacciones adversas en nuestra población no solo en el estado de Puebla, sino en diferentes entidades, para así conocer mejor los efectos del medicamento en nuestro medio.

## Recomendaciones

Es así como, conforme a lo encontrado en la literatura tanto internacional como la mexicana, pero, sobre todo, basado en lo reportado en nuestro estudio, se pueden emitir recomendaciones con respecto al perfil de seguridad y las reacciones adversas medicamentosas frecuentes presentadas.

Si bien, es un hecho que las RAM forman parte problemática y de interés para la salud pública, es necesario concientizar respecto a su notificación oportuna para poder así, establecer incidencia, prevalencia, tipo y severidad de las RAM de diferentes medicamentos, siendo aún más importante, de aquellos con gran consumo o de tendencia.

Por lo tanto, se recomienda que, si bien la literatura de ensayos clínicos y plataformas farmacológicas reportan, durante la administración del omalizumab, en mayor frecuencia, las reacciones adversas de tipo leve, siendo rara la anafilaxia; a su vez que, en específico, los estudios mexicanos incluyendo el nuestro no han reportado casos de anafilaxia, se sugiere tener precaución en cada administración ya que podría presentarse desde la primera inyección hasta en las subsecuentes.

Por último, dado que las RAM más comúnmente presentadas suelen ser de tipo leve, recomendamos que se advierta al paciente de aquellas que suelen ser más comunes para que el paciente se encuentre informado, advertido y en confianza.

## Referencias

- Adis Insight. (2020). *Omalizumab-Genetech Novartis Drug profile*. Springer, <https://adisinsight.springer.com/drugs/800007253>
- Aguilera, J. F., Paget, W. J., Mosnier, A., Heijnen, M. L., Uphoff, H., van der Velden, J., Vega, T., & Watson, J. M. (2003). Heterogeneous case definitions used for the surveillance of influenza in Europe. *European journal of epidemiology*, 18(8), 751–754. <https://doi.org/10.1023/a:1025337616327>
- Al-Ahmad, M., Nurkic, J., Maher, A., Arifhodzic, N., & Jusufovic, E. (2018). Tolerability of Omalizumab in Asthma as a Major Compliance Factor: 10-Year Follow Up. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(10), 1839–1844. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.394>
- Barnes N. (2006). Most difficult asthma originates primarily in adult life. *Paediatric respiratory reviews*, 7(2), 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.03.008>
- Baillieu, F. (2015) Inmunoglobulina E: Revisión y actualización de su rol en la salud y enfermedad. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*, 46(2), 54-66 [http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/100500054\\_13/pdf/100500054.pdf](http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/100500054_13/pdf/100500054.pdf)
- Bircher A. J. (2005). Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology*, 209(2), 201–207
- Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A. A., Aït-Khaled, N., Baena-Cagnani, C. E., Bleecker, E. R., Brightling, C. E., Burney, P., Bush, A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chan-Yeung, M., Chen, R., Chowdhury, B., Chung, K. F., Dahl, R., Drazen, J. M., Fabbri, L. M., Holgate, S. T., Kauffmann, F., Zuberbier, T. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 126(5), 926–938, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>

- Busse, W. W., Morgan, W. J., Gergen, P. J., Mitchell, H. E., Gern, J. E., Liu, A. H., Gruchalla, R. S., Kattan, M., Teach, S. J., Pongratic, J. A., Chmiel, J. F., Steinbach, S. F., Calatroni, A., Togias, A., Thompson, K. M., Szefer, S. J., & Sorkness, C. A. (2011). Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England journal of medicine*, 364(11), 1005–1015, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>
- Cabrera, P., Rodríguez, J. (2006) Perfil farmacológico del omalizumab. *Archivos de Bronconeumología*, 42(1), 26- 31.
- Carr, D. F., & Pirmohamed, M. (2018). Biomarkers of adverse drug reactions. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 243(3), 291–299. <https://doi.org/10.1177/1535370217733425>
- Caruso, M., Morjaria, J., Emma, R., Amaradio, M. D., & Polosa, R. (2018). Biologic agents for severe asthma patients: clinical perspectives and implications. *Internal and emergency medicine*, 13(2), 155–176. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1773-y>
- Castro, L. (2018) Capítulo 28. Aplicaciones de la farmacogenómica en farmacovigilancia. En Papale, R., Schiaggino, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. (pp. 421- 436)
- Cazzola, M., Camiciottoli, G., Bonavia, M., Gulotta, C., Ravazzi, A., Alessandrini, A., Caiaffa, M., Berra, A., Schino, P., Di Napoli, P., Maselli, R., Pelaia, G., Bucchioni, E., Paggiaro, P., Macchia, L. (2010) Italian real life experience of omalizumab. *Respiratory Medicine*. 104(10), 1410- 1416 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.013>
- Chen, H., Huang, C., Chang, E., Kuo, H. (2016) Efficacy of omalizumab (Xolair) in patients with moderate to severe predominately chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective population- based database cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 16:3, <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0156-2>
- Chiner, E., Fernández, E., Landete, P., Novella, L., Ramón, M., Sancho, J., Senent, C., Berraondo, J. (2016) Comparación de costes y resultados clínicos entre la administración hospitalaria o ambulatoria de omalizumab, en pacientes con asma

- grave no controlada. *Archivos de Bronconeumología*, 52(4), 211- 216  
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.10.004>
- Corren, J., Casale, T. B., Lanier, B., Buhl, R., Holgate, S., & Jimenez, P. (2009). Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 39(6), 788–797.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x>
- Corren, J., Kavati, A., Ortiz, B., Colby, J., Ruiz, K., Maiese, B., Cadarette, S., Panettieri, R. (2017) Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate to severe asthma: A systematic literatura review. *Allergy Asthma Proceedings: Medical Journals*. 38(4), 250- 263  
<https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4067>
- Dantzer, J. A., & Wood, R. A. (2018). The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 48(3), 232–240. <https://doi.org/10.1111/cea.13084>
- Di-Bona, D., Fiorino, I., Taurino, M., Frisenda, F., Minenna, E., Pasculli, C., Kourtis, G., Simona, A., Nico, A., Albanesi, M., Giliberti, L., D’Elia, L., Filomena, M., Macchia, L. (2017) Long- term “real- life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine- year study. *Respiratory Medicine*. 120(1), 55- 60 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.013>
- Drugs.com (2020a) Omalizumab. *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/cdi/omalizumab.html>
- Drugs.com (2020b) Omalizumab side effects. *Drugs.com*.  
<https://www.drugs.com/sfx/omalizumab-side-effects.html>
- Drugs.com (2019a) Omalizumab dosaje. *Drugs.com*  
<https://www.drugs.com/dosage/omalizumab.html>
- Drugs.com (2019b) Omalizumab information for profesional healthcare. *Drugs*.  
<https://www.drugs.com/ppa/omalizumab.html>
- European Medicines Agency. (2020) Ficha técnica o resumen de las características del producto Xolair 150mg solución inyectable. *Agencia Española de Medicamentos y*



*Productos**Sanitarios**CIMA.*

[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT\\_05319008.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf)

- Esteban, O., Navarro, C., González, F., Lanuza, F., Montesa, C. (2017) Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 91(22), 1- 17.
- Fanta C. H. (2009). Asthma. *The New England journal of medicine*, 360(10), 1002–1014. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804579>
- Florencia, M., Di-Vita, R., Diez, R. (2018) Capítulo 44. Farmacovigilancia de Productos Biológicos en América Latina. En Papale, R., Schiaggino, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. (pp. 651- 664)
- Formulario Nacional de Medicamentos (2011) Seguridad. *Glosario de Términos Farmacológicos*.
- Global Initiative for Asthma. (2020). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma*. <https://ginasthma.org/>
- Herrera, A y Duran, H. (2018) Capítulo 9. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia en México. En Papale, R., Schiaggino, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. (pp. 151- 157)
- Herrera, J. C; Arellano, E., Jaramillo, L., Espinosa, A. (2018) Use of omalizumab in women Mexican patients diagnosed with moderate to severe non- atopic asthma: an observational real- life study in a university hospital. *Journal of Lung, Pulmonary and Respiratory Research*. 5(5), 138- 141
- Herrera, J. C; Sánchez, G. A; Arellano, L. E; Lechuga, S; et al. (2015). Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. *Medicina Interna de México*, 31(6), 693-700.
- Herrera, J. C; Galindo, R; Arellano, E. I; Jaramillo, L, E; Espinosa, A. (2018). Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma

- moderada a grave no atópica. *Medicina interna de México*, 34(6), 833-839  
<https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2091>
- Hollway, K, Green, T. (2018). Comités de farmacoterapia: guía práctica. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69224> (Recuperado el 19 de Septiembre del 2020)
- Humbert., M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hébert, J., Bousquet, J., Beeh, K., Ramos, S., Canonica, G., Hedgecock, S., Fox, H., Blogg, M., Surrey, K. (2004) Benefits of omalizumab as add on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 60(3), 309- 316 <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>
- Instituto Químico Biológico. (2017) Omalizumab. *IQF Vademecum*.  
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/o031.htm>
- Iribarren, C., Rahmaoui, A., A-Long, A., Szeffler, S., Bradley, M., Carrigan, G., Eisner, M., Chen, H., Omachi, T., Farkouh, M., Rothman, K. (2017) Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139(5), 1489- 14895  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.038>
- Jens, S., Schawab, I., Mailander, C. (2020) The Long- term effectiveness and safety of omalizumab on patient- and physician- reported asthma control: A three- year, real-life observational study. *Advances in Therapy Journal*, 37(1), 353- 363  
<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01135-w>
- Kalteren, W. S., Schreurs, M., Jorritsma-Smit, A., Touw, D. J., de Jong, J. W., Zweers, P., & Reesink, F. E. (2017). Ocular myasthenic syndrome, adverse reaction to omalizumab? A case report. *British journal of clinical pharmacology*, 83(10), 2330–2332. <https://doi.org/10.1111/bcp.13338>
- Larenas, D., Salas, J., Vázquez, J., Ortiz, I., Fernández, M., Del Río, B., Cano, M., Luna, J., Ortega, J., Romero, J., López, E., Villaverde, J., Mayorga, J., Vargas, M., Bedolla,

- M., Rodriguez, N., et al. (2017) Guía Mexicana del Asma. *Revista Alergia México*. 64(1), 11- 128
- Le Gac, M. S., Delahaye, L., Martins-Carvalho, C., & Marianowski, R. (2010). Rinofaringitis. *EMC Pediatría*, 45(2), 1–5. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(10\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(10)70176-1)
- Licari, A., Marseglia, G., Castagnoli, R., Marseglia, A., & Ciprandi, G. (2015). The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert opinion on drug discovery*, 10(9), 1033–1042. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1048220>
- Lima, P. (2018) Capítulo 27. Utilización de la Farmacoepidemiología en Farmacovigilancia. En Papale, R., Schiagginio, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. (pp. 409- 418)
- Limb, S; Starke, P; Lee, C; Chowdhury B. (2007). Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6),1378-1391.
- López Tiro, J. J., Contreras, E. A., del Pozo, M. E., Gómez Vera, J., & Larenas Linnemann, D. (2015). Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 43(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.008>
- Machado, J., Erazo, N., Gaviria, A., Medina, D. (2016) Síndrome pseudogripal en un paciente con terapia antituberculosa. *Infectio*, 20(3), 176- 179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.11.002>
- Madurga, M. (2018) Capítulo 12. Organizaciones Internacionales en Farmacovigilancia. En Papale, R., Schiagginio, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* (pp. 181- 196)
- Maza, J., Aguilar, L., Mendoza, J. (2018) Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de Sanidad Militar*, 72(1), 47- 53

- Menzella, F., Galeone, C., Formisano, D., Castagnetti, C., Ruggieron, P., Simonazzi, A., Zucchi, L. (2017) Real- life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunology Research*, 9(4), 368- 372. <https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.4.368>
- Molimard, M., De Blay, F., Didier, A., Le Gros, V. (2008) Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real- life practice in France. *Respiratory Medicine*. 102(1), 71- 76 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.08.006>
- Molimard, M., Mala, L., Bourdeix, I., & Le Gros, V. (2014). Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respiratory medicine*, 108(4), 571–576. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>
- Nayci, S; Ozgür, E; Tastekin, E; Ozge, C. (2016). Effectiveness of Omalizumab Treatment in Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Chest*, 150(4), 867A.
- Navinés-Ferrer, A., Serrano-Candelas, E., Molina-Molina, G. J., & Martín, M. (2016). IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments. *Journal of immunology research*, 2016, 8163803. <https://doi.org/10.1155/2016/8163803>
- Niven, R., Saralaya, D., Chaudhuri, R., Masoli, M., Clifton, I., Mansur, A., Hacking, V., McLain, S., Menzies, A. (2016) Impacto f omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open Respiratory Medicine*. 6(8), 87- 98 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011857>
- Organización Mundial de la Salud. (2019) OMS Indicadores de Farmacovigilancia: Un Manual Práctico para la Evaluación de los Sistemas de Farmacovigilancia. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Reacción adversa medicamentosa. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*, <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>

- Organización Mundial de la Salud. (2017) The Third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. *Patient Safety; Ginebra, Organización Mundial de la Salud*. <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
- Organización Mundial de la Salud. (2014) WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. *World Health Organization*. [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/ili\\_sari\\_surveillance\\_case\\_definition/en/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/)
- Organización Panamericana de la Salud. (2008) Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud- 10ª revisión. *OPS*. <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2002) La importancia de la farmacovigilancia. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*.
- Organización Mundial de la Salud. (1998) Guía de la Buena Prescripción. *Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud*
- Payne, D; Saglani, S; Suri, R; Hall, P; Wilson, N; Bush, A. (2004). Asthma: beyond the guidelines. *Current Paediatric Reviews*, 14, 336-46.
- Pelaia, C., Calabrese, C., Terracciano, R., de Blasio, F., Vatrella, A., & Pelaia, G. (2018). Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 12, 1753466618810192. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>
- Pena, J., Aguado, E., González, A. (1998) Inmunoglobulinas. [Gráfico] Recuperado de: [https://www.researchgate.net/publication/233794658\\_Inmunoglobulinas](https://www.researchgate.net/publication/233794658_Inmunoglobulinas)
- Santos, L., Jiménez, G., Alfonso, I. (2018) Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Revista Cubana de Salud Pública*, 44(1), 71- 85
- Secretaría de Salud. (2017) Norma Oficial Mexicana. NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*.

- Shankar P. (2016). VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian journal of pharmacology*, 48(5), 606–607. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190766>
- Strom, B., Kimmel, S., Hennessy, S. (2013) What is Pharmacoepidemiology? *Textbook of Pharmacoepidemiology*. 2 ed. Doi: 10.1002/9781118344828
- Tan, R. A., & Corren, J. (2011). Safety of omalizumab in asthma. *Expert opinion on drug safety*, 10(3), 463–471. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.563840>
- Tarapués, M. (2018) Capítulo 18. Análisis de Causalidad. En Papale, R., Schiaggino, S., García, M. (eds.) *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* (pp. 265- 278)
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R. & Spears, M. (2011) Emerging therapies for severe asthma. *BioMed Central Medicine*, 9(102), 3-7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-102>
- Tridente, G. (2014). Adverse events with biomedicines. Prevention through understanding. *Springer*, 32- 45.
- Uppsala Monitoring Centre. (2019) Omalizumab. VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/>
- Vademecum (2016) Omalizumab. *Vidal Vademecum Spain*. <https://www.vademecum.es/principios-activos-omalizumab-r03dx05>
- Valsecia, M. (2000). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología Médica*, 1- 15.
- Vargas, J., Bracamonte, R., Espinosa, S., Vázquez, F. (2016) Experiencia clínica con omalizumab en pacientes con asma severa. *Revista Alergia Mexico*. 63(3), 216- 226
- Villegas, F. (2015). Manual de farmacovigilancia clínica. México: *Editorial Panamericana*.
- White, R. W., Wang, S., Pant, A., Harpaz, R., Shukla, P., Sun, W., DuMouchel, W., & Horvitz, E. (2016). Early identification of adverse drug reactions from search log data. *Journal of biomedical informatics*, 59, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.11.005>
- Xolair (2018) Xolair, prescribing information. *Genetech USA, Inc. And Novartis Pharmaceuticals Corporations*. En línea. Disponible en:

<https://www.xolairhcp.com/allergic-asthma.html> (Recuperado el 19 de septiembre del 2020)

Zuberbier, T., & Maurer, M. (2015). Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert review of clinical immunology*, *11*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.993971>.

## Anexos

### Anexo 1.

#### *Algoritmo de Naranjo*

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
<b>Puntuación total</b>			

*Nota* Herramienta para determinar la causalidad de las reacciones adversas medicamentosas; Algoritmo de Naranjo (Holloway, 2014).

Reacción adversa definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos. Posible: 1-4 puntos. Dudosa: 0 ó inferior



**Anexo 2.**

*Instrumento Creado para la Recolección de Información de los Expedientes de Pacientes  
Tratados con Omalizumab*

<b>Edad</b>	<b>Diagnóstico del Paciente</b>	<b>Inicio y Fin del tratamiento (Duración)</b>	<b>Dosis, cantidad de inyecciones y periodicidad</b>	<b>Reacciones adversas presentadas</b>
<b>1-10 años</b>				
<b>10- 20 años</b>				
<b>20- 30 años</b>				
<b>30- 40 años</b>				
<b>40- 50 años</b>				
<b>50- 60 años</b>				
<b>70- 80 años</b>				

*Nota* Tabla creada para el presente estudio con fines de agilizar la recolección de datos

**Anexo 3.***Instrumento Creado para Correlacionar la Terminología WHO-ART y la Severidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas*

<b>Reacción Adversa Medicamentosa</b>	<b>Grado I Leve</b>	<b>Grado II Moderada</b>	<b>Grado III Grave</b>	<b>Grado IV Mortal</b>
<b>Síndrome Pseudogripal</b>	Síntomas leves de gripa que no incapacitan al paciente	Síntomas moderados de gripa que incapacitan al paciente pero que no necesita intervención médica	Síntomas severos que limitan totalmente al paciente, necesita intervención médica	Muerte directa o indirecta debido a la RAM
<b>Reacción en sitio de inyección</b>	Dolor leve en sitio de punción, eritema o prurito	Dolor moderado en sitio de punción, tumoración, hematoma y edema	Dolor intenso en sitio de punción, dolor al movimiento, ulceración o daño al tejido	Muerte directa o indirecta debido a la RAM
<b>Rinofaringitis</b>	Malestar con odinofagia, rinorrea, síntomas leves que no necesitan intervención médica	Necesidad de intervención médica vía oral para tratamiento sintomático de síntomas moderados	Necesidad de intervención médica con antibioticoterapia o medicamentos intravenosos por sintomatología grave	Muerte directa o indirecta debido a la RAM
<b>Malestar General con cefalea y náuseas</b>	Mialgia leve, cefalea tolerable y astenia, síntomas tolerables y temporales, no necesita intervención médica	Mialgia, artralgia, cefalea moderada, astenia y adinamia, náuseas sin vómito y síntomas que necesitan intervención médica	Síntomas graves con dolor insoportable que necesitan intervención médica, náuseas con vómito y pérdida total del apetito	Muerte directa o indirecta debido a la RAM

*Nota* Tabla creada para los fines del presente estudio para poder correlacionar la terminología WHO-ART de las Reacciones Adversas Medicamentosas mayormente encontradas en la investigación versus la Severidad que se asigna a cada síntoma presentado de acuerdo a su definición y de acuerdo a su clasificación con respecto a la NOM-220

#### **Anexo 4.**

##### *Consideraciones Bioéticas*

En este apartado, se ocupará las consideraciones necesarias para mantener la confidencialidad de los pacientes en examinación con la normatividad de confidencialidad de datos personales del expediente clínico. Debido a que la investigación será basada en expedientes, no será necesario cartas de consentimiento del paciente por lo que a continuación se especifica los lineamientos a considerar según la NOM-004-SSA3-2012 en la sección 5 de Generalidades:

“Los expedientes clínicos son propiedad de la institución o del prestador de servicios médicos que los genera, cuando éste, no depende de una institución.

Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que posibiliten la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados o dados a conocer.

Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.

En los establecimientos para la atención médica, la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, por todo el personal del establecimiento, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.14 de esta norma y demás disposiciones jurídicas aplicables.

Sólo será dada a conocer a las autoridades judiciales, órganos de procuración de justicia y autoridades administrativas.”

Conforme a esto, el investigador que suscribe, Daniel Armando Villarreal Portillo, presente, aclaro que la información ocupada para el presente estudio será únicamente con fines de investigación, sin revelación de la identidad de los pacientes en cuestión.