

Quality of life in patients with allergic asthma on treatment with omalizumab

Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa,¹ Georgina Sánchez-Tec²

Abstract

Background: Omalizumab is a monoclonal antibody that controls severe allergic asthma symptoms and reduces exacerbations.

Objective: To analyze quality of life and respiratory function improvement using the mini-AQLQ questionnaire and spirometry, with the use of omalizumab as complementary therapy to a treatment with inhaled corticosteroids and long-acting beta 2 agonists.

Methods: Of 30 patients with severe asthma (90 % of females, mean age, 49.1 years) the evolution of severe asthma diagnosis ranged from 1 to 24 years (average 8.3 years). All of them had at least one cutaneous or IgE-specific test that was positive to a usual aeroallergen, had total IgE determined and underwent spirometry. The mini-AQLQ questionnaire was applied and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was determined at baseline and at 52 weeks of omalizumab administration, the average dose of which was 550 mg, with biweekly or monthly administration.

Results: There was statistically significant improvement ($p = 0.013$) in the mini-AQLQ after 52 weeks, with an overall score of 4.5, mainly in the emotional ($p = 0.0073$) and environmental dimensions ($p = 0.00014$). There were no significant changes in FEV1. Obesity was observed in 63 % of patients, and overweight in 26 %.

Conclusions: Omalizumab improved patient quality of life, with no significant changes in FEV1, probably due to obesity.

Keywords: Allergic asthma; Omalizumab; Quality of life

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Hinojosa NK, Sánchez-Tec G. Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):349-356

ORCID

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, 0000-0002-6765-5074; Georgina Sánchez-Tec, 0000-0003-2015-4528

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Alergología, Mérida, Yucatán, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Neumología, Mérida, Yucatán, México

Correspondencia: Nadia Karina Aguilar-Hinojosa.
nadiaaguilarhino@hotmail.com

Recibido: 2018-04-11
Aceptado: 2018-08-09
DOI: 10.29262/ram.v65i4.382



Resumen

Antecedentes: El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que controla los síntomas y reduce las exacerbaciones del asma alérgica grave.

Objetivo: Analizar mediante el cuestionario mini-AQLQ y espirometría, la mejoría en la calidad de vida y función respiratoria con el omalizumab como complemento del tratamiento con corticosteroides inhalados y agonista beta-2 de acción prolongada.

Métodos: De 30 pacientes con asma severa (90 % de mujeres y media de edad de 49.1 años), la evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio de 8.3 años). Todos presentaron al menos una prueba cutánea o IgE específica positiva a un aeroalérgeno, determinación de IgE total y espirometría. Al inicio y a las 52 semanas de aplicar el omalizumab (dosis promedio de 550 mg, con aplicación quincenal o mensual), se aplicó el mini-AQLQ y se obtuvo el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1).

Resultados: Hubo mejoría significativa ($p = 0.013$) en el mini-AQLQ después de 52 semanas, con puntuación global de 4.5, principalmente en las dimensiones de emociones ($p = 0.0073$) y en la ambiental ($p = 0.00014$). No hubo cambios significativos del VEF1. En 63 % de los pacientes se observó obesidad y en 26 % sobrepeso.

Conclusiones: El omalizumab mejoró la calidad de vida de los pacientes, sin cambios significativos del VEF1, probablemente por la obesidad.

Palabras clave: Asma alérgica; Omalizumab; Calidad de vida

Abreviaturas y siglas

ACQ, Cuestionario de control del asma

ACT, prueba de control del asma

AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire

CI, corticoesteroides inhalados

CVF, capacidad vital forzada

FEP, flujo espiratorio pico

FEV25-75 %, flujo espiratorio máximo entre 25 y 75 %

GINA, Iniciativa Global para el Asma

ISAAC, International Study of Asthma and Allergy in Childhood,

LABA, beta-2 agonistas de larga acción

MDCI, mínima diferencia clínicamente importante

OMS, Organización Mundial de la Salud

QoL, calidad de vida

VEF1, volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada

Antecedentes

La prevalencia del asma está aumentando en todo el mundo y puede variar según la zona geográfica.¹ Con base en el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) se sabe que la prevalencia oscila de 2 a 25 % según el lugar estudiado.^{2,3,4}

En México también la prevalencia es variable: en la Ciudad de México es de 5 % y en Yucatán de 12 %.⁴ De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma afecta a más de 330 millones de personas en el mundo, con un componente alérgico hasta en 80 % y a menudo es responsable de enfermedad grave o resistente a tratamiento.^{5,6}

El asma severa de difícil control o resistente se presenta entre 5 y 10 % de todos los pacientes con asma, en quienes el control de la enfermedad no se logra a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica.^{7,8,9}

Los pacientes con asma grave persistente experimentan síntomas diarios y exacerbaciones frecuentes que amenazan la vida, provocan hospitalizaciones frecuentes, así como obstrucción permanente al flujo aéreo, no totalmente reversible con broncodilatadores. Los pacientes en estadio 4 de la GINA habitualmente utilizan tratamientos de altas dosis de corticoides inhalados, agonistas beta de acción prolongada, antileucotrienos, teofilinas y corticosteroides sistémicos, a pesar de lo cual muchos expe-

rimentan deficiente control del asma, lo cual puede tener impacto en su bienestar.^{9,10,11} Los criterios para definir el asma grave son los siguientes:

Uno o dos de los siguientes

- Asma que requiere tratamiento con medicamentos sugeridos por GINA en los pasos 4 y 5: altas dosis de corticoides inhalados (CI) y beta-2 agonistas de larga acción (LABA) o modificador de leucotrienos/teofilina o corticosteroides orales durante 50 % del año anterior.

Más de dos de los siguientes:

- Tratamiento diario adicional con medicamentos de control.
- Síntomas que requieren LABA casi todos los días.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) menor a 80 % del valor teórico y variabilidad diurna del FEP (flujo espiratorio pico) mayor de 20 %.
- Más de una visita de atención urgente al año debido al asma.
- Más de tres dosis únicas de esteroides orales por año.
- Deterioro rápido con menos de 25 % de reducción de la dosis de corticosteroides orales o inhalados.
- Ataque de asma previo casi fatal.

El asma no controlada queda definida con al menos uno de los siguientes:

- Control deficiente de los síntomas: Cuestionario de control del asma (ACQ) consistentemente con puntuación de 1.5, puntuación de la prueba de control del asma (ACT) de 20 (o “no está bien controlado” según las pautas de National Asthma Education and Prevention Program/GINA).
- Exacerbaciones graves frecuentes: dos o más con uso sistémico de corticosteroide (más tres días cada uno) el año anterior.
- Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, estancia en unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica el año anterior.
- Limitación del flujo de aire: a pesar de broncodilatador apropiado, VEF1 menor a 80 % del valor predicho.

- Asma controlada que empeora con altas dosis de CI o corticoterapia sistémica (o biológicos adicionales).^{8,11,12}

Los pacientes con asma alérgica grave es probable que tengan un alto número de alérgenos positivos en la prueba cutánea, inmunoglobulina E (IgE) sistémica alta y antecedentes familiares de asma. Los pacientes con un nivel elevado de IgE son un grupo ideal para tratamiento dirigido con omalizumab.¹³

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que representa el primer agente terapéutico dirigido específicamente hacia el asma moderada a grave, aprobado desde 2003 en Estados Unidos para adultos y adolescentes con asma alérgica persistente moderada a grave no controlados con esteroides inhalados y finalmente se aprobó en niños de seis a 11 años con asma alérgica persistente grave en Europa en 2009 y en Estados Unidos en 2016.^{10,14}

Los ensayos clínicos con omalizumab han demostrado mejor control de síntomas y reducción del riesgo de las exacerbaciones, hospitalizaciones y calidad de vida. A partir del estudio INNOVATE se confirmó que los efectos de omalizumab empiezan a presentarse entre la semana 12 y 16 de su administración.^{14,15}

Chips *et al.* realizaron el análisis de seis ensayos clínicos controlados donde se evaluó el efecto de adicionar omalizumab a pacientes con asma alérgica persistente, relacionada con su calidad de vida (QoL). En este estudio se demostró que hubo mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes a quienes se les aplicó omalizumab en relación con el grupo control, con una media del Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total de 1.01 y 0.6, respectivamente ($p < 0.001$). Se concluyó que adicionar omalizumab mejoraba significativamente la calidad de vida y reducía las exacerbaciones y las visitas a urgencias.¹⁶

En el estudio QUALITX se evaluó el impacto de omalizumab al agregarlo al tratamiento convencional con CI y LABA en relación con la calidad de vida (QoL) de pacientes con asma alérgica severa. Se encontró que en el grupo con omalizumab, la puntuación de AQLQ fue de 3.2 (0.9) y 4.4 (1.3) a las 20 semanas *versus* el grupo control con un AQLQ basal de 3 (1.0) y a las semanas de 3 (1.1).

El 41.9 % de pacientes con omalizumab tuvo incremento de la puntuación de AQLQ mayor a

1.5, en relación con el grupo control, en el que solo 2.8 % incrementó a las 20 semanas del tratamiento.¹⁷

En el Hospital Universitario Ramón y Cajal, en Madrid, se estudió a 14 pacientes con una evolución promedio del asma de 20.7 años, todos tratados con altas dosis de corticoides inhalados y ocho con corticoides orales; se les suministraron 150 a 600 mg de omalizumab. Se apreció un marcado beneficio a los dos meses en el ACQ y el AQLQ ($p = 0.05$) y a los tres y cuatro meses solo en el AQLQ y el AQLQ-síntomas, respectivamente ($p = 0.05$). El FEV1 mejoró en promedio 9.4 % en 14 pacientes a los cuatro meses ($p = 0.24$). Los corticoides orales fueron reducidos en cuatro de ocho pacientes.¹⁰

En relación con la calidad de vida en individuos asmáticos, en México se realizó un estudio de pacientes con asma que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre julio de 2001 y junio de 2002, de 20 a 60 años, de uno y otro sexo. Se les aplicó el cuestionario validado para pacientes asmáticos de la doctora Elizabeth Juniper, del Centro Médico de la Universidad de McMaster, Canadá. Se aplicó el cuestionario a 115 pacientes (69 % mujeres), de los cuales 32.2 % tenía asma grave, 33 % asma moderada y 34.8 % asma leve. Los resultados mostraron que el área emocional estaba más afectada en los pacientes con asma grave. Este hallazgo concordó con diversas investigaciones realizadas en otras poblaciones.¹⁸

En otro estudio, en un contexto de datos del mundo real, se incluyeron 48 pacientes, 34 mujeres y 14 hombres, con edad promedio de 39 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 26 años. Se revisaron los expedientes clínicos de 78 pacientes derechohabientes del Hospital Regional Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, con diagnóstico de asma severa y que se encontraban bajo tratamiento con omalizumab. El análisis de la información se realizó de agosto de 2011 a octubre de 2014. Al inicio del tratamiento, todos los pacientes estaban sin control del asma; se obtuvo un tiempo de respuesta del medicamento de siete meses, 69 % mostró control del asma, 19 % estaba parcialmente controlado y 12 % sin modificaciones. En este trabajo se observó beneficio en 80 % de los pacientes en quienes se agregó omalizumab al esquema por pasos. Estos resultados

coinciden con los de otras investigaciones de vida real efectuadas a nivel internacional: 80 % en el estudio Persist, 50 % en el estudio franco-alemán y 77 % en un estudio italiano.¹⁹

Tenemos el antecedente de nueve investigaciones en las cuales se midió la calidad de vida de los pacientes utilizando el AQLQ o su derivado, el mini-AQLQ. En siete se reportó diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de los adultos con asma alérgica tratada con omalizumab en comparación con el placebo (o tratamiento estándar para asma persistente grave). La mejoría se presentó a las 20 semanas, con una $p < 0.00126$.⁶

En un análisis brasileño publicado en 2012 se evaluó como objetivo primario el impacto de omalizumab como tratamiento complementario al estándar con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas beta-2 de acción prolongada (LABA) en la calidad de vida relacionada con el asma, en pacientes con asma alérgica grave. Se encontró cambio en la puntuación AQLQ de 1.2 en el tratamiento con omalizumab *versus* 0.1 en el grupo control, estadísticamente significativo ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas respecto al uso de medicación de rescate, la incidencia de exacerbación del asma y los eventos adversos entre los grupos de tratamiento.¹⁷

En una investigación publicada en 2008 que recopila los resultados de 49 centros en cinco países europeos con 164 pacientes (115 con omalizumab y 49 control) que recibían altas dosis de CI más un LABA, los resultados mostraron una tasa anual de exacerbación del asma reducida significativamente en 59 % en el grupo de omalizumab comparado con el control (1.26 *versus* 3.06, $p < 0.001$), mejoría significativa en el VEF1 % previsto (71 % *versus* 60 %, $p < 0.001$) y de la puntuación total del mini-AQLQ (1.32 *versus* 0.17, $p < 0.001$). En los pacientes tratados con omalizumab se concluyó que 71/102 (70 %) había respondido al tratamiento.²⁰

En el control deficiente del asma, los aspectos emocionales, físicos y sociales de la vida cotidiana de los pacientes se encuentran muy afectados. Por lo tanto, es importante demostrar que las nuevas modalidades terapéuticas pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes, sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios que han analizado el alcance de la mejoría de este parámetro en los pacientes con asma grave.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma grave alérgica, que mejora la calidad de vida y los parámetros espirométricos, a la vez que disminuye la dosis de esteroides inhalados, la tasa de hospitalizaciones y las visitas a urgencias.

A pesar de la probada eficacia del omalizumab, hay pocos estudios en población mexicana en cuanto a mejoría de calidad de vida y parámetros espirométricos.

Objetivo

Evaluar el impacto de omalizumab como tratamiento complementario al estándar con corticosteroides inhalados y LABA en la QoL relacionada con el asma en pacientes con asma alérgica grave.

Método

Estudio descriptivo, transversal, realizado con pacientes de la consulta de alergología del Hospital General Regional 1 “Lic. Ignacio García Téllez”, Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán, que abarcó el periodo de febrero de 2016 a febrero de 2017.

Se incluyeron 30 pacientes que cumplieron los siguientes criterios: edad superior a los 15 años, diagnóstico de asma alérgica severa en estadio 5 de la clasificación de GINA 2018 o que cumplían criterios de asma resistente según el consenso American Thoracic Society, todos tratados con el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) durante 52 semanas.

De los 30 pacientes, 27 eran mujeres; los años de evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio 8.3 años), la edad comprendió de 15 a 82 años (promedio de 49.1). Todos presentaban una prueba cutánea o IgE específica positiva a un aeroalérgeno habitual, con determinación inicial de la IgE total y espirometría.

Se realizó espirometría forzada con un equipo espirométrico de turbina, que reúne los requisitos de control de calidad de la American Thoracic Society. Los resultados de la prueba se compararon con los valores de referencia del proyecto PLATINO (2006), que se calculan a partir de su edad, tamaño, peso, sexo y grupo étnico. La interpretación de la espirometría la realizó un solo médico al inicio y al final del estudio. Las pruebas que se realizaron fueron capacidad vital forzada (CVF), volumen máxi-

mo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (VEF1), relación VEF1/CVF y flujo espiratorio máximo entre 25 y 75 % (FEV25-75 %). Nos basamos en el resultado del VEF1 para comparar si hubo o no mejoría de la función pulmonar en los pacientes.

Para la dosis de omalizumab se utilizó la tabla basada en los niveles séricos de IgE por unidades internacionales y en el peso corporal del paciente, a 0.016 mg por kg de peso, cada cuatro semanas por vía subcutánea; la dosis media fue de 550 mg (300 a 600 mg) con periodicidad quincenal o mensual.

En el primer día de tratamiento con omalizumab se aplicó un cuestionario autoadministrado de calidad de vida para el asma (AQLQ), que consta de 32 preguntas. Se utilizó la versión mini-AQLQ que incluye 15 preguntas agrupadas en cuatro dominios: síntomas, limitación de actividades, función emocional, estímulos ambientales.

El cuestionario proporciona una puntuación global, donde 1 es la máxima limitación y 7 la ausencia de limitación. El resultado final se mostró como la puntuación total media de variación respecto a la media inicial.

Se consideró que una modificación media de 0.5 en la totalidad de cuestionario equivalía a un cambio clínico mínimamente importante; la diferencia de 1 representó un cambio moderado y una diferencia mayor a 1.5, cambios importantes.

Los pacientes fueron citados a la consulta cada mes, en la cual se ajustaba el tratamiento si era necesario. Se realizó control espirométrico cada tres a cuatro meses. Se evaluaron las posibles reacciones adversas, encontrando urticaria en un paciente en las dos primeras aplicaciones de omalizumab, que se controló con antihistamínicos.

Al completarse las 52 semanas de tratamiento con omalizumab se aplicó nuevamente el cuestionario mini-AQLQ y se realizó espirometría con determinación del VEF1.

Resultados

Se aplicó mini-AQLQ y espirometría al total de la población con asma grave en tratamiento con omalizumab; se trató de 27 mujeres y tres hombres. Los años de evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio de 8.3 años); la edad estuvo en un rango de 15 a 82 años (promedio

de 49.1); 63 % de los pacientes se encontró con algún grado de obesidad y 26 % con sobrepeso, determinados mediante el índice de masa corporal.

La IgE total en promedio fue de 949; todos los pacientes presentaron un prueba cutánea o IgE específica positiva a por lo menos un aeroalérgeno habitual.

La media de puntuación global para la prueba de calidad de vida al inicio fue de 1.3 (0.37) (figura 1); la función emocional y ambiental fueron las más afectadas, con una puntuación de 1.3 (figuras 2 y 3). Después de las 52 semanas se registró una puntuación global media de 4.5 (1.1)

En el análisis de datos con el programa informático Star Advisor se compararon las variables mediante t de Student, encontrando mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida, con $p = 0.013$ con un intervalo de confianza de 95 %.

En relación con las diferentes dimensiones, la mejoría fue estadísticamente significativa para síntomas y emociones, con $p = 0.0073$ y $p = 0.0004$, respectivamente.

Por t de Student se compararon las variables espirométricas del VEF1 al inicio y a las 52 semanas de tratamiento, sin identificar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.195$).

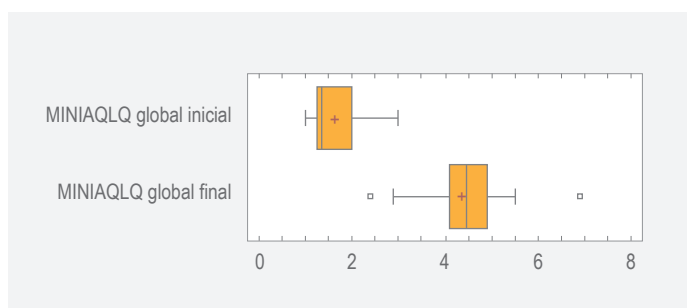


Figura 1. Puntuación global del AQLQ. El AQLQ total presenta una mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) a las 52 semanas.

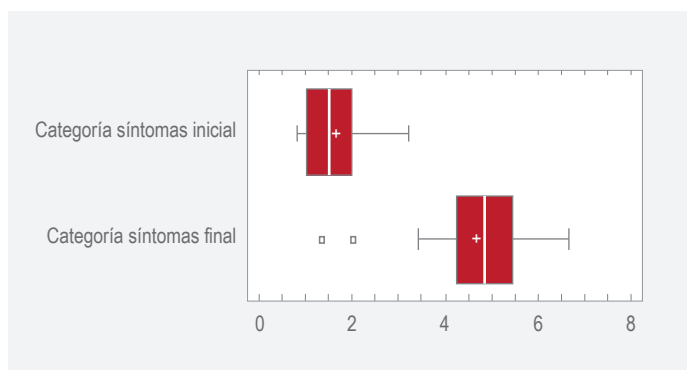


Figura 2. Puntuación en síntomas.

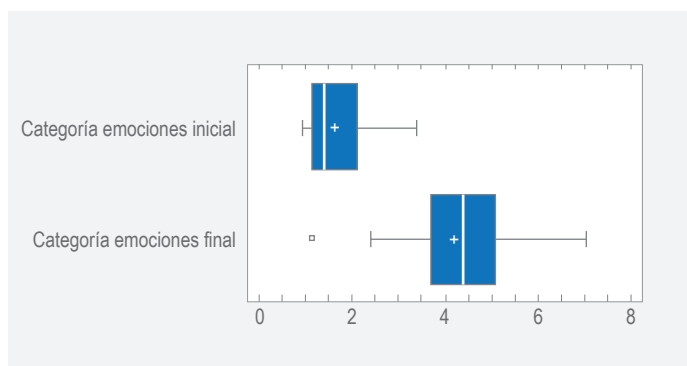


Figura 3. Puntuación en emociones.

Conclusiones

Los pacientes con asma severa alérgica presentaron mejoría en la calidad de vida y función pulmonar después de un año de tratamiento con anticuerpo recombinante anti-IgE (omalizumab), principalmente en la variable de funciones emocionales.

Los resultados obtenidos en la evaluación del AQLQ pueden ser una herramienta importante para orientar las intervenciones del equipo de salud en los

dominios de la calidad de vida de acuerdo con la modalidad terapéutica. En nuestro estudio fue posible demostrar que las nuevas modalidades terapéuticas pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

A los doctores Roberto Carlos Pech Argüelles, Yelda Aurora Leal Herrera, Marco Antonio Góngora Meléndez y Gabriela Castellanos Coutiño.

Referencias

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548-554.
2. Rojas-Molina N, Legorreta-Soberanis J, Olvera-Guerra JF. Prevalencia y factores de riesgo de asma en municipios del estado de Guerrero, México. *Rev Alergia Mex.* 2001;48(4):115-118.
3. Rodríguez A, Pérez A, Cardoso S. Prevalencia comparada de asma y rinitis alérgica entre niños y adultos michoacanos: escuelas públicas de Morelia. *Rev Invest Clin.* 2007;59:90-92.
4. Vargas-Becerra MH. Epidemiología del asma. *Neumol Cir Torax.* 2009;68(Supl 2):91-97. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092c.pdf>
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and Prevention 2004. Global Initiative for Asthma; 2004. Disponible en: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
6. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):65-80. DOI: 10.1080/03007995.2017.1395734
7. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Clin Immunol.* 2006;117(3):487-494. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.033
8. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-2351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00
9. Rubio-Padilla M, Río-Navarro B, Hilda SN, Sienra-Monge JLL. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *Rev Alerg Mex.* 2009;59(4):115-123.
10. Pacheco-Galván A, Hinojosa-Macías M, Hurtado-Barbudo B, González-Cervera J, Sueiro-Bendito A. Control del asma y de la calidad de vida en pacientes asmáticos alérgicos graves con tratamiento anti-IgE (omalizumab). *Med Clin (Barc).* 2009;133(12):460-463. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.011
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation, and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and Prevention 2018. Global Initiative for Asthma; 2018. Disponible en: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
13. Wenzel SE. Characteristics, definition and phenotypes of severe asthma. En: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editores. *Difficult to treat severe asthma.* Serie European Respiratory Monograph. Reino Unido: European Respiratory Society; 2011.
14. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs.* 2010;73(11):1197-1212. DOI: 10.1007/s40265-013-0085-4
15. Vennera-Trunzo MC. Omalizumab: estudios clínicos y en la "vida real" para el tratamiento del asma bronquial. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2015;2(4):92-99.

16. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2201-2208. DOI: 10.1185/030079906X148643
17. Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira M, Ferreira F, Honda A, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life on severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293. DOI: 10.3109/02770903.2012.660297
18. Méndez-Guerra M, Salas-Hernández J, Vargas MH, Pérez-Chavira R, León-Munguía L, Franco-Martínez S, et al. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(4):235-242. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2003/in034f.pdf>
19. Vargas-Correa J, Bracamonte-Peraza R, Espinosa-Morales S, Vázquez-Nava F. Experiencia clínica con omalizumab en pacientes con asma severa. Datos del mundo real. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):216-226. DOI: 10.29262/ram.v63i3.144
20. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Resp Med.* 2008;102(10):1371-1378. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.002