

Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local

Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience

Dra. Verónica Giubergia^a, Dra. María J. Ramírez Farías^a, Dra. Verónica Pérez^a, Lic. Nancy Crespi^a y Dr. Claudio Castaños^a

RESUMEN

El anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab está indicado para tratamiento del asma grave. Estudio longitudinal (pre-posintervención), observacional y analítico con el objetivo de evaluar la evolución clínica y funcional de pacientes con asma grave no controlada, 16 semanas antes y después del tratamiento. En los 17 casos, se controló el asma ($p=0,00001$). Se redujeron en un 48,5 % las exacerbaciones ($p=0,009$) y en un 100 % las crisis graves ($p=0,001$). Dieciséis pacientes (el 94 %) tuvieron exacerbaciones pretratamiento y 10 (el 59 %), luego del omalizumab ($p=0,005$). No hubo hospitalizaciones ($p=0,007$). Se redujo en un 20 % la dosis de corticoides inhalados (0,002) y el número de casos con corticoides orales continuos ($p=0,01$); disminuyó el uso de salbutamol ($p=0,001$) y de corticoides orales ($p=0,003$). No se modificó la función pulmonar. Dos casos presentaron reacciones adversas leves.

El omalizumab permitió un adecuado control de la enfermedad en pacientes con asma grave.

Palabras clave: asma, niño, omalizumab.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e115>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e115>

Cómo citar: Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, Crespi N, Castaños C. Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e115-e120.

a. Servicio de Neumonología, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Verónica Giubergia:
verogiubergia@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2018
Aceptado: 5-11-2018

GLOSARIO

AG: asma grave.

BAP: broncodilatadores de acción prolongada.

CI: corticoides inhalados.

CO: corticoides orales.

COC: corticoides orales continuos.

CVF: capacidad vital forzada.

FEF 25/75 %: flujo espiratorio forzado al 25/75 % de la CVF.

GINA (*Global Initiative for Asthma*): Iniciativa Global para el Asma.

GLI: *Global Lung Function Initiative*.

IgE: inmunoglobulina E.

mAb: anticuerpo monoclonal.

PANAG: Programa de Atención de Niños con Asma Grave.

TCA: test del control del asma.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

VEF₁/CVF: relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en pediatría, con una alta prevalencia y morbilidad.^{1,2} En Latinoamérica, la mitad de los pacientes no están adecuadamente controlados.³ En Argentina, el asma ocasiona más de 400 muertes anuales, el 10 % en pacientes de 5 a 39 años, y más de 15 000 hospitalizaciones.⁴ Esto ocurre en individuos con AG que, aunque solo representan el 5-7 % del total de asmáticos, constituyen un grupo muy vulnerable.⁵⁻⁷

Los niños con AG presentan exacerbaciones graves e internaciones frecuentes; utilizan 15 veces más los Servicios de Emergencias y se internan 20 veces más que aquellos con asma leve o moderada.^{5,8} Habitualmente, el control clínico solo puede alcanzarse manteniendo dosis muy elevadas de CI asociados a BAP y montelukast o COC, con riesgo de desarrollar efectos adversos. El Consenso Argentino de Asma y la GINA, recomiendan nuevas estrategias terapéuticas, como los mAb, para controlar la enfermedad y reducir el uso de CI y de COC.^{1,2}

El omalizumab, primer mAb aprobado para el tratamiento del AG

no controlada (escalón 5 de tratamiento), bloquea la IgE libre circulante y controla la inflamación de la vía aérea.^{1,2,9,10} Numerosos ensayos clínicos en adultos, aunque menos en pediatría, han establecido que el omalizumab reduce el número y la gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones, con mejoría de la calidad de vida.¹¹⁻¹⁴ Su eficacia se determina a partir de las 16 semanas de tratamiento.^{15,16}

El manejo del AG puede comprometer hasta un 29 % del ingreso familiar.¹⁷ Considerando el alto costo de los mAb, es necesario evaluar minuciosamente su utilidad, en especial, en países con recursos económicos limitados, como la Argentina. Este estudio se diseñó para evaluar la evolución clínica y funcional de pacientes con AG no controlada bajo tratamiento con omalizumab.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal (pre-posintervención), observacional y analítico, en el que se analizó la utilidad del tratamiento con omalizumab en pacientes con AG en seguimiento en el PANAG del Hospital Garrahan.⁵

Se incluyeron todos los casos con AG no controlada que recibieron tratamiento desde agosto de 2012 (inicio de la aplicación en el Hospital) hasta diciembre de 2017. Se excluyeron los pacientes que no asistieron a las consultas durante el seguimiento.

Dieciséis semanas antes y dieciséis semanas después del inicio del tratamiento con omalizumab, se compararon el grado de control, el número y la gravedad de las exacerbaciones, las hospitalizaciones, el uso de salbutamol y CO en exacerbaciones, el uso de COC, la función pulmonar y la reducción de dosis de CI (el 25-50 % cada 3 meses).²

Para confirmar el diagnóstico y el grado de control, los pacientes fueron evaluados en el PANAG durante 6 meses antes de indicar omalizumab. En este programa, niños de todo el país asisten mensual o bimensualmente; se registra, de manera detallada, la evolución clínica, el número y el tipo de exacerbaciones, las internaciones, el uso de medicación crónica y en exacerbaciones y la espirometría. En caso de exacerbaciones, los niños asisten todos los días al Servicio de Neumonología o a Emergencias del Hospital. Reciben medicación gratuita (250 µg de fluticasona/25 µg de salmeterol, montelukast) y participan de actividades educativas en las que se promueve intensivamente la adherencia y la técnica inhalatoria adecuada. El omalizumab

es provisto por la obra social/prepaga o por el Ministerio de Salud de la Nación.⁵

Todos los casos reunían criterios de indicación de omalizumab: ≥ 6 años, asma alérgica (IgE entre 30 y 1500 UI/ml, prueba cutánea de alergia positiva), escalón 5 de tratamiento del asma según la GINA (≥ 800 µg de budesonida o equivalente asociado a BAP, antileucotrienos o COC), sin control de la enfermedad.¹⁻³ El grado de control se evaluó mediante el TCA antes de iniciar el tratamiento y a las 16 semanas de omalizumab. Los valores ≤ 19 indicaron asma no controlado.¹⁸

El omalizumab se administró por vía subcutánea con anestesia cutánea local (lidocaína/prilocaína). La medicación fue administrada ambulatoriamente en el Servicio de Neumonología por una enfermera entrenada. Los pacientes fueron observados 3 horas luego de las primeras 3 aplicaciones y 30 minutos en las siguientes.¹⁵ La dosis y la frecuencia de aplicación (mensual o quincenal) se determinó por peso y niveles de IgE (entre 30 y 1500 UI/ml).⁷

Se definió *exacerbación grave* si hubo requerimientos de CO por, al menos, 3 días u hospitalización o consulta a la Guardia y *leve* si el evento duró ≥ 2 días, pero no requirió CO u hospitalización, aunque consultaran a la Guardia.¹⁹

La función pulmonar se evaluó utilizando un espirómetro *Medgraphics* (MGC Diagnostics). Se analizaron la CVF, el VEF₁, la VEF₁/CVF y el FEF 25/75 %. Todos los parámetros se expresaron como porcentajes. Se utilizaron los valores teóricos de la GLI, 2012.²⁰

Los objetivos del estudio fueron explicados a los pacientes y a los padres/tutores legales, quienes consintieron su participación. El Comité de Ética permitió su realización.

ESTADÍSTICA

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas; las continuas, como media e intervalo de confianza/desvío estándar o mediana y rango intercuartilo. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado; las continuas, mediante las pruebas de Student para datos apareados o Wilcoxon. Los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron significativos. Se utilizó el programa Stata XIV (Stata-Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

De un total de 73 pacientes seguidos en el PANAG por AG problemática, 33 tuvieron

diagnóstico de AG.²¹ De ellos, 17 (el 51,5 %) recibieron tratamiento con omalizumab. En los casos restantes (n: 16), no se indicó omalizumab, ya que los niveles de IgE estaban fuera de rango (n: 5) o eran menores de 6 años de edad (n: 2) o tenían el asma controlada con altas dosis de CI (n: 9).

Las características de la población se presentan en la *Tabla 1*. Todos los pacientes fueron hospitalizados por asma antes del inicio del seguimiento en el PANAG; 10 (el 58,8 %) requirieron estar en la UCI y 7 de ellos (el 70 %), asistencia respiratoria mecánica.

Siete niños recibieron omalizumab cada 2 semanas. El resto, cada 4 semanas. Ocho casos requirieron la aplicación de 2 o más ampollas subcutáneas en cada visita.

Todos los pacientes presentaban asma no controlada al inicio del tratamiento; el 100 % alcanzó un adecuado control luego del omalizumab ($p < 0,001$) (*Figura 1*).

Se redujo en un 48,5 % el número global de exacerbaciones (35 eventos pretratamiento y 18 posomalizumab, $p 0,009$) y en un 100 % el número de crisis graves (23 eventos pre- y 0 postratamiento, $p 0,001$).

Dieciséis pacientes (el 94 %) tuvieron exacerbaciones pretratamiento; diez (el 59 %), luego del omalizumab, con una tasa de reducción del 40 % ($p 0,005$). Disminuyó en un 100 % el número de pacientes con crisis graves: 10/17 casos preomalizumab, sin casos luego del tratamiento ($p = 0,0002$). Asimismo, se redujo en un 55 % el número de crisis presentadas por paciente ($p = 0,002$) (*Tabla 2*).

No hubo hospitalizaciones luego del omalizumab ($p = 0,007$). Coincidentemente, disminuyó el uso de salbutamol ($p = 0,001$) y de

CO ($p = 0,002$). Se redujo en un 20 % la dosis de CI (207 μg , $p = 0,002$). Hubo menos casos con COC ($p = 0,01$). La función pulmonar no se modificó con el tratamiento (*Tabla 2*).

Dos pacientes presentaron enrojecimiento en el sitio de aplicación de la medicación, y uno de ellos estuvo asociado a eritema facial. Se resolvieron con la administración de antihistamínicos orales.

DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó, por primera vez, la eficacia del omalizumab en una población de niños argentinos con diagnóstico de AG.

El control clínico, las exacerbaciones e internaciones constituyen los parámetros en los que el tratamiento con omalizumab ha mostrado mayor impacto.^{12-15, 22-26} El principal resultado de esta serie fue alcanzar el control total del asma referido por los propios pacientes, según el TCA. Diferentes ensayos clínicos en pediatría han demostrado la eficacia del fármaco en las tasas de exacerbaciones, con un efecto menor en el control de síntomas, observado, especialmente, en niños de 6 a 11 años de edad.¹¹⁻¹⁴ En esta serie, el 60 % de los niños fueron mayores de 11 años y, en todos los casos, el asma se controló adecuadamente.

FIGURA 1. Test de control del asma antes y después del tratamiento con omalizumab (n: 17)

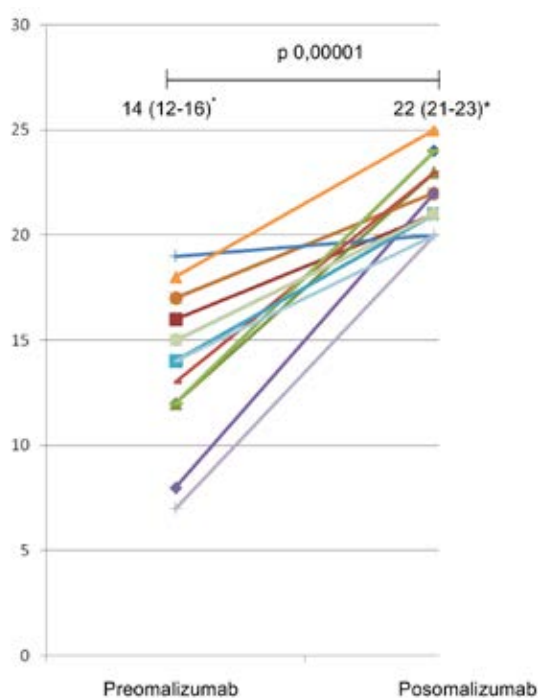


TABLA 1. Características generales de los niños bajo tratamiento con omalizumab

Variables	Pacientes (n: 17)
Edad (años)	11,5 (8,2-16)*
Sexo masculino (n, %)	8 (47)
Rinitis alérgica (n, %)	7 (41,1)
Prueba cutánea de alergia positiva (n, %)	17 (100)
Eosinofilia (eosinófilos/mm ³)	602 (222-870)*
IgE sérica (UI/ml)	421 (186-1220)*
IgE < 30 (n, %)	0 (0)
IgE 30-500 (n, %)	9 (52,9)
IgE > 500 (n, %)	8 (47)
Obesidad (n, %)	4 (23,5)
Reflujo gastroesofágico (n, %)	1 (5,8)

* Mediana con rango intercuartil.

* Los valores están expresados como promedios con intervalo de confianza (IC 95 %).

En relación con las exacerbaciones, datos de un metaanálisis recientemente publicado muestran una reducción del 65 % en el número de eventos.¹¹ Asimismo, otros estudios han observado un impacto positivo en las exacerbaciones y hospitalizaciones en niños con 1-2 años de tratamiento, con una reducción del 88,5 % en las internaciones.^{22,23} En la presente serie, se observó una disminución del 48,5 % en las exacerbaciones y del 100 % en la tasa de exacerbaciones graves. No hubo hospitalizaciones ni requerimientos de UCI, lo que mostró la alta eficacia de la intervención. Estos resultados refuerzan las observaciones previas que muestran una disminución del 43-50 % en las exacerbaciones en niños con asma moderada o grave bajo tratamiento con omalizumab.^{12,13} En coincidencia con otras series, el efecto sobre la frecuencia de crisis se observó precozmente, durante los primeros 4 meses de tratamiento.^{24,25} Datos de la región muestran resultados similares.²⁶

Otro beneficio del tratamiento fue el efecto sobre los requerimientos de CO y CI. El menor uso de CO, en general, fue una consecuencia esperada de la disminución significativa del

número de exacerbaciones, del mismo modo que el menor requerimiento de salbutamol. La reducción del uso de CO fue de considerable importancia clínica, dada la morbilidad asociada con los CO en pediatría, especialmente, cuando son utilizados de manera continua. En esta serie, como en otras, el omalizumab tuvo un efecto positivo en la reducción del número de casos con COC, ya que se suspendieron en 4 de 5 niños a las 16 semanas y, en el paciente restante, al sexto mes de tratamiento.^{22,25}

Se han investigado los efectos del omalizumab sobre el uso de CI. El grado de reducción de la dosis de CI difiere según los diseños de los estudios y la gravedad de los pacientes.^{14,22-23} En esta serie, a pesar del período breve de tratamiento, fue posible disminuir en un 20 % la dosis de CI en casi todos los casos. Resultados similares fueron reportados luego de 1 año de tratamiento, más evidentes en pacientes con asma más grave.¹⁴ Otras series, sin embargo, no evidenciaron este efecto o solo mostraron una reducción inferior al 5 %.^{12,26}

La función pulmonar puede predecir una pérdida de control del asma. Se ha postulado

TABLA 2. Evolución de las variables analizadas antes y después del tratamiento con omalizumab

Variables	Pacientes (n: 17)		Valor de P
	Preomalizumab	Posomalizumab	
Pacientes con crisis asmáticas (n, %)	16 (94)	10 (59)	0,005
Pacientes con crisis graves (n, %)	10 (59)	0 (0)	0,0002
Número de exacerbaciones por paciente	2,2 (1,1-3,3)*	1 (0,6-1,4)*	0,002
Número de exacerbaciones graves por paciente	1,4 (0,4-2,4)*	0	0,005
Pacientes hospitalizados (n, %)	6 (35 %)	0 (0 %)	0,004
Número de hospitalizaciones por paciente	0,5 (0,12-0,9)*	0	0,007
Tratamiento de crisis			
Días de corticoides orales	12 (5,5-18)*	4,5 (2-7)*	0,03
Días de salbutamol	27,4 (9,8-45,1)*	9,3 (1,8-16,7)*	0,002
Tratamiento crónico			
Dosis diarias de CI (μ g)	1053,3 (1002-1104)*	846,6 (697-996)*	0,002
Pacientes con CO (n, %)	5 (29,4)	1 (6)	0,01
Función pulmonar* (%)			
CVF	106 (98-114)	101 (93-109)	0,1
VEF1	95 (84-105)	90 (80-99)	0,1
VEF1/CVF	80 (73-88)	80 (70-86)	0,2
FMMF	73 (53-94)	73 (51-95)	0,4

* Los valores están expresados como promedios con intervalo de confianza (IC 95 %).

CI: corticoides inhalados.

CO: corticoides orales.

CVF: capacidad vital forzada.

VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

VEF1/CVF: relación entre el volumen espiratorio forzado en el 1.er segundo y la capacidad vital forzada.

FMMF: flujos medios máximos forzados.

que el $VEF_1 < 60 \%$ es un factor de riesgo independiente para desarrollar exacerbaciones futuras.² Sin embargo, tanto en niños como en adultos, se ha demostrado la falta de asociación entre los síntomas y el VEF_1 .^{21,27} Asimismo, existe escasa correlación entre la función pulmonar y la gravedad del asma. Por este motivo, la espirometría no es un parámetro habitualmente considerado para la evaluación de la eficacia del omalizumab.

Algunos ensayos clínicos han reportado una modesta mejoría en el VEF_1 luego del tratamiento con omalizumab, sin relevancia clínica.^{22,23} En esta cohorte de pacientes con AG, como en otras, los parámetros espirométricos fueron normales o casi normales antes del inicio del tratamiento con omalizumab, a pesar de que el asma no estaba controlada.^{21,26,27} La función pulmonar no se modificó significativamente con el tratamiento.

Más del 85 % de los niños con AG son atópicos, definidos por los niveles elevados de IgE sérica y por las pruebas cutáneas positivas a los aeroalergenos comunes.²⁸ El omalizumab reduce significativamente los niveles de IgE libre y los receptores de alta y baja afinidad para IgE en basófilos, mastocitos y células dendríticas, lo que previene la liberación de mediadores inflamatorios.²⁹ Su eficacia se determina a las 16 semanas, considerando los cuestionarios de calidad de vida y las exacerbaciones. Los niveles de IgE no se toman en cuenta, ya que aún no puede evaluarse de forma rutinaria la IgE libre.¹⁵ La eficacia reportada en los estudios en situación de vida real ha sido mayor del 80 %, superior a la observada en los ensayos clínicos.^{22,23} Como se ha mencionado, en esta serie, el omalizumab fue muy eficaz, considerando que se controló la enfermedad en todos los casos y las exacerbaciones se redujeron significativamente. Es importante remarcar que la evaluación de la eficacia a las 16 semanas de tratamiento es consistente con su mecanismo de acción basado en el descenso de la IgE libre sérica a valores muy bajos o no detectables, con una reducción en la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en basófilos a los 90 días de tratamiento del 97 %.¹⁵ Coincidentemente, se produce una fase de meseta en los parámetros de eficacia a partir de este período, aunque los efectos persisten a los 5 años de tratamiento.³⁰

El perfil de seguridad del omalizumab en niños ha sido evaluado ampliamente.^{11,22} En nuestra serie, no hubo eventos adversos graves durante el período de seguimiento. El dolor o

el eritema en el sitio de la aplicación fueron los efectos adversos más frecuentes, sin observarse anafilaxia, lo que confirmó su alto perfil de seguridad.

Los casos con AG, si bien constituyen una pequeña parte de la población asmática, representan más del 50 % de los costos relacionados con esta enfermedad. El impacto en los recursos sanitarios ha sido descrito claramente.^{17,31} Si bien la reducción de los costos no fue un objetivo del estudio, en la totalidad de los casos, hubo menor uso de atención médica, en particular, por la reducción de las visitas a Emergencias y hospitalizaciones luego del tratamiento.

Deben realizarse algunas observaciones metodológicas. Una ventaja del presente estudio radica en que los datos fueron recolectados en un entorno clínico sin intervenciones, y, por lo tanto, los resultados reflejan la evolución de pacientes no seleccionados y tratados de acuerdo con consensos de asma nacionales e internacionales. Los datos fueron recolectados del registro de atención mensual o bimensual del PANAG con un seguimiento estandarizado de visitas, lo que aseguró la calidad de las variables evaluadas. Si bien no se puede excluir que la mejoría observada, al menos en parte, esté relacionada con la aplicación subcutánea de la medicación en comparación con los CI, la población estuvo compuesta por niños con asma mal controlada, seguidos durante muchos años en el PANAG, en el que, rutinariamente, se supervisó el cumplimiento de los tratamientos instituidos.⁵

Si bien la prevalencia del AG es baja, la morbilidad es muy elevada, debido a crisis frecuentes y graves. En este grupo de niños, el tratamiento con omalizumab fue efectivo, ya que permitió reducir las exacerbaciones y alcanzar el control de la enfermedad en niños con AG no controlada con tratamientos convencionales, lo que proporcionó información adicional a la publicada en otras poblaciones. ■

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización de 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):595-6.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. [Consulta: 9 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for->

- asthma-management-and-prevention/.
3. Neffen H, Vallejo-Perez E, Chahuan M, Giugno E, et al. Uncontrolled Asthma in Specialized Centers in Latin America: Findings from the Asthma Control in Latin America (ASLA) Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2) Suppl:AB206.
 4. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica - año 2014. 2016;5(58). [Consulta: 9 de noviembre de 2018]. Disponible en: www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro58.pdf.
 5. Giubergia V, Fridman N, González Pena H. Evaluación del impacto de un programa de atención de niños con asma grave. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(5):382-7.
 6. Bush A, Saglani S, Fleming L. Severe asthma: looking beyond the amount of medication. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(11):844-6.
 7. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, et al. Asma de difícil control en niños y adolescentes. Estrategias diagnóstico-terapéuticas. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(5):403-13.
 8. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):196-201.
 9. Licari A, Castagnoli R, Panfilì E, Marseglia A, et al. Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases. *Curr Respir Med Rev*. 2017; 13(1):22-9.
 10. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(6):583-93.
 11. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551-6.
 12. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6):1210-6.
 13. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1285-93.
 14. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1005-15.
 15. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.
 16. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev*. 2007; 16:78-84.
 17. De Andrade WC, Lasmar LM, Ricci C de A, Camargos PA, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:36.
 18. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(1):17-22.
 19. Reddel H, Taylor R, Bateman ED, Boulet LP et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59-99.
 20. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(6):1324-43.
 21. Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, González A, et al. Asma grave en pediatría: resultados de la implementación de un programa especial de atención. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):105-11.
 22. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters E, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1):CD003559.
 23. Deschildre A, Marguet CH, Langlois C, Pin I, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015; 46(3):856-9.
 24. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001; 108(2):E36.
 25. Brodlić M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012; 97(7):604-9.
 26. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(11):1408-13.
 27. Lødrup Carlsen KC, Mowinkel P, Hovland V, Håland G, et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4):917-23.e7.
 28. Martín Alonso A, Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2017; 5:154.
 29. Assayag M, Moshel S, Kohan M, Berkman N. The effect of omalizumab treatment on the low affinity immunoglobulin E receptor (CD23/ fc epsilon RII) in patients with severe allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(1):36-42.
 30. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5):1431-44.
 31. Szeffler SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(2):110-9.e1.