



UTILIDAD E INDICACIONES DE OMALIZUMAB EN EL ASMA BRONQUIAL

F.J. Álvarez Gutiérrez¹, L.M. Entrenas Costa², A. Pereira Vega³, J.A. Rodríguez Portal¹.

¹Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

³Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

El hecho más destacado de los últimos años en el tratamiento del asma es el uso intensivo de medicación antiinflamatoria capaz de conseguir el control de la enfermedad en un gran número de pacientes. Sin embargo, tanto las guías como la experiencia del clínico, enseñan que, pese a ajustar perfectamente los tratamientos a la gravedad y, especialmente, pese a una educación intensiva que optimice el uso de los inhaladores y el cumplimiento, siempre va a quedar un grupo minoritario de pacientes incapaz de alcanzar el control y en los que el tratamiento irá encaminado a lograr los mejores resultados posibles a cambio de unos efectos secundarios que siempre deben de minimizarse.

La prevalencia exacta de este grupo de pacientes con asma mal controlada no es conocida, pero puede estimarse que oscila entre el 20 y el 30%¹, aunque este porcentaje puede variar si se aplican los criterios estrictos de las guías, o la opinión del paciente o de su médico² ya que la de ambos suele ser mucho más optimista que cuando se determina por medidas objetivas.

El asma en este grupo de pacientes suele caracterizarse por afectar de manera significativa la calidad de vida al presentar un alto riesgo de exacerbación, una elevada tasa de hospitalización y un aumento de la mortalidad¹. El tratamiento en este grupo abarca todos los fármacos disponibles en el asma, lo que suele originar un régimen complejo de medicación, que fomenta la pérdida de adherencia al mismo y, por tanto, la imposibilidad de alcanzar el control.

Entre los pocos factores capaces de predecir si un paciente se comportará como un asma grave está la exposición alérgica mantenida, incluida la del medio laboral³, para la que no había hasta la actualidad una medicación específica, sólo las medidas de evitación.

La aparición de omalizumab y su posicionamiento en las guías de tratamiento como medicación para pacientes con asma alérgica grave supone una de las

escasas novedades terapéuticas que en los últimos años se han producido para el asma. El objetivo del presente trabajo es revisar el papel de omalizumab en el tratamiento del asma y definir el posicionamiento de Neumosur al respecto.

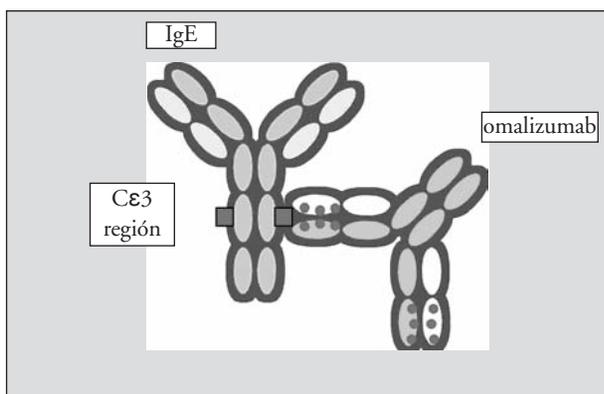
Evidencias clínicas para el uso de omalizumab

La elevación de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) frente a determinados alérgenos caracteriza a las enfermedades atópicas como el asma alérgica y la rinitis. La IgE juega un papel fundamental en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I⁴. La estructura molecular de la IgE está compuesta por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. Estas últimas se sitúan en la región *Fab* y constituye el área variable de la inmunoglobulina y la zona de reconocimiento del alérgeno. La región constante, conocida como *Fc*, está constituida exclusivamente por las cadenas pesadas. En ella se encuentra el dominio Cε3, punto de unión de la IgE con los receptores específicos de la membrana de diferentes tipos celulares. Mastocitos y basófilos tienen en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), mientras que eosinófilos y linfocitos B disponen de receptores de baja afinidad (FcεRII). La activación alérgica de la IgE unida a receptores celulares, por medio de los receptores FcεRI, provoca la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados *de novo*. Esta liberación de mediadores se consigue con pequeñas concentraciones de IgE libre⁵. Por otra parte, la IgE regula la producción de sus propios receptores celulares, de tal manera que se establece un mecanismo de retroalimentación que perpetúa la reacción alérgica. Esta reacción inmunológica coordinada por células T helper tipo 2 (Th 2) se caracteriza por inducir mediante interleucinas (IL-5), una reacción humoral con sobreproducción IgE y una reacción celular de predominio eosinófilo⁶.

Recibido: 1 de febrero de 2009. Aceptado: 20 de mayo de 2009.

Grupo de trabajo de asma de Neumosur
neumosur@neumosur.net

Figura 1. Fijación de la molécula de IgE al omalizumab



La investigación de nuevas armas terapéuticas en las enfermedades alérgicas se han dirigido bien a neutralizar las citoquinas que promueven la producción, maduración y liberación eosinófila (IL-5), o bien a neutralizar la IgE libre. Se ha investigado con anticuerpos monoclonales anti-IL-5, la señal prioritaria para la producción, quimiotaxis e inhibición de la apoptosis celular de los eosinófilos. Desafortunadamente, aunque la inhibición de la IL-5 controló la población de eosinófilos en sangre periférica, no afectó al número de eosinófilos en tejido bronquial ni a la hiperrespuesta bronquial de los enfermos de asma, por lo que su beneficio terapéutico se ha considerado limitado⁷.

La otra diana a la que se ha dirigido la biología molecular para controlar el asma es la IgE. El omalizumab (rhuMAB-E25), es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que se fija específicamente al dominio Cε3 de la IgE e impide la unión con sus receptores celulares (figura 1). Dado que el dominio Cε3 está expresado doblemente en la IgE, el bloqueo de uno de ellos por el omalizumab aún permite el enclavamiento de la IgE a los receptores celulares, por el otro lado de la molécula. Así pues, cada molécula libre de IgE tiene que ser bloqueada por 2 moléculas de omalizumab. Una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alérgeno. Esta transformación espacial también afecta al dominio Cε3, haciéndolo irreconocible para el omalizumab. Esto supone una situación ventajosa desde el punto de vista terapéutico, ya que la unión del omalizumab solo puede unirse al Cε3 de la IgE libre no ligada a receptores celulares⁸. Los complejos IgE-omalizumab son aclarados de la circulación por medio del sistema reticulo-endotelial. La vida media del complejo en pacientes con asma es de 26 días.

El tratamiento con anti-IgE ha demostrado tener efectos antiinflamatorios en el asma alérgico. Produce una disminución del número de eosinófilos en esputo así como de la infiltración por eosinófilos en mucosa y submucosa bronquial. No solo disminuye los niveles de IgE libre, sino también los receptores de alta afinidad para IgE en linfocitos y mastocitos en muestras de tejido bronquial⁹. Se trata del primer anticuerpo monoclonal que se comercializa para el tratamiento del asma¹⁰.

Estudios clínicos con Omalizumab

Omalizumab en asma alérgica

Los primeros estudios en pacientes con asma alérgica leve se encaminaron a demostrar que su uso tenía efectos sobre las respuestas broncoconstrictoras precoces y tardías tras la provocación con alérgenos¹¹. Posteriormente, un ensayo clínico de fase II realizado en pacientes con asma grave demostró que el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti IgE administrado por vía intravenosa conseguía reducir la frecuencia de las exacerbaciones de asma y el uso de corticoides sistémicos¹². A partir de estos resultados y con la posibilidad del empleo de omalizumab por vía subcutánea se fueron sucediendo los ensayos clínicos en fase III.

Se han publicado 5 ensayos randomizados, controlados con placebo y dos estudios abiertos en los que se añade omalizumab al tratamiento habitual, tanto en niños como en adultos con asma moderado-grave. Milgron et al¹³ utilizó omalizumab durante 16 semanas asociado al tratamiento con corticoides inhalados en 1.405 niños con asma alérgica moderada-grave y test cutáneos positivos a uno o más alérgenos. La dosis de omalizumab osciló entre 150-375 mg cada 2 o 4 semanas en función de la concentración de IgE total y el peso corporal. Se redujeron los síntomas y las exacerbaciones de asma durante el periodo de estudio. Además hubo una tendencia a disminuir la duración de las exacerbaciones de asma (10,2 días en el grupo de omalizumab y 14 días en el grupo placebo), aunque no llegaron a alcanzar la significación estadística ($p=0,97$).

Soler et al¹⁴ estudian a 546 asmáticos no controlados a pesar de tratamiento con beclometasona (500-1.200 mgr/24). Fueron randomizados de forma ciega a recibir placebo u omalizumab cada 2 o 4 semanas por vía subcutánea durante 7 meses. Se mantuvo en ambos grupos una dosis constante de beclometasona durante 16 semanas y posteriormente hubo un des-

censo progresivo de la dosis de corticoides inhalados pero manteniendo el control de los síntomas durante 8 semanas más. Comparado con el grupo placebo, el grupo de tratamiento con omalizumab presentó un 58% menos exacerbaciones por paciente durante el periodo de tratamiento ($p < 0,001$). Durante la fase de descenso de tratamiento con corticoides hubo una disminución de un 52% en el número de exacerbaciones en el grupo de tratamiento ($p < 0,001$) a pesar de una significativa disminución de la dosis de corticoides inhalados en el grupo de omalizumab (el 79% de los pacientes del grupo de tratamiento redujeron a más de la mitad la dosis de corticoides inhalados frente a un 55% en el grupo placebo). Así mismo se redujo significativamente la dosis de medicación de rescate requerida tanto en la fase de tratamiento estable como en la de reducción de corticoides inhalados ($p < 0,05$). La medicación fue muy bien tolerada, con mínimos efectos adversos del tipo urticaria leve y molestias en el sitio de punción, transitorias y que no supusieron en ningún caso la suspensión de su administración. Posteriormente se han publicado varios trabajos que vienen a corroborar la eficacia del omalizumab en pacientes no controlados con β -2 agonistas de larga duración (LABA) y corticoides inhalados en asma moderada-grave¹⁵.

En el estudio INNOVATE¹⁶ se incluyeron 419 asmáticos y la principal variable analizada fueron las exacerbaciones asmáticas durante el periodo de estudio que fue de 28 semanas. El grupo tratado con Omalizumab tuvo una reducción significativa 0,24 vs 0,48, $p = 0,002$ de exacerbaciones así como en la frecuencia de visitas a urgencias por crisis de asma (0,24 vs 0,43, $p = 0,038$). Omalizumab mejoró de manera significativa la puntuación en calidad de vida, pico de flujo espiratorio y síntomas de asma. La incidencia de efectos adversos fue mínima y similar a las del grupo placebo.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática en la que se analizan los resultados de varios estudios con un diseño metodológico adecuado, en los que se compara la eficacia del omalizumab frente a placebo como una medicación más para el control del asma¹⁷. Los resultados demuestran que el grupo de pacientes con omalizumab tienen menos exacerbaciones y pueden reducir la dosis de corticoides inhalados y mantener el control de la enfermedad. En otro estudio que agrupa ensayos clínicos de metodología similar, en los que el 93% de los pacientes cumplían criterios de asma persistente grave, al analizar a 4.308 enfermos, de los que 2.511 fueron tratados con oma-

lizumab, se puso de manifiesto de forma significativa este tratamiento disminuía la tasa de exacerbaciones por asma y la frecuentación de los servicios de urgencias. Además, el análisis de subgrupos pone en evidencia que existe una tendencia no significativa, a que ocurran menos exacerbaciones en los enfermos que tienen peor FEV₁ (volumen espirado máximo en el primer segundo) y los más jóvenes¹⁸. Este punto es de indudable interés. Los pacientes asmáticos que tienen una mayor morbilidad y mortalidad derivada de las exacerbaciones son aquellos que han requerido ingresos hospitalarios por crisis de asma en el año anterior o los que han sido intubados en cualquier momento debido a una crisis asmática¹⁹.

Disponemos de estudios epidemiológicos que reflejan que la mortalidad por asma es 8,5 y 16 veces más alta entre los pacientes con una historia reciente de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, respectivamente²⁰. Se han intentado identificar qué asmáticos pueden beneficiarse con mayor claridad de este nuevo tratamiento ya que uno de los inconvenientes del omalizumab es su elevado precio. Este inconveniente es común a todos los fármacos desarrollados con técnica de anticuerpos monoclonales, por el alto coste de su producción. Un estudio de coste-eficacia de omalizumab aconseja el fármaco para los casos en que existe un mal control de la enfermedad, a pesar de utilizar todas las posibilidades terapéuticas disponibles para el asma. Además, ahorraría costes en los enfermos que tuviesen ingresos hospitalarios superiores a 20 días al año²¹.

Analizando los resultados de dos estudios multicéntricos²² en los que se incluyeron 1.070 asmáticos no controlados a pesar de tratamiento con LABA y corticoides inhalados a dosis altas (media de 725 mcg/día de beclometasona dipropionato) se observa que el antecedente de tratamiento en urgencias hospitalarias en el año anterior fue el mejor factor predictivo de eficacia al tratamiento con omalizumab. Otros factores que predijeron la mejor respuesta al tratamiento con anticuerpos anti IgE fueron la peor función pulmonar (aquellos con FEV₁ < 65% respondieron mejor) y el tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados. Sin embargo el nivel de IgE basal no fue un factor predictor de la respuesta al tratamiento. De estos resultados podemos concluir que los pacientes que "a priori" pueden obtener mayor beneficio son los que tienen asma de difícil control y por tanto con mayor gravedad y que en este grupo de pacientes el tratamiento con omalizumab es coste-efectivo²³. De

Estudio	Nº pacientes	Duración	Ratio reducción exacerbación	% reducción	p
Innovate ¹⁶	419	28 sem.	0,37	19,2%	0,156
Busse ¹⁵	525	52 sem.	0,40	40,3%	<0,001
Soler ¹⁴	546	52 sem.	0,70	57,6%	0,001
Holgate ²⁸	341	32 sem.	0,42	26,5%	0,165
Global	1.831	41 sem.	0,56	38,3%	<0,0001

Figura 2: Ensayos clínicos con omalizumab. El tratamiento disminuye la frecuencia de exacerbaciones de asma un 38,3% comparado con placebo.

manera global, el tratamiento disminuye la frecuencia de exacerbaciones de asma un 38,3% (figura 2).

Omalizumab y rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) afecta entre el 10 y el 25% de la población. Se clasifica en intermitente (estacional) y persistente (perenne). En la fisiopatología de ambos tipos de rinitis interviene la IgE. Aunque la RA no suele ser una enfermedad grave, si supone un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Varios estudios de fase III han establecido la eficacia de omalizumab tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con RA tanto estacional como perenne^{24, 25}.

Plewako et al²⁶ llevaron a cabo un ensayo controlado con placebo en el que analizaron el efecto antiinflamatorio de omalizumab en 30 pacientes con RA estacional. El tratamiento se administró antes o al inicio de la estación polínica y se mantuvo durante todo el periodo estacional con una duración de 6 semanas. Se determinaron los niveles de eosinófilos en sangre periférica y en muestras de mucosa nasal obtenidas mediante biopsia. Ambos niveles se encontraban disminuidos de manera significativa comparado con el grupo placebo. La reducción de los eosinófilos se correlacionaba con el descenso de los niveles de IgE libre ($p=0,04$). Se ha demostrado que el efecto de omalizumab es rápido, consiguiéndose reducción en los síntomas en los primeros 7 días de tratamiento²⁷. Algunos autores han propuesto que su empleo desde una semana antes de la estación polínica y manteniéndolo durante otras 4 semanas controlaría adecuadamente a los pacientes con RA estacional²⁸.

Asma y rinitis con frecuencia coexisten. Los pacientes con asma y rinitis concomitante a menudo presentan más exacerbaciones y tienen más gasto relacionado con el tratamiento de su enfermedad que aquellos que tienen solo asma. De acuerdo con las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud y la iniciativa ARIA²⁹ (rinitis alérgica y su impacto en el asma) por las que se establece la necesidad de evaluar ambas afeccio-

nes en todos los pacientes y que el control de una de ellas conlleva el mejor control de la otra, la terapia anti IgE podría ser de utilidad en estos casos³⁰. Esta indicación no está aprobada en nuestro país. Existe un amplio terreno entre la patología alérgica donde el tratamiento con anti IgE esta todavía por definir. Se ha estudiado su eficacia y la posible utilidad del tratamiento con anticuerpos anti IgE en enfermedades como la urticaria crónica³¹, el eccema atópico³² o como adyuvante al tratamiento con inmunoterapia³³.

Seguridad

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, en los ensayos clínicos que se han llevado a cabo hasta la actualidad se describen los mismos efectos adversos en el grupo activo que en el placebo. Se ha descrito algún episodio de urticaria bien controlada con antihistamínicos y sólo en uno de ellos fue necesaria la retirada del fármaco³⁴. Otro ensayo clínico en el que se formaron 3 grupos, uno tratado con altas dosis, otro con dosis bajas y un grupo placebo, con un centenar de pacientes cada grupo, el análisis de los efectos adversos no mostró diferencias significativas entre ellos³⁵.

El inmunocomplejo constituido por la IgE libre y las 2 moléculas de omalizumab que la bloquean no tiene capacidad para fijar el complemento y carece de poder como inmunopatógeno, habiéndose producido reacciones anafilácticas en menos de 0,1/mil pacientes. En los miles de enfermos tratados que figuran en las publicaciones médicas no se ha descrito ningún caso de enfermedad por inmunocomplejos ni alteraciones de la función renal. Recientemente, se ha descrito algún caso de desarrollo de síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos tratados con omalizumab, sin que se pudiera atribuir su desarrollo a un efecto directo del fármaco, apareciendo tras la retirada del tratamiento con corticoides sistémicos³⁶.

Situación de omalizumab en las guías de tratamiento

La generalización del uso de las guías de práctica clínica en el asma bronquial ha supuesto que la enfer-

medad sea diagnosticada y tratada utilizando un lenguaje común por la mayoría de los médicos implicados en ella. La edición 2006 de la Global Initiative for Asthma (GINA)³⁷ ha introducido la clasificación en función del control lo que significa un paso más allá de la gravedad, ya que implica no sólo el estado de la enfermedad en el momento de ver al paciente, sino la evolución, la respuesta al tratamiento, la utilización de recursos, etc.

Aunque el concepto control ya se encontraba descrito en las primeras guías de tratamiento, no es hasta que se publica el estudio GOAL³⁸ cuando este comienza a extenderse en las guías, ya que este estudio es el primero en demostrar que el control, definido como una serie de ítems clínicos y funcionales es posible en una gran mayoría de los pacientes.

Omalizumab está indicado como terapia añadida a pacientes con asma grave en la que se demuestra una etiología alérgica. Esta aseveración es coincidente y está contenida en todas las principales guías actuales de tratamiento del asma. Sin embargo, entre las guías de mayor difusión mundial que evaluaremos a continuación, existen diferencias que en algunos casos puede considerarse de matiz. Así, si recogemos lo expresado por la guía GINA³⁷ la indicación de omalizumab sería según se expresa literalmente en su texto en *pacientes con asma alérgica grave que no está controlada con esteroides inhalados*. Aunque en el espíritu de este texto se podría presuponer que en esta guía se establece su indicación justo antes del tratamiento

diario con esteroides orales (casos no controlados con esteroides inhalados), sin embargo, como se puede observar en el esquema de tratamiento escalonado, finalmente se fija su indicación en el último escalón (nivel 5). Este escalón establece (además de los tratamientos del escalón anterior), añadir glucocorticoides orales (mínima dosis) y alternativamente además existiría la posibilidad de omalizumab (figura 3). Por otro lado, en la última guía del panel de expertos americanos de la National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)³⁹ en su esquema de tratamiento de 6 escalones, incluye omalizumab desde el escalón 5 junto con altas dosis de esteroides inhalados y LABA, o sea antes de la indicación de esteroides orales como tratamiento continuado. Obviamente también está indicado en el escalón 6 y último de tratamiento. En el texto de esta guía se indica de forma literal. *Omalizumab es usado como terapia añadida para pacientes de 12 ó más años que tiene sensibilidad a algún alérgeno relevante y que requiere nivel 5 ó 6 de atención (asma persistente severa)*³⁹ (figura 4).

Por último, la tercera guía de mayor difusión (Guía británica de tratamiento del asma⁴⁰) detalla de forma más explícita la indicación de omalizumab, según la licencia aprobada en Gran Bretaña. Así, se señala como omalizumab está indicado en *pacientes con altas dosis de esteroides inhalados y LABA, que tienen deterioro en la función pulmonar, que están sintomáticos con frecuentes exacerbaciones y que tienen alergia como causa importante de su asma*. A continuación

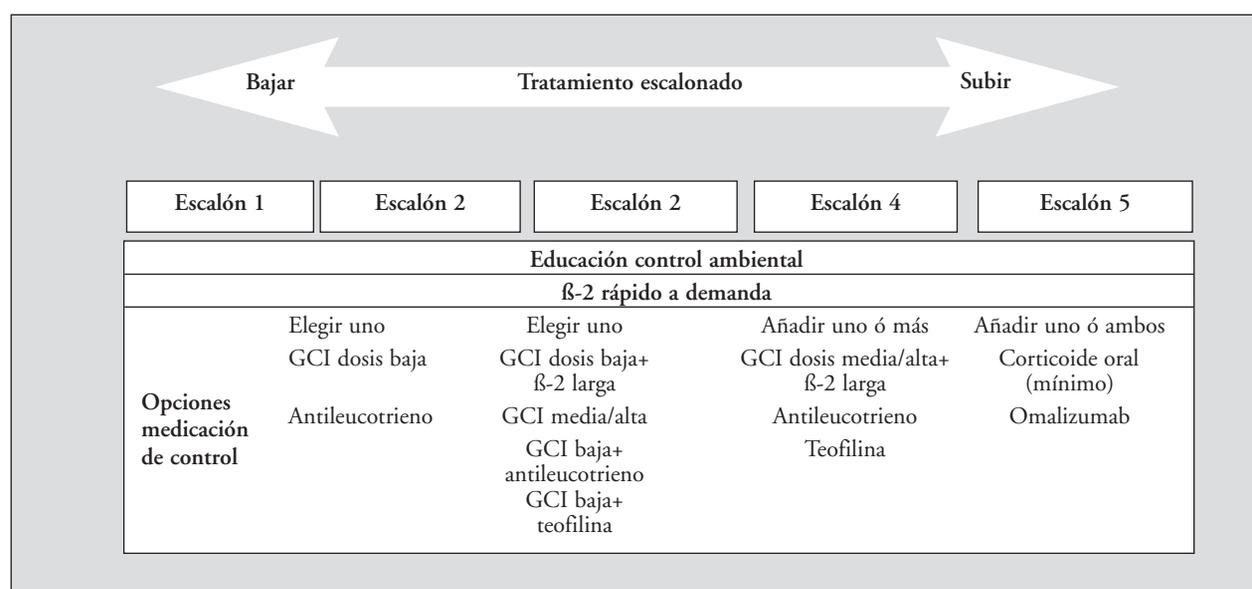


Figura 3: Esquema de tratamiento escalonado de la GINA³⁷.

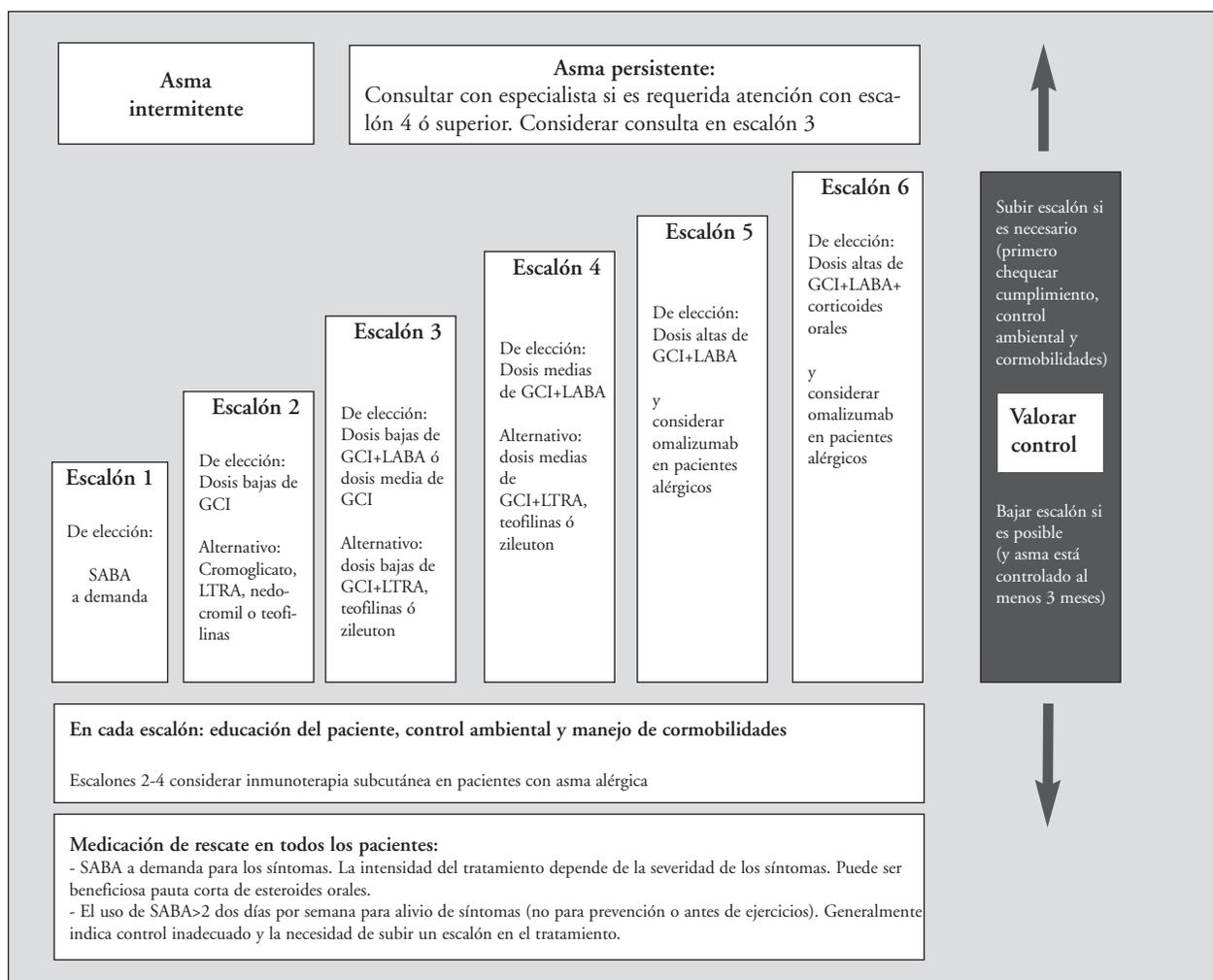


Figura 4. Esquema de tratamiento propuesto por el panel de expertos americanos de la NAEPP³⁹.

describe los estudios fundamentales que ocasionaron su aprobación, indicando cómo el efecto positivo de este tratamiento es reducido en pacientes con menos de 76 IU/l de niveles de IgE. Sin embargo a pesar de esta descripción más detallada, en esta guía no se incluye omalizumab en el esquema de tratamiento, según se indica en el texto, debido a la inexistencia de estudios comparativos por lo que no era posible poder situar omalizumab aún en el escalón de tratamiento.

Todas las guías son coincidentes en la necesidad de que omalizumab debe ser supervisada por médicos en unidades preparadas y equipadas para identificar y tratar reacciones anafilácticas, debido a la posibilidad infrecuente de que se produzca este tipo de efecto secundario.

Indicaciones actuales y perspectivas de futuro

Este anticuerpo monoclonal ha mostrado en diversos estudios^{16, 41} un efecto beneficioso en el asma grave mediada por IgE. En algunos casos, el omalizumab ha mostrado una mejoría muy evidente de la enfermedad asmática y ha mostrado efectos adicionales en urticaria⁴², dermatitis atópica⁴³, angioedema, alergia al látex⁴⁴ o alergias alimentarias, aunque los datos son todavía limitados.

Diversos estudios⁴⁵ han demostrado un descenso de las exacerbaciones, mejora en los valores de *peak flow*, descenso en las hospitalizaciones y la posibilidad de disminuir la dosis de corticoides en asmáticos que requieren altas dosis de esteroides⁴⁶ para intentar controlar la enfermedad. Los estudios han mostrado una

Tabla 1. Administración cada 4 semanas

Pre-tratamiento IgE (IU/ml)	Peso (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
>30-100	150	150	150	300
>100-200	300	300	300	
>200-300	300			
>300-400*				
>400-500*				
>500-600*				

* Adaptado de Clin Mol Allergy. 2008; 6: 4.

Tabla 2. Administración cada 2 semanas

Pre-tratamiento IgE (IU/ml)	Peso (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
>30-100*				
>100-200*				225
>200-300*		225	225	300
>300-400	225	225	300	
>400-500	300	300	375	
>500-600	300	375	No medicar	
>600-700	375	No medicar		

* Adaptado de Clin Mol Allergy. 2008; 6: 4.

Tabla 3. Criterios recomendados para indicación omalizumab

Criterios absolutos (necesarios para la indicación):

- 1) Asma no controlada a pesar del uso correcto* de LABA+esteroides inhalados a altas dosis.
- 2) Edad mayor de 12 años.
- 3) Nivel de IgE total entre 30 y 700 IU/ml**.
- 4) Positividad de las pruebas alérgicas cutáneas ó IgE específica para el menos un alérgeno perenne***.

Criterios adicionales (valorables, pero no necesarios para indicación):

- 1) FEV₁ prebroncodilatador <80% del teórico.
- 2) No fumar.
- 3) Ingresos hospitalarios por asma en año previo.

*Comprobar previamente el correcto adiestramiento en el uso de la medicación inhalada y su cumplimiento.

**En casos concretos puede indicarse con niveles de IgE por encima de 700, si cumple el resto de criterios, puede valorarse su uso fuera de indicación estricta.

***Realizar batería completa que incluya familias de ácaros y hongos.

mejoría en la calidad de vida tras el inicio del antiIgE aunque los efectos sobre la función pulmonar son sorprendentemente pequeños, sugiriendo una “desconexión” entre función pulmonar, exacerbaciones y calidad de vida.

Los criterios universalmente aceptados para el uso de omalizumab son los siguientes⁴⁶: 1. Un diagnóstico de asma persistente moderado a grave. 2. Edad mayor de 12 años. 3. Nivel de IgE entre 30 y 700 IU/ml y 4. Positividad de los tests cutáneos o IgE específica para al menos un alérgeno perenne. Criterios adicionales como la necesidad de disponer del FEV₁ prebroncodilatador en los últimos 6 meses, no fumar, el uso de corticoides inhalados a altas dosis, usualmente asociados a beta2 de larga duración y antileucotrienos en las 6 semanas previas y la presencia de síntomas activos (uso diario de medicación de rescate u hospitalización

por asma en los últimos 12 meses), han sido usados de forma variable.

Los criterios de uso que propone el grupo de asma Neumosur se resumen en la tabla 3.

Es importante señalar que el omalizumab no está indicado para la exacerbación asmática (broncoespasmo agudo o estatus asmático). Tampoco la rinitis alérgica se considera una indicación para el omalizumab, aunque cuando se usa en pacientes con asma y rinitis, el omalizumab es efectivo en controlar los síntomas de la vía aérea superior. Actualmente su uso se limita a adultos y niños mayores de 12 años, aunque hay estudios que están valorando su aplicación en niños con edades inferiores.

La dosis de omalizumab se calcula con el nivel basal de IgE en suero y el peso del paciente. La dosis y frecuencia de la administración se puede obtener usando tablas estandarizadas (tablas 1 y 2). La dosificación de omalizumab escogida se calcula para causar la neutralización de la IgE libre a niveles < del 5 % del nivel basal (0,016 mg/kg de omalizumab por IU/ml por 4 semanas). La IgE total puede incrementarse por la formación de complejos omalizumab-IgE y por esto los niveles de IgE no se deben medir después de haberse iniciado el tratamiento. El paciente necesita conocer que es un tratamiento a largo tiempo, administrado subcutáneamente cada 2 o 4 semanas dependiendo del peso y del nivel basal de IgE⁴¹. Cada vial de omalizumab contiene 150 mg de sustancia. Después de la reconstitución con 1,4 ml de agua estéril para la inyección, el vial contendrá 150 mg de omalizumab en 1,2 ml de líquido. Se debe obtener la solución completa de la medicación y entonces puede ser administrada subcutáneamente. Existen dos advertencias sobre la administración: la dosis total no puede exceder de 375 mg y cada inyección no debe exceder de 150 mg, teniendo que aplicar a veces múltiples

Tabla 4. Dosificación extendida

Valor basal IgE (IU/ml)	Peso corporal (kg)							
	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
30-100	150	150	150	150	150	300	300	225
>100-200	300	300	300	300	300	225	300	375
>200-300	300	300	225	225	225	300	375	525
>300-400	225	225	225	300	300	450	525	
>400-500	225	300	300	375	375	525	600	
>500-600	300	300	375	450	450	600		
>600-700	300	375	450	450	525			
>700-800	375	450	450	525	600			
>800-900	375	450	525	600				
>900-1000	450	525	600					
>1000-1100	450	600						
>1100-1200	525	600						
>1200-1300	525							
>1300-1500	600							

Dosis cada 4 semanas

Dosis cada 4 semanas

Dosis máxima 600 g cada 2 semanas

inyecciones. Para valorar la eficacia del omalizumab se requiere un mínimo de 12 semanas. Si se considera que es efectivo se concede un periodo de 6 meses y posteriormente se requiere una recertificación para continuar su uso.

El uso de omalizumab puede estar mediado por el coste de la medicación y por la posible, aunque rara, aparición de anafilaxia.

El coste por vial de omalizumab es 470 €, y depende de la dosis y el coste anual varía entre 6000

y 36.000 €. En un estudio reciente, Wu y colaboradores⁴⁷ evalúan el coste-efectividad del tratamiento con omalizumab en los pacientes asmáticos. Ellos encontraron que los gastos ascienden a 821.000 dólares por año de calidad de vida (QALY) y 120 dólares para cada día sin síntomas ganado. Concluyen que el tratamiento con omalizumab es costo-efectivo sólo en los asmáticos severamente enfermos en los que no se consigue el control adecuado de la enfermedad con otras modalidades de tratamiento.

Perspectivas futuras de la utilización de omalizumab en el asma serían su utilización en escalones inferiores de la clasificación del asma (relación coste-beneficio), el uso en pacientes con "componente alérgico" sin demostración de un alérgeno perenne, su utilización en pacientes con valor de IgE total superior a 700 (tabla 4) o en patologías específicas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)⁴⁸ y su utilización en edades inferiores a 12 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006; 100: 1139-1151.
- Becker AB. Challenges to treatment goals and outcomes in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (6 Suppl): S533-538.
- Reed CE. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 543-8.
- Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, Lechtensterin LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978; 62: 176-81.
- Maurer D, Ebner C, Reininger B et al. The high affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995; 154: 6285-90.
- Torres R, Picado C, De Mora F. Descubriendo el asma de origen alérgico a través del ratón. Un repaso a la patogenia de los modelos de asma alérgica en el ratón y su similitud con el asma alérgica humana. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 141-52.
- Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-4 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000; 356: 2144-8.
- Cabrera-Navarro P. Antiimmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(5): 241-5
- Djukanovic R, Wilson SJ, Krarft M 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: 583-593.
- Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs*. 2001; 61: 253-60
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-34.
- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-73.
- Milgrom H, Berger W, Kayak A et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
- Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-261.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
- Humbert M, Besley R, Ayres et al. 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* 2005; 60: 309-16.
- Anti-IgE for Chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2). CD 003559.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005; 60: 302-8.
- Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833-9.
- Crane J, Pearce N, Burgess C, Woodman K, Robson B, Beasley R. Markers of risk of asthma death or readmission in the 12 months following a hospital admission for asthma. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 737-44.
- Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63: 670-684.
- Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an Anti-IgE Antibody, in patients with allergic Asthma. *Chest* 2004; 125: 1378-1386.
- Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 265-9.
- Casale TB, Condemi J, LaForce C et al. Effect of Omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. *JAMA* 2001; 286: 2956-67.
- Chervinsky P, Casale T, Townley R et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160-7.
- Plewako H, Arvidsson M, Petruson K et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 68-71.

27. Lin H, Boesel KM, Griffith DT et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FERI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.
28. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-416.
29. Cristal-Peters J, Nelsusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 57-62.
30. Verbruggen K, Van Cauwenberger P, Bachert C. Anti-IgE for the Treatment of Allergic Rhinitis - and Eventually Nasal Polyps? *Int Arch Allergy Immunol*. 2008 Sep 18; 148(2):87-98.
31. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep; 122(3): 569-73.
32. Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct; 8(5):423-7.
33. Lee CH, Mo JH. Recent advances in immunotherapy of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 Jul; 8(4):269-71.
34. Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91: 182-8.
35. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1966-73.
36. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med*. 2008 Jul; 19(5): 364-6. Epub 2007 Oct 26.
37. Global Initiative for asthma (GINA) 2006. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: www.ginasthma.com.
38. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
39. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
40. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised edition July 2007.
41. Nowak D: Management of asthma with anti-immunoglobulin E. Review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006, 100; 1907-1917.
42. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/naphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117: 1415-1418. Efectos adicionales en urticaria, angioedema, alergia al látex o alimentarias.
43. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Sep-Oct; 29(5):530-7
44. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy.
45. Christopher WT Miller, Narayanaswamy Krishnaswamy, Chambless Johnston and Guha Krishnaswamy. Severe asthma and the omalizumab option. *Clinical and Molecular Allergy* 2008, 6: 4.
46. Marcus, P. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. *Chest*. 2006; 129: 466-474.
47. Wu, AC; Paltiel, AD; Kuntz, KM; Weiss, ST; Fuhlbrigge, AL. Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1146-1152.
48. Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatr Pulmonol*. 2008 Nov 13. 101.