



## Uso de anticuerpo monoclonal anti-IgE en pacientes pediátricos con asma alérgica. Revisión cualitativa de la bibliografía

Dra. Karen Ivethe Girón Cálix,\* Dr. José G Huerta López\*\*

### RESUMEN

El asma frecuentemente conlleva un componente alérgico que induce una excesiva producción de IgE en respuesta a los alergenos medioambientales. La IgE se une a los receptores de la membrana celular provocando la liberación de mediadores de la inflamación. La alergia se desarrolla en parte debido a factores genéticos que el paciente hereda de sus progenitores, así como también debido a factores ambientales, y su tratamiento se basa en evitar los factores desencadenantes (alergenos), uso de medicamentos y vacunas de alergia (inmunoterapia). Los medicamentos consiguen cada vez mejores efectos con menores reacciones adversas, pero presentan el problema de que al retirárselos, una vez que su nivel sérico ha disminuido, la protección al paciente también lo hace. Las vacunas de alergia son en la actualidad una excelente alternativa de tratamiento, y debe hacerse únicamente con extractos alergénicos estandarizados y en manos de un médico alergólogo exclusivamente. Las bases moleculares de su efecto benéfico se conocen ya desde hace tiempo atrás y se resumen en una disminución de la IgE específica para el alergeno contra el que se está vacunando, disminución de la reactividad de mastocitos y basófilos.

**Palabras clave:** Anticuerpo anti-IgE, asma alérgica, alergenos medioambientales, medicinas, vacunación, reactividad de mastocitos y basófilos.

### ABSTRACT

*Asthma frequently implies an allergic component that provokes an excessive production of IgE when responding to environmental allergens. IgE joins the receptors of the cellular membrane receptors producing the release of the mediators in the inflammation. Allergy develops in the most part due to genetic factors that the patient inherits from his/her parents, as well as due to environmental factors. The treatment is based upon avoiding the triggering factors (allergens), the use of medicines and allergy vaccination (immunotherapy). The medicines are getting better results with a lot fewer adverse reactions, but they have the problem that when being taken out of the treatment, and once their sericeous level has decreased, the protection to the patient also decreases. The allergy vaccines are nowadays an excellent choice. They must be only prepared with standardized allergenic extracts and exclusively directed by an allergist doctor. The molecular basis of its beneficial effect have been known since a considerable time ago and they are summarize in a specific IgE decrease for the allergen against which the patient is being vaccinated, and a decrease in the reactivity of mastocytes and basophiles.*

**Key words:** Anti-IgE antibody, allergic asthma, environmental allergens, medicines, vaccination, reactivity of mastocytes and basophiles.

\* Egresada del Curso de Especialidades de Alergia Asma e Inmunología.

\*\* Jefe del Servicio de Alergia. INP. Profesor Titular del Curso de Alergia e Inmunología Pediátrica INP. UNAM.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su uso en pacientes con asma y rinitis, pero una vez más se insiste en la adecuada selección del paciente y de los alergenos, por lo que su uso, por seguridad para el paciente, sólo debe ser guiado por un alergólogo.

Una alternativa consiste en la aplicación de anticuerpos dirigidos contra la IgE de los pacientes alérgicos. Las moléculas de IgE son sintetizadas por las células B y las células plasmáticas. Posteriormente esta IgE es liberada en el torrente sanguíneo desde donde va a ligarse a receptores específicos en las células cebadas, mastocitos y otras células efectoras del sistema inmune. Posterior a la exposición a un alergeno, las moléculas de éste se ligan a la porción Fab de la molécula de IgE localizada en la superficie de los mastocitos y basófilos, estimulando su degranulación. La degranulación conlleva la liberación de mediadores y citocinas que finalmente producen los síntomas y signos de asma y rinitis.

Se han desarrollado dos medicamentos anti-IgE que son el CGP 51901 y el rhumab-E25 (omalizumab).

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado (provieniente del ratón) que se liga a la IgE circulante, formando complejos inmunes, disminuyendo su nivel de esta manera (de la IgE libre). No se liga a la IgE que se encuentra sobre basófilos y mastocitos, por lo tanto no ocasiona reacciones anafilácticas.

Está aprobado para el tratamiento del asma alérgica persistente grave en pacientes mayores de 12 años, la dosis se establece a partir de los niveles de inmunoglobulina E y el peso corporal del paciente.

En los ensayos realizados en pacientes con asma persistente este medicamento se ha utilizado junto con los corticoesteroides inhalados y otros fármacos para el control del asma, la mayoría de los estudios redujo el número de exacerbaciones asmáticas y dosis de corticoesteroides inhalados, así como la calidad de vida de estos pacientes.

Los objetivos del presente trabajo son: describir los beneficios y efectos adversos del uso del anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) en el tratamiento de asma alérgica en pacientes pediátricos y establecer los probables usos terapéuticos de este fármaco en este tipo de pacientes.

## ANTECEDENTES

### IgE y asma

### Historia

Las enfermedades alérgicas son conocidas desde los tiempos antiguos, el término *asma*, ya era utiliz-

zado por Hipócrates (377 a.C.) y Galeno (199 d.C.) tenían una concepción errónea de su patogenia, ya que la fundamentaban en la acumulación de humores en la vía aérea de características espesas y deslizables, procedentes del cerebro.

En la Edad Media un médico judío Maimónides Maimon (1135-1204) describe la enfermedad de forma extensa, ya que realiza el primer libro de educación para pacientes asmáticos, para el hijo de un noble egipcio.

En la historia moderna Bache (1863) fue el primero en realizar pruebas cutáneas por escarificación con polen, Paul Ehrlich (1877) descubrió los mastocitos en tejido conjuntivo con gránulos de histamina característicos.<sup>1</sup>

1921, Carl Prausnitz y Henz Kustner descubren que el suero de los pacientes alérgicos tiene un factor capaz de mediar reacciones alérgicas específicas.

En las siguientes cuatro décadas encontraron que el suero de estos pacientes carecía de actividad de las clásicas reacciones inmunitarias *in vitro* de precipitación, aglutinación, fijación de complemento y transferencia cutánea pasiva de anafilaxia al cobayo, se le denominó **Reagina Atópica** en 1925 (por Coca creador del término Atopia). Esta propiedad tiene como característica inactivarse por calentamiento a 56 grados centígrados.

A comienzos de 1970 empieza la noción de anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas. (1963) Ovary y cols, descubren la fracción 7S de los anticuerpos inmunizados de cobayo.

1966, los esposos Kimishige y Teruko Ishizaka aislaron la fracción del suero humano de pacientes alérgicos que no contenía cantidades detectables de IgA ni de ninguna otra clase de inmunoglobulina con actividad inmunogénica que podía ser eliminada mediante absorción de anticuerpos.

1968, la OMS (Organización Mundial de la Salud) establece la molécula de IgE como anticuerpo.

A partir del descubrimiento de la IgE hubo avance en la descripción de tipos celulares T, TH1, TH2 y su relación con enfermedades alérgicas y autoinmunes.

El descubrimiento de la IgE ha servido para obtener anticuerpos humanizados contra determinadas partes de la molécula que hoy empleamos con fines terapéuticos.<sup>1</sup>

### Respuesta inmunoalergénica mediada por IgE

El sistema inmunitario ha aprendido durante el transcurso de la evolución a detectar y eliminar los microorganismos invasivos, la detección y eliminación de los patógenos dependen de primera instancia de las



células dendríticas que se encuentran en la superficie de piel y mucosas.

La alergia se define como una enfermedad que se produce en determinados individuos denominados atópicos. En estos individuos se produce una respuesta de tipo TH2 dirigida contra antígenos inocuos para el resto de la población que se caracteriza por la producción de IgE específica.

Los pacientes atópicos generan una respuesta inmunitaria caracterizada por la producción de anticuerpos de los tipos IgG1, IgG4 con una respuesta TH1, con elevación de la IgE total y específica.<sup>1,2</sup>

Una vez generadas las células colaboradoras de tipo TH2 influyen en los linfocitos B específicos para que éstos produzcan el cambio de clase de inmunoglobulinas producidas a IgE. Este cambio de clase se da por la acción de dos señales: la primera es la secreción de IL-4, IL13 por las células TH2 y la segunda la coestimulación de CD40L de las células TH2 y el CD40 de las células B.

Una vez iniciada la respuesta de producción de IgE, ésta puede ser amplificada por basófilos, mastocitos y eosinófilos. Estos tres tipos celulares expresan el receptor de FC $\epsilon$ RI, expresan CD40L y secretan IL-4 y pueden dirigir el cambio de clase y la producción de IgE por los linfocitos B específicos.

### Diferentes tipos de respuesta inflamatoria en el asma

El asma es una enfermedad compleja en la que participan numerosas células inflamatorias y más de 100 mediadores con múltiples efectos.

El infiltrado inflamatorio en el asma es multicelular y está formado por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células mononucleares de proporción variable. Estas células y los mediadores que se liberan son responsables de la respuesta inmediata y tardía del asma.

Los mastocitos juegan un papel importante en los síntomas inmediatos del asma, mientras los eosinófilos, los macrófagos, neutrófilos y linfocitos intervienen en la inflamación crónica; las células epiteliales y el músculo liso participan en la producción de mediadores inflamatorios y el desarrollo del remodelado de la vía aérea.

### Inflamación eosinofílica

Los eosinófilos son células principalmente tisulares que provienen de la médula ósea. Sin capacidad de proliferar, miden aproximadamente 8 micras; su núcleo es bilobulado, producen mediadores tóxicos enzimáticos y proinflamatorios que se almacenan en los gránulos estructurados con una parte central o

core cristaloide compuesto por la proteína básica mayor (MBP) y una matriz constituida por la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la neurotoxina (EDN) y la peroxidasa.

Existen por lo menos 5 mecanismos independientes que permiten al eosinófilo modular la intensidad de la inflamación pulmonar.

1. Como células inmunorreguladoras capaces de generar citocinas.
2. Al activarse generan y liberan cantidades importantes de reactivos intermediarios de oxígeno y de nitrógeno.
3. Mediante la producción de lípidos que son mediadores de la inflamación
4. A través de la secreción de enzimas como elastasas, colagenasas, etc.
5. Liberando proteínas catiónicas de sus gránulos altamente tóxicas para el epitelio pulmonar.

### Inflamación neutrofílica

Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares que tienen un papel esencial en el sistema inmunitario y son de primera línea de defensa contra las infecciones por bacterias y hongos. Hasta hace relativamente poco tiempo se creía que su papel en la inflamación estaba restringido a su capacidad por la fagocitosis y liberación de enzimas; actualmente tienen la capacidad de liberar diferentes mediadores que pueden producir un profundo efecto en las vías aéreas de los asmáticos. Entre esos mediadores se incluyen las metaloproteinasas, que destruyen la matriz extracelular, o los radicales de oxígeno tóxicos que catalizan la producción de ácido hipocloroso (HOCl).

Los neutrófilos también son fuente de citocinas como el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y el LTB4.

En los pacientes con asma asintomático, no sólo se detecta un número de neutrófilos en sangre periférica, sino que además éstos muestran signos de activación. Tanto neutrofilia, como la activación de las células disminuyen durante los períodos intercríticos o tras el tratamiento y la resolución del proceso subyacente.

Se ha demostrado aumento de neutrófilos en asma aguda y en asma persistente comparados por los controles. Este hallazgo es manifiesto en asmas con cifras bajas de eosinófilos y pobre respuesta a corticoides inhalados. Se ha encontrado aumento de neutrófilos en el lavado bronquial en estado asmático entubados. En pacientes con asma ocupacional hay aumento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar.<sup>1,2</sup>

En el asma de comienzo tardío no eosinóflico, los neutrófilos pueden representar la inflación residual persistente tras el tratamiento esteroideo, el cual reduce el número de eosinófilos. Se ha descrito



que los esteroides suprimen la apoptosis de los neutrófilos, lo que favorecería el aumento de asma en esta población celular, disminuyendo la gravedad de la misma.

### Perfil farmacológico del anticuerpo anti-IgE (Omalizumab)

Después de varias décadas de investigación en biología celular y molecular se ha logrado un gran avance en el conocimiento de la patogenia del asma. Hoy se conoce en gran parte la secuencia de las reacciones biológicas que ponen en marcha los rasgos fenotípicos del asma. Este conocimiento ha permitido comprender que la inmunoglobulina E es como una de las dianas a neutralizar, ya que es un componente inicial en los complejos procesos inflamatorios del asma.

### Producción de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas de origen clonal, y por lo tanto tienen una especificidad antigenica única, por lo que son muy precisos en sus objetivos e identifican proteínas séricas, marcadores celulares y agentes patógenos, la respuesta biológica en la formación es de carácter políclonal, ello implica que frente a un agente con capacidad inmunógena se forman diferentes anticuerpos que reconocen diferentes partes de la estructura molecular del agente.

(Determinantes antigenicos) cada uno de esos anticuerpos procede de un clon de células B, ante una proteína o un péptido inmunogénico, múltiples clones de linfocitos se implican en la respuesta inmunitaria normal, y cada uno de ellos reconoce una parte del agente.

Los anticuerpos monoclonales se obtienen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico que reacciona exclusivamente con un determinante antigenico de una molécula en particular. Esta especificidad disminuye las reacciones frente a epítopos comunes que se expresan en diferentes moléculas, en ocasiones en forma muy habitual y dan lugar a reacciones cruzadas.<sup>3</sup>

En la producción de anticuerpos monoclonales de carácter terapéutico hay cuatro pasos decisivos:

1. Elección de las moléculas diana.
2. Selección del epítopo de esa molécula.
3. Generación del anticuerpo.
4. Proceso de ingeniería genética para su uso.

### Selección de la célula diana

La producción de IgE por los linfocitos B se induce por la acción de la IL-4, IL-13 procedente de las cé-

lulas TH2 activadas. La IgE libre tiene una vida media muy corta; en gran medida por unirse rápidamente a sus receptores, situados en la membrana celular de los mastocitos y basófilos originan la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados en Novo.

En el caso de la IgE es la diana ideal, el bloqueo de otras dianas más tardías en las reacciones inmunitarias que se derivan de la exposición del alergeno como la IL-5, la señal prioritaria para los eosinófilos en lo que respecta a su producción, su quimiotaxis y su supervivencia y por lo tanto regula la infiltración eosinófila de la pared bronquial.

### Aspectos farmacológicos del anticuerpo monoclonal anti-IgE (Omalizumab)

Se trata del primer anticuerpo monoclonal que se comercializa para el tratamiento de una enfermedad respiratoria; la vida media del fármaco es de 19 a 22 días y la máxima concentración sérica se alcanza a la semana de su administración, como quiera que el dominio Cε3 está expresado a ambos lados de 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. De manera que cada molécula libre de IgE ha de ser bloqueada por dos moléculas de omalizumab, formando un trímero incapaz de ligarse a los receptores de IgE.

Una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alergeno en uno de los primeros estudios con omalizumab en humanos. Con la administración intravenosa del fármaco se demostró que la concentración sérica de IgE libre descendía un 95% después de 20 semanas de tratamiento.

Las evidencias previas mostraban que, tanto la IgE libre como la exposición a alergenos inducía la expresión de los receptores de IgE. Estas evidencias han sido ratificadas en estudios de individuos tratados con omalizumab que han demostrado que este fármaco disminuye en 99% la IgE libre 2 horas después de su administración intravenosa y a los 3 meses en un 93% de los receptores de la IgE.

El mismo hallazgo se manifestó en biopsias bronquiales de enfermos asmáticos tratados con omalizumab en las que además se puso de manifiesto el descenso de otros marcadores como la IL-4, la proteína catiónica de los eosinófilos y la IgE ligada a sus receptores celulares.

La determinación convencional de IgE total no se altera tras la administración del fármaco, ya que los análisis clínicos convencionales cuantifican tanto la IgE libre como la unida a omalizumab; además estas características demostradas *in vitro* se han ratifi-

cado *in vivo* de forma que enfermos sensibilizados a ácaros después de 6 meses de tratamiento con omalizumab disminuyeron el área medida de la reacción cutánea de forma significativa.

#### OMALIZUMAB: INDICACIÓN Y USO

El fármaco se ha mostrado muy efectivo en el tratamiento de la rinitis alérgica, pero la indicación principal es el asma atópica. En estos casos disminuye la hiperrespuesta bronquial, incrementa la cantidad de alergeno necesaria para causar caída del 15% del FEV1, disminuye la caída del FEV1 en las pruebas de provocación, tanto en la respuesta temprana como en la tardía, y permite reducir las dosis de glucocorticoides inhalados.

Estudios previos han puesto en evidencia la posibilidad de utilizar el fármaco a partir de los 6a, aunque la ficha técnica es a partir de los 12a, el mayor beneficio se encuentra en los pacientes con asma atópica y grave. Se ha demostrado que la mejoría clínica se obtiene en los pacientes con mayor tasa de IgE, los que tienen peor FEV1 y los más jóvenes.

La mejoría no es inmediata y la evaluación del enfermo debe hacerse a las 16 semanas; si entonces no hay evidencia de memoria debe retirarse.

El fármaco se presenta en inyectables para su administración subcutánea con pauta quincenal o mensual, la dosis y frecuencia se calcula con base en el peso y valores séricos de IgE (*Cuadros I y II*).

La dosificación se ha hecho con la siguiente ecuación:

$$0.016 \times \text{peso (kg)} \times \text{IgE sérica total (Kiu/l)} = \text{Dosis mensual de omalizumab.}$$

La naturaleza viscosa aconseja que se inyecte el preparado en 5 a 10 segundos. Se debe inyectar en sitios diferentes las dosis superiores a 150 mg.

La excreción biliar del fármaco hace innecesario el ajuste de dosis según función renal.<sup>1-3</sup>

#### Efectos adversos

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, en los ensayos clínicos hasta la actualidad se describen los mismos efectos adversos comparados con el grupo placebo.

Berger y cols. en un estudio para valorar la seguridad del fármaco, en pacientes de 6 a 12a, con un total de 225 pacientes sólo 11 tuvieron algún episodio de urticaria bien controlada con antihistamínicos y sólo en 1 de ellos fue necesario retirar el fármaco.

Milgrom y cols. realizaron un ensayo clínico en el que se formaron 3 grupos: uno tratado con altas dosis, otro con dosis bajas y un grupo placebo con centenar de pacientes en cada grupo. El análisis de los efectos adversos no mostró diferencias significativas entre ellos; hubo 14 casos de urticaria.

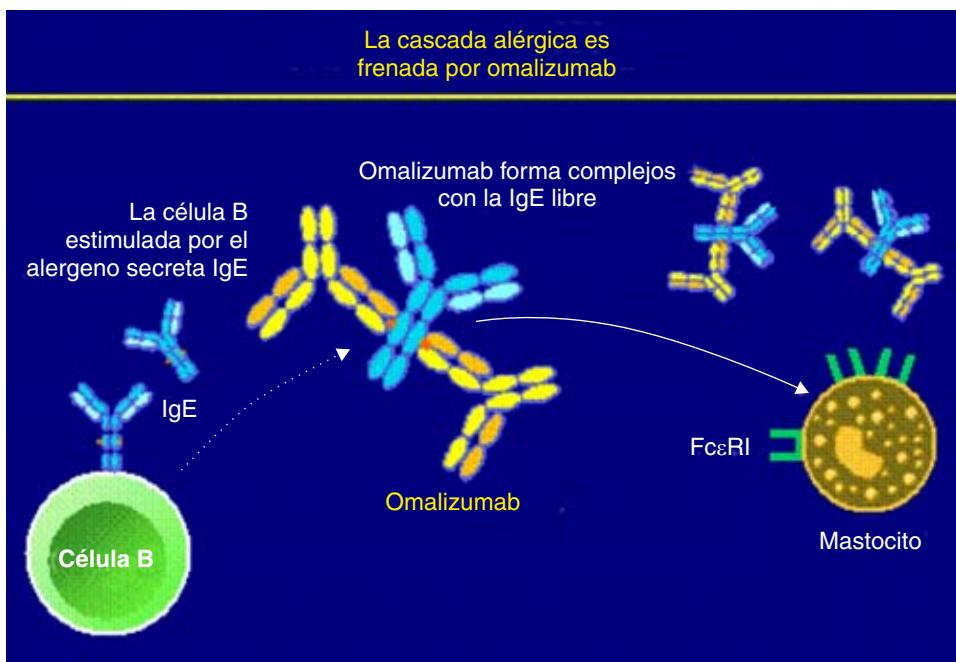
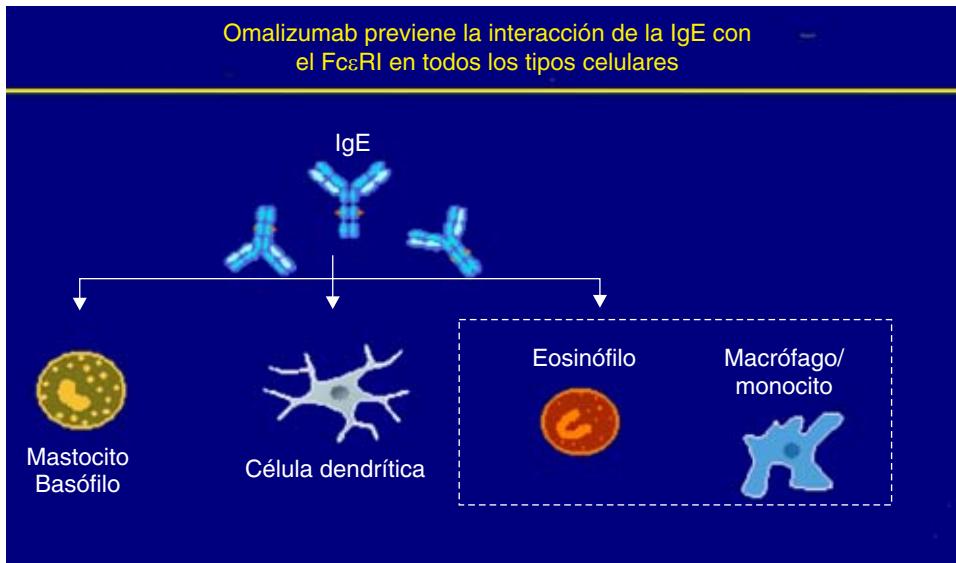
El inmunocomplejo constituido por la IgE libre y las 2 moléculas del omalizumab que la blo-

#### Omalizumab: Dosis personalizada para el asma

IgE basal (IU/mL)	Peso corporal (kg)							
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-150
>30-100	150	150	150	150	150	150	150	300
>100-200	150	150	300	300	300	300	300	450
>200-300	150	300	300	300	450	450	450	600
>300-400	300	300	450	450	450	600	600	
>400-500	300	450	450	600	600	750	750	
>500-600	300	450	600	600	750			
>600-700	450	450	600	750				
>700-800	450	600	750					
>800-900	450	600	750					
>900-1,000	600	750						
>1.000-1.100	600	750						
>1.100-1.200	600							
>1.200-1.300	750							

- Dosis  $\leq$  300 mg cada 4 semanas: se administra una vez cada 4 semanas.
- Dosis  $>$  300 mg cada 4 semanas: se divide en dos dosis iguales, que se administran cada 2 semanas (p.ej., si total 600 mg = 300 mg cada 2 semanas)

**Figura 1.** Shulman E. Desarrollo de un anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) para el tratamiento de problemas respiratorios alérgicos Am J Respir Crit Med 2001;164:S6-11.



quean no tiene capacidad para fijar el complemento, carece de poder como immunopatógeno y se elimina por los leucocitos y el sistema reticuloendotelial.

La humanización del fármaco hace que la molécula tenga menos de un 5% de procedencia murina y el resto de la estructura de la IgG1 humana.

De 4,127 enfermos tratados con omalizumab el 0.5% desarrolló algún proceso maligno de diferentes estirpes frente a un 0.2% de los 2,236 pacientes controles.

Aunque esta diferencia resultó significativamente estadística, un panel de oncólogos independientes concluyó que este resultado no se asociaba al uso del omalizumab. Basándose en la dinámica del crecimiento del tumor, situaba su inicio antes de la administración del fármaco.

#### Utilidad clínica del omalizumab

La inmunoglobulina E y su unión a los receptores de alta afinidad en los mastocitos y las células dendríticas

cas es un mediador fundamental de la inflamación de la vía aérea en el asma. En el escalón del tratamiento de asma persistente grave se indican en dosis altas asociados a betaadrenérgicos de acción larga, combinados cuando sea preciso con otros fármacos como los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, las teofilinas de liberación retardada y los corticoides orales. Desde la última el 2005 la iniciativa global para el manejo del asma (GINA) incluye el tratamiento con anti-IgE de los pacientes con asma persistente moderada grave con componente alérgico.

#### OMALIZUMAB PROTECTOR EN INMUNOTERAPIA ACELERADA

Se enrolaron adultos (edad media 33, n = 159) con rinitis alérgica por ambrosía en un estudio controlado, aleatorizado a doble-ciego controlado con placebo para recibir nueve semanas de omalizumab (0.016 mg/kg/IgE/mes) o placebo seguido de inmunoterapia acelerada en un día (RIT) con Amb a 1 (1.2-4 µg). Luego de alcanzarse la dosis de mantenimiento, se continuó con omalizumab o placebo durante 12 semanas más junto a inmunoterapia de mantenimiento. Los niveles de IgG específica para ambrosía aumentaron con la inmunoterapia (> 11 veces), mientras que los niveles de IgE libre disminuyeron en los pacientes tratados con omalizumab (> 10 veces).

Los pacientes que recibieron omalizumab experimentaron menores reacciones adversas (33%) durante la RIT que aquellos que recibieron placebo (55%), y el análisis posterior sugirió una reducción aún mayor en los eventos adversos serios (síntomas en más de un sistema de órganos) en el grupo de omalizumab vs placebo (5.6% vs 25.6%) luego de la RIT. Una vez que se alcanzó el mantenimiento, los pacientes que recibieron omalizumab más inmunoterapia también informaron menos síntomas en la estación de ambrosía comparados con los del grupo placebo.

#### Efectos clínicos del omalizumab

Los estudios clínicos iniciales demostraron que el tratamiento con omalizumab encaminado a inhibir la reacción mediada por IgE tenía efecto clínico en la inhibición de la respuesta de broncoconstricción temprana y tardía causada por un alergeno. Tras estos hallazgos alentadores se realizó un ensayo clínico en fase II con omalizumab por vía intravenosa en enfermos con asma moderada y grave, demostrando disminución en las agudizaciones de la necesidad de corticoides respecto al placebo.<sup>5</sup>

El desarrollo clínico continuó con 3 estudios en fase III que se realizaron en niños y en adultos.

En total se estudió a 1,405 enfermos con asma alérgica moderada a grave, aleatorizados a placebo o a tratamiento con omalizumab por vía subcutánea en una dosis de 0.016 mg/kg por cada unidad de IgE/mL cada 4 semanas. Con este esquema se administró una dosis de 150-375 mg de omalizumab cada 2 o cada 4 semanas en función del peso y de la IgE del paciente. En los tres estudios se evidenció una mayor disminución en la incidencia y la frecuencia de las agudizaciones en los grupos tratados con omalizumab con respecto al grupo placebo. Además de que la cantidad de corticoides inhalados que se precisó para el control de la enfermedad fue menor en los pacientes tratados que en el grupo placebo, mejoraron los parámetros, definidos como variables secundarias pero de trascendencia clínica como los síntomas, la necesidad de medicación de rescate, la calidad de vida.<sup>6</sup>

Se agruparon los datos de estos tres estudios para determinar el efecto del tratamiento en los enfermos que habían tenido agudizaciones graves y precisaron tratamiento en urgencias o ingreso hospitalario.

En estos enfermos se ha realizado un estudio a doble ciego (INNOVATE) donde participaron 419 pacientes con asma alérgica persistente grave a quienes se dio tratamiento con omalizumab durante 28 semanas con corticoides inhalados en dosis altas y betaadrenérgicos de acción prolongada frente a placebo.

Los enfermos tratados con omalizumab presentaron la mitad de las agudizaciones graves que los que recibieron placebo (0.24 frente a 0.48 agudizaciones por paciente cada 12 meses) y precisaron menos visitas a urgencias, por lo que este tratamiento resultó ser útil como terapia adjunta en pacientes mal controlados.

En un análisis que agrupa a los 7 ensayos clínicos a doble ciego que comparan con placebo y 2 estudios abiertos que comparan con el tratamiento habitual se incluyen 4,308 pacientes, el 93% con asma persistente grave.

El omalizumab consiguió reducir la tasa de agudizaciones en un 38% y las tasas de visitas a urgencias en un 47%.<sup>6,7</sup>

En la mayoría de los países donde se ha aprobado la utilización de omalizumab ha sido con la indicación de asma alérgica de evolución grave persistente. Generalmente estos pacientes están mal controlados a pesar del tratamiento y presentan agudizaciones frecuentes de las crisis.

Busse y cols., calculó la probabilidad de que un enfermo responda al tratamiento con omalizumab. Se estimó que hubo respuesta cuando mejoró por lo menos alguno de los siguientes parámetros:



1. Disminución de los síntomas diarios.
2. Disminución en la utilización de rescate.
3. Aumentó el FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo).
4. Mejoría en la calidad de vida (ausencia de agudizaciones durante las 6 semanas de tratamiento).

Se analizaron los datos de 1,070 pacientes que permanecían con síntomas a pesar del tratamiento a dosis elevadas de corticoesteroides inhalados.

El porcentaje de enfermos que respondieron al tratamiento anti-IgE fue mayor entre quienes recibían una dosis de corticoide inhalado más alta y quienes tenían peor función pulmonar. Se estimó la probabilidad de respuesta en los pacientes que recibían una dosis de corticoide superior a 800 µg/día fue de 65% de los tratados con omalizumab frente a 40% de los tratados con placebo.

En los pacientes con FEV1 < de 65% la tasa de respuesta fue de 60 y 40% del grupo placebo.<sup>6</sup>

El estudio SOLAR fue un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo multicéntrico de 28 semanas de duración, se aleatorizaron 405 adolescentes y adultos con asma alérgica moderada grave.

Se administró omalizumab al tratamiento. Conicional, las variables principales fueron el número de efectos adversos relacionados con el asma, y la calidad de vida.

Un 30% de los tratados con omalizumab tuvieron menos de una agudización, mientras que esta cifra fue de 20.6% en los tratados con omalizumab.

El porcentaje de enfermos que mejoró la calidad de vida fue mayor en las pacientes que recibieron omalizumab.<sup>8</sup>

#### Perfil de seguridad del omalizumab

En los distintos ensayos clínicos controlados, 3,285 enfermos que recibieron omalizumab más de 12 semanas, 2,484 durante más de 24 semanas, 690 durante más de 36 semanas y 55 durante más de 52 semanas, la frecuencia de efectos adversos ha sido similar en los tratados con omalizumab que el grupo placebo. La mayoría fueron leves, de corta duración, entre ellos: cefalea, nasofaringitis, sinusitis, odinofagia, tos, bronquitis, síndrome gripal.

Se ha comunicado la aparición de tumores en pacientes tratados con omalizumab 0.5% frente 0.2% del placebo, sin embargo un comité de oncólogos determinó que en ninguno de los casos se relacionó directamente al omalizumab, ya que el comienzo del tumor precedía al inicio del tratamiento con este fármaco.

#### Omalizumab en la inflamación asmática: Estudios clínicos

Se han estudiado los mediadores circulantes (interleucinas y eosinófilos) en 35 enfermos con asma moderada a grave, de los que 18 recibieron omalizumab, con el tratamiento de corticoides inhalados y 17 recibieron placebo. Las concentraciones de IL-13 disminuyeron significativamente respecto a las basales en el grupo de omalizumab y aunque disminuyó también la IL-5 no fue significativamente importante en comparación con el placebo.

Disminuyó el número de eosinófilos, las concentraciones de ICAM se encontraron sin diferencia en los dos grupos.

Un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en 45 enfermos con asma leve persistente tratados con broncodilatadores diseñado específicamente para valorar la inflamación mediante esputo y biopsias bronquiales, el tratamiento con omalizumab por 16 semanas redujo significativamente el porcentaje de eosinófilos en esputo, el 6.6 basal al 1.7% ( $p < 0.001$ ) mientras que en el grupo placebo no fue significativo.

La IgE se redujo a menos de 50 ng/mL en todos los enfermos tratados con omalizumab y las biopsias demostraron una reducción del número de células de IgE y de células que expresan receptores de IgE.<sup>8,9</sup>

Milgrom y cols, en 1999 describen el uso del anticuerpo monoclonal anti-IgE para el uso de pacientes con asma de moderada a severa persistente, posteriormente lo hace Shulman E. 2001, ratificando su eficacia en este tipo de pacientes.<sup>5-12</sup>

Holgate S. y cols 2001, fueron los primeros en describir la eficacia del omalizumab al reducir la morbilidad y mortalidad, al reducir el número de exacerbaciones por asma y el número de visitas a urgencias.

Soler y cols 2001, describen la utilidad clínica y la seguridad del omalizumab al permitir a los pacientes la reducción en el uso de corticoesteroides inhalados, así lo describe también Corren y cols en 2003, además reduciendo la frecuencia de hospitalizaciones.<sup>13,14</sup>

Dos artículos, Quentin y cols. en 2003 y Berger y cols. en 2003, describen la eficacia clínica del omalizumab en tratamientos por largo plazo.<sup>15</sup>

Tres artículos indican cómo el omalizumab mejora la calidad de vida de los pacientes con asma de moderada a severa persistente al reducir los síntomas diarios, el uso de esteroides inhalados y por consiguiente la frecuencia de agudizaciones y hospitalizaciones por asma, Humbert M. y cols. 2004.<sup>7-15</sup>  
Accesorios Datex-Ohmeda libres de látex.

Oba Y, Salzman A y cols. en 2004 y Niebauer K. y cols. en 2006 encontraron diferencias significativas en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes en comparación con el grupo placebo.<sup>16,17</sup>

Con respecto a la dosis empleada del omalizumab, en todos los estudios utilizaron 0.016 mg/kg/ IgE (IU/mL), siendo aplicada en la mayoría de los casos en forma subcutánea 16 estudios vs intravenoso en 3 estudios; aplicándose cada 2 a 4 semanas, variando el tiempo de aplicación del mismo, siendo el periodo más corto 4 semanas y más largo 12 meses.

## DISCUSIÓN

En todos los estudios en los que se utilizó el omalizumab fue en pacientes con diagnóstico de asma de moderada a severa persistente, pacientes con inadecuada respuesta al tratamiento convencional y que requerían dosis elevadas de esteroides inhalados y beta2 adrenérgicos, haciendo a este medicamento especialmente selectivo para este tipo de pacientes, lo que podría beneficiar en el sentido de que se deben seleccionar bien a los pacientes que son candidatos a su utilización, ya que uno de sus inconvenientes es el precio elevado y que hace que no esté al alcance de todos.

En todos los estudios, este medicamento redujo las exacerbaciones del asma y el número de visitas a urgencia y hospitalización haciendo, según los mismos, un equilibrio entre su costo y el del gasto que implica tener un evento agudo o exacerbación del asma, aunque faltan más estudios a largo plazo para determinar su relación costo-beneficio.

El omalizumab fue significativamente más efectivo que el placebo para aumentar el número de pacientes que pudieron reducir o suspender el uso de esteroides inhalados, sin embargo el valor clínico de la reducción del consumo de esteroides debe tenerse en cuenta en vista del alto costo del omalizumab.

El omalizumab fue eficaz para reducir las exacerbaciones por asma, como tratamiento coadyuvante a los esteroides inhalados y durante las fases de disminución progresiva del consumo de esteroides en los ensayos clínicos, contribuyendo a la disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad aunque faltarían más estudios a largo plazo.

Por lo general fue bien tolerado, con mínimos efectos adversos, caracterizados por reacciones en el sitio de la inyección, que fueron leves y temporales.

## CONCLUSIONES

El omalizumab (OM) es un anticuerpo monoclonal humanizado, aprobado para el tratamiento del asma

alérgica persistente de moderada a grave en pacientes mayores de 12a de edad. La dosis se establece a partir de los niveles de IgE y el peso corporal de cada paciente.

El omalizumab se ha empleado junto con los corticoesteroides inhalados y otros fármacos para el control del asma, reduciendo el número de exacerbaciones asmáticas y las dosis de corticoides inhalados.

La utilización de omalizumab al reducir el número de visitas a la sala de urgencias, hospitalizaciones, mejora la calidad de vida de estos pacientes.

En pacientes con asma alérgica persistente grave con niveles elevados de IgE (> 760 UI/mL), ha demostrado ser eficaz al reducir las exacerbaciones graves en pacientes inadecuadamente controlados a pesar de recibir tratamiento con dosis elevadas de corticoesteroides inhalados + agonista beta2 inhalado de larga duración u otros fármacos como antagonistas de los receptores de los leucotrienos. Reduce la IgE sérica total y los marcadores proinflamatorios en el asma como la IL13, además de reducir el infiltrado eosinofílico en la fase aguda del asma.

Las reacciones adversas asociadas a su uso suelen ser de carácter leve o moderado, principalmente cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, no se dispone de estudios de seguridad a largo plazo.

Es un tratamiento costoso que precisa determinaciones previas para establecer su idoneidad (niveles de IgE, Test cutáneo aunque su uso podría reducir el coste derivado de los ingresos hospitalarios, no se dispone de suficiente información sobre su relación coste-beneficio).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Presta L, Lahar S et al. Humanization of an antibody direct against IgE. *Journal of Immunol* 1993; 151: 2623-2632.
2. Breedveeld F. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-740.
3. Vilella R. La respuesta inmunoalergénica mediada por IgE. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 supl 1: 6-12.
4. Berger W, Gupta N et al. Evaluation of long term safety of the anti-IgE antibody, Omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 182-188.
5. Milgrom H, Fick R et al. Treatment al allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973.
6. Clark J, Chian D et al. Omalizumab in the treatment of allergic respiratory disease. *Journal of Asthma* 2006; 43: 87-93.
7. Humbert M, Beasley R 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: 309-316.
8. Cabrera P. Antiinmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal en el tratamiento de enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 241-245.
9. Brownell J, Casale T et al. Anti-IgE therapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 551-568.



10. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: A review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006; 100: 1907-1917.
11. Boulet L, Chapman K et al. Inhibitory effects of anti-IgE Anti – IgE antibody E25 on Allergen –induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1835-1840.
12. Djukanovic R, Wilson S et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Resp and Crit Care Med* 2004; 170: 583-593.
13. Holgate S, Bousquet J et al. Efficacy of omalizumab, an antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res and Opin* 2001; 14(4): 233-240.
14. Soler M, Matz R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-61.
15. Quentin B, Corren J et al. Omalizumab is effective in long-term control of allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154-159.
16. Oba Y, Salzman G et al. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate to severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 265-269.
17. Niebauer K, Dewilde S et al. Impact of omalizumab on quality of life outcomes in patients with moderate to severe allergic asthma. *Ann Allergy Immunol* 2006; 96: 316-326.
18. Fahy J, Cockcroft D et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Med* 1999; 160: 1023-1027.
19. Shulman E. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Med* 2001; 164: S6-11.
20. Corren J, Casale T et al. Omalizumab a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 87-90.
21. Bousquet J, Cabrera P 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: 302-308.
22. Huang Y, Leyko B et al. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Immunol* 2005; 95: 443-451.
23. Walker S, Monteil M et al. *Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños*. Revisión Cochrane 2006.
24. Fernández V et al. Utilidad clínica del omalizumab. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 supl 1: 32-36.
25. Busse W, Corren et al. Omalizumab anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-190.
26. Lemanske R, Nayak A et al. Omalizumab improves: Asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110:155.
27. Dewilde S, Tunk F et al. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE mediated (allergic) asthma patients adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Research and Opin* 2006; 22(9): 1765-1776.
28. Chipps B, Buhl R et al. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Resp Opin* 2006; 22(11): 2201-2205.
29. Bousquet J, Wenzel S et al. Predicting response to omalizumab an anti-IgE antibody in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125: 1378-1386.
30. Chang T, Shiung Y et al. Anti-IgE as a mast cell stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1203-1212.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Huerta López  
INP Insurgentes Sur 3700-C  
México, D.F. 04500  
jhuer@prodigy.net.mx  
jhuertalopez@hotmail.com