

# Immunoglobulin E blocking in severe asthma

## Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave



Jessica Paola Purizaca-Bazán,<sup>1</sup> José Antonio Ortega-Martell<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novartis México, Respiratory Medical Affairs, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pachuca, Hidalgo, México

### ORCID

Jessica Paola Purizaca-Bazán, 0000-0003-1709-0252;

José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X

Correspondencia: Jessica Paola Purizaca-Bazán. j\_purizaca@hotmail.com

Recibido: 2020-06-30

Aceptado: 2020-09-30

DOI: 10.29262/ram.v67i7.777

**Este artículo debe citarse como:** Purizaca-Bazán JP, Ortega-Martell JA. Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s1-s36.

### Abstract

Asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease affecting lower respiratory airways of both children and adults. Patients with a confirmed diagnosis of asthma, who have addressed modifiable factors, and continue to be poorly controlled even with high doses of corticosteroids, are classified as severe asthma, which is associated with higher mortality and hospitalizations, as well as low quality of life, and higher costs of medical care. High, low, and mixed type 2 immunoinflammatory mechanisms have been identified, where immunoglobulin E is a prominent biomarker for early-onset asthma, and in late-onset, non-allergic asthma. Blocking immunoglobulin E indirectly decreases the expression of its high-affinity receptor, decreasing the production of type 2 cytokines, and inhibiting eosinophilic inflammation, as well as modulating type 2 inflammation. On the other hand, preclinical and clinical evidence supports the existence of close counter-regulation of high-affinity immunoglobulin E receptor and interferon pathways, and a possible mechanism of prevention of virus-induced exacerbations. The following review summarizes the long clinical experience of blocking immunoglobulin E in severe asthma.

**Key words:** Severe asthma; Immunoglobulin E blockade; Interferon; Omalizumab



## Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea que afecta las vías respiratorias inferiores tanto de niños como de adultos. Los pacientes en quienes se han abordado factores modificables y continúan con episodios graves de asma aún después de la aplicación de dosis altas de corticosteroides se les diagnostica con asma grave; esta se asocia con mayor mortalidad y hospitalizaciones, así como con menor calidad de vida y mayores costos de atención médica. Se han identificado mecanismos inmunoinflamatorios tipo 2 altos, bajos y mixtos, en los cuales la inmunoglobulina E es un biomarcador prominente para el asma de inicio temprano y el asma de inicio tardío no alérgico. El bloqueo de la inmunoglobulina E disminuye indirectamente la expresión de su receptor de alta afinidad, disminuyendo la producción de citocinas tipo 2 e inhibiendo la inflamación eosinofílica, así como la modulación de la inflamación tipo 2. Por otro lado, la evidencia preclínica y clínica respalda la existencia de una estrecha contrarregulación de las vías del receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad y del interferón, y un posible mecanismo de prevención de exacerbaciones inducidas por virus. La siguiente revisión resume la larga experiencia clínica del resultado de bloquear la inmunoglobulina E en el asma grave.

**Palabras clave:** Asma grave; Bloqueo de inmunoglobulina E; Interferón; Omalizumab

### Abreviaturas y siglas

AA, alergia alimentaria  
 CEl, corticosteroide inhalado  
 CEO, corticosteroide oral  
 FcεRI, receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad  
 FeNO, fracción de óxido nítrico exhalado  
 IgE, inmunoglobulina E  
 IL, interleucina  
 LABA, agonista beta 2 de acción prolongada  
 PN, poliposis nasal  
 sIgE = inmunoglobulina E específica  
 Th2, T cooperadores tipo 2  
 T2, tipo 2  
 UCE, urticaria crónica espontánea

## Panorama epidemiológico del asma

- Es una importante enfermedad no transmisible que afecta a niños y adultos.<sup>1</sup>
- 300 millones de personas alrededor del mundo sufren de asma y se espera que este número se incremente 100 millones más para el 2025.<sup>2</sup>
- Constituye un importante problema de salud pública que generalmente requiere atención hospitalaria en salas de urgencia o hospitalización.
- Puede causar discapacidad permanente y muerte prematura.<sup>3</sup>
- La mortalidad es mayor en países de bajos recursos.<sup>4</sup>
- Constituye una enfermedad heterogénea, cuya correcta clasificación puede ser facilitada por el estudio y análisis constante de grupos/clases.<sup>4</sup>
- Es una enfermedad con una importante interacción genética y con el medio ambiente (13 % de la incidencia global de asma en niños puede atribuirse a la contaminación del aire relacionada con el tránsito automovilístico).<sup>5,6</sup>
- Las personas con asma son más susceptibles a las infecciones y comorbilidades crónicas no transmisibles.<sup>7,8,9</sup>

- Se necesitan métodos para identificar, diagnosticar y clasificar con precisión el asma en una etapa temprana para que sea más eficaz implementar una gestión óptima y reducir la carga en los sistemas de salud.<sup>10</sup>
- La mortalidad fue disminuyendo con el tratamiento antiinflamatorio *versus* el tratamiento con broncodilatadores.<sup>11</sup>

## Definición de asma grave

De acuerdo con las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma 2019,<sup>12</sup> el asma grave se define como aquella en la que el paciente necesita el tratamiento de los pasos 4 o 5, como, por ejemplo, la administración de dosis altas de corticosteroide inhalado (CEI) con un agonista beta 2 de acción prolongada, para mantener un buen control del asma.

Muchos pacientes con asma no controlada pueden ser difíciles de tratar debido a un tratamiento inadecuado, problemas persistentes con la adherencia al tratamiento o por comorbilidades asociadas (rinosinusitis grave u obesidad). Los grupos de trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana consideran que la definición de asma grave debe reservarse no solo para pacientes con asma refractaria, sino también para quienes la respuesta al tratamiento de las comorbilidades asociadas ha sido incompleta.<sup>13</sup> Aproximadamente el 10 % de los pacientes con asma grave tienen exacerbaciones frecuentes y mal control de los síntomas, lo que refleja una inflamación crónica subyacente de las vías respiratorias.<sup>14</sup> El control del asma representa indirectamente el grado en que el tratamiento reduce los síntomas y minimiza el riesgo futuro de resultados adversos como, por ejemplo, la disminución acelerada de la función pulmonar<sup>13,15,16,17</sup> (cuadro 1).

Cuadro 1. Definición de asma grave	
Asma de difícil control <sup>12</sup>	Asma grave <sup>12</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma que permanece descontrolada con dosis altas de CEI indicados en los pasos 4 y 5 de GINA (por ejemplo, altas dosis medias a altas de CEI más un segundo controlador como LABA; o corticosteroide oral de mantenimiento).</li> <li>• Los principales factores incluyen una inadecuada técnica de inhalación, mala adherencia terapéutica, tabaquismo, comorbilidades asociadas o diagnósticos erróneos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes descontrolados de los pasos 4 o 5 de GINA con pobre control sintomático a pesar de la adherencia al tratamiento y técnica apropiada con inhaladores.</li> </ul>

CEI = corticosteroide inhalado, GINA = Global Initiative for Asthma, LABA = agonista beta 2 de acción prolongada (por sus siglas en inglés), CEO = corticosteroide oral.

## Fenotipos del asma grave

Cada vez es más evidente que el asma no es una sola enfermedad, como se demuestra en la gran variedad de presentaciones clínicas, características fisiológicas y evolución clínica de los pacientes. Para entender mejor esta heterogeneidad se ha utilizado el concepto de fenotipos.<sup>13</sup> La clasificación en fenotipos es el primer paso hacia la medicina personalizada. Los fenotipos se pueden definir como las propiedades observables de un organismo, producidas por la interacción del genotipo y el medio ambiente, que conducen a una determinada presentación clínica. Se han propuesto subgrupos de asma

grave<sup>13</sup> utilizando características como edad de inicio, gravedad, desencadenantes sintomáticos, patrones de inflamación, exacerbaciones y obstrucción del flujo aéreo, lo que ha permitido observar algunos grupos de pacientes con características clínicas comunes. Se reconocen cinco fenotipos en asma grave: 1) asma alérgica de inicio en la niñez; 2) asma grave de inicio en la vida adulta con limitación persistente al flujo de aire, con eosinofilia o uso crónico de corticosteroides orales (CEO); 3) asma grave no alérgica en mujeres, de inicio en la vida adulta asociada a obesidad; 4) asma exacerbada por aspirina; y 5) asma asociada con tabaquismo (cuadro 2).<sup>12,18</sup>

**Cuadro 2.** Clasificación fenotípica del asma

Asma alérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenotipo más reconocido en el asma.</li> <li>• A menudo se inicia en la infancia y se asocia a un pasado o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o medicamentos.</li> <li>• El examen del esputo inducido de estos pacientes antes del tratamiento a menudo revela inflamación.</li> <li>• Los pacientes con este fenotipo de asma generalmente responden bien al tratamiento con corticosteroides inhalados.</li> </ul>
Asma no alérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma no asociada a alergia.</li> <li>• El patrón celular del esputo puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener solo unas cuantas células inflamatorias (paucigranulocíticas).</li> <li>• A menudo los pacientes demuestran menor respuesta a corto plazo con los corticosteroides inhalados.</li> </ul>
Asma de inicio en la edad adulta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos que presentan asma por primera vez en la vida adulta.</li> <li>• Sin antecedentes alérgicos.</li> <li>• A menudo requieren dosis más altas de corticosteroides inhalados (resistentes al tratamiento).</li> <li>• Asma ocupacional como principal diagnóstico diferencial.</li> </ul>
Asma con limitación persistente del flujo de aire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma de larga evolución.</li> <li>• Los pacientes desarrollan una limitación persistente o no reversible del flujo de aire.</li> <li>• Probable mecanismo de remodelación implicado.</li> </ul>

Adaptación de la referencia 12.

### Características de los biomarcadores en asma alérgica grave

Al realizar la fenotipificación de un paciente con asma, se esperaría encontrar el mecanismo molecular o fisiopatológico asociado al fenotipo. Por lo tanto, un endotipo incluye identificar el mecanismo molecular subyacente de una patología, lo que paralelamente permite que se desarrolle el concepto de biomarcador.<sup>19</sup>

Un marcador biológico (biomarcador) es un indicador medible de un estado o condición biológica que se mide con mayor frecuencia en fluidos biológicos como sangre, esputo, orina o aliento exhalado. Un biomarcador ideal para el asma debe ser estable, fácil de medir, debe reflejar la fisiopatología subyacente o el objetivo del tratamiento, tener una alta sensibilidad y especificidad, ser reproducible, ser económico y tener características pronósticas, predictivas y farmacodinámicas.<sup>19</sup> La evaluación y el manejo del asma está cambiando desde el punto de vista que es una enfermedad heterogénea en su presentación clínica, fisiopatología subyacente, curso y respuesta a la terapia.<sup>19</sup> Se han estudiado varios biomarcadores relacionados con el asma, pero solo unos pocos

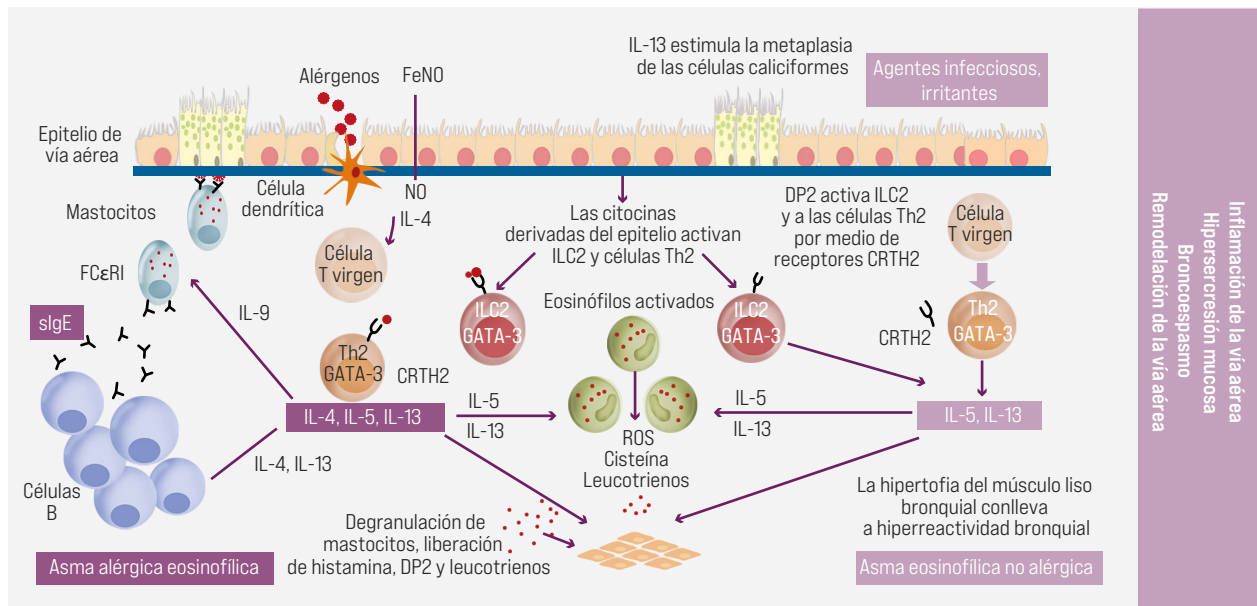
están disponibles para la práctica clínica diaria. El estándar de oro para determinar el mecanismo fisiopatológico subyacente de la enfermedad es la obtención de tejido pulmonar por broncoscopia o biopsia, la cual no es solo una tarea compleja, sino que conlleva un riesgo significativo. El analizar a un paciente con varios de los biomarcadores conjuntamente puede ser de mayor relevancia que si se utiliza uno solo (cuadro 3).<sup>17,19</sup>

Cuadro 3. Características de los biomarcadores de asma grave			
Biomarcador	Niveles	Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinófilos en esputo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indica fenotipo inflamatorio.</li> <li>Predice la respuesta a CEI y a inhibidores de IL-5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semiinvasivo.</li> <li>Se requiere entrenamiento y centro especializado.</li> <li>No se logra obtener de todos los pacientes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinófilos en sangre [células/<math>\mu</math>L]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo: &lt; 150</li> <li>Medio: 159-399</li> <li>Alto: &gt; 400</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indica fenotipo inflamatorio.</li> <li>Predice exacerbaciones y pobre control.</li> <li>Requiere poco esfuerzo del paciente, es mínimamente invasivo, fácilmente medible.</li> <li>Correlaciona con lo esperado en esputo.</li> <li>Predice respuesta a bloqueadores de IgE, IL-5, IL-4R.</li> <li>Niveles bajos pueden traducir las propiedades farmacodinámicas de la respuesta a corticosteroides o bloqueadores de IL-5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cortes de medición muy variables, interpacientes e interdías.</li> <li>Los valores son afectados por peso, exposición alérgica, esteroides e infecciones (principalmente parasitarias).</li> <li>Niveles altos no son específicos para asma (también se encuentran elevados en rinitis alérgica, reacciones medicamentosas, etcétera).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>FeNO (ppb)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo: &lt; 25</li> <li>Medio: 26-49</li> <li>Alto: &gt; 50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No invasivo.</li> <li>Requiere poco esfuerzo por parte del paciente, fácil de coleccionar.</li> <li>Predice exacerbaciones y pobre control.</li> <li>Predice la respuesta a corticosteroides y bloqueadores de IgE e IL-13.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los valores son afectados por la edad, peso, sexo, tabaquismo e infecciones respiratorias.</li> <li>Requiere equipo especializado (costoso).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE total (UI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo: &lt; 30</li> <li>Medio: 31-149</li> <li>Alto: &gt; 150</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fácil de medir.</li> <li>Identifica asma de fenotipo alérgico (se prefiere que la IgE sea específica a alérgeno).</li> <li>Identifica a pacientes candidatos a bloqueadores de IgE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los valores son afectados por la edad.</li> <li>Los niveles no predicen respuesta a terapias biológicas.</li> <li>No se obtienen datos farmacodinámicos.</li> <li>Las elevaciones no son específicas para asma (también se encuentra elevada en dermatitis atópica, aspergilosis alérgica broncopulmonar, etcétera).</li> </ul>

CEI = corticosteroide inhalado, IL = interleucina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E. Adaptación de la referencia 19.

## Endotipo del asma grave

El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del asma grave se ha desarrollado a medida que se alcanza una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos del asma.<sup>20</sup> Actualmente se reconoce la clasificación endotípica basada en el estudio de la inflamometría, es decir, la cuantificación de biomarcadores que participan en la respuesta inflamatoria de la vía respiratoria ante un daño o agresión. Actualmente se reconoce que tanto los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) como las células linfoides innatas tipo 2 y los eosinófilos secretan citocinas como interleucinas (IL)-4, IL-5 y IL-13, las cuales forman el patrón de respuesta tipo 2 (T2). La sensibilización inmunológica permite el reconocimiento de agentes extraños que invaden el epitelio respiratorio.<sup>21</sup> Ante la exposición a alérgenos, las células dendríticas procesan y presentan fragmentos de estos a los linfocitos Th2 que tienen receptores específicos para reconocerlos. La presencia de IL-4 en el microambiente, liberada por las células dendríticas o por algunas otras células vecinas, ayuda a la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia Th2. Estas células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13, induciendo a que las células B produzcan inmunoglobulina E (IgE) específica para el alérgeno. La unión de la IgE a los receptores de alta afinidad (FcεRI) de células cebadas y de basófilos desencadena la degranulación de estos, liberando histamina, prostaglandina D2 y leucotrienos. Las células cebadas también producen citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9) que amplifican la cascada alérgica al aumentar la infiltración de eosinófilos, la contracción del músculo liso y la remodelación de las vías respiratorias (figura 1).<sup>20,22</sup>



**Figura 1.** Respuesta T2 (eosinofílica) alérgica y no alérgica. Los alérgenos desencadenan la producción de IL-4 y una cascada alérgica que conduce a la producción de IgE por células B activadas y como efecto final la degranulación de mastocitos. La inflamación T2 no alérgica, se basa en la producción de IL-5 e IL-13 por parte de las células linfoides innatas tipo 2 y Th2. La respuesta T2 alérgica y no alérgica, conducen a hipertrofia bronquial del músculo liso y metaplasia de células globulares, que causan broncoespasmo, hipersecreción mucosa y remodelación de las vías respiratorias, que aumenta con la cronicidad del asma. CRTH2 = molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad, GATA = guanina-adenina-timina-adenina (factor de transcripción), IL = interleucina, ROS = especies activas de oxígeno. DP2 = receptor de prostanooides D 2, ILC2 = células linfoides innatas de tipo 2, LTD = leucotrieno D, LTE = leucotrieno E, NO = óxido nítrico, PGD<sub>2</sub> = prostaglandina D2, sIgE = inmunoglobulina E específica, Th2 = células T cooperadoras tipo 2, Treg = célula T reguladora, TSLP = linfopoyetina estromal tímica. Adaptación de la referencia 22.

La respuesta T2 se clasifica a su vez en respuesta T2 alta, T2 baja o no T2. El endotipo T2 alto abarca varios subtipos tanto en niños como en adultos. Dado que la mayoría de los tratamientos biológicos emergentes están dirigidos hacia las citocinas de la respuesta T2, delinearemos sus principales características tanto en el contexto de salud, como en el del asma (cuadro 4).<sup>22</sup>

Cuadro 4. Productos celulares de la respuesta T2 en el asma		
Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-25 <sup>37,38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alarmina.</li> <li>Inhibe la producción de IL-12.</li> <li>Reduce la inflamación mediada por células T cooperadoras tipo 1.</li> <li>Inhibe la respuesta inmune Th17 al reducir la producción de IL-23.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se activa por vía de los MAPKp38, JNK.</li> <li>Acumulación de coestimuladores inducibles de células T tipo 1 y 2.</li> <li>Activa Th0 para diferenciarse a Th2.</li> <li>Activa a las ILC2 para aumentar IL-4, IL-5 e IL-13, para activar la respuesta inmune T2.</li> <li>Aumenta la eotaxina para aumentar el reclutamiento de eosinófilos, agravando la respuesta inflamatoria.</li> <li>Aumenta la producción de moco, el depósito extracelular de colágeno, la hiperplasia de músculo liso y la angiogénesis, que lleva a remodelación de la vía aérea.</li> </ul>
IL-32 <sup>39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funciones intra y extracelulares (activación y muerte celular).</li> <li>Propiedades angiogénicas.</li> <li>Necesaria para la diferenciación de monocitos y macrófagos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activa o inhibe citocinas inflamatorias (dependiendo de la subunidad de IL-32 que se active).</li> <li>Aumenta de acuerdo con la severidad del asma.</li> <li>La presencia de IL-32<math>\gamma</math> se correlaciona negativamente con FEV1 y positivamente con la tasa de exacerbación anual.</li> </ul>
IL-36 $\gamma$ <sup>40,41,42</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reparación de la mucosa gastrointestinal (acción sobre los fibroblastos gastrointestinales).</li> <li>Defensa contra el virus de la influenza (aumenta la supervivencia de macrófagos alveolares durante la infección).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promueve la liberación de citocinas proinflamatorias.</li> <li>Aumento de hiperactividad.</li> <li>Aumento del flujo de neutrófilos.</li> <li>Aumento de la producción de moco.</li> </ul>
IL-33 <sup>42,43</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alarmina.</li> <li>Represor de actividad transcripcional.</li> <li>Inducción de la inflamación Th2 de tejidos mucosos.</li> <li>Factor de maduración de células dendríticas en médula ósea.</li> <li>Promoción de la liberación de citocinas proinflamatorias.</li> <li>Expresión de integrinas en basófilos y eosinófilos.</li> <li>Inductor de células linfoides innatas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induce la expresión de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) que conlleva a la secreción de IgE, IgA y eosinofilia.</li> </ul>
TSLP <sup>42,44</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfopoyetina (actúa en la maduración tímica).</li> <li>Actúa sobre las células dendríticas promoviendo la respuesta Th2.</li> <li>Promueve la activación de ILC2 y mastocitos.</li> <li>Estimula terminaciones nerviosas sensoriales para provocar síntomas de prurito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actúa sobre monocitos, células dendríticas, células T, mastocitos y células B, las cuales promueven el desarrollo de la respuesta Th2 inflamatoria.</li> <li>Cooperan con IL-25 e IL-33 en la respuesta proinflamatoria Th2.</li> </ul>

*Continúa en la siguiente página...*

...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-13 <sup>42,45,46</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secretada por células Th2, mastocitos, basófilos, eosinófilos y células <i>natural killer</i>.</li> <li>Promueve la supervivencia de mastocitos y basófilos.</li> <li>Regula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y del receptor de IgE de baja afinidad de células B.</li> <li>Inducción de grupos de diferenciación 11b, 11c, 18 y 29.</li> <li>Inducción del receptor de IgE de baja afinidad y complejo mayor de histocompatibilidad clase II de monocitos.</li> <li>Activa eosinófilos.</li> <li>Activa mastocitos.</li> <li>Participa en el reclutamiento y supervivencia de los eosinófilos.</li> <li>Participa en la defensa contra infecciones parasitarias.</li> <li>Inhibe la expresión de citocinas inflamatorias (IL-15, factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math>, IL-8 e IL-6).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induce la expresión de IgE.</li> <li>Promueve el cambio de IgG4 a IgE.</li> <li>Generación de quimioatrayentes eosinofílicos.</li> <li>Maduración de células globo productoras de moco.</li> <li>Producción de proteínas de la matriz extracelular.</li> <li>Diferenciación de microfibriloblastos.</li> <li>Aumento de la contractilidad de músculo liso en respuesta a agonistas colinérgicos.</li> <li>Estimula la secreción de periostina, proteína de la matriz celular que activa a los fibroblastos.</li> </ul>
IL-4 <sup>42,47</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secretada por células Th2, ILC 2, basófilos, mastocitos, eosinófilos.</li> <li>Induce la diferenciación de células Th2.</li> <li>Sobrerregulación del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y del receptor de IgE de baja afinidad de células B.</li> <li>Factor de supervivencia para células B y T.</li> <li>Previene apoptosis de células T.</li> <li>Respuesta inmune a helmintos y otros parásitos extracelulares.</li> <li>Induce el cambio de clase de células B a IgE.</li> <li>Participa en la adhesión e inflamación tisular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produce molécula de adhesión celular vascular 1, lo que permite la migración de linfocitos T, monocitos, basófilos y eosinófilos al sitio de inflamación.</li> <li>Inhibe la apoptosis de eosinófilos.</li> <li>Induce la quimiotaxis eosinofílica.</li> <li>Activación de los eosinófilos a través del aumento de la expresión de eotaxina.</li> <li>Direcciona la diferenciación de células Th0 a Th2, las cuales secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.</li> </ul>
IL-5 <sup>42,45</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Producida por células Th2 CD4, mastocitos, eosinófilos y basófilos.</li> <li>Promueve la diferenciación y función mieloide de la médula ósea.</li> <li>Promueve la eosinofiloipoyesis (medular y local).</li> <li>Promueve la diferenciación, reclutamiento, supervivencia y degranulación de eosinófilos.</li> <li>Aumenta la capacidad de adhesión de eosinófilos (eotaxina).</li> <li>Participa en la remodelación y cicatrización de heridas.</li> <li>Posible papel antitumoral en etapa temprana de la vigilancia inmunológica inducida por un carcinógeno, por el contrario de las últimas etapas donde favorece el crecimiento tumoral por su papel en el aumento de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular 1 [angiogénesis tumoral].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Producida por Th2 tras exposición a aeroalérgenos.</li> <li>Producida por células <i>natural killer</i>, mastocitos, células T, y eosinófilos.</li> <li>Permite la comunicación entre eosinófilos y mastocitos (la llamada "unidad efectora alérgica").</li> <li>Poderosa citocina proinflamatoria responsable de la maduración, proliferación, activación y migración de los eosinófilos.</li> <li>Involucrada en la fisiopatología del asma eosinofílica no alérgica.</li> </ul>

Continúa en la siguiente página...



...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-17 <sup>49</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-17A-IL-23 son controladores críticos en autoinmunidad producida por células CD8+ (Tc17) y linfocitos innatos que incluyen <math>\gamma</math>, <math>\gamma\delta</math>T, células <i>natural killer</i>, células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) y células Th17 (14-26).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-17 e IL-17E pueden inducir a las células estructurales pulmonares al secretar citocinas proinflamatorias (por ejemplo, factor de necrosis tumoral, IL-1<math>\beta</math>, factor estimulante de colonias de granulocitos e IL-6) y quimiocinas (por ejemplo, oncogén regulado por crecimiento-<math>\alpha</math> e IL-8), lo que desencadena la infiltración de neutrófilos.</li> <li>La producción elevada se correlaciona con un aumento de la infiltración de neutrófilos, la producción de quimiocinas IL-8 y el grado de hiperactividad de las vías respiratorias (IL-27).</li> </ul>
sIgE <sup>50,51,52,53</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Media la hipersensibilidad tipo I (anafilaxia local y sistémica).</li> <li>Participa en la respuesta antiparasitaria.</li> <li>Unión a receptores de alta afinidad (de mastocitos y basófilos) y a los de baja afinidad (eosinófilos) para activar su degranulación, producción eicosanoide y producción de citocinas generadas por células plasmáticas a través del cambio de IgM a IgE o de IgM a IgG1 y después a IgE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La activación de receptores de alta y baja afinidad produce las siguientes respuestas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmediatas: liberación de histamina, factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math>, proteasas,</li> <li>heparina.</li> <li>Después de varios minutos: liberación de mediadores lipídicos, PGD2, PAF, LTC4, LTE4, que provocan broncoconstricción y dificultad respiratoria.</li> <li>Después de varias horas: liberación de citocinas IL-3, IL-5, IL-13 y de quimiocinas que causan aumento en la producción de moco y reclutamiento eosinofílico.</li> </ul> </li> </ul>
IL-3 <sup>42,54</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Factor de crecimiento hematopoyético.</li> <li>Producida por las células T activadas, células epiteliales pulmonares.</li> <li>Comparte una cadena receptora común con IL-5.</li> <li>Promueve la activación y diferenciación de mastocitos, basófilos y eosinófilos (en conjunto con IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos).</li> <li>Promueve la diferenciación de células dendríticas (células de Langerhans).</li> <li>Mejora la respuesta de IL-2 que induce la proliferación y diferenciación de células B.</li> <li>Mejora la capacidad de captación antigénica.</li> <li>Promueve la función fagocítica de macrófagos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinergia en la señalización con IL-5, lo que promueve el desarrollo y el reclutamiento de eosinófilos independientemente de IL-5 (en los sitios de inflamación alérgica).</li> </ul>

Continúa en la siguiente página ...

...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-9 <sup>39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Factor de crecimiento de células T y mastocitos.</li> <li>Defensa antihelmintos.</li> <li>Producida por células Th2 e ILC2.</li> <li>Inhibe citocinas de la respuesta por células T cooperadoras tipo 1.</li> <li>Promueve proliferación de células T CD8+ y mastocitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promueve la proliferación de mastocitos, y la producción de moco por parte de las células bronquiales epiteliales.</li> <li>Promueve la producción de IgE por parte de las células B</li> </ul>

Los leucocitos, granulares y no granulares responden ante la irritación del epitelio respiratorio por aeroalérgenos, postsensibilización, desencadenando una respuesta alérgica (cascada alérgica/hipersensibilidad tipo I). Los quimioatrayentes (interleucinas) y productos efectoros (IgE) han sido ampliamente estudiados por su participación en mecanismos de defensa. Se describen las principales características fisiológicas en estado de salud y en condiciones fisiopatológicas en el asma. Ig = inmunoglobulina, IL = interleucina, ILC2 = células linfoides innatas tipo 2, JNK = cinasas c-Jun N-terminal, MAPKp38 = inhibidores de las proteincinasas activadas por mitógeno P38, MC = mastocito, sIgE = inmunoglobulina E específica, Th17 = linfocitos T ayudadores tipo 17, Th2 = células T cooperadoras tipo 2, TSLP = linfopoyetina estromal tímica. Adaptación de la referencia 22.

### Clasificación del asma de acuerdo con el análisis por conglomerados

Como se mencionó, el asma es una enfermedad heterogénea con diferencias interindividuales e intergrupales. Diversos grupos en el mundo reportan análisis de conglomerados para perfilar adecuadamente a un paciente. Este enfoque agrupa a pacientes con características similares predominantes entre sí, por lo tanto, se requieren grandes cohortes para este análisis. Las variables más discriminatorias en la mayoría de estos análisis han sido la combinación de edad de inicio del asma, si el mecanismo es alérgico o no y la representación inflamométrica a través de la medición de la cuenta de eosinófilos. Uno de los análisis más aceptados es el análisis del Severe Asthma Research Program, que proporciona un buen punto de partida para abordar la heterogeneidad del asma grave en la práctica diaria. En este estudio se encontraron concurrentemente elevaciones de la cuenta de eosinófilos y neutrófilos en pacientes con asma más grave, aunque dentro de su clasificación por fenotipo, no encontraron mayor diferencia entre los grupos clínicos 4 y 5. Otro grupo de análisis dentro del mismo estudio tuvo como objetivo conciliar el fenotipo clínico con biomarcadores incorporando la cuenta de eosinófilos en sangre y la cuenta de granulocitos en esputo, demostrando también heterogeneidad de patrones celulares inflamatorios dentro de los grupos clínicos sin distinción clara entre los grupos graves. Un tercer análisis de conglomerados, que incorporó variables inflamatorias de lavados bronquioalveolares, identificó grupos de pacientes con asma grave alérgica de inicio temprano que clínicamente se superponen con los resultados publicados anteriormente pero que mostraron una relación con el aumento de óxido nítrico exhalado y cuenta elevada de eosinófilos de lavado bronquioalveolar, logrando un perfilamiento para este grupo de pacientes.<sup>23</sup>

### Características del asma grave de acuerdo con el fenotipo y el endotipo

La identificación de endotipos inflamatorios ha presentado un enfoque que podría correlacionar las vías moleculares fisiopatológicas (endotipo) y se le considera un componente central en el algoritmo de decisión terapéutica. Con la descripción de los fenotipos y los biomarcadores existentes se cuenta con una clasificación enfocada en las respuestas T2 y no T2 (cuadro 5).<sup>24</sup>

Cuadro 5. Endotipos y fenotipos del asma					
Endotipo	Fenotipo	Características clínicas	Mecanismos moleculares	Biomarcadores	Historia natural
T2 alto	Alérgico	Bien definido, inicio temprano, sensible a esteroides.	Sensibilización alérgica.	Cuenta de eosinófilos en sangre/esputo, IgE alérgeno específico en suero, FeNo alto, IgE total alta.	Identificable y tratable, función pulmonar preservada.
	Inicio tardío	Concomitante con CRwNP, resistente a esteroides.	Enterotoxina de <i>Staphylococcus aureus</i> .	Cuenta de eosinófilos sangre/esputo, FeNo alto.	Grave desde el inicio, exacerbaciones más frecuentes.
	AERD	Inicio en la etapa adulta.	Desregulación del metabolismo del ácido araquidónico.	Cuenta de eosinófilos en sangre y esputo, LTE4 urinario.	Grave desde el inicio, exacerbaciones más frecuentes.
No T2	No alérgico	Inicio en la etapa adulta, paucigranulocítico o neutrofílico.	NLRP3/IL-1 $\beta$ , alteración de la expresión de micro-RNA, Th17.	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo, MMP-9 en BAL.	Curso variable de la función pulmonar.
	Fumadores	Adultos mayores.	Estrés oxidativo, Th2 alta/Th2 baja (mixta).	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo.	Exacerbaciones más frecuentes, función pulmonar disminuida.
	Relacionado con obesidad	Sexo femenino.	Estrés oxidativo, neutrófilos, activación incrementada de la respuesta inmune innata.	IL-6 sérica.	Síntomas severos, función pulmonar preservada.
	Mayores	Inicio de presentación en > 50 a > 65 años.	Inmunosenescencia, inflamación Th1/Th17.	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo.	Resistente a esteroides.

AERD = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; CRwNP = rinosinusitis crónica con pólipos; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; ppb = partes por billón. Adaptación de la referencia 24.

### Asma grave predominantemente alérgica y eosinofílica

El fenotipo alérgico es el más frecuente dentro del endotipo T2 alto, se caracteriza por iniciar en la niñez y por tener mecanismos moleculares relacionados con sensibilización alérgica. Los biomarcadores que se han encontrado relacionados con este endotipo son la cuenta de eosinófilos en sangre o esputo, niveles séricos de IgE específica para aeroalérgenos, niveles altos de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), y niveles séricos altos de IgE total.<sup>24</sup> Si bien la IgE está involucrada en la respuesta temprana de la respuesta alérgica, la eosinofilia puede considerarse una consecuencia de todo el proceso de la cascada alérgica; además, la eosinofilia puede presentarse también por mecanismos en los que no participen los linfocitos Th2 y la IgE, sino la activación de otras células como las linfoides innatas T2. Por ello, es importante realizar la diferenciación entre asma grave alérgica con cuentas altas de eosinófilos o asma grave alérgica con cuentas bajas de eosinófilos, o asma grave no alérgica con cuentas altas de eosinófilos. La clasificación compuesta de fenotipo y endotipo permite hacer la diferenciación entre asma grave predominantemente alérgica y asma grave predominantemente eosinofílica (cuadro 6).<sup>17,24,25</sup>

**Cuadro 6. Diferencias entre asma grave alérgica y asma grave eosinofílica**

Hallazgos clínicos y biomarcadores que pueden ser usados para diferenciar entre asma grave alérgica y asma grave eosinofílica T2-alta		
	A Asma predominantemente alérgica	B Asma predominantemente eosinofílica
1	Asma de inicio temprano	Asma de inicio tardío
2	SPT/RAST+ con alergias clínicamente significativas <sup>#</sup>	SPT/RAST- o + con alergias no clínicamente significativas
3	IgE > 100 UI/mL <sup>-1</sup>	IgE < 100 UI/mL <sup>-1</sup>
4	Rinitis alérgica	Poliposis nasal
5	FeNO alto (20–50 ppb)	FeNO Muy alto (> 50 ppb)
6	Cuenta de eosinófilos basales < 300 células/μL <sup>-1</sup>	Cuenta de eosinófilos basales > 300 células/μL <sup>-1*</sup>

\*Verificar el número de características relevantes del paciente por columna. Si un paciente tiene más características de la columna A o B, es más probable que tenga asma con predominio alérgico o eosinofílico, respectivamente. Si el paciente comparte características de ambas columnas, es más probable que sufra asma eosinofílica superpuesta con asma alérgica. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E, ppb = partes por billón, RAST = prueba de radioalergoabsorbencia, SPT = prueba de punción cutánea. Adaptado de las referencias 17 y 25.

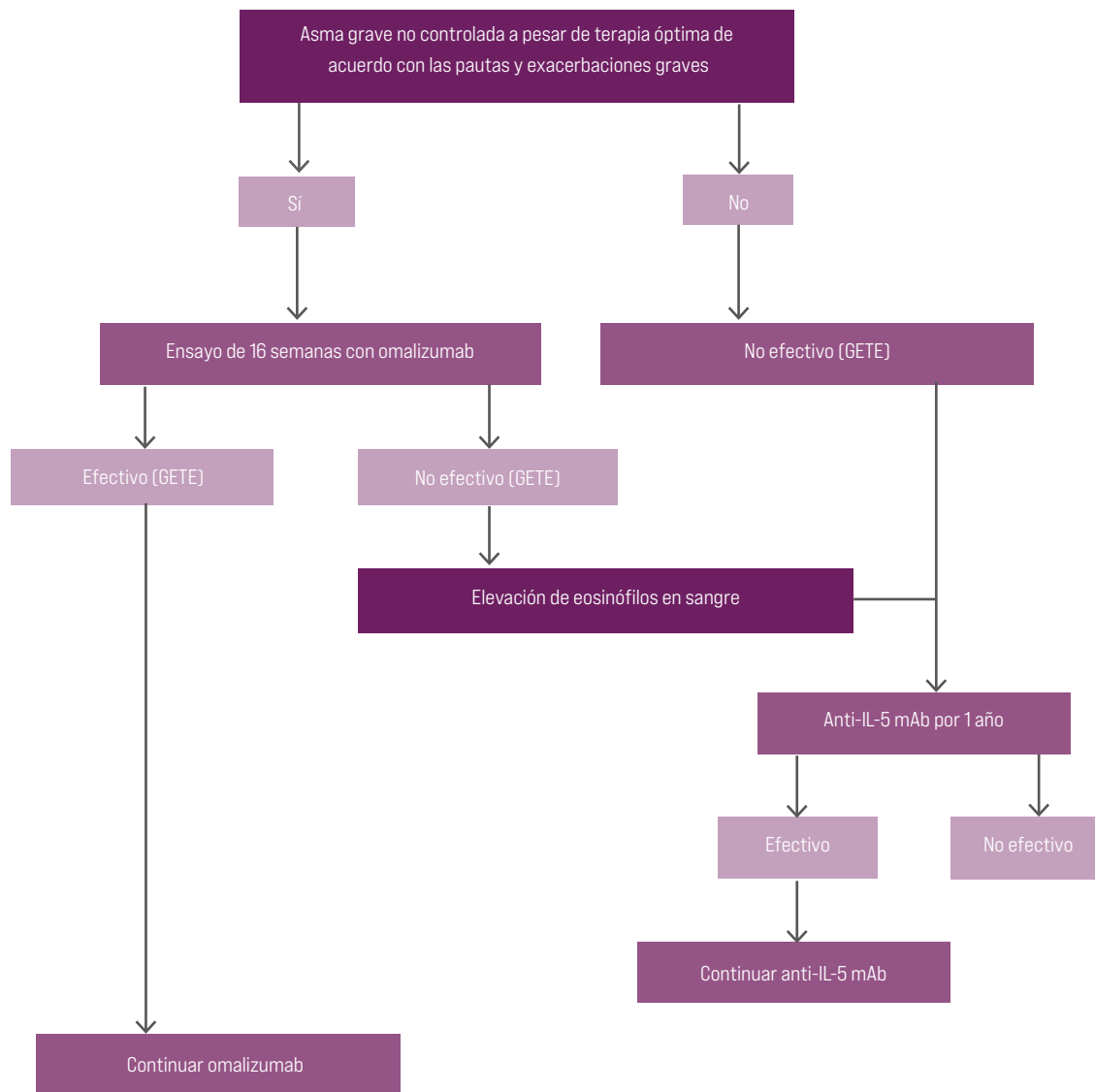
### Opciones terapéuticas en el asma grave

En la práctica clínica diaria, el tratamiento del asma grave no controlada es un desafío para el médico tratante. El tratamiento de este tipo de pacientes debe iniciar con la evaluación de comorbilidades, exposición a alérgenos u otros agentes nocivos, así como la adherencia y el uso adecuado del tratamiento actual. A la mayoría de estos pacientes ya se les administran dosis altas de CEI/agonista beta 2 de acción prolongada solos o en combinación, y algunos pacientes también con antagonista muscarínico de acción larga (tiotropio).<sup>17</sup> Debido a la existencia de nuevas estrategias terapéuticas y la heterogeneidad de la enfermedad, se necesita un enfoque terapéutico para seleccionar la mejor opción para cada paciente (figura 2).<sup>26</sup>

Se ha demostrado la presencia de células del endotipo T2 en lavados bronquioalveolares de pacientes atópicos con asma; sin embargo, análisis posteriores demostraron que se podrían proponer al menos dos endotipos diferentes de acuerdo con el grado de respuesta, ya sea T2 alto o T2 bajo. El asma alérgica (o atópica) representa el endotipo más frecuente de asma: representa al menos 60 % de los casos, mientras que el fenotipo eosinofílico no atópico, alrededor del 25 a 30 % de los casos.<sup>27</sup> Dado lo anterior, el primer paso en esta categorización es diferenciar el endotipo T2 alto o T2 bajo y caracterizar el fenotipo alérgico del no alérgico. Pautas actuales recomiendan la utilización de anti-IgE para el fenotipo predominantemente alérgico y terapia anti-IL-5 para el fenotipo predominantemente eosinofílico.<sup>28</sup> Alrededor del 50 % de ambos endotipos comparten algunas características como la cuenta de eosinófilos, por lo que se presenta síndrome de “superposición”.<sup>29,30</sup>

### Papel de la IgE en la fase aguda y crónica de la respuesta alérgica

La IgE se caracteriza por inducir respuestas patológicas extremadamente rápidas y por actuar como un amplificador inmunológico altamente sensible. Además, se ha confirmado que los niveles de IgE aumentan en pacientes afectados por atopía y que existe



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico en pacientes con asma grave de predominio alérgico superpuesta con asma eosinofílica. GETE = Global Evaluation of Treatment Effectiveness, IL = interleucina, mAb = anticuerpo monoclonal. Tomado de la referencia 26.

un vínculo crítico en su papel de reconocimiento del antígeno y las funciones efectoras de células cebadas y basófilos en mucosa cutánea y respiratoria ante exposiciones ambientales.<sup>31</sup> Los mecanismos inmunológicos implicados en las enfermedades alérgicas se pueden dividir en dos fases principales que son la sensibilización (fase temprana) y la memoria/efectora (fase tardía). Durante la sensibilización, los alérgenos que invaden barreras epiteliales (intestino, piel, vías respiratorias), son reconocidos por las células dendríticas residentes en estos espacios anatómicos, los procesan y presentan a los linfocitos Th2 para que produzcan citocinas T2 que ayuden a los linfocitos B a producir IgE específica para el alérgeno. Estas moléculas de IgE se unen al FcεRI en células cebadas y en basófilos. Con la internalización del antígeno, desencadenando la respuesta alérgica. La producción de citocinas y de IgE. En esta etapa, los pacientes no presentan síntomas

clínicos, pero reaccionarán ante nueva exposición a los alérgenos. La expansión clonal de células B que secretarán IgE es una característica importante de esta fase. Ante una segunda exposición, se activa la fase efectora de la respuesta alérgica (hipersensibilidad tipo 1), la cual inicia cuando el alérgeno se encuentra con la IgE unida a sus FcεRI en basófilos y células cebadas ya sensibilizados, liberando mediadores químicos preformados como la histamina y la triptasa. También hay síntesis nueva de mediadores lipídicos como las prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas, así como las citocinas (IL-5, IL-4, IL-13, IL-6), que ahora en conjunto son responsables de los síntomas de una respuesta aguda sintomática<sup>32</sup> (figuras 3 y cuadro 7)

### Blanco terapéutico del asma grave predominantemente alérgica

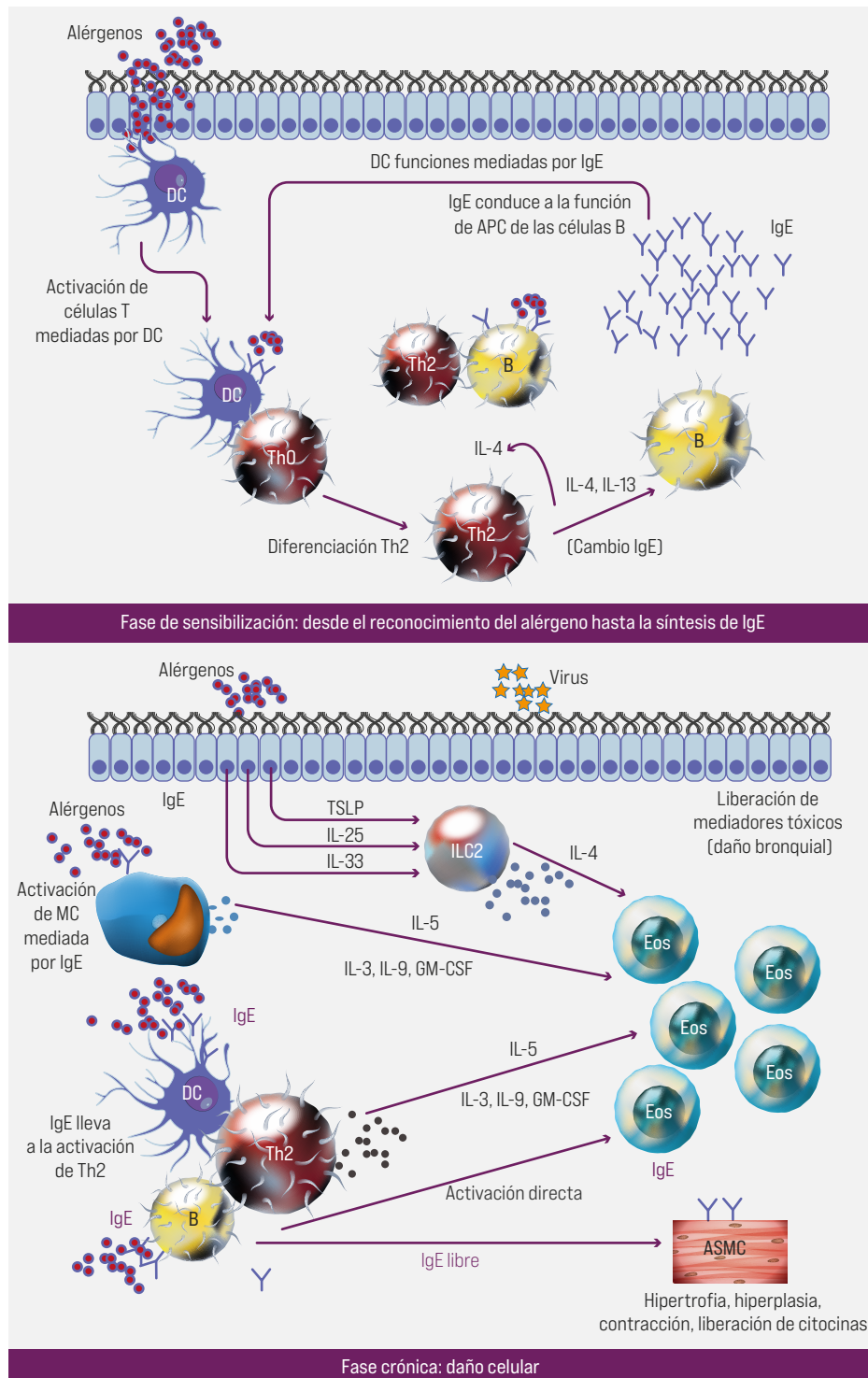
Puede indicarse que la IgE participa en las fases temprana y tardía de la respuesta alérgica en el asma. Esta propiedad la coloca como un blanco terapéutico altamente funcional. La estrategia en la selección del bloqueo en el asma alérgica se basa en la identificación del mecanismo fisiopatológico en la vía aérea. Por ejemplo, se podría considerar que la IgE es la causa del asma alérgica, mientras que la eosinofílica es una consecuencia de todo el proceso. Como resultado de que la IgE influya en el funcionamiento de varias células inmunológicas y en la pared broncoalveolar, se especifica que la IgE es el principal responsable no solo de la fase aguda de la respuesta alérgica, sino también en la tardía (los eosinófilos son las células efectoras al final del proceso). Generalmente se acepta que en los tipos de asma con cuentas altas de eosinófilos (con frecuencia tipos no alérgicos), la estrategia anti-IL-5 podría considerarse como la primera opción de tratamiento.<sup>33</sup>

### Mecanismo de acción de omalizumab, agente bloqueador de IgE

Se considera que la IgE desempeña un papel clave en la patogénesis del asma alérgica y el nivel de IgE circulante a alérgenos inhalables comunes es un factor de riesgo importante para ingresos de urgencia al hospital en los pacientes alérgicos con asma. La IgE específica de alérgenos se une a FcεRI en células cebadas y basófilos para inducir una reacción alérgica a través de la liberación de una amplia gama de mediadores inflamatorios como la histamina, la triptasa y los metabolitos del ácido araquidónico. Los FcεRI también se expresan en otras células inflamatorias, incluidas las células dendríticas, monocitos y eosinófilos. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la inmunoglobulina G1 que se une al dominio Cε3 de la porción Fc del anticuerpo IgE, con una afinidad nanomolar elevada ( $K_D \pm 7 \times 10^{-9}$  M). Al formar complejos con anticuerpos IgE circulantes, reduce los niveles de IgE libre y evita la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad en las células cebadas y basófilos, así como la posterior liberación de mediadores inflamatorios inducidos por la exposición a alérgenos; también disminuye la baja expresión de receptores en células cebadas, basófilos y eosinófilos. Cabe señalar que no bloquea a la IgE que ya se ha unido a los receptores FcεRI (figura 4).<sup>32,33,34</sup>

### Ensayos clínicos y eficacia del bloqueo de IgE

La disponibilidad de un bloqueador de IgE está presente en más de 90 países desde hace 18 años. Ya que la IgE desempeña un papel central en la cascada alérgica, al bloquear los FcεRI de células cebadas, basófilos y células dendríticas inhibe las respuestas de los mediadores y productos de estos, reduciendo los niveles de múltiples biomarcadores,



**Figura 3.** Papel de la IgE en la fase aguda y crónica de la respuesta alérgica. Componentes celulares y vías involucradas de la patogénesis del asma alérgica en las fases aguda (sensibilización) y crónica (daño celular). DC = célula dendrítica, IgE = inmunoglobulina E, APC= célula presentadora de antígeno, IL = interleucina, TSLP = linfopoyetina estromal tímica, GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, ASMC = célula del músculo liso de las vías aéreas, MC = mastocito, Th2 = células T cooperadoras tipo 2. Adaptado de las referencias 26 y 73.

**Cuadro 7. Efectos de la IgE sobre la función de eosinófilos**

Vía FcεRI	Vía FcεRII
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación y degranulación</li> <li>• Liberación de peroxidasa eosinofílica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresión de integrinas (incremento de la migración tisular) y aumento de su supervivencia</li> <li>• Liberación de factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math></li> </ul>

FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad; FcεRII = receptor de IgE de baja afinidad. Adaptado de la referencia 27.

tanto en la fase de sensibilización como en la fase efectora (figuras 5a y 5b). Las observaciones generales de los estudios evaluados a lo largo de más de 18 años se listan a continuación:<sup>35,36,37,38,39,40,41</sup>

- Disminución de la cuenta de eosinófilos tanto periféricos como de la submucosa nasal.
- Disminución de los niveles de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.
- Disminución de la respuesta de linfocitos B y T.
- Disminución de las concentraciones de FeNO.
- El bloqueo de IgE puede ser utilizado independientemente del estatus eosinofílico,<sup>42,43</sup> siendo también eficaz en pacientes con asma grave predominantemente alérgica con altas cuentas de eosinófilos.<sup>44,45</sup>
- Disminución de las exacerbaciones,<sup>44</sup> hospitalizaciones,<sup>38, 42</sup> y uso de CEO.<sup>46,47</sup>
- Prevención de las exacerbaciones estacionales fomentadas por rinovirus.<sup>48,49</sup>
- Aumento en el control de síntomas<sup>42,49</sup> y de indicadores de calidad de vida.<sup>42,49,50,51</sup> tanto en adultos como en niños.<sup>49,52</sup>

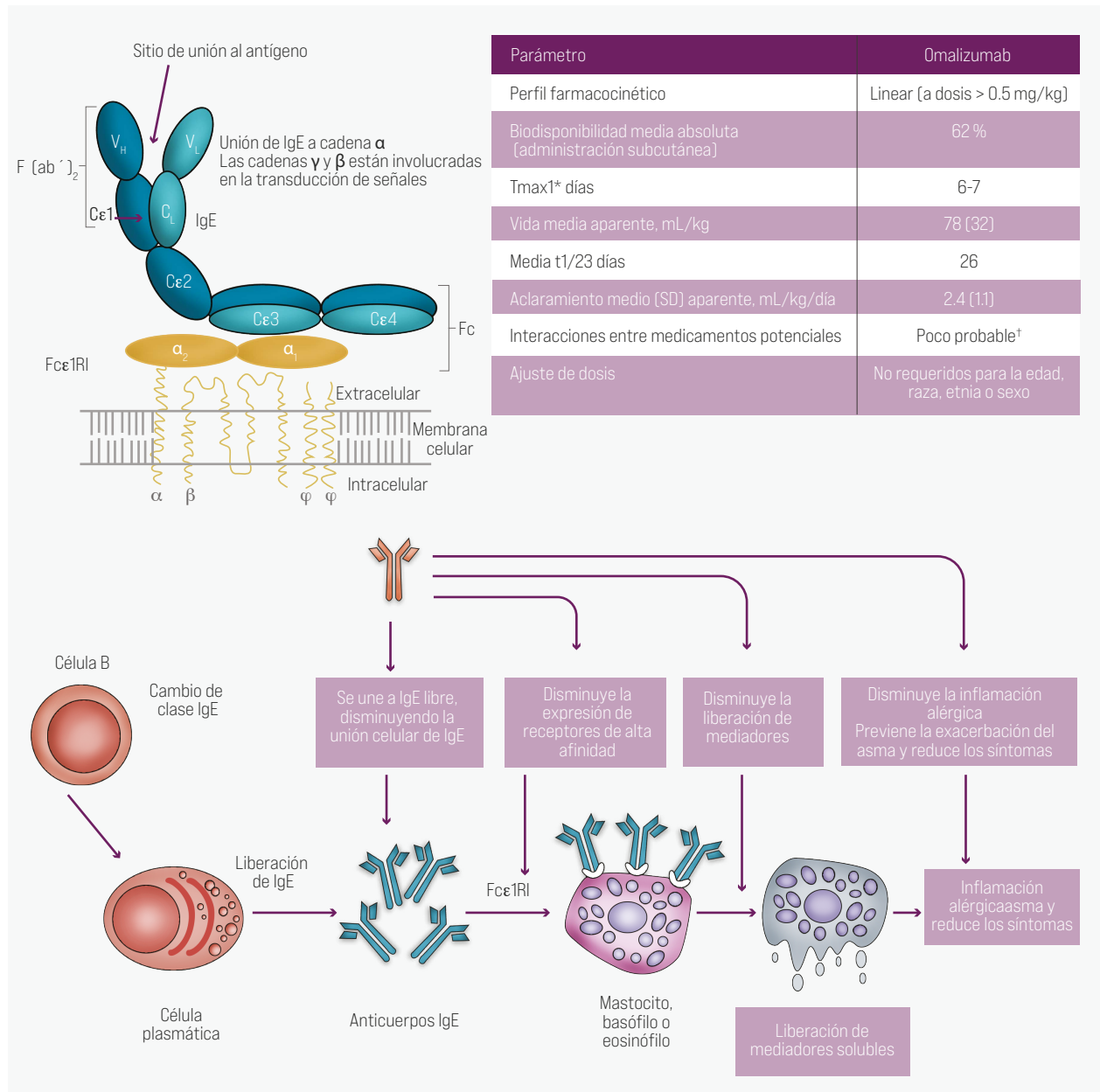
### Identificación del paciente candidato al uso de omalizumab

Los biomarcadores patognomónicos individuales son limitados en asma, pero sus usos combinados resultan muy valiosos para el clínico. En el estudio EXTRA,<sup>53</sup> realizado en pacientes de 12 a 75 años con diagnóstico de asma grave predominantemente alérgica que fueron evaluados durante un año, se utilizaron la combinación de fenotipos y endotipos. La observación fue que la combinación de antecedentes de exacerbaciones frecuentes, disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, presencia de IgE sérica total dentro del rango de dosificación (30 a 700 UI/mL en adolescentes o adultos y 30 a 1300 UI/mL en niños de seis a 12 años), IgE específica positiva para uno o más alérgenos, aumento de FeNO y aumento de eosinófilos en sangre se asocian con mayor probabilidad de respuesta al bloqueo de IgE. Además, el aumento persistente de eosinófilos durante la terapia o un aumento de FeNO después del tratamiento con omalizumab pueden predecir la necesidad de continuar con el tratamiento anti-IgE (cuadro 8).<sup>26</sup>

### Experiencia en el mundo real del uso de omalizumab en el asma grave

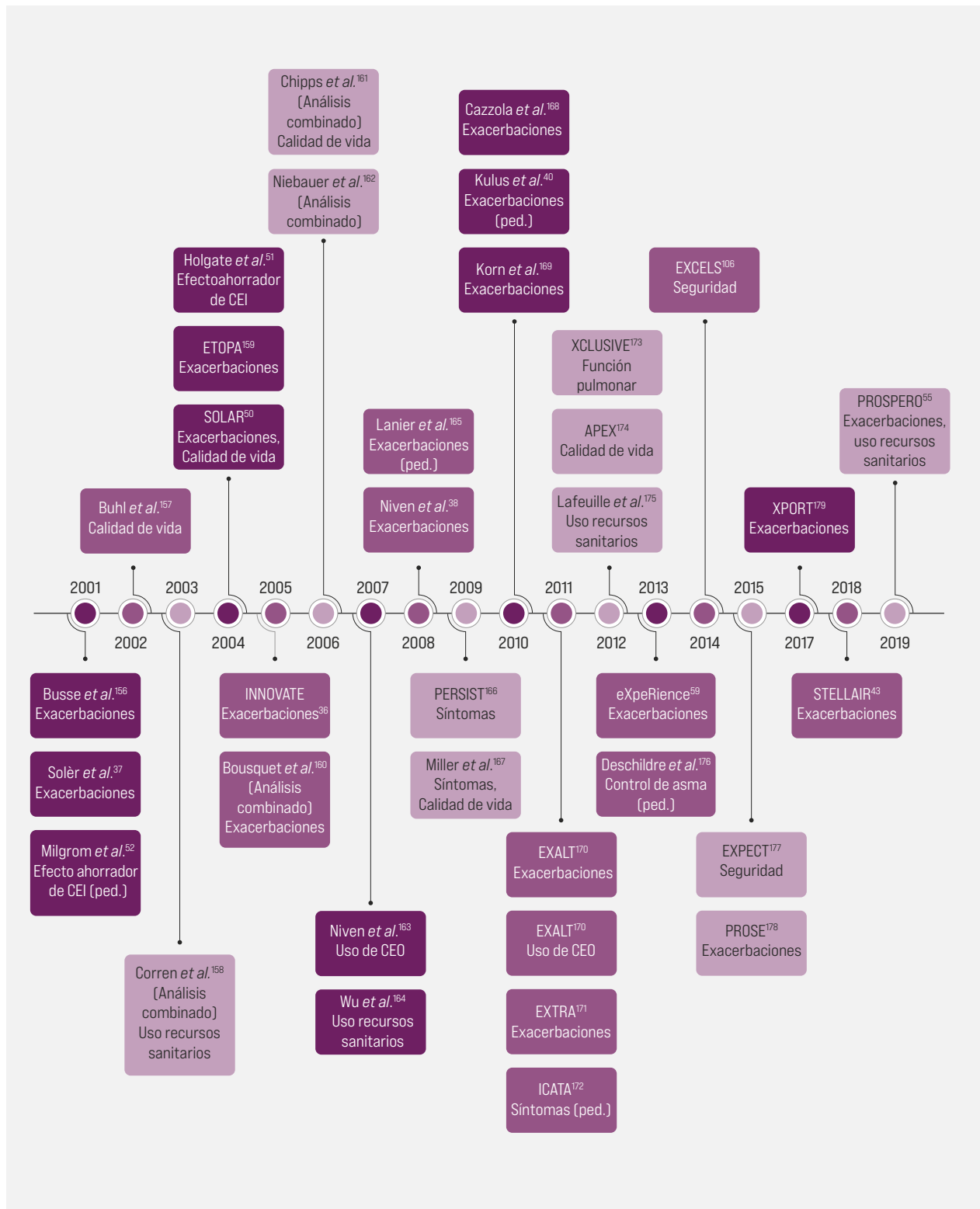
Tras dieciocho años de experiencia con omalizumab, se han recabado varios estudios de experiencia en el mundo real,<sup>54</sup> en los cuales se encontró que omalizumab reduce significativamente la tasa de exacerbaciones<sup>55,56,57,58</sup> y que previene exacerbaciones





**Figura 4.** Mecanismo de acción de omalizumab en el asma alérgica. Adaptado de las referencias 32, 33 y 34. \*Después de una dosis única. †El aclaramiento de omalizumab no involucra enzimas hepáticas del citocromo P450, bombas de expulsión o de unión a proteínas. FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad, Fc = fragmento cristalizante, IgE = inmunoglobulina E, SC = subcutáneo, SD = desviación estándar, Tmax1 = tiempo hasta la concentración sérica máxima, t1/2 = vida media de eliminación, Vd = volumen de distribución.

clínicamente significativas en más del 80 % de los pacientes.<sup>59</sup> Mejora el control del asma<sup>55,56,57,59,60</sup> con control de síntomas diarios, disminuye la limitación de actividades<sup>59,60</sup> y el uso de medicamentos de rescate.<sup>56,57,59,61</sup> También se ha reportado beneficio en la utilización de recursos en salud, incluidas visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones,<sup>57,58,61</sup> función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer



**Figura 5a.** Evaluación clínica de omalizumab en el tratamiento del asma grave predominantemente alérgica. Los nombres de los estudios, sus autores y el objetivo principal de cada uno fueron provistos por Novartis. CEI = corticosteroide inhalado, CEO = corticosteroide oral.

segundo)<sup>57,58,61</sup> y reducción en el uso de CEO.<sup>57,59</sup> Por otro lado, esta experiencia se amplía en los pacientes pediátricos, en quienes se ha demostrado reducción de la tasa de exacerbaciones, uso de CEO, mejoramiento de la función pulmonar, control sintomático y mejoramiento de los indicadores de la calidad de vida.<sup>62,63,64</sup>



**Figura 5b.** Resumen de los resultados de la evidencia clínica. Información obtenida de referencias 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 160. CEO = corticosteroide oral. RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza.

**Cuadro 8. Perfil del paciente con mayor probabilidad de respuesta a omalizumab**

- Fenotipo atópico.
- Endotipo tipo 2 alto (predominantemente alérgico).
- Edad de 6 años en adelante.
- Con asma descontrolada a pesar de dosis altas con corticosteroides orales o inhalados.
- Múltiples exacerbaciones graves documentadas, a pesar de las altas dosis diarias más LABA.
- Con una prueba cutánea positiva o una prueba *in vitro* positiva con presencia de IgE específica a aeroalérgenos perennes con relación clínica entre los síntomas y la exposición.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo < 80 % (adolescentes y adultos de acuerdo con el valor esperado)
- FeNO  $\geq$  20 en adultos y niños .
- Presencia de IgE específica para alérgenos perennes.
- Cuentas de eosinófilos > 260/mL.
- Incremento de la periostina (de poco acceso para todos los pacientes) .
- Asma grave de predominio alérgico/eosinofílico (superpuesta). Se dispone de escasa o nula información respecto a los comparadores directos con un bloqueador de IL-5, pudiendo utilizarse un bloqueador de IgE o un bloqueador de IL-5, como tratamiento de primera línea. La decisión de cambio se debe realizar posterior a las 16 semanas de evaluación, valorando el conteo de eosinófilos.

LABA = agonista beta 2 de acción prolongada, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E. Adaptación de la referencia 26.

## Resultados clínicos de omalizumab en el asma grave

Omalizumab reduce, sin llegar al agotamiento, la cuenta alta de eosinófilos de pacientes con asma grave predominantemente eosinofílica, tanto en sangre periférica como en esputo.<sup>65</sup> En un análisis retrospectivo en adolescentes con asma grave predominantemente alérgica, se registró mejoría estadísticamente significativa en la función pulmonar después de 12 meses de tratamiento con omalizumab, tanto en pacientes con un recuento alto de eosinófilos ( $\geq$  300 células/ $\mu$ L) *versus* con recuento bajo de eosinófilos (< 300 células/ $\mu$ L).<sup>45</sup> Estos datos se confirmarían en el estudio STELLAIR<sup>43</sup> y en un estudio retrospectivo de experiencia en el mundo real de 12 meses de duración,<sup>58</sup> en los que se observó que la respuesta a omalizumab no dependió de los valores de eosinófilos en sangre. Hallazgos similares se registraron en PROSPERO (estudio prospectivo de 48 semanas), en el cual la respuesta a omalizumab no dependió de los niveles de eosinófilos en sangre o de los niveles de FeNO,<sup>55</sup> lo que respalda el uso de omalizumab en pacientes con respuesta T2 baja y diagnóstico de asma grave predominantemente alérgica. Investigaciones recientes han demostrado que los eosinófilos son capaces de desarrollar rápidamente la captura e inactivación de virus; por lo tanto, los tratamientos que no agotan completamente los niveles de eosinófilos pueden ser de mayor beneficio.<sup>66</sup>

## Omalizumab en la modificación y prevención de múltiples morbilidades

Las células dendríticas tienen un papel crítico en el inicio de todo el proceso inflamatorio secundario a la exposición a alérgenos.<sup>67</sup> Omalizumab regula la expresión de Fc $\epsilon$ RI en células dendríticas *in vitro* a la baja,<sup>68</sup> lo que puede prevenir la respuesta alérgica desde

el inicio de la enfermedad. En estudios *in vitro* se ha observado que cuando la IgE se une a su FcεRI en las células dendríticas plasmacitoides, estas son incapaces de inducir a las células T reguladoras; sin embargo, esta función es restablecida cuando se agrega omalizumab a los cultivos.<sup>69</sup> Omalizumab también previene la remodelación del músculo liso de las vías aéreas, inducida por la IgE en suero,<sup>70</sup> que se observa por el depósito de colágeno y fibronectina. Nuevamente, la preincubación de cultivos *in vitro* con omalizumab en estos experimentos previno de estos efectos y no tuvo efecto en el suero de donantes sanos o pacientes no alérgicos con asma. Esta protección se observa a nivel macroscópico mediante estudios de imagen por tomografía computarizada de pacientes con asma grave alérgica y mediante observaciones histopatológicas, las cuales demostraron que omalizumab disminuye el grosor de la pared de las vías respiratorias<sup>71,72</sup> y se correlaciona con una disminución de la cuenta de eosinófilos en esputo, traducidos en una mejora de la función pulmonar.<sup>71</sup>

### **Las comorbilidades asociadas al asma pueden influir en el descontrol, la gravedad y la respuesta terapéutica de los pacientes**

El fenotipo alérgico del asma a menudo coexiste con otras afecciones, principalmente de naturaleza alérgica, y comparten un mecanismo fisiopatológico subyacente en común mediado por IgE,<sup>73</sup> entre estas se incluyen rinitis alérgica, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica,<sup>74,75</sup> queratoconjuntivitis primaveral,<sup>73</sup> poliposis nasal (PN),<sup>76,77</sup> alergias alimentarias<sup>78,79</sup> y aspergilosis broncopulmonar alérgica.<sup>80</sup> Estudios del asma con fenotipo alérgico han demostrado que las multimorbilidades pueden ser factores de riesgo de exacerbaciones frecuentes, mal control de la enfermedad y disminución de la calidad de vida;<sup>81,82</sup> así, las directrices demandan que el manejo de las enfermedades copresentes sea uno de los pilares para el enfoque terapéutico sistemático del asma.<sup>81,82,83,84,85</sup> La evidencia demuestra que el uso de omalizumab en pacientes con asma y rinitis alérgica/rinoconjuntivitis comórbida,<sup>50,86,87,88,89,90</sup> queratoconjuntivitis estacional,<sup>91,92,93</sup> PN,<sup>94,95,96</sup> dermatitis atópica,<sup>97,98</sup> aspergilosis broncopulmonar alérgica,<sup>99</sup> o alergia a alimentos, aumenta la tolerabilidad de la inmunoterapia oral en este tipo de pacientes, lo que permite una mayor escalada de la dosis.<sup>100,101,102</sup>

### **Perfil de seguridad de omalizumab**

Además de los reportes durante el desarrollo de los estudios clínicos y de los estudios de evidencia en el mundo real, omalizumab tiene un perfil de seguridad bien establecido y ha sido utilizado ampliamente en poblaciones de adultos,<sup>55,57,59,62</sup> niños<sup>62</sup> y mujeres embarazadas.<sup>103</sup> La base de datos de omalizumab reúne experiencia de seguridad de más de 7500 pacientes, la mayoría de los cuales tienen el diagnóstico de asma alérgica (> 5000 tratados con omalizumab).<sup>104</sup>

Las frecuencias de eventos adversos fueron similares entre los grupos de control de omalizumab. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados y de corta duración, con una incidencia de 1.3 %, y causaron la interrupción del estudio con omalizumab (en 1.5 % del grupo que no lo recibía). Los principales efectos adversos fueron reacciones en el sitio de inyección (45 % para omalizumab y 43 % para el grupo placebo). En ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego de grupos que recibieron omalizumab o placebo, no se encontró asociación con riesgo de malignidad.<sup>105</sup> Resultados del estudio EXCELS (Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients with Moderate-to-Severe Asthma) sugieren que la terapia con omalizumab

no está asociada a un mayor riesgo de malignidad.<sup>106</sup> Este estudio incluyó a 7836 pacientes durante cinco años y fue diseñado para evaluar específicamente el desarrollo de neoplasias malignas. Por otro lado, de 250 mujeres con asma expuestas a omalizumab durante el embarazo, no hubo evidencia de un mayor riesgo de anomalías congénitas mayores en comparación con una cohorte no expuesta con asma grave alérgica.<sup>103</sup> Este hallazgo permitió que la Unión Europea otorgara la autorización del uso de omalizumab en pacientes con asma grave alérgica durante el embarazo por razones clínicamente necesarias.<sup>54</sup>

### Impacto en la calidad de vida

Se ha observado que el omalizumab tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con los diagnósticos de PN, asma grave predominantemente alérgica, urticaria crónica espontánea (UCE), rinitis alérgica y alergia alimentaria (AA):

- PN: causa una morbilidad significativa, incluida la pérdida o reducción del sentido del olfato, rinorrea, obstrucción nasal y goteo posnasal. Numerosos pacientes sufren ansiedad y depresión.<sup>107,108,109</sup> El porcentaje de adultos afectados por esta condición es aproximadamente del 2 a 4 %.<sup>110,111,112</sup>
- Asma grave predominantemente alérgica: las exacerbaciones son recurrentes, reducen la calidad de vida, el fenotipo alérgico es el más común y afecta a aproximadamente al 60 % de los pacientes adultos y 87 % de los pacientes pediátricos con asma grave.<sup>113,114,115</sup>
- UCE: las ronchas en la piel son algunas veces dolorosas y pruriginosas, lo que puede afectar importantemente la calidad de vida de los pacientes.<sup>116</sup> La prevalencia mundial estimada es del 0.5 al 1 %.<sup>117</sup>
- Rinitis alérgica: tiene un efecto considerable en la calidad de vida y puede tener consecuencias significativas si no se trata.<sup>118</sup> Afecta a entre 15 y 25 % de la población a nivel mundial.<sup>119</sup>
- AA: puede tener un impacto emocional, social y financiero significativo, tanto en los pacientes como en sus familias.<sup>120</sup> Se ve afectada del 1 al 10 % de la población occidental.<sup>121,122</sup>

Además, se ha observado que estas comorbilidades a menudo se encuentran asociadas en un mismo paciente.<sup>73,76,77,118,123,124,125,126</sup>

### IgE media la fisiopatología de PN, asma aguda grave, UCE, rinitis alérgica y AA

- PN: la IgE dirigida contra la enterotoxina de *Staphylococcus aureus* facilita la respuesta T2 eosinofílica.<sup>127</sup>
- Asma grave predominantemente alérgica: el entrecruzamiento de la IgE unida a sus receptores en células cebadas, basófilos, eosinófilos y células dendríticas, produce sensibilización aguda y daño inflamatorio crónico.<sup>27</sup>
- UCE: la unión de anticuerpos y autoantígenos/autoanticuerpos a receptores en las células cebadas produce la liberación de mediadores químicos que causan ronchas pruriginosas y angioedema.<sup>128</sup>
- Rinitis alérgica: la unión de IgE a sus receptores en células cebadas y basófilos resulta en la liberación de mediadores químicos que irritan las terminaciones nerviosas de la mucosa nasal.<sup>129</sup>

- AA: las proteínas de algunos alimentos son confundidas como patógenos, causando una respuesta alérgica con la liberación de mediadores preformados en células cebadas y basófilos hacia la circulación.<sup>130</sup>

### **Omalizumab en las patologías alérgicas mediadas por la activación de receptores a IgE de células cebadas y basófilos**

Omalizumab como anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE fue aprobado en 2005 para el tratamiento de asma moderada a grave (Estados Unidos) y asma grave (Europa) de pacientes no controlados con dosis altas de CEI/agonista beta 2 de acción prolongada.<sup>54</sup> En 2014 también recibió la aprobación para UCE sintomática (Estados Unidos) resistente al tratamiento con antihistamínicos H1, siendo el único biológico aprobado para esta indicación.<sup>131</sup> En PN, la IgE local en la mucosa está presente ya sea por la activación de mecanismos alérgicos o no alérgicos. La invasión microbiana puede desencadenar la producción local de IgE; además, se han encontrado anticuerpos IgE contra las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*.<sup>132</sup> En UCE, los mecanismos potenciales incluyen la reducción de la capacidad de liberación de mediadores químicos de las células cebadas, la reversión de la basopenia y la mejora de la función del receptor de IgE en basófilos, así como la reducción de la actividad de los anticuerpos IgG anti-IgE.<sup>133</sup>

### **Eficacia y seguridad de omalizumab en otras patologías alérgicas**

La IgE desempeña un papel regulatorio de las respuestas alérgicas, su eficacia y seguridad se siguen explorando en varios estudios clínicos de otras patologías.<sup>73</sup>

- PN: omalizumab mostró tolerancia y no se han identificado problemas de seguridad en adultos (ensayo clínico POLYP-1), entre las dos y 24 semanas.<sup>134,135</sup> También fue asociado a beneficios estadísticamente significativos *versus* placebo en términos de congestión nasal, calidad de vida relacionada con la salud y sensibilidad olfatoria.<sup>136</sup>
- Asma alérgica grave: como ya se comentó, la evidencia se ha reunido tanto de experiencia en el mundo real como en los registros de Periodic Safety Update Report del producto, reuniendo a aproximadamente un poco más de 1.3 millones de pacientes con asma.<sup>54</sup>
- UCE: alrededor de siete estudios controlados aleatorizados muestran que la seguridad de omalizumab frente al placebo es muy similar;<sup>137</sup> de acuerdo con el Urticaria Activity Score, 72 % de los pacientes logran respuesta completa.<sup>138</sup>
- Rinitis alérgica: la incidencia de eventos adversos es similar en varios estudios y metaanálisis, encontrando similitud en el reporte entre el uso de omalizumab y los grupos placebo.<sup>86,87,88,139,140,141,142,143,144,145</sup> En la fase 3 de un estudio con rinitis alérgica estacional en Japón, omalizumab fue bien tolerado.<sup>146</sup>
- AA: cinco ensayos clínicos aleatorizados<sup>100,101,147,148,149</sup> y un estudio en mundo real no mostraron aumento del riesgo de seguridad entre el uso de omalizumab y el placebo.<sup>150</sup> Actualmente se está llevando a cabo la fase 3 del estudio OUT-MATCH en pacientes de dos a 55 años de edad, alérgicos al cacahuete y a dos o más alimentos;<sup>101</sup> se espera que la primera etapa finalice en octubre de 2020 y que termine en el 2024.

### Indicaciones de uso de omalizumab aprobadas en México<sup>151</sup>

- Pacientes con asma persistente de moderada a grave, mayores de seis años de edad que tienen una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con dosis altas de corticosteroides inhalados (cuadros 9a y 9b).<sup>150</sup>
- Pacientes con urticaria crónica espontánea, mayores de 12 años de edad, que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 (cuadros 9a y 9b).<sup>150</sup>

### Limitaciones para el uso de omalizumab<sup>150</sup>

- Omalizumab no está indicado para el tratamiento de otras afecciones alérgicas y formas de urticaria o el alivio del broncoespasmo agudo.

### Contraindicaciones y precauciones en el uso de omalizumab<sup>150</sup>

- El omalizumab está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave al producto o a cualquier ingrediente.
- Se observó anafilaxia en ensayos clínicos previos a la comercialización y en la fase posterior a la comercialización.
- La frecuencia de anafilaxia atribuida al uso de omalizumab se estimó en 0.1 % y al menos 0.2 % (basado en una exposición estimada de aproximadamente 57.300 pacientes desde junio de 2003 hasta diciembre de 2006), respectivamente.

**Cuadro 9a.** Uso, aplicación y conservación de omalizumab. Especificaciones de dosis e inyecciones subcutáneas

Dosis (mg)	Dosis de jeringa precargada y especificaciones de inyección subcutánea			Dosis de ampolla y especificaciones de inyección subcutánea		
	75 mg jeringa	150 mg jeringa*	Volumen total inyectado (mL)	Número de 150 mg de ampolla por dosis	Número de inyecciones	Volumen total inyectado (mL) <sup>†</sup>
75	1	0	0	1	1	0.6
150	0	1	1	1	1	1.2
225	1	1	1	2	2	1.8
300	0	2	2	2	2	2.4
375	1	2	2	3	3	3.0

\*Todas las dosis en la tabla están aprobadas para su uso en pacientes con asma. Las dosis de 150 mg y 300 mg también están aprobadas para su uso en pacientes con urticaria crónica espontánea. Se dividen dosis de más de 150 mg entre más de un sitio de inyección para limitar las inyecciones, y que no excedan más de 150 mg por sitio.

<sup>†</sup>1.2 mL de volumen máximo por vial después de la reconstitución.

Los niveles totales de IgE se elevan durante el tratamiento y permanecen elevados hasta un año después de la interrupción del tratamiento.

La reevaluación de los niveles de IgE durante el tratamiento con omalizumab es innecesario y no puede usarse como guía para la determinación de la dosis.

La determinación de la dosis después de las interrupciones del tratamiento que duren menos de un año debe basarse en los niveles séricos de IgE obtenido en la determinación de dosis inicial.

Los niveles séricos totales de IgE se pueden volver a analizar para determinar la dosis si el tratamiento con omalizumab se ha interrumpido durante 1 año o más.

Las dosis deberían ajustarse para cambios significativos en el peso corporal de acuerdo con las tablas de dosificación. Adaptación de la referencia 150.



**Cuadro 9b.** Uso, aplicación y conservación de omalizumab. Dosis subcutánea cada 2 o 4 semanas\* para pacientes con asma que inician con omalizumab

		Pacientes entre 6 y 12 años de edad									
		Peso corporal en libras									
Nivel sérico de IgE pretratamiento (IU/mL)	Frecuencia de dosis	44-55	> 55-66	> 66-88	> 86-110	> 110-132	> 132-154	> 154-176	> 176-198	> 198-276	> 276-330
		Peso corporal en kilogramos									
		20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
		Dosis (mg)									
300-100	Cada 4 semanas	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
> 200-300		150	150	225	300	300	300	225	225	300	375
> 300-400		225	225	300	225	225	225	300	300	Datos insuficientes para recomendar la dosis	
> 400-500		225	300	225	225	300	300	375	375		
> 500-600		300	300	225	300	300	300				
> 600-700		300	225	225	300	375	375				
> 700-800	225	225	300	375							
> 800-900	225	225	300	375							
> 900-1000	Cada 2 semanas	225	300	375	Datos insuficientes para recomendar la dosis						
> 1000-1100		225	300	375							
> 1100-1200		300	300								
> 1200-1300		300	375								
		Pacientes de 12 años en adelante									
		Peso corporal en libras									
Nivel sérico de IgE pretratamiento (IU/mL)	Frecuencia de dosis	66-132			> 132-154			> 154-198			> 198-330
		Peso corporal en kilogramos									
		30-60			> 60-70			> 70-90			> 90-150
		Dosis (mg)									
300-100	Cada 4 semanas	150			150			150			300
> 100-200		300			300			300			225
> 200-300		300			225			225			300
> 300-400	Cada 2 semanas	225			225			300			Datos insuficientes para recomendar la dosis
> 400-500		300			300			375			
> 500-600		300			375						
> 600-700		375									

En pacientes de 6 a 12 años cuyo nivel de IgE total en suero o peso corporal previo al tratamiento está fuera de los límites de la tabla de dosificación (< 30 o > 300 UI/mL y < 44 o > 330 lb, respectivamente), no hay datos suficientes para recomendar una dosis.

En pacientes ≥ 12 años cuyo nivel de IgE total en suero o peso corporal previo al tratamiento está fuera de los límites de la tabla de dosificación (< 30 o > 700 UI/mL y < 66 o > 330 lb, respectivamente), no hay datos suficientes para recomendar una dosis.

La dosificación es cada dos o cuatro semanas. El nivel de IgE total en suero previo al tratamiento del paciente (UI/mL) y el peso corporal (lb o kg) deben determinar la dosis (mg) y la frecuencia de dosificación. Se debe consultar las tablas de dosificación para conocer la dosis adecuada. Adaptación de la referencia 150. IgE = inmunoglobulina E.

## Monitoreo de la respuesta a omalizumab

La evidencia de más de 6000 pacientes con asma moderada o grave predominantemente alérgica, con periodos de tratamiento que van de seis meses a cinco años, encuentran en común mejoras significativas de acuerdo a parámetros clínicos.<sup>61</sup> Después de establecer el diagnóstico de asma grave alérgica, considerando específicamente estudios en mundo real, se ha descrito que bajos niveles de volumen espiratorio forzado en el primer segundo y altos niveles de IL-13 en el sobrenadante de esputo serían uno de los mejores respondedores a omalizumab. Los pacientes con altos niveles basales de IgE con alta cuenta de eosinófilos podrían experimentar una respuesta tardía y podrían beneficiarse de un tratamiento más prolongado antes de ser caracterizados como no respondedores.<sup>153,154</sup> La medición de la resistencia de la vía aérea podría ser también un parámetro adicional para controlar la respuesta al tratamiento.<sup>154</sup> En pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea, con altas dosis de CEO y comorbilidades asociadas (rinitis alérgica, pólipos nasales) se observó mejor respuesta en los pacientes con FeNO de 30.5 ppb y 305 eosinófilos/ $\mu$ L (cuadro 10).<sup>155</sup>

**Cuadro 10.** Información importante de seguridad

Neoplasias malignas	Se observaron neoplasias malignas en 20 de 4127 (0.5 %) pacientes tratados con omalizumab en comparación con 5 de 2236 (0.2 %) pacientes control en estudios clínicos de adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años) con asma y otros trastornos alérgicos. Las neoplasias malignas observadas fueron: mama, piel no melanoma, próstata, melanoma y parótida que se presentaron más de una vez, y otros cinco tipos que ocurrieron una vez cada uno. La mayoría de los pacientes fueron observados durante menos de un año. Se desconoce el impacto de una exposición prolongada o su uso en pacientes con mayor riesgo de malignidad (por ejemplo, ancianos, fumadores activos). Un estudio observacional posterior de 5 años en 5007 pacientes adolescentes y adultos tratados con omalizumab y 2829 no tratados con omalizumab con asma persistente moderada a grave y una reacción positiva de prueba cutánea o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne, encontró que las tasas de incidencia de tumores malignos primarios (por 1000 pacientes/año) fueron similares en ambos grupos (12.3 vs 13.0, respectivamente). Las limitaciones del estudio incluyen el diseño del estudio observacional, el sesgo introducido al permitir la inscripción de pacientes previamente expuestos a omalizumab (88 %), la inscripción de pacientes (56 %), mientras que los antecedentes de cáncer o una condición premaligna fueron criterios de exclusión del estudio, y la tasa de interrupción del estudio (44 %) impidieron descartar definitivamente un riesgo de malignidad con omalizumab.
Suspensión de corticosterooides	No discontinuar abruptamente los corticosteroides inhalados o sistémicos cuando se inicia el uso de omalizumab es asma grave, la disminución gradual es lo recomendado bajo la supervisión médica.
Condiciones eosinofílicas	En casos raros, los pacientes con asma y tratamiento con omalizumab pueden presentar eosinofilia sistémica seria, son algunas presentaciones de vasculitis consistentes con un síndrome de Churg-Strauss. Estos eventos usualmente, pero no siempre están asociados con la reducción de la terapia con CEO. Se han presentado algunos casos de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y neuropatías, sin embargo, no se han logrado establecer las condiciones subyacentes.
Fiebre, artralgias, erupciones cutáneas	Algunos pacientes, han experimentado síntomas que incluyen: artritis/artralgias, erupciones cutáneas, fiebre, y linfadenopatía uno a cinco días después de la primera o posteriores aplicaciones. Estos signos y síntomas han recurrido después de dosis adicionales en algunos pacientes. Debe suspender omalizumab si un paciente desarrolla estos signos y síntomas.

*Continúa en la siguiente página ...*

...Viene de la página anterior	
Parasitosis (infección por helmintos)	Se debe monitorear a los pacientes con alto riesgo de infección por geo helmintos mientras reciben tratamiento. No hay suficientes datos disponibles para determinar la duración del monitoreo requerido para las infecciones por geohelmintos después de suspender el tratamiento.
Pruebas de laboratorio	Pueden presentarse formación de complejos IgE, con aumento de los niveles séricos totales de IgE después de la y pueden permanecer elevados hasta un año después de la interrupción con omalizumab. No se deben usar los niveles de IgE total en suero obtenidos menos de un año después de la interrupción para reevaluar el régimen de dosificación para pacientes con asma, porque estos niveles pueden no reflejar los niveles de IgE libre en estado estacionario. En pacientes $\geq 12$ años de edad, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) de cuatro estudios de asma controlados con placebo fueron: artralgia (8%), dolor (general) (7%), dolor en las piernas (4%), fatiga (3%), mareos (3%), fractura (2%), dolor en los brazos (2%), prurito (2%), dermatitis (2%) y dolor de oído (2%).
Reacciones en el sitio de la inyección	En adultos y adolescentes, las reacciones en el sitio de inyección de cualquier gravedad ocurrieron a una tasa del 45% en comparación con el 43% en pacientes tratados con placebo. Los tipos de reacciones en el lugar de la inyección incluyeron: hematomas, enrojecimiento, calor, ardor, picazón, formación de colmenas, dolor, induraciones, masa e inflamación. Se produjeron reacciones graves en el sitio de inyección en pacientes tratados en comparación con pacientes en el grupo placebo (12% frente a 9%, respectivamente).
Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares	Se realizó un estudio observacional de cinco años en 5007 pacientes tratados con omalizumab y 2829 pacientes no tratados, $\geq 12$ años de edad con asma persistente moderada a grave y una reacción positiva de prueba cutánea a un aeroalérgeno perenne para evaluar la seguridad a largo plazo de omalizumab, incluido el riesgo de malignidad. Ambas cohortes incluían a fumadores actuales (5%) o exfumadores (29%). Los pacientes tenían una edad media de 45 años y fueron seguidos durante una media de 3.7 años. Diagnosticados con asma grave (50%) y uso de omalizumab, en comparación con los pacientes no tratados con omalizumab (23%). Se observó una mayor tasa de incidencia (por 1000 años-paciente) de eventos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes tratados con omalizumab (13.4%) en comparación con los pacientes no tratados con omalizumab (8.1%). Se observaron aumentos en las tasas de ataque isquémico transitorio (0.7% frente a 0.1%), infarto de miocardio (2.1 frente a 0.8), hipertensión pulmonar (0.5 frente a 0), embolia pulmonar/trombosis venosa (3.2 frente a 1.5) y angina inestable (2.2 frente a 1.4), mientras que las tasas observadas para el accidente cerebrovascular isquémico y la muerte cardiovascular fueron similares entre ambas cohortes de estudio. Los resultados sugieren un mayor riesgo potencial de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves en pacientes tratados con omalizumab, sin embargo, el diseño del estudio observacional, la inclusión de pacientes previamente expuestos a omalizumab (88% durante una media de 8 meses), desequilibrios basales en los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos de tratamiento, la incapacidad de ajustar los factores de riesgo no medidos y la alta tasa de interrupción del estudio (44%) limitan la capacidad de cuantificar la magnitud del riesgo.
Embarazo	Los datos son insuficientes para informar acerca de los riesgos asociados
Reporte de evento adverso	Debe informar qué le ocurrió a la persona que ingirió omalizumab (por ejemplo, si le dio tos) y muy importante el resultado del evento (permanece mal, se recuperó, empeoró) y para reportarlo debe describir: vía correo electrónico en <a href="mailto:farmaco.vigilanciamx@novartis.com">farmaco.vigilanciamx@novartis.com</a> o vía fax (55) 5628 6787. Ciudad de México, México

IgE = inmunoglobulina E. Tomada de la referencia 150.

## Referencias

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59(5):469-478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
3. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12:204. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204
4. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
5. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, Darvall J, Hew M, Davies JM, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. *Lancet Planet Health.* 2018;2(6):e255-e263. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30120-7
6. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg SC. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO<sub>2</sub> pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health.* 2019;3(4):e166-e178. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4
7. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10:12-17. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.1.12
8. Custovic A, Belgrave D, Lin L, Bakhsoliani E, Telcian AG, Solari R, et al. Cytokine responses to rhinovirus and development of asthma, allergic sensitization, and respiratory infections during childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(10):1265-1274. DOI: 10.1164/rccm.201708-17620C
9. Helby J, Nordestgaard BG, Benfield T, Bojesen SE. Asthma, other atopic conditions and risk of infections in 105 519 general population never and ever smokers. *J Intern Med.* 2017;282(3):254-267. DOI: 10.1111/joim.12635
10. Custovic A, Ainsworth J, Arshad H, et al. The Study Team for Early Life Asthma Research (STELAR) consortium 'Asthma e-lab': team science bringing data, methods and investigators together. *Thorax.* 2015;70(8):799-801. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206781
11. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet.* 2017;390(10098):935-945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019.
13. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013. Errata en: *Eur Respir J.* 2014;43(4):1216. Corrección del autor en: *Eur Respir J.* 2018;52(1):1352020.
14. Rajan S, Gogtay NJ, Konwar M, Thatte UM. The global initiative for asthma guidelines (2019): change in the recommendation for the management of mild asthma based on the SYGMA-2 trial - A critical appraisal. *Lung India.* 2020;37(2):169-173. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_308\_19
15. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, 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. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST
16. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
17. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res.* 2018;4(1):125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017
18. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy.* 2019;74(9):1649-1659. DOI: 10.1111/all.13771
19. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332
20. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56. DOI: 10.1038/ni.3049

21. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):660-668. DOI: 10.1164/rccm.201504-0763PP
22. Tan R, Liew MF, Lim HF, Leung BP, Fred-Wong WS. Promises and challenges of biologics for severe asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:114012. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114012
23. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901-908. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.015
24. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
25. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
26. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Domingo C, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50(6):1701782. DOI: 10.1183/13993003.01782-2017
27. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018;19(1):113. DOI: 10.1186/s12931-018-0813-0
28. Oishi K, Matsunaga K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(3):374-376. DOI: 10.1002/iid3.233
29. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027
30. Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. *Drugs.* 2017;77(16):1769-1787. DOI: 10.1007/s40265-017-0810-5
31. Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: from bench to clinic - contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine.* 2017;98:59-70. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.11.011
32. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2012;6:27-40. DOI: 10.4137/CCRPM.S7793
33. Boushey HA. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2 Suppl):S77-S83. DOI: 10.1067/mai.2001.116434
34. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs.* 2008;22(3):189-204. DOI: 10.2165/00063030-200822030-00005
35. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011;139(1):28-35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
36. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Ramos S, 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(3):309-316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
37. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;1(2):254-261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101. Errata en: *Eur Respir J.* 2001;18(4):739-740.
38. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.002
39. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011;66(5):671-678. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x
40. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler-Taylor A, Fernández-Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1285-1293. DOI: 10.1185/03007991003771338
41. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy.* 2008;63(5):592-596. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01654.x
42. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011

43. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
44. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;154(9):573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Errata en: *Ann Intern Med*. 2019;171(7):528.
45. Kavati A, Zhdanava M, Ortiz B, Lecocq J, Schiffman B, Pilon D, et al. Retrospective study on the association of biomarkers with real-world outcomes of omalizumab-treated patients with allergic asthma. *Clin Ther*. 2019;41(10):1956-1971. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.021
46. Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo H, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2223-2228. DOI: 10.1185/03007995.2011.620950
47. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010;104(9):1381-1385. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.001
48. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
49. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
50. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x
51. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvald, Persson GB, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-638. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x
52. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36. DOI: 10.1542/peds.108.2.e36
53. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-14140C
54. Annez I. Summary of product characteristics [En línea]. Países Bajos: European Medicines Agency; 2020.
55. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
56. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, Zappa MC, Michetti G, Macciocchi B, et al. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):33. DOI: 10.1186/s40413-018-0214-3
57. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, de Takacs F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: the ASTERIX Observational study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183869. DOI: 10.1371/journal.pone.0183869
58. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Specner D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-536. DOI: 10.3109/02770903.2013.790419
59. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141-1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
60. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(4):283-292. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3849

61. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):553-569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571
62. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2015;46(3):856-859. DOI: 10.1183/09031936.00008115
63. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience. *Curr Respir Med Rev.* 2017;13(1):36-42. DOI: 10.2174/1573398X13666170426094536
64. Sztafińska A, Jerzyńska J, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(5):439-447. DOI: 10.5114/ada.2017.71109
65. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzsaskoma BL, Stephenson P, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):190-196. DOI: 10.1016/j.anai.2019.11.016
66. Sabogal-Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CF, Dierdorp BS, Dekker T, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy.* 2019;74(10):1898-1909. DOI: 10.1111/all.13802
67. Hilvering B, Pavord ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(7):1162-1169. DOI: 10.1111/cea.12500
68. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell CεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1147-1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003
69. López-Abente J, Benito-Villalvilla C, Jaumont X, Pfister P, Tassinari P, Palomares O. Late breaking abstract - IgE-FcεR1 cross-linking impairs the capacity of plasmacytoid dendritic cells to induce in vitro functional regulatory T cells which can be restored by omalizumab. *Eur Respir J.* 2019;54:OA3803. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA3803
70. Roth M, Zhao F, Zhong J, Lardinois D, Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549
71. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520-528. DOI: 10.1159/000334701
72. Riccio AM, Dal-Negro RW, Micheletto C, de Ferrari L, Folli C, Chiappori A, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(2):475-484. DOI: 10.1177/039463201202500217
73. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1418-1429. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.030
74. Brito Rde C, da Silva GA, Motta ME, Brito MC. The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(4):613-628. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30160-4
75. Hong S, Son DK, Lim WR, Kim SH, Kim H, Kwon H, et al. The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environ Health Toxicol.* 2012;27:e2012006. DOI: 10.5620/eht.2012.27.e2012006
76. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):243-249. DOI: 10.2500/108854196778662255
77. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N, Ray J, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res.* 2018;19(1):129. DOI: 10.1186/s12931-018-0823-y
78. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z
79. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630



80. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):28. DOI: 10.1038/s41533-017-0026-x
81. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Hew M, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology.* 2016;21(8):1384-1390. DOI: 10.1111/resp.12838
82. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, et al. Multimorbidity in asthma, allergic conditions and COPD increase disease severity, drug use and costs: the Finnish pharmacy survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):273-280. DOI: 10.1159/000498861
83. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):377-393. DOI: 10.1586/ers.11.34
84. Colodenco D, Palomares O, Celis C, Kaplan A, Domingo C. Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in adults. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):387-399. DOI: 10.1080/03007995.2017.1380617
85. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):78-86. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6
86. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Rosenhall L, Zetterstorm O, Byrne A, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):253-259. DOI: 10.1067/mai.2000.108310
87. Casale TB, Condemni J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(23):2956-2967. DOI: 10.1001/jama.286.23.2956
88. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Shen H, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):160-167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0
89. Masieri S, Cavaliere C, Begvarfaj E, Rosati D, Minni A. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(24):5249-5255.
90. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):271-279. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x
91. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M, et al. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):306-315. DOI: 10.1016/j.aller.2011.09.011
92. de Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17(3):305-306. DOI: 10.1016/j.jaapos.2012.12.153
93. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(1):195-206. DOI: 10.1007/s40123-016-0074-2
94. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, de Ruycck N, Bachert C, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
95. Vennera MC, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax.* 2011;66(9):824-825. DOI: 10.1136/thx.2010.152835
96. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):428-432. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3060
97. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89-93. DOI: 10.1159/000350486
98. 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;29(5):530-537. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160
99. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017;122:33-42. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.019



100. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):85-94. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30392-8
101. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103-1110.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
102. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1368-1374. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.046
103. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):528-536.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.019
104. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-797. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x
105. Busse W, Buhl R, Fernandez-Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):983-989.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
106. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):560-567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
107. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-572. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.012
108. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, Kim IY, et al. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(8):663-670. DOI: 10.1177/0003489415576181
109. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;20:1-136.
110. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(7):625-629. DOI: 10.1177/000348940311200709
111. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;50(23):3-298.
112. We J, Lee WH, Tan KL, Wee JH, Rhee CS, Lee CH, et al. Prevalence of nasal polyps and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):e24-e28. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4131
113. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. DOI: 10.1183/09031936.03.00261903
114. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-413. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.639
115. Haselkorn T, Borish L, Miller DP, Weiss ST, Wong DA. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *J Asthma.* 2006;43(10):745-752. DOI: 10.1080/02770900601031540
116. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
117. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Canonica GW, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
118. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
119. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(1):e7. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e7

120. Patel N, Herbert L, Green TD. The emotional, social, and financial burden of food allergies on children and their families. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):88-91. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4028
121. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(18):1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582
122. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):2043. DOI: 10.3390/ijerph15092043
123. Balp MM, Vietri J, Tian H, Isherwood G. The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five European countries. *Patient.* 2015;8(6):551-558. DOI: 10.1007/s40271-015-0145-9
124. Mendelson MH, Bernstein JA, Gabriel S, Balp MM, Tian H, Vietri J, et al. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(3):229-236. DOI: 10.1080/09546634.2016.1227421
125. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):306-311. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.030
126. Johnston DT, Sher L, Fineman SM, Zawadski R, Rosén K, Siri DD, et al. Prevalence of comorbidities with peanut allergy: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PALISADE). *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB270. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.824
127. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005;43(3):162-168.
128. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2019;10:627. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00627
129. Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(6):933-945. DOI: 10.1517/14712598.2013.795943
130. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-260. DOI: 10.1007/s12016-018-8710-3
131. Prescribing information [En línea]. EE. UU.: Food and Drug Administration; 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/103976s5224lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103976s5224lbl.pdf)
132. Burte E, Bousquet J, Siroux V, et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):520-529. DOI: 10.1111/cea.12897
133. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017;72(4):519-533. DOI: 10.1111/all.13083
134. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 1) [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550>
135. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 2) [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537> [accessed January 2020]
136. Xolair® (omalizumab) significantly reduced nasal polyps and congestion symptoms in adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in two phase III studies [En línea]. EE. UU.: Novartis; 2019.
137. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
138. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Abraham I, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29-38. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
139. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):134-140. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.036
140. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Leupold W, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):274-280. DOI: 10.1067/mai.2002.121949

141. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2006;55(4):379-386. DOI: 10.2332/allergolint.55.379
142. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(3):239-245. DOI: 10.1159/000199719
143. Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Omalizumab is more effective than suplastast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):329-337. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02894.x
144. Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(2):196-208. DOI: 10.1177/1945892419884774
145. Study of efficacy and safety of omalizumab in severe Japanese cedar pollinosis adult and adolescent patients [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03369704>
146. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453. DOI: 10.1038/s41598-017-16730-6. Errata en: *Sci Rep.* 2018;21(1):12812.
147. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):873-881.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.010
148. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1309-1310.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.051
149. Vickery BP. Can omalizumab monotherapy benefit real-world food allergy patients? Lessons from an observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1910-1911. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.007
150. Información para prescribir Xolair® (omalizumab) [En línea]. EE. UU.: Genentech USA, Inc./Novartis Pharmaceuticals Corporation. Disponible en: <https://www.xolairhcp.com>
151. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):913-915.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.030
152. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):32. DOI: 10.1186/1710-1492-6-32
153. Kallieri M, Papaioannou AI, Papanthasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma - a real life study. *Postgrad Med.* 2017;129(6):598-604. DOI: 10.1080/00325481.2017.1321945
154. Probst M, Gogolka A, Krüll M, Noga O. In search of clinically relevant parameters to monitor successful omalizumab therapy in allergic asthma. *Allergol Select.* 2019;2(1):49-55. DOI: 10.5414/ALX01377E
155. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Dassetto D, Pivetta E, et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619841274. DOI: 10.1177/1753466619841274
156. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184-190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880
157. Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1088-1094. DOI: 10.1183/09031936.02.00016502
158. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. 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.
159. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004 Jul;59(7):701-708.

160. 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(3):302-308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
161. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reischer C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2201-2208. DOI: 10.1185/030079906X148643
162. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, Revicki DA. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):316-326. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61242-2
163. Niven R, McBryan D. A UK survey of oral corticosteroid use in patients treated with omalizumab. *Thorax*. 2007;62(3):A98. Abstract P91
164. Wu F, Takaro TK. Childhood asthma and environmental interventions. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):971-975. DOI: 10.1289/ehp.8989
165. Lanier BQ, Nayak A. Prevalence and impact of nighttime symptoms in adults and children with asthma: a survey. *Postgrad Med*. 2008;120(4):58-66. DOI: 10.3810/pgm.2008.11.1939
166. Brusselle G, Michiels A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014
167. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;6:4. DOI: 10.1186/1476-7961-6-4
168. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410-1416. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.013
169. Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):313-319. DOI: 10.1016/j.anai.2010.07.007
170. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-678. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x
171. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2019;171(7):528.
172. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
173. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215-227. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x
174. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, et al. Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S88-S123. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.988
175. Lafeuille MH, Gravel J, Zhang J, Gorsh B, Figliomeni M, Lefebvre P. Association between consistent omalizumab treatment and asthma control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):51-57. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.08.006
176. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224-1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812
177. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):407-412. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025
178. Teach SJ, Gill MA, Toghias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26518090; PMCID: PMC4679705.
179. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study Evaluating Xolair Persistence Of Response after long-Term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162-169.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054