



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD**

**USO DE ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ASMA ALÉRGICA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFÍA**

**TRABAJO DE TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
DRA. KAREN IVETHE GIRON CALIX**

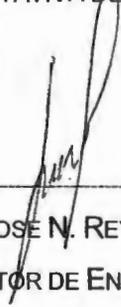
**TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ**



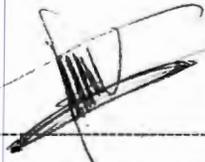
MÉXICO, D.F.

2007

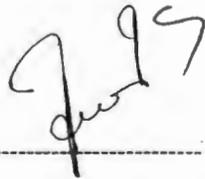
USO DE ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON ASMA ALERGICA
REVISION CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFIA.



DR. JOSE N. REYNES M.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



DR. JOSÉ G. HUERTA LÓPEZ.
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA.

Agradecimientos

A Dios, porque El es mi inspiración, mi fuerza y el sentido de mi vida y lejos de él nada es posible.

A mi Madre la mejor del mundo, por ser mi apoyo incondicional, y por haberme enseñado que debemos luchar siempre por nuestros ideales.

A mi hermano José Robinson por todos sus consejos y apoyo incondicional

Al Dr. José G. Huerta López por todo su apoyo y sus enseñanzas.

A todos mis amigos gracias por ser partícipes de este sueño.

INDICE

Resumen.....	2-3
Antecedentes.....	4-14
Planteamiento de la pregunta.....	15
Objetivos.....	16
Criterios para la selección de los estudios de esta revisión	
Tipo de estudio.....	16
Tipo de participantes.....	16
Tipo de Intervención.....	17
Tipo de medidas de resultado.....	17
Estrategia de búsqueda.....	17
Método de revisión.....	18
Descripción de los estudios.....	18
Calidad metodológica.....	19
Resultados.....	20-21
Discusión.....	22-23
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25-28
Anexos.....	29

USO DE ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ASMA ALERGICA

REVISION CUALITATIVA DE LA BIBLIOGRAFIA

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

* Médico Residente del segundo año de Alergia E Inmunología Pediátrica INP

** Tutor de Tesis.

Jefe del Servicio de Alergia. INP

Profesor Titular del Curso de Alergia e Inmunología Pediátrica INP

RESUMEN

El asma frecuentemente conlleva un componente alérgico que induce una excesiva producción de IgE en respuesta a los alérgenos medioambientales.

La IgE se une a los receptores de la membrana celular provocando la liberación de mediadores de la inflamación. La alergia se desarrolla en parte debido a factores genéticos que el paciente hereda de sus progenitores, así como también debido a factores ambientales, y su tratamiento se basa en evitar los factores desencadenantes (alérgenos), uso de medicamentos y vacunas de alergia (inmunoterapia).

Los medicamentos consiguen cada vez mejores efectos con menores reacciones adversas, pero presentan el problema de que al retirárselos, una vez que su nivel sérico ha disminuido, la protección al paciente también lo hace.

Las vacunas de alergia son en la actualidad una excelente alternativa de tratamiento, y debe hacerse únicamente con extractos alérgicos estandarizados y en manos de un Médico Alergólogo exclusivamente.

Las bases moleculares de su efecto benéfico se conocen ya desde hace tiempo atrás y se resumen en una disminución de la IgE específica para el alérgeno contra el que se está vacunando, disminución de la reactividad de mastocitos y basófilos.

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

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

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

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

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

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

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

ANTECEDENTES

IgE y Asma.

Historia.

Las enfermedades alérgicas son conocidas desde los tiempos antiguos, el término Asma, ya era utilizado por Hipócrates (377 a.c.) y Galeno (199 d.c.) tenía una concepción errónea de su patogenia ya que la fundamentaban en la acumulación de humores en la vía aérea de características espesas y deslizables procedentes del cerebro.

En la era media un médico judío Maimonides Maimon (1135-1204) describe la enfermedad de forma extensa ya que realiza el primer libro de educación para paciente asmáticos para el hijo de un noble egipcio.

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

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

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

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

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

1968 la OMS (Organización mundial de la salud) establece la molécula de IgE como anticuerpo.

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

El descubrimiento de la IgE ha servido para obtener anticuerpos humanizados contra determinadas partes de la molécula que hoy empleamos con fines terapéuticos.(1)

Respuesta Inmonoalergénica mediada por IgE.

El sistema inmunitario ha aprendido durante el transcurso de la evolución a detectar y eliminar los microorganismos invasivos, la detección y eliminación de los patógenos dependen de primera instancia de las células dendríticas que se encuentran en la superficie de piel y mucosas.

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

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

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

Una vez iniciada la respuesta de producción de IgE esta puede ser amplificada por basófilos, mastocitos y eosinófilos, estos tres tipos celulares expresan el receptor de FCεRI, expresan CD40L Y secretan IL-4 y pueden dirigir el cambio de clase y la producción de IgE por los linfocitos B específicos.

Diferentes Tipos de Respuesta Inflamatoria en el Asma.

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

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

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

Inflamación eosinofílica.

Los eosinófilos son células principalmente titulares que proviene de la médula ósea, sin capacidad de proliferar mide aproximadamente 8 micras, su núcleo es bilobulado, producen mediadores tóxicos enzimáticos y proinflamatorios que se almacenan en los gránulos estructurados con una parte central o core cristalóide compuesto por la proteína básica mayor (MBP) y una matriz constituida por la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la neurotoxina (EDN) y la peroxidasa.

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

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

Inflamación Neutrofílica.

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

Los neutrófilos también son fuente de citocinas como el TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y el LTB₄.

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

Se ha demostrado aumento de neutrófilos en asma aguda y en asma persistente comparados por los controles , este hallazgo es manifiesto en asmas con cifras bajas de eosinófilos y pobre respuesta a corticoides inhalados se ha encontrado aumento de neutrófilos den el lavado bronquial en estado asmático entubados, en pacientes con asma ocupacional hay aumento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar.(1,2)

En el asma de comienzo tardío no eosinofílico , los neutrófilos pueden representar la inflamación residual persistente tras el tratamiento esteroideo, el cual reduce el numero de eosinófilos, se ha descrito que los esteroides suprimen la apoptosis de los neutrófilos lo que favorecería el aumento de asma en esta población celular disminuyendo la gravedad de la misma.

Perfil Farmacológico del Anticuerpo Anti IgE (Omalizumab)

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

Producción de anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas de origen clonal y por lo tanto tienen una especificidad antigénica única por lo que son muy precisos en sus objetivos e identifican, proteínas séricas, marcadores celulares y agentes patógenos , la respuesta biológica en la formación es de carácter policlonal ello implica que frente a un agente con capacidad inmunógena se forman diferentes anticuerpos que reconocen diferente partes de la estructura molecular del agente. (determinantes antigénicos) cada uno de esos anticuerpos procede de un clon de células B , ante una proteína o un péptido inmunogénico, múltiples clones de linfocitos se implican en la respuesta inmunitaria normal, y cada uno de ellos reconoce una parte del agente .

Los anticuerpos monoclonales se obtienen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico que reacciona exclusivamente con un determinante antigénico de una molécula en particular, esta especificidad disminuye las reacciones frente a epítomos comunes que se expresan en diferentes moléculas en ocasiones en forma muy habitual y darían lugar a reacciones cruzadas .(3)

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

1. elección de las moléculas diana.
2. selección del epítomo de esa molécula
3. generación del anticuerpo
4. proceso de ingeniería genética para su uso

Selección de la célula Diana.

La producción de IgE por los linfocitos B se induce por la acción de la IL-4, IL-13 procedente de las células TH2 activadas . La IgE libre tiene una vida media muy corta en una gran medida por unirse rápidamente a sus receptores , situados en la membrana celular de los mastocitos y basófilos originan la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados *in vivo*.

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

Aspectos farmacológicos del anticuerpo monoclonal anti-IgE (OMALIZUMAB)

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

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

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

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

La determinación convencional de IgE total no se altera tras la administración del fármaco ya que los análisis clínicos convencionales cuantifican tanto la IgE libre como la unida a omalizumab, además estas características demostradas in Vitro se han ratificado in Vivo de forma que enfermos sensibilizados a ácaros después de 6 meses de tratamiento con omalizumab disminuyeron el área medida de la reacción cutánea de forma significativa.

OMALIZUMAB INDICACION Y USO

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

Estudios previos han puesto en evidencia la posibilidad de utilizar el fármaco a partir de los 6a, aunque la ficha técnica es a partir de los 12 a, el mayor beneficio se encuentra en los pacientes con asma atópica y grave.

Se ha demostrado que la mejoría clínica se obtiene en los pacientes con mayor tasa de IgE, los que tienen peor FEV1 y los más jóvenes.

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

El fármaco se presenta en inyectables para su administración subcutánea con pauta quincenal o mensual la dosis y frecuencia se calcula en base al peso y valores séricos de IgE. (ver anexo tabla I y II)

La dosificación se ha hecho con la siguiente ecuación:

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

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

La excreción biliar del fármaco hace innecesario el ajuste de dosis según función renal.(1,2,3)

Efectos adversos.

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

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

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

El inmunocomplejo constituido por la IgE libre y las 2 moléculas del omalizumab que la bloquean no tiene capacidad para fijar el complemento, carece de poder como inmunopatógeno y se elimina por los leucocitos y el sistema reticuloendotelial.

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

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

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

Utilidad clínica del Omalizumab.

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

OMALIZUMAB PROTECTOR EN INMUNOTERAPIA ACELERADA

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

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

Efectos clinicos del Omalizumab.

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

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

En total se estudio a 1,405 enfermos con asma alérgica moderada a grave aleatorizados a placebo o a tratamiento con omalizumab por vía subcutánea en una dosis de 0.016mg/kg por cada unidad de IgE /ml cada 4 semanas con este esquema se administro una dosis de 150-375mg de omalizumab cada 2 o cada 4 semanas en función del peso y de la IgE del paciente, en los tres estudios se evidencio una mayor disminución en la incidencia y la frecuencia de las agudizaciones en los grupos tratados con omalizumab con respecto al grupo placebo, además de la cantidad de corticoides inhalados que se preciso para el control de la enfermedad fue menor en los pacientes tratados que el grupo placebo, mejoraron los paramentos , definidos como variables secundarias pero

de trascendencia clínica como los síntomas, la necesidad de medicación de rescate, calidad de vida.(6).

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

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

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

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

El omalizumab consiguió reducir la tasa de agudizaciones en un 38% y las tasas de visitas a urgencias en un 47%(6,7)

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

Busse y cols. Calculo la probabilidad de que un enfermo responda al tratamiento con omalizumab se estimo que hubo respuesta cuando mejoro por lo menos alguno de los siguientes parámetros:

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

Se analizaron los datos de 1070 pacientes que permanecían con síntomas a pesar del tratamiento a dosis elevadas de corticoesteroide inhalados.

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

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

El estudio SOLAR fue un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo multicentrico de 28 semanas de duración se aleatoriza 405 adolescentes y adultos con asma alergica moderad grave.

Se administro omalizumab al tratamiento. Convencional, las variables principales fueron el numero de efectos adversos relacionados con el asma, y la calidad de vida.

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

El porcentaje de enfermos que mejoro la calidad de vida fue mayor en las pacientes que recibieron omalizumab.(8)

Perfil de seguridad del Omalizumab.

En los distintos ensayos clinicos controlados , 3285 enfermos que recibieron omalizumab mas de 12 semanas, 2, 484 durante mas de 24 semanas ; 690 durante mas de 36 semanas y 55 durante mas de 52 semanas, la frecuencia de efectos adversos ha sido similar en los tratados con omalizumab que el grupo placebo la mayoría fueron leves de corta duración entre ellos: cefalea , nasofarínquitis, sinusitis, odinofagia, tos , bronquitis , síndrome gripal.

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

Omalizumab en la Inflamación asmatica: Estudios clinicos.

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

Disminuyo el numero de eosinofilos , las concentraciones de ICAM se encontraron sin diferencia en los dos grupos.

Un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en 45 enfermos con asma leve persistente tratado con broncodilatadores diseñado específicamente para valorar la inflamación mediante esputo y biopsias bronquiales, el tratamiento con omalizumab por 16 semanas redujo significativamente el porcentaje de eosinofilos en esputo, el 6,6 basal al 1.7%(p<0,001) mientras que en el grupo placebo no fue significativo.

La IgE se redujo a menos de 50 ng/ml en todos los enfermos tratados con omalizumab y las biopsias demostraron una reducción del numero de células de IgE y de células que expresan receptores de IgE.(8,9)

Planteamiento del Problema

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al uso del tratamiento con Anticuerpo Monoclonal Anti-IgE en el tratamiento de Asma Alérgica , con la finalidad de actualizar la literatura sobre este tema y evaluar su aplicación en un futuro en pacientes diagnosticados con esta patología en el Instituto Nacional de Pediatría.

Tabla I. Formulación de la pregunta de investigación.

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
P	I	C	O
Pacientes pediátricos con diagnóstico de asma alérgica	Uso terapéutico de anticuerpo monoclonal Anti-IgE	Estudios comparativos con Tratamientos convencionales	Respuesta al tratamiento en diferentes grados de severidad del asma .

OBJETIVOS

1. Presentar la evidencia del tratamiento médico con el Anticuerpo Monoclonal Anti IgE en el tratamiento de asma Alérgica.
2. Describir la respuesta al tratamiento médico con Anticuerpo Monoclonal Anti-IgE de acuerdo a la edad de inicio, el tiempo de duración, y gravedad de los síntomas de los pacientes con asma alérgica.
3. Describir los efectos adversos del uso de el Anticuerpo Monoclonal Anti IgE en el tratamiento de asma Alérgica.

4. MATERIAL Y METODOS

Este estudio sigue la estructura de una revisión sistemática, sin serlo, pero es mejor que una revisión narrativa de la literatura. Servirá para evaluar la metodología desde el punto de vista cualitativa.

Diseño

Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

Tipo de participante

Los pacientes de 6 a 76 años con diagnóstico de Asma alérgica persistente de moderada a severa el cual se definió en base a la clasificación de la gravedad del asma de la iniciativa global del asma,(GINA) de diferentes años según el artículo publicado.

Tipo de Intervención

a) *Intervención a comparar:*

- Comparar el tratamiento médico según edad de inicio y duración.
- Comparar la respuesta al tratamiento con Anticuerpo monoclonal Anti IgE contra otros tratamientos o placebo.
- Comparar los efectos adversos del tratamiento Anticuerpo monoclonal Anti IgE

b) *Tratamiento:* Uso del Anticuerpo monoclonal Anti IgE .

Tipos de Medidas de Resultado

Se incluyeron todos los estudios sobre uso de **Anticuerpo Monoclonal Anti IgE en el tratamiento de asma Alérgica**

que cumplieron con el objetivo de presentar las opciones terapéuticas, efectos adversos, así como su evolución y pronóstico de acuerdo a la edad de inicio del tratamiento en los pacientes y el tiempo de administración del medicamento.

Logrando establecer al final una revisión cualitativa de la literatura.

Estrategia de Búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos de Internet: PubMed, Lilacs, Scielo, Artemisa, Cochrane, utilizando las palabras clave "Asthma. Anti-Immunoglobulin E. Omalizumab. Monoclonal Antibodies.",

Limites: Se limitó a humanos, idiomas inglés y español.

El gradiente científico de los artículos se clasificó de acuerdo al nivel de evidencia.

Métodos de revisión

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por dos revisores.

Descripción de los estudios

Se encontraron en PubMed, 29 artículos, incluyéndose uso de **Anti-IgE** en el tratamiento de asma alérgica de cualquier edad: De estos se incluyeron todos, . En Lilacs, Scielo y Artemisa no se encontraron artículos, en Cochrane 14 ensayos (15 comparaciones de grupo) los cuales estaban incluidos a su vez en PubMed, obteniendo un total de 19 artículos sobre uso del anticuerpo monoclonal anti-IgE en pacientes con asma alérgica.

Estudios excluidos:

Hanf G, Noga A et.al Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. Eur Resp J 2004 23;23 :414-418. por limitarse al beneficio obtenido localizado solo en la mucosa nasal al utilizar en fármaco.

Estudios Incluidos

Se incluyeron 19 estudios en esta revisión.

Calidad Metodológica

Se incluyeron 19 estudios en esta revisión.

I (fuerte), 10 metaanálisis.

II (Adecuada) 7 ensayos clínicos aleatorizados.

IV (Buena -regular) 2 ensayos clínicos no aleatorizados).

Teniendo un nivel de evidencia en conjunto adecuado clasificados según la escala de Jovell.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

De los 19 estudios, los años de publicación van de 1997 al 2006, siendo el intervalo de tiempo entre la realización y la publicación del estudio de 1 año . Los países en donde se realizaron fueron: USA 11, Alemania 1, Suecia 2, Francia 2, Canadá 2., España 1

Quince estudios fueron en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 18 años, sin predominio claro de algún sexo en todos los estudios. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Síndrome de asma alérgica de moderada a severa persistente. Cuatro estudios fueron realizados en adultos.

En todos los estudios los pacientes tenían diagnóstico establecido de asma alérgica de moderada a severa persistente , el tamaño de la muestra de todos los estudios fue muy variable con la menor reportada por Boulet y cols con 20 pacientes y la mas grande con 546 pacientes por Soler y cols 2001.(10,11)

En dos estudios se analizo los efectos inhibitorios de la respuesta inflamatoria con el uso del omalizumab Boulet y cols en 1997 y Djukanovic y cols . en 2004.(11,12)

Milgrom y cols en 1999 describen el uso del anticuerpo monoclonal anti-IgE para el uso de pacientes con asma de moderada a severa persistente posteriormente lo hace Shulman E. 2001 Ratificando su eficacia en este tipo de pacientes.(5,6,7,8,9,10,11,12)

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

Soler y cols 2001 describen la utilidad clínica y a seguridad del omalizumab al permitir a los pacientes la reduccion en el uso de corticoesteroides inhalados asi lo describe tqambien Corren y cols en 2003 ademans reduciendo la frecuencia de hospitalizaciones.(13,14)

Dos artículos Quentin y cols 2003 y Berger y cols 2003 describen la eficacia clinica del omalizumab en tratamientos por largo plazo.(15)

Tres artículos indican como el omalizumab mejora la calidad de vida de los pacientes con asma de moderada a severa persistente al reducir los síntomas diarios, el uso de esteroides inhalados y por consiguiente la frecuencia agudizaciones y hospitalizaciones por asma, Humbert M, y cols 2004.,(7,8,9,10,11,12,13,14,15)

Oba Y,Salzman A y cols en 2004 y Niebauer K,Y Cols . en 2006 en donde encontró diferencias significativas en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes en comparación con el grupo placebo (16,17).

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

DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

En nuestra institución (INP) siendo el asma una de los primeros motivos de consulta a urgencia y el primero en la CE del servicio de Alergia, por consiguiente elevando los costos hospitalarios por sus múltiples ingresos al servicio de urgencias este medicamento podría en un futuro convertirse en una herramienta útil en un grupo adecuadamente seleccionado de estos pacientes.

CONCLUSIONES.

El Omalizumab (OM) es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento del asma alérgica persistente de moderada a grave en pacientes mayores de 12 años de edad, la dosis se establece a partir de los niveles de IgE y el peso corporal de cada paciente.

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

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

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

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

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

Referencias Bibliográficas.

- 1.Presta L, Lahar S, et.al. Humanization o fan Antibody direct against IgE. Journal Of Immunol. 1993;151:2623-2632.
- 2.Breedveeld F . Therapeutic monoclonal antibodies.Lancet 2000;355:735-40.
- 3.Vilella R. La respuesta inmunoalergenica mediada por IgE. Arch Bronconeumol. 2006;42 supl1:6-12.
- 4.Berger W, Gupta N, et.al. Evaluation of long term safety of the anti-IgE antibody , Omalizumab, in children with allergic Asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91:182-188.
- 5.Milgrom H, Fick R, et.al. Treatment al allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody.N Engl.J Med 1999;341:1966-73.
- 6.Clark J,Chian D, et.al. Omalizumab in the treatment of allergic respiratory Disease. Journal of Asthma. 2006;43:87-93.
- 7.Humbert M, Beasley R, et.al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-316.
8. Cabrera P.Antiimmunoglobulina E un anticuerpo monoclonal en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Arch. Bronconeumol. 2006;42:241-245.
- 9.Brownell J,Casale T,et.al Anti-IgE Therapy. Immunol. Allergy Clin N Am. 2004;24:551-568.
- 10.Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E : A review of clinical trials of omalizumab. Respir.Med. 2006;100:1907-1917.

11. Boulet L, Chapman K, et al. Inhibitory effects of anti-IgE Anti-IgE antibody E25 on Allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835-1840.
12. Djukanovic R, Wilson S, et al. Effects of treatment with Anti-immunoglobulin E Antibody Omalizumab on Airway Inflammation in Allergic Asthma. *Am J Resp. and Crit. Care Med.* 2004;170:583-593.
13. Holgate S, Bousquet J et al. Efficacy of Omalizumab, an Antibody, in patients with Allergic Asthma at High Risk of Serious Asthma-related Morbidity and Mortality. *Curr. Med Res and Opin.* 2001;14(4):233-240.
14. Soler M, Matz R, et al. The anti-IgE Antibody Omalizumab reduces Exacerbations and Steroid requirement in Allergic Asthmatics. *Eur Respir. J* 2001;18:254-61.
15. Quentin B, Corren J, et al. Omalizumab is effective in long-term control of Allergic Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:154-159.
16. Oba Y, Salzman G, et al. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate to severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
17. Niebauer K, Dewilde S, et al. Impact of Omalizumab on Quality of life outcomes in patients with moderate to severe allergic asthma. *Ann Allergy Immunol.* 2006;96:316-326.
18. Fahy J, Cockcroft D, et al. Effect of Aerosolized Anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit. Med.* 1999;160:1023-1027.
19. Shulman E. Development of a Monoclonal Anti-Immunoglobulin E Antibody (omalizumab) for the Treatment of Allergic Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit. Med.* 2001;164:S6-11.

20. Corren J, Casale T, et al. Omalizumab a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:87-90.
21. Bosquet J, Cabrera P, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE Antibody on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-308.
22. Huang Y, Leyko B, et al. Effects of Omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Immunol.* 2005;95:443-451.
23. Walker S, Monteil M, et al. Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños. *Revisión Cochrane* 2006.
24. Fernández V, et al. Utilidad clínica del Omalizumab. *Arch Bronconeumol.* 2006;42 supl 1:32-6.
25. Busse W, Corren et al. Omalizumab Anti-IgE Recombinant humanized Monoclonal Antibody for Treatment of Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:184-190.
26. Lemanske R, Nayak A, et al. Omalizumab Improves Asthma-related Quality of life in children with Allergic Asthma. *Pediatrics* 2002;110-55.
27. Dewilde S, Tunk F et al. The Economic Value of Anti-IgE in severe Persistent, IgE mediated (allergic) Asthma patients adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med. Research And Opin.* 2006;22(9):1765-1776.
28. Chipps B, Buhl R, et al. Improvement in Quality of life with Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma. *Curr Med. Resp. Opin.* 2006 22(11)2201-2205.
29. Bousquet J, Wenzel S, et al. Predicting Response to Omalizumab an Anti-IgE antibody in patients with Allergic Asthma. *Chest* 2004;125:1378-1386

30.Chang T, Shiung Y, et.al Anti-IgE as a Mast cell Stabilizing Therapeutic Agent.J Allergy Clin. Immunol. 2006 117:1203-12.

Anexo IV. Resumen de la literatura sobre el tratamiento de anticuerpo monoclonal Anti-IgE en asma alérgica.

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio Grado de Evidencia	Características de los pacientes Edad (años)	Clasificación ASMA	Métodos	Resultados Efectos adversos	Dosis del anticuerpo monoclonal Anti-IgE Duración ,
Boulet L P, y cols. 1997. 1996 Canadá. EE.UU	Ensayo clínico aleatorizado. II Adecuada,	20 pacientes (22-27 años). Placebo 4 femeninos 5 masculinos. Con medicamento. 4 femeninos. 7masculinos.	Asma alérgica moderada persistente. Uso de beta-2 agonista por razón necesaria. Pruebas cutáneas positivas. . >15% decremento del FEV1, Prueba de reto positiva con metacolina.	Fueron realizadas pruebas cutáneas control en los días 1, 27,55,77. Prueba de metacolina en los días 2, 42 y 76.	Un paciente presentó urticaria generalizado después de la primera dosis. En la prueba de provocación inhalatoria los pacientes que recibieron omalizumab precisaron mayor cantidad de alérgeno para una caída del FEV1 del 15%. Mejoría en la prueba de la metacolina en el día 76.	Omalizumab 2mg/kg . día 0., 1mg/kg en los días 7, 14, 28, 42, 56, y 70 en forma Intravenosa. Duración 19 semanas.

<p>Milgron H y cols. 1999 EE.UU.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. II Adecuada,</p>	<p>Total 317 pacientes. (11 a 50 años). Recibieron placebo= 105 pacientes Edad media 30 a. 1 grupo dosis altas Masculinos 21 Femenino:85</p> <p>2 grupo: Femenino 90 Masculino16</p> <p>Placebo femenino 89 masculino 17.</p>	<p>Asma alérgica de moderada a severa Moderada persistente. Severa persistente.</p>	<p>Las primeras doce semanas los pacientes continuaron el esquema de corticoides orales o inhalados , en las segundas 8 semanas se les interrumpió dicho tratamiento</p>	<p>106 pacientes recibieron dosis altas de esteroide. 106 dosis bajas de omalizumab. 105 placebo. 1. disminución de los niveles de IgE total después del primera semana de tx en el grupo que recibió omalizumab en dosis elevadas 20 semanas en el grupo de dosis bajas. 2. disminución de los síntomas después de la 12 semana de tx en dosis elevadas 3. disminución del uso de corticoides y B2 agonista en el grupo de dosis altas en comparación con dosis bajas y placebo..</p>	<p>Dos esquemas de tratamiento dosis altas 5.8mcg/kg por nanogramo de IgE.serica total.</p> <p>Dosis baja 2.5 mcg/kg por nanogramo de IgE. Intravenoso, día 0 mitad dosis, día 4 mitad de dosis, día 7 dosis completa, luego cada 2 semanas por 20 semanas.</p>
--	---	---	---	--	--	---

<p>Fahy J y Cols</p> <p>1999</p> <p>1998</p> <p>EE.UU</p> <p>Canada</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>II (adecuada)</p>	<p>33 Pacientes.(20 a 46 años)</p> <p>1 grupo tratado con omalizumab (E25 - 1mg): 12 pacientes .</p> <p>2 grupo con omalizumab (E25-10mg) : 10 pacientes.</p> <p>Placebo :9</p> <p>Total femenino17</p> <p>Total masculino16</p>	<p>Asma alérgica moderada persistente. Con FEV1 mayor del 70% del predicho.</p>	<p>El omalizimab fue utilizado diario en forma de aerosol por 8 semanas. Se hizo evaluación clínica en las primeras 4 semanas de tratamiento y al finalizar el estudio.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Después de la administración de omalizumab la IgE serica total no disminuyo en comparación al placebo. 2. En general fue bien tolerado por los pacientes 3. El omalizumab en aerosol no resulto ser eficaz para disminuir la hiperrespuesta bronquial. 	<p>Administración de omalizumab en aerosol comparado con placebo por 8 semanas. Dos grupos de dosis E25(Omalizum ab): 1mg. E25 10mg. Una vez al día.</p>
---	---	--	---	---	---	---

<p>Shulman E 2001 EE.UU</p>	<p>Metaanálisis I adecuada</p>	<p>Se analizaron 2 estudios. Fahy y cols. (33 pacientes de 20 - 46 años) 17 femenino. 16 masculino</p> <p>Boulet y cols. (20 pacientes) 8 femeninos. 12 masculinos.(22 a 27 años)</p>	<p>En ambos estudios con diagnostico de asma alérgica de moderada a severa persistente.</p>	<p>Boulet y cols: Fueron realizadas pruebas cutáneas control en los días 1, 27,55,77. Prueba de metacolina en los días 2, 42 y 76.: Fahy y cols omalizimab fue utilizado diario en forma de aerosol por 8 semanas. Se hizo evaluación clínica en las</p>	<p>Boulet: Un paciente presento urticaria generalizado después de la primera dosis. En la prueba de provocación inhalatoria los pacientes que recibieron omalizumab precisaron mayor cantidad de alergen para una caída del FEV1 del 15%. Mejoría en la prueba de la metacolina en el día 76. 4. Fahy y cols:</p>	<p>Boulet y cols: Omalizumab 2mg/kg día 0, y 1mg/kg en los días 7, 14, 28, 42, 56, y 70 en forma Intravenosa. Duración 19 semanas. Fahy y cols; omalizumab en aerosol comparado con placebo por 8 semanas. Dos grupos de dosis E25(Omalizum ab)1mg. E25 10mg. Una vez al día</p>
		<p>.....</p>		<p>primeras 4 semanas de tratamiento y al finalizar el estudio.</p>	<p>Después de la administración de omalizumab la IgE serica total no disminuyo en comparación al placebo. 5. En general fue bien tolerado por los pacientes El omalizumab en aerosol no resulto ser eficaz para disminuir la hiperrespuesta bronquial.</p>	

<p>Holgate S y cols 2001 Francia. EE.UU España.</p>	<p>Metaanálisis adecuada</p>	<p>Se analizaron 3 estudios (12 y 75 años) 1412 pacientes 135 omalizumab(femeninos 81, masculinos 54. 119 placebo(femenino :86 masculino: 33) 1. Busse y cols.(omalizumab=70, placebo=72 2. Soler y cols.(omalizumab=70, placebo=72</p>	<p>Asma alérgica moderada persistente o severa persistente.</p>	<p>Los pacientes requerían a diario uso de corticoide inhalados. Cada estudio tenía tres fases de evaluación: Con 16 semanas de duración. 1. fase estable con ts esteroideo 2. fase de reducción del esteroide de 12 a 16 semanas. 3. fase de seguimiento 24 semanas.</p>	<p>1. En los tres estudios en la fase cortico estable se pudo reducir el uso del esteroide en un 18% vrs 35% en el grupo placebo. 2. los tres estudios evidenciaron que con el uso de omalizumab se disminuyó el número de hospitalizaciones y agudizaciones por asma, por lo tanto mejoría en la calidad de vida y disminución en la mortalidad en el grupo que recibió el medicamento.</p>	<p>Se administró omalizumab por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas a 0.016mg/kg/IgE (IU/ml) Total un mes de tratamiento.</p>
		<p>3. Holgate y cols.omalizumab=85, placebo=57</p>				

<p>Soler y Cols. 2001 2000 Suiza.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. II Adecuada,</p>	<p>546 pacientes (12 a 76 años) Omalizumab :274. Femenino:133. Masculino 141. Placebo :272. Masculino:127. Femenino:145</p>	<p>Asma alergica moderada persistente o severa persistente</p>	<p>Los pacientes asmáticos ameritaban diariamente el uso de esteroides inhalados. (dosis entre 500 a 1200 mcg diarios).</p>	<p>En comparación con el placebo los pacientes que recibieron omalizumab tuvieron hasta un 58% reducción de las exacerbaciones durante la administración de esteroide. Redujo hasta 52% sin tx esteroideo las exacerbaciones de asma. Fue bien , tolerado. Los mismos efectos adversos fueron similares en los dos grupos reacciones de urticaria. Los pacientes tratados con omalizumab disminuyeron el uso de esteroides inhalados en comparación al grupo placebo.</p>	<p>Omalizumab a dosis de 0.016mg/kg subcutáneo cada 4 semanas por 7 meses.</p>
---	--	---	--	---	---	--

<p>Corren y cols. 2003 2002 EE.UU</p>	<p>Metaanálisis. I adecuada</p>	<p>Se analizaron 3 estudios. Total 1071(pacientes mayores de 12 años) Total 334 pacientes(6 a 12 años) 1. Busse y cols.(142 pacientes) 2.Milgrom y cols.(317 pacientes) 3.Soler y cols.(546 pacientes) Femenino 278 Masculino:268</p>	<p>Asma persistente moderada a severa.</p>	<p>Pacientes asmáticos ameritaron terapia con esteroides inhalados.se evaluó la exacerbaciones por asma , visitas a la sala de urgencias o hospitalizaciones</p>	<p>Los pacientes que recibieron omalizumab disminuyeron el numero de exacerbaciones por asma y el numero de3 hospitalizaciones y visistas a urgencias comparado con el grupo control.</p>	<p>Omalizumab 0.016mg/kg/IgE IU/ml subcutáneo cada semana por 4 semanas</p>
<p>Quentin B y cols. 2003 EE.UU</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. II adecuada.</p>	<p>Total de 460 pacientes (12-74 años) Omalizumab 245. Masculinos:95 Femenino:150 Placebo:215 Masculino:96 Femenino:119</p>	<p>Asma severa persistente</p>	<p>Tres etapas de evaluación 1. con uso de esteroide inhalado. 2. fase de reducción de esteroide inhalado. 3. fase de seguimiento</p>	<p>Los pacientes tratados con omalizumab tuvieron significativamente menos exacerbaciones de asma y mayor porcentaje en la reduccion del uso de esteroides inhalados.</p>	<p>Omalizuman subcutáneo dosis 0.016mg/kg/IgE cada 4 semanas por 16 semanas con esteroide inhalados , seguido de 12 semanas con descenso de corticoides inhalados. Total de seguimiento 1 año</p>

Berger W y cols. 2003 2002 EE.UU	Ensayo Clínico Aleatorizado II Adecuada.	225 pacientes: (6 a 12 años) Masculino:158 Femenino:67	Asma alérgica de moderada a severa persistente.	Pacientes que entraron al estudio eran tratados con esteroides inhalados a dosis entre 168 a 420 microgramos al día.	El uso a largo plazo con omalizumab es seguro y es bien tolerado en pacientes con asma alérgica.	Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutáneo cada 4 semanas ,por un año.
Djukanovic R y cols. 2003 2004 EE UU	Ensayo Clínico Aleatorizado II (Adecuada)	Total de 45 pacientes . edad de 19 a 48 años. Omalizumab :22 Placebo:23 Femeninas:24 Masculinos21	Asma alérgica. Asma moderada persistente.	,pacientes con diagnostico de asma alérgica , con eosinofilia en esputo mas de 2%	1. los pacientes que recibieron omalizumab redujeron las cifras de IgE séricas y reducción de la IgE de mucosas, 2. los pacientes tratados con omalizumab redujeron las exacerbaciones de asma al reducir la inflamación de la vía aérea.	Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutáneo cada 4 semanas por 16 semanas.
Humbert M y Cols 2004 Francia,Nueva Zelandia Suecia, Canada, Alemania,Italia	Metaanálisis I (Adecuada)	Total de 419 pacientes 12 a 75 años. Omalizumab:209 Masculinos:68 Femeninos:141 Placebo Femeninos:138 Masculinos:72	Asma severa persistente	Pacientes tratados con omalizumab además de corticoesteroides inhalados en dosis altas y beta2 adrenérgicos frente al placebo	Los enfermos tratados con omalizumab presentaron la mitad de agudizaciones graves que los que recibieron placebo. (0.24 frente 0.48 agudaciones por paciente por año. Menos visitas a urgencias	Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutáneo cada 4 semanas por 28 semanas

<p>Bousquet y Cols 2004 Francia</p>	<p>Metaanálisis I (adecuada)</p>	<p>Se incluyeron 7 estudios 5 ensayos a doble ciego. 2 estudios abiertos Total 4,308 pacientes Estudio 1=419 pacientes Estudio 2 =294 Estudio3=364 Estudio4=523 Estudio 5=537 Estudio 6=310 Estudio 7=1555</p>	<p>Asma alérgica severa persistente.</p>	<p>Estudio1=dosis de corticoesteroide inhalado(CSI):2330 mcg/día Estudio 2=2177mcg/día. Estudio3 =1088 Estudio 4=677 Estudio 5=771 Estudio 6=2785 Estudio 7=1406</p>	<p>Los 7 estudios coinciden en que los pacientes tratados con omalizumab de los cuales el 93% con asma persistente grave. Reducieron el número de agudizaciones por asma en un 38% y la tasa de número de visitas a urgencias en un 47% comparado con el grupo control.</p>	<p>Estudio1=omaliz +CSI vrs Placebo+CSI =28sem. Estudio2=Omaliz.+terapia convencional asma vrs terapia convencional sola 52 Semanas. Estudio 3, 4, 5 Y 6 Omaliz.+CSI vrs placebo +CSI 28, 52, 52,32 semanas. Estudio 7=Omaliz.+terapia convencional asma vrs terapia convencional asma sola.24 semanas. Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutaneo .</p>
--	--------------------------------------	--	--	--	---	--

<p>Oba Y, y Cols 2004 EE UU</p>	<p>Ensayo Clínico No Aleatorizado retrospectivo IV (Buena regular)</p>	<p>Se analizaron 2 estudios 1071 pacientes . mayores de 12 años.</p>	<p>Asma aletgica de moderada a severa</p>	<p>Se evaluaron los costo -beneficio del uso del omalizumab . 150mg omalizumab = \$ 433 Tratamiento con omalizumab=\$ 39.85 por día.</p>	<p>Los pacientes que utilizaron omalizumab tuvieron menos exacerbaciones de asma menos vistas a urgencias y aunque se eleva el costo de tratamiento con este medicamento la calidad de vida mejora mas que en comparación al tratamiento convencional</p>	<p>Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutaneo por 52 semanas.</p>
--	---	--	---	--	---	---

<p>Brownell J y Cols 2004 EE.UU</p>	<p>Metaanálisis I Adecuada</p>	<p>Se analizaron tres estudios fase III 1.Omalizumab =268 placebo=257 Edad media 39a 2.Omaliz.=274. placebo=272 Edad media=39 3.Omaliz=225 placebo=109 edad media= 9 a</p>	<p>Asma de alérgica de moderada a severa persistente.</p>	<p>Pacientes con asma severa persistente que ameritaban dosis de corticoesteroide inhalados . Estudio 1= 679 mcg/día Estudio2= 676 mcg/día Estudio 3= 772 mcg/día</p>	<p>Omalizumab fue bien tolerado en todos los estudios. Aproximadamente 1331 pacientes (entre asmáticos y riniticos) recibieron anti -IgE en los estudios de fase III , en general los efectos adversos reportados no difieren significativamente de los hallados en los pacientes que recibieron placebo. La dosis de</p>	<p>Estudio 1, 2 y 3 Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutaneo Estudio 1=placebo o omalizumab + esteroide inhalado 16 semanas. Estudio 2 = placebo o omalizumab</p>
					<p>omalizumab necesaria para lograr eficacia terapéutica depende de los niveles basales de la IgE sérica del paciente ,en efecto solo se obtuvo beneficio clínico cuando se logró reducir significativamente estos niveles .Para obtener esto la droga debe administrarse en una dosis que provea un exceso molar(de 15:1) sobre la IgE sérica.</p>	<p>mas terapia convencional, 12 semanas Estudio 3 =placebo o omalizumab mas corticoides inhalados. 24 semanas.</p>

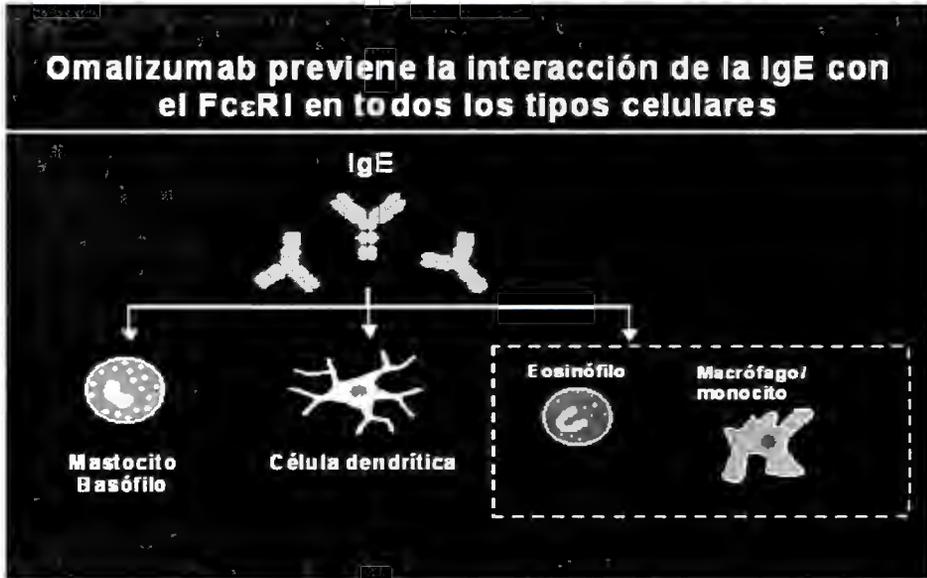
<p>Huang Y y Cols</p> <p>2005</p> <p>2004</p> <p>EE.UU</p>	<p>Ensayo clínico No aleatorizado.</p> <p>II adecuada</p>	<p>20 Pacientes.</p> <p>12 femeninos 8 masculinos</p> <p>12-75 años.</p>	<p>Asma alérgica moderada persistente</p>	<p>Se midió después del uso del omalizumab la producción de citocinas IL4,IL13 , factor de necrosis tumoral.(ELISA)</p>	<p>Omalizumab inhibió la expresión y la producción de citocinas proinflamatorias en las células del epitelio bronquial a las 6 y 24 horas, la producción de oxido nítrico fue inhibida a las 6 y 24 horas por omalizumab y budesonida. Los efectos proinflamatorios del omalizumab en comparación con la budesonida fueron similares</p>	<p>Omalizumab 0.016mg/kg/IgE Budesonida 0.1 mcg/ml del omalizumab dosis única mediciones de citocinas a las 6 y 24 horas después.</p>
<p>Niebauer K y Cols</p> <p>2006</p> <p>2005</p> <p>EE UU</p>	<p>Metaanálisis.</p> <p>I (Adecuada.)</p>	<p>Se incluyeron 5 estudios</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. total de pacientes=525. 2. total=546 3. total=334 4. total=246 5. total =404 	<p>Asma alérgica de moderada a severa.</p>	<p>Se medio la calidad de vida de los pacientes que recibieron omalizumab con la medición de los síntomas, visita a la sala de urgencia.</p>	<p>hubo en los 5 estudios significancia estadística con respecto a la mejoría en calida de vida con respecto al placebo.</p>	<p>En los 5 estudios la dosis fue igual Omalizumab 0.016mg/kg/IgE Por 56 semanas.</p>

<p>Walker y Cols. Revision Cochrane. 2006</p>	<p>Metaanálisis I (Adecuada)</p>	<p>Se incluyeron 14 ensayos (15 comparaciones de grupos) 3143 pacientes.</p>	<p>Asma alérgica leve a grave.</p>	<p>Ensayos aleatorios se examinó el Anti-IgE en cualquier modalidad de administración y durante cualquier período de tiempo</p>	<p>El tratamiento con omalizumab redujo significativamente la IgE libre El omalizumab redujo significativamente el uso de esteroides inhalados Los pacientes manejados con este fármaco redujeron el número de exacerbaciones con el tratamiento adjunto de esteroide inhalados.</p>	<p>Omalizumab 0.016mg/kg/IgE</p>
--	--------------------------------------	--	------------------------------------	---	--	--------------------------------------

<p>Cabrera y Cols 2006 España</p>	<p>Metaanálisis I (Adecuada</p>	<p>Se incluyeron un 7 ensayos clínicos.. Total 4,308 pacientes 1=419 pacientes 2 =294 3=364 4=523 5=537 6=310</p>	<p>Asma alérgica leve a grave.</p>	<p>Todos los paciente ameritaron terapia combinada con esteroides inhalados 1=dosis de corticoesteroide inhalado(CSI):2330 mcg/dia 2=2177mcg/dia. 3 =1088 mcg/dia 4=671mcg/dia</p>	<p>. Los estudios coinciden en que los pacientes tratados con omalizumab de los cuales el 93% con asma persistente grave. Reducieron el numero de agudizaciones por asma en un 38% y la tasa de numero de visitas a urgencias en un 47% comparado con el grupo control.</p>	<p>Estudio1=omaliz +CSI vrs Placebo+CSI =28sem. Estudio2=Omaliz.+terapia convencional asma vrs terapia convencional sola 52 Semanas. Estudio 3, 4, 5 Y 6 Omaliz.+CSI vrs placebo +CSI 28, 52, 52,32 semanas. Estudio 7=Omaliz.+terapia convencional asma vrs terapia convencional asma sola..24 semanas. Omalizumab 0.016mg/kg/IgE subcutáneo.</p>
		<p>7=1555</p>		<p>5=771 mcg/dia 6=2785 mcg/dia 7=1406 mcg/dia</p>		

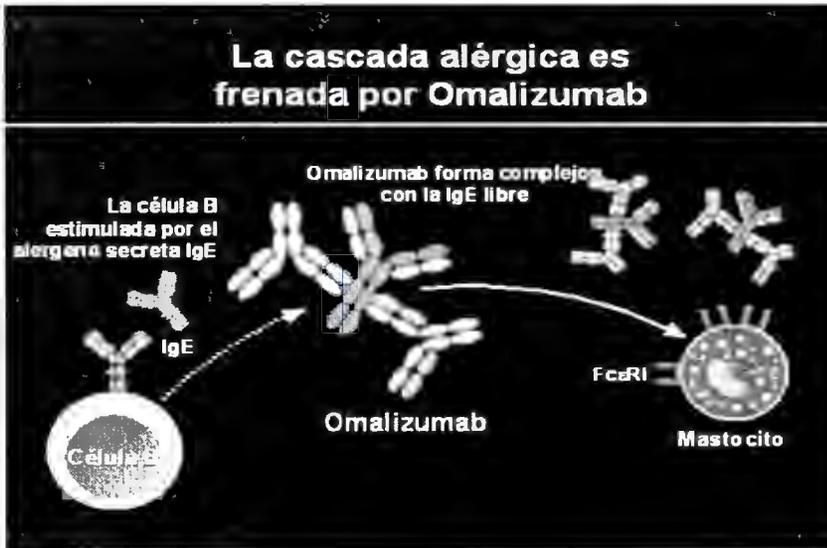
<p>Clark, J y Cols</p> <p>2006</p> <p>EE UU</p>	<p>Metaanálisis</p> <p>I (Adecuada)</p>	<p>Se incluyeron 4 estudios: 1 en fase II: 317 pacientes Recibieron placebo 105 pacientes Edad media 30 a. 1 grupo dosis altas Masculinos 21 Femenino:85 2 grupo: Femenino 90 Masculino 16 Placebo femenino 89 . masculino 17.</p>	<p>Asma alérgica de moderada a severa persistente.</p>	<p>Las primeras doce semanas los pacientes continuaron el esquema de corticoides orales o inhalados , en las segundas 8 semanas se les interrumpió dicho tratamiento</p>	<p>Estudio 1: 106 pacientes recibieron dosis altas de esteroide. 106 dosis bajas de omalizumab. 105 placebo.. 1. disminución de los niveles de IgE total después del primera sem de tx en el grupo que recibió omalizumab en dosis elevadas 20 semanas en el grupo de dosis bajas. 2. disminución de los síntomas después de la 12 semana de tx en dosis elevadas 3. disminución del uso de corticoides y B2 agonistas en el grupo de dosis altas en comparación con dosis bajas y placebo..</p>	<p>Estudio 1: dos dosis de omalizumab dosis altas . 5.8mcg/kg/IgE. Dosis bajas 2.5mcg/kgIgE.</p>
		<p>3 en fase III, 1405 pacientes</p>				

ANEXO I



Shulman E. Development of a Monoclonal Anti-Immunoglobulin E Antibody (omalizumab) for the Treatment of Allergic Respiratory Disorders. Am J Respir Crit. Med.2001;164:S6-11.

ANEXO II



Shulman E. Development of a Monoclonal Anti-Immunoglobulin E Antibody (omalizumab) for the Treatment of Allergic Respiratory Disorders. Am J Respir Crit. Med.2001;164:S6-11.

ANEXO III

Shulman E. Development of a Monoclonal Anti-Immunglobulin E Antibody (omalizumab) for the Treatment of Allergic Respiratory Disorders. Am J Respir Crit. Med.2001;164:S6-11.

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

Dosis ≤ 300 mg cada 4 semanas: se administra una vez cada 4 semanas.

Dosis > 300mg cada 4 semanas: se divide en dos dosis iguales, que se administran cada 2 semanas (p.ej., si total 600mg = 300mg cada 2 semanas)

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN Y
DOCUMENTACIÓN