

Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica

José Carlos Herrera-García^{1,2,3}
Gardenia Atenea Sánchez-Casas^{1,3}
Luis Enrique Arellano-Jaramillo⁴
Sandra Lechuga-Hernández¹
Celia Carreto-Sulvaran¹
Ek Ixel Arellano-Montellano³
Rosario Ivon Contreras-Andrade²

¹ Departamento de Neumología, Hospital ISSSTEP, Puebla.

² Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Puebla.

³ Departamento de CardioNeumología, Fundación Madonna Di Guadalupe, Puebla, México.

⁴ Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

RESUMEN

Antecedentes: la administración de omalizumab en el tratamiento del asma moderada a severa persistente está claramente documentada en los pacientes de difícil control, disminuyendo la morbilidad y el ausentismo laboral.

Objetivo: describir la eficacia clínica de omalizumab en pacientes mayores de 18 años con fenotipo asma alérgica y no alérgica, mal control de los síntomas, FEV₁ menor a 80%, IgE entre 30 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas positivas o negativas en dos hospitales de referencia en la ciudad de Puebla, México.

Material y método: estudio prospectivo observacional de pacientes que fueron tratados con omalizumab en la indicación de asma alérgica o no alérgica moderada a grave persistente de enero de 2014 a enero de 2015. Se registraron la edad, sexo, peso, IgE y reactividad *in vitro* a los alérgenos perennes en su caso, FEV₁, tratamiento de base, exacerbaciones asmáticas y necesidad de corticoesteroides sistémicos o ingresos a urgencias, existencia de síntomas durante el día o que originaran despertares durante la noche al inicio del tratamiento, a las 8, 16, 32 y 52 semanas. Se recabaron los datos de efectos secundarios y los cambios en el tratamiento de base.

Resultados: se incluyeron 35 pacientes con peso medio de 67.3 kg (89-55 kg). La concentración basal de IgE antes del inicio de omalizumab fue de 202.5 UI/mL (10-564 UI/mL); 35 pacientes tuvieron función pulmonar reducida con FEV₁ promedio al inicio de 67% (54-78%). El FEV₁ a las 8 semanas fue de 67.5% (55-79%) y el FEV₁ a las 52 semanas fue de 73% (70-80%). La dosis media de omalizumab administrada cada 30 días fue de 222.8 mg (150-450). Se observaron reacciones adversas en siete pacientes, ninguno de ellos requirió suspensión del tratamiento; 23 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas y 12 pacientes concluyeron en pruebas cutáneas negativas. Al final del periodo de seguimiento 20 pacientes disminuyeron el tratamiento control (11 pacientes con asma alérgica y 9 pacientes con asma no alérgica); 28 pacientes tuvieron mejoría global, 18 pacientes en el contexto de asma alérgica y 10 pacientes en el contexto de asma no alérgica.

Conclusión: omalizumab produjo mejoría en el fenotipo no alérgico (vía de las células dendríticas). En ambos grupos se observó disminución en el número de exacerbaciones y de visitas a urgencias. El 93% de los pacientes tuvo mejoría global según criterios clínicos y no se observaron cambios estadísticamente significativos en el FEV₁, por lo

Recibido: 1 de julio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. José Carlos Herrera García
Fundación Madonna Di Guadalupe
Av. Kepler 2143
72190 Puebla, Puebla, México
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S y col. Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. Med Int Méx 2015;31:693-700.

que se concluye que la mejoría de los pacientes está dada en el contexto clínico y en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: asma moderada a grave persistente, asma alérgica, asma no alérgica, omalizumab, eficacia, contexto clínico.

Omalizumab in the treatment of persistent moderate to severe asthma in the context of allergic and not allergic asthma

ABSTRACT

Background: Omalizumab in treating persistent moderate to severe asthma is clearly documented in patients difficult to control, reducing morbidity and absenteeism.

Objective: To describe the clinical efficacy of omalizumab in patients older than 18 years with phenotype allergic and non-allergic asthma, poorly controlled symptoms, FEV₁ less than 80%, IgE between 30 and 700 IU/mL and testing skin positive or negative in two referral hospitals in the city of Puebla, Mexico.

Material and method: A prospective observational study with patients who were treated with omalizumab in asthma allergic indication or no moderate to severe persistent allergic from January 2014 to January 2015. Age, sex, weight, and IgE reactivity were recorded *in vitro* to perennial allergens, FEV₁, basic treatment, asthma exacerbations and the need for systemic corticosteroids or revenue emergencies, symptoms daytime or nighttime awakenings originated at the beginning of treatment and at 8, 16, 32 and 52 weeks. Side effects and changes in base treatment were collected.

Results: 35 patients with a mean weight of 67.3 kg (89-55 kg). The baseline IgE before the start of omalizumab was 202.5 IU/mL (10-564 IU/mL); 35 patients had reduced lung function with a FEV₁ at baseline average of 67% (54-78%). FEV₁ at 8 weeks was 67.5% (55-79%) and FEV₁ at 52 weeks was 73% (70-80%). The mean dose of omalizumab administered every 30 days was 222.8 mg (150-450). Adverse reactions were observed in 7 patients, none required discontinuation of therapy; 23 patients had positive skin tests and 12 patients had negative skin tests. At the end of follow-up period 20 patients had decreased control treatment (11 patients with allergic asthma and 9 non-allergic asthma patients); 28 patients showed overall improvement, 18 patients in the context of allergic asthma and 10 patients in the context of non-allergic asthma.

Conclusion: Omalizumab produced improvement in non-allergic phenotype (via dendritic cells). In both groups it was observed decreased number of exacerbations and emergency room visits; 93% of patients had overall improvement by clinical criteria and not statistically significant in FEV₁ changes were observed, thus, it is concluded that improvement is given in the clinical setting and the quality of life of patients.

Key words: moderate to severe persistent asthma, allergic asthma, non-allergic asthma, omalizumab, effectiveness, clinical context.

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que se distingue por obstrucción reversible al flujo aéreo, caracterizada por diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos.¹ En su fisiopatología participan diferentes tipos de células inmunitarias e inflamatorias. El 5 a 10% de la población asmática tiene asma grave persistente con síntomas respiratorios continuos con elevado número de exacerbaciones a pesar de recibir el tratamiento óptimo para estabilizar la enfermedad.² Este deterioro constante de la función pulmonar aunado a la inflamación continua de la vía aérea trae consigo un notable deterioro de la calidad de vida del paciente con alto grado de morbilidad y mortalidad secundarias a la remodelación bronquial.³ Con los tratamientos estándares actuales basados en la combinación de dosis altas de esteroides inhalados, agonistas B2 adrenérgicos y antagonistas muscarínicos de larga duración se logra de manera parcial el control de la enfermedad en pacientes con asma grave.⁴ Existen pacientes que a pesar de tratamiento persisten con síntomas que incapacitan sus actividades cotidianas. Existen pacientes asociados con alergia (asma alérgica) que, pesar de recibir el tratamiento óptimo, no tienen un control adecuado de sus síntomas en los que debemos considerar, según las guías internacionales, la

administración de fármacos de mantenimiento, como antileucotrienos, teofilina y omalizumab.⁵ En la población asmática alérgica se desarrollaron fenotipos asociados con no alérgicos, los pacientes que a pesar de tratamiento y métodos diagnósticos negativos de alergia han tenido mejoría con la administración de omalizumab con la fina conveniencia de mejorar la calidad de vida de los pacientes (teoría de la célula dendrítica).⁶⁻⁸ La inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo que juega un papel clave en los mecanismos inmunoinflamatorios que subyacen en el asma alérgica y no alérgica. Por ello, los tratamientos dirigidos a bloquear la acción de la IgE pueden resultar muy benéficos en el control de la enfermedad.^{9,10} Omalizumab es el único anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE aprobado para el tratamiento de asma alérgica moderada a grave persistente en pacientes con concentraciones séricas altas de IgE y prueba cutánea positiva y con síntomas no controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados. El tratamiento se administra vía subcutánea cada dos a cuatro semanas según las concentraciones circulantes de IgE sérica y peso del paciente.^{11,12} Omalizumab disminuye las concentraciones de IgE circulantes uniéndose a la región constante de IgE, evitando así la unión de la IgE a receptores de baja y alta afinidad (FcRI y FcRIII) y reduce la expresión de FcRI en basófilos y células de la mucosa

traqueobronquial. También se ha observado una atenuación del incremento de afinidad a FcRIII en células musculares lisas bronquiales *in vitro*.^{13,14} En el contexto de la teoría de la células dendríticas en los pacientes con asma no alérgica está basada en el intersticio donde inhibe su fijación a los FcRI en las células cebadas, los basófilos, las células dendríticas y las células de Langerhans reduciendo su expresión en la membrana de esas células. Cuando se inhibe la unión de la IgE a los receptores de superficie, la supervivencia celular y la sensibilidad a los alérgenos se modifican; de hecho, las células cebadas y los basófilos se tornan insensibles, en tanto que en las células dendríticas y de Langerhans se reduce la capacidad de presentación antigénica. En consecuencia, se produce un descenso significativo de diversas citocinas y, en consecuencia, menor reclutamiento de células dendríticas, linfocitos y eosinófilos en las mucosas y atenuación general del estado inflamatorio.¹⁵⁻¹⁸ La interacción de omalizumab con la IgE de membrana en los linfoblastos B y en las células de memoria también podría asociarse con efectos inmunológicos sustanciales, como lo sugieren los estudios *in vitro*. Asimismo, un ensayo reciente sugirió una menor síntesis de IgE por los linfocitos B en los pacientes tratados con omalizumab.¹⁹⁻²² La eficacia de omalizumab se ha evaluado en varios ensayos clínicos con distribución al azar y estudios posautorizados en adultos y en pediatría diagnosticados con asma alérgica y no alérgica moderada a grave como establecen las guías internacionales, demostrando ser un tratamiento costo-efectivo comparado con el tratamiento estándar.^{23,24} Se observó disminución en el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticoesteroides logrando mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se reportaron diferentes cambios en el FEV₁ (volumen espirado forzado en un segundo) al añadir omalizumab al tratamiento estándar logrando de manera contundente alivio de los síntomas,

mejoría de la calidad de vida y reducción de la morbilidad y mortalidad.^{25,26}

El objetivo de este estudio es describir la eficacia de omalizumab en dos hospitales de tercer nivel en pacientes de la consulta externa con asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica, con mal control de los síntomas, exacerbaciones, despertares nocturnos, FEV₁ menor a 80%, IgE total entre 10 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas positivas y negativas.

El objetivo secundario fue describir la seguridad mediante el registro de los efectos secundarios. Se realizó una valoración de la respuesta a las 8, 16, 32 y 52 semanas de tratamiento con la retirada del fármaco en caso de no haber alivio significativo de los síntomas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional controlado, efectuado en dos hospitales de referencia a la consulta externa de Neumología de Puebla (Hospital ISSSTEP, Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, y HUP, Hospital Universitario de Puebla), en el que se incluyeron todos los pacientes que seguirían un tratamiento con omalizumab en la indicación de asma moderada a grave persistente durante el periodo de enero de 2014 a enero de 2015. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes. La información confidencial de los pacientes se protegió de acuerdo con la normativa nacional establecida.

Los datos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica neumológica electrónica. Se registraron la edad, sexo, peso, valor de IgE, pruebas cutáneas, FEV₁ por espirometría posbroncodilatador, tratamiento al inicio con corticoesteroides inhalados a dosis altas asociado con un agonista beta-2, administración

de corticoesteroides sistémicos, número de exacerbaciones e ingresos a urgencias en el año anterior al inicio y al término de 52 semanas de tratamiento. Se obtuvieron los efectos secundarios registrados durante el tratamiento, así como el tratamiento concomitante al inicio y durante el mismo. El análisis estadístico se realizó con el sistema SPSS versión 19.0 (2010 SPSS Inc.).

RESULTADOS

Las características demográficas y las evaluaciones clínicas y funcionales de los pacientes incluidos en el ensayo se estudiaron al inicio del tratamiento y a las 8, 16, 32 y 52 semanas. Se incluyeron en el estudio 35 pacientes con asma moderada a grave persistente tratados con omalizumab (17 hombres y 18 mujeres). El peso medio al inicio del tratamiento fue de 67.3 kg (74.5 kg en hombres y 60 kg en mujeres), la concentración basal de IgE (UI/mL) antes de iniciar el tratamiento fue de 202.5 UI/mL (intervalo de 10-564 UI/mL), 30 pacientes tenían función pulmonar reducida con valor de FEV₁ al inicio del tratamiento de 67% (54-78%), a las ocho semanas de tratamiento con 67.5% (55-79%) y finalmente a las 52 semanas de tratamiento con FEV₁ de 73% (70-80%), con diferencia entre el inicio y el final de 6% (p>0.05), sólo 3 pacientes alcanzaron FEV₁ de 80% (Cuadros 1 y 2).

La dosis media de omalizumab administrada cada dos y cuatro semanas fue de 228.5 mg (150-450

mg) con media de 28 dosis recibidas al final del estudio. El periodo de seguimiento fue de un año. Se observaron reacciones adversas en siete pacientes: tres pacientes con cefalea, tres pacientes con mialgias y artralgias y un pacientes con infección de las vías aéreas superiores no complicada, ningún pacientes suspendió el tratamiento; 22 pacientes tuvieron exacerbaciones al inicio del tratamiento que requirieron corticoesteroides sistémicos, al final del tratamiento sólo cinco pacientes tuvieron exacerbaciones; 25 pacientes requirieron acudir al servicio de urgencias al inicio del tratamiento, al final del año sólo un paciente acudió a urgencias. Sólo tres pacientes al inicio de tratamiento fueron hospitalizados, ningún paciente se hospitalizó al año de tratamiento con omalizumab; 28 pacientes tuvieron alivio notable de los síntomas y mejoría de la calidad de vida (18 pacientes con asma alérgica y 10 pacientes con asma no alérgica), mientras que siete pacientes tuvieron alivio parcial de los síntomas (cinco con asma alérgica y dos con asma no alérgica). Cuadro 3 y Figura 1

Todos los pacientes eran tratados con corticoesteroides inhalados a dosis altas asociados con un agonista beta-2 adrenérgico de corta y larga duración, así como dos antihistamínicos y esteroide intranasal. Respecto a los cambios producidos en el tratamiento de base con omalizumab, 28 pacientes tuvieron al menos un cambio durante el tratamiento; 14 pacientes tuvieron más de un cambio, 12 pacientes un cambio y 2 pacientes, hasta el momento, han suspendido el tratamiento por mejoría. Cinco pacientes requirieron conservar el tratamiento y en dos pacientes se incrementó la dosis de esteroide sistémico por aumento de los síntomas, se les consideró con mejoría parcial (Cuadro 4 y Figura 2).

DISCUSIÓN

La eficacia de omalizumab en los pacientes con asma moderada a grave ya se ha documentado,

Cuadro 1. Características demográficas (n=35)

Característica	
Edad (años)	34 (22-54) años
Hombres/mujeres	17/18
Peso(kg)	67.3 (55-89)
Hombres	74.5 (68-89)
Mujeres	60 (55-78)
Pruebas cutáneas (+/-)	23/12
IgE total (UI/mL)	202.5 (10-564)

Cuadro 2. Evaluaciones clínico-funcionales de los pacientes

	Inicio	8 semanas	16 semanas	32 semanas	52 semanas
FEV ₁ promedio(%)	66	67	69	69	70
Exacerbaciones graves que requirieron administración de corticoesteroides sistémicos	22	20	17	15	5
Visitas a urgencias	25	20	10	6	1

Cuadro 3. Evaluaciones clínico-funcionales de los pacientes (n=35)

	Al inicio	8 semanas	16 semanas	32 semanas	52 semanas
Exacerbaciones	22	20	17	15	5
Más de 3	5	2	1	0	0
2	10	9	8	7	3
1	7	7	4	5	1
0	0	2	4	3	2
Visitas a urgencias	25	20	10	6	1
Necesidad de hospitalización	3	2	1	0	0
Mejoría global	-	10	15	20	28
Alérgicos	-	5	12	15	18
No alérgicos	-	3	3	4	10
Mejoría parcial	-	4	3	0	7
Alérgicos	-	3	2	0	5
No alérgicos	-	1	1	0	2

Frecuencia de administración de omalizumab: cada 2 semanas: 5 pacientes; cada 4 semanas: 30 pacientes.

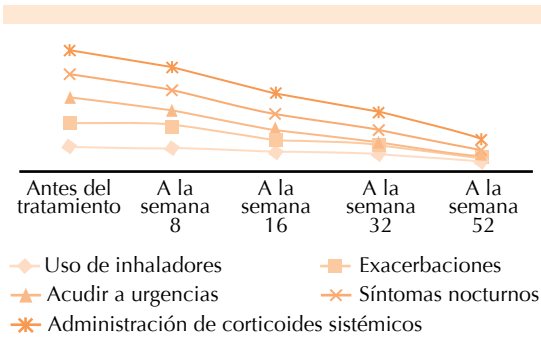


Figura 1. Comportamiento clínico de los pacientes tras la administración de omalizumab.

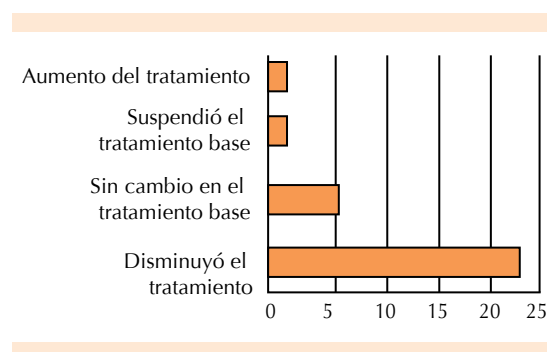
se evaluó en el estudio INNOVATE (*Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*), que incluyó 419 pacientes; aunque no todos recibieron dosis altas de esteroides inhalados, el análisis demostró que el número de pacientes

a los que se les suspenden los corticoesteroides inhalados o continúan sin ellos son el grupo de tratamiento con omalizumab vs los que no lo reciben; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el FEV₁ entre los dos grupos.

En los pacientes de este estudio se documentó la administración de triple terapia (beta-2 agonista de corta y larga acción, así como muscarínico agregado) más loratadina y montelukast, como parte del esquema local de los pacientes con asma moderada a grave tomando en cuenta ciclos cortos continuos de esteroide sistémico. El 80% de los pacientes tuvo alivio de los síntomas (64% alérgicos y 46% no alérgicos), lo que nos hace discutir la gran diversidad de sitios blancos de la molécula de omalizumab para inhibir el estímulo desencadenante de los síntomas, este

Cuadro 4. Desempeño de pacientes durante las 52 semanas de tratamiento

Tratamiento base	Al inicio (n)	8 semanas (n)	16 semanas (n)	32 semanas (n)	52 semanas (n)
Beta-2/muscarínico	35	30	25	17	7
Esteroides inhalados dosis altas, antihistamínicos					
Disminución de esteroide inhalado, antihistamínicos	10	11	12	13	14
Sólo disminución de esteroide inhalado	8	9	10	11	12
Retiro completo	0	0	0	1	1
Sin cambios	1	3	4	1	5
Aumento de tratamiento	0	0	2	0	2

**Figura 2.** Cambios en el tratamiento de base.

trabajo demuestra que los pacientes que no tienen estímulo alérgico dependiente se benefician de la administración de omalizumab en cuanto al alivio de los síntomas y mejoría de la calidad de vida. Los pacientes con asma moderada a grave se benefician de la administración de omalizumab como indicación de control. Hubo pocos efectos adversos, la mayor parte se catalogó como leve, los pacientes refirieron buena tolerancia al biológico por el alivio de los síntomas. Hubo dos pacientes que prácticamente dejaron el tratamiento y sólo se mantienen en control con dosis únicas de omalizumab.

CONCLUSIÓN

La adición de omalizumab al tratamiento de base permitió en la mayoría de los pacientes con asma moderada a grave sintomáticos no

respondedores al tratamiento de base disminuir el número de exacerbaciones y las visitas a urgencias, así como la suspensión o disminución en gran parte de los pacientes del tratamiento de base, siendo, en general, bien tolerado.

El 80% de los pacientes tuvo alivio de los síntomas y buena calidad de vida, sin mejoría significativa aún del FEV₁. El tratamiento del paciente asmático actual debe incluir a los pacientes en un contexto alérgico y no alérgico, lo que se demostró en este trabajo de investigación. Es necesario realizar la correcta evaluación de la respuesta a las semanas 8, 16, 32 y 52 tras el inicio de tratamiento valorando constantemente la probable disminución o suspensión del tratamiento si la respuesta es favorable o no deseada. En este trabajo se demostró mejoría significativa en el paciente con asma que había persistido con los síntomas con la administración de tratamiento de base y convencional contra la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Thomson N, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Medicine* 2011;102:3-7.
2. Pace E, Ferraro M, Bruno A, Chiappara G, et al. Clinical benefits of 7 years of treatment with omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. *J Asthma* 2011;48:387-392.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2007.

4. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:49-59.
5. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
6. Ficha técnica Xolair. Laboratorio, año. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf. Consultado el 17/10/2011
7. Volkmar M. Omalizumab: anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:101-106.
8. Lowe P, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma, PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *MR J Clin Pharmacol* 2001;72:306-320.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin 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.
10. 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;139:28-35.
11. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
12. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;139:28-35.
13. Bousquet J, Siergiejko ZM, Swiebocka E, Humbert M, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678.
14. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, 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.
15. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-1492.
16. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-708.
17. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
18. Lainier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-1216.
19. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;93:182-188.
20. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Asthma Immunol* 2007;120:1313-1317.
21. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Asthma Immunol* 2011;128:210-212.
22. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthmas. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10:463-467.
23. Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108685>. Consultado el: 02/08/2012.
24. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders>
25. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. *Prescribe Int* 2011;20:90-92.
26. Omalizumab 75 mg. Whatever the dosage, the drug should be avoided in severe persistent asthma. *Prescribe Int* 2011;20:262.