

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3918](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3918)

## Uso de Omalizumab en cuadro asmático-grave (Use of Omalizumab in severe asthma)

IRM. González Velastegui Marlon Javier

<https://orcid.org/0000-0002-9968-5331>

[mgonzalez6054@uta.edu.ec](mailto:mgonzalez6054@uta.edu.ec)

Interno Rotativo en Hospital Regional Docente Ambato

Estudiante de la Universidad Técnica de Ambato

Dr. Arias Calvache Washington David

<https://orcid.org/0000-0003-0589-7796>

[wd.arias@uta.edu.ec](mailto:wd.arias@uta.edu.ec)

Doctor en Neumología en Hospital Regional Docente Ambato

## RESUMEN:

Asma entendido como una patología crónica de carácter inflamatorio etiológicamente multifactorial inducido por hiperreactividad bronquial acompañado por broncoconstricción, desencadenado por reacción alérgica a los múltiples agentes alérgenos aunque puede desencadenarse inclusive sin reacción alérgica, así mismo la inflamación es de índole eosinofílico o no eosinofílica, así como las comorbilidades pueden modificar en demasía la presentación clínica de la enfermedad tomando en cuenta la frecuencia de las exacerbaciones y respuesta terapéutica. Asma grave denominado como aquel que requiere de dosificación alta de corticoides inhalados, acompañado de fármacos coadyuvantes para mantener estable la sintomatología, es aquí cuando planteamos Omalizumab un anticuerpo monoclonal humanizado donde su finalidad es la inhibición de la inmunoglobulina E, bajando el conteo de ésta en sangre mejorando el cuadro. El asma grave como patología de carácter inflamatorio crónico se a convertido en un problema alarmante de salud a no responder instancias finales de tratamiento por lo cual se ha visto la necesidad apoyarse en terapias biológicas como lo es Omalizumab la cual actúa como un coadyuvante a la terapia regular de altas dosis de corticosteroides inhalados la cual se la emplea de forma subcutánea con dosis dependientes del peso y conteo de IgE basal del paciente en la cual inhibe al aumento en conteo de IgE libre al unirse a el dominio Cε3 región Fc de la membrana de la misma inmunoglobulina creando así un complejo anti-IgE evitando toda interacción con receptores para las células inmunológicas inflamatorias mejorando la sintomatología del paciente.

**Palabras claves:** *Asma grave; Omalizumab; manejo clínico de asma grave; terapia biológica*

Correspondencia: [mgonzalez6054@uta.edu.ec](mailto:mgonzalez6054@uta.edu.ec)

Artículo recibido 10 de Octubre 2022 Aceptado para publicación: 10 de Noviembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Ramos Hernández, B. E. (2022). Estudio del fortalecimiento del orden ciudadano contra las bandas juveniles en San Vicente de Cañete, Lima 2022. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 157-171. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3480](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3480)

## Use of Omalizumab in severe asthma

### ABSTRACT:

Asthma understood as a chronic inflammatory pathology etiologically multifactorial induced by bronchial hyperreactivity accompanied by bronchoconstriction, triggered by an allergic reaction to multiple allergenic agents, although it can be triggered even without an allergic reaction, likewise the inflammation is eosinophilic or non-eosinophilic in nature, as well as comorbidities can modify too much the clinical presentation of the disease taking into account the frequency of exacerbations and therapeutic response. Severe asthma, known as that which requires high dosage of inhaled corticosteroids, accompanied by adjuvant drugs to keep the symptoms stable, is here when we propose Omalizumab, a humanized monoclonal antibody whose purpose is the inhibition of immunoglobulin E, lowering its count in blood improving the picture. Severe asthma as a chronic inflammatory pathology has become an alarming health problem if it does not respond to final instances of treatment, for which the need to rely on biological therapies such as Omalizumab, which acts as an adjuvant to therapy, has been seen. regular high-dose inhaled corticosteroids which is used subcutaneously with doses dependent on the patient's weight and basal IgE count in which it inhibits the increase in free IgE count by binding to the Cε3 domain Fc region of the membrane the same immunoglobulin thus creating an anti-IgE complex avoiding all interaction with receptors for inflammatory immune cells, improving the patient's symptoms.

**Keywords:** *Severe asthma; Omalizumab; clinical management of severe asthma; biologic therapy*

## INTRODUCCIÓN

Dentro del espectro de las patologías más prevalentes en los pacientes pediátricos tenemos al asma cuya definición se ha modificado con el pasar del tiempo ahora se entiende a la enfermedad asmática como una patología crónica de carácter inflamatoria etiológicamente multifactorial que aborda tanto factores inflamatorios como no inflamatorios los cuales dan progresión a la misma, entre estos se encuentra la inflamación neutrofílica, así como inflamación paucigranulocítica evidenciado en pacientes asmáticos con enfermedades de base como obesidad o reflujo gastroesofágico, criterios los cuales nos dan un paradigma más claro mucho más allá del clásico concepto de enfermedad de carácter inflamatoria eosinofílica de las vías respiratorias inducido por hiperreactividad bronquial acompañado por broncoconstricción, sin embargo el factor desencadenante como es la reacción alérgica a los múltiples agentes alérgenos ya no es un factor común en la patología puede desencadenarse inclusive sin reacción alérgica, así mismo la inflamación es de índole eosinofílico o no eosinofílica, así como las comorbilidades pueden modificar en demasía la presentación clínica de la enfermedad tomando en cuenta la frecuencia de las exacerbaciones y respuesta terapéutica (1).

Asma grave se lo denomina según diversos organismos como la Sociedad Torácica Americana o la Sociedad Respiratoria Europea como asma que requiere de dosificación alta de corticoides inhalados, acompañado de fármacos coadyuvantes para mantener estable la sintomatología, teniendo en claro que todo asma grave no siempre representa asma no controlado como también no todo asma no controlado responde a asma grave, donde se estima que del total de la población que padece asma tan solo el 10% corresponde al asma grave y 40% de dicha población representa aquellos con asma no controlada (2).

Cuando hablamos de asma grave debemos haber descartado anteriormente cuadro de asma no controlado al evaluar acápites como mala técnica de inhalación, exposición frecuente a factores de riesgo, una mala adherencia al tratamiento, comorbilidades del paciente sin embargo al abordar estas características de manera adecuada con persistencia del cuadro asmático sumado al manejo de corticoides inhalados, agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada en altas dosis podemos referirnos como asma grave (2).

Epidemiológicamente el asma afecta aproximadamente 330 millones de personas a nivel global con una tasa de mortalidad de 240000 personas por año (3), en poblaciones hispanohablantes como España el 10% de la población pediátrica presenta asma y de dicho porcentaje tan solo el 9% padece de asma grave en un contexto de niños de 6 a 14 años (4), dentro de la zona de la Unión Europea presenta una incidencia del 5 a 16% (5), Japón el 7% (6), mientras que Estados Unidos mantiene una prevalencia de 5% de la población infantil con asma grave (5).

Mientras que económicamente es importante darle la relevancia que merece al manejo del asma grave ya que aunque afecta al 10% de la población asmática si conlleva un gran gasto de atención sanitaria (7), un ejemplo concreto lo tenemos en Estados Unidos donde el asma grave acapara el 50% del gasto sanitario centrado en asma, debido a que en diversas ocasiones los planes terapéuticos no son efectivos o son mal administrados sumado esto al aumento de las visitas no programadas a las casas de salud, estancia hospitalaria prolongada, incapacidad para la asistencia escolar igual que laboral, aumento del número de exacerbaciones, lamentablemente el asma grave acapara el mayor índice de morbilidad relacionada con esta patología (7).

Debido a todas estas complicaciones es que se ha analizado durante aproximadamente dos décadas tratamiento de carácter biológico en respuesta de la resistencia a la terapia impuesta con altas dosis tanto de corticosteroides inhalados, agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, inhibidores de leucotrienos entre otros, ahí llega a escena Omalizumab un anticuerpo monoclonal humanizado donde su finalidad es la inhibición de la inmunoglobulina E, en la cual dentro de las guías de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) la implementación de este tratamiento se encuentra en etapa 5 (3).

Este tipo de tratamiento fue aprobado en diferentes naciones con diferentes indicaciones es así que en 2002 fue aprobado en Australia, 2003 en Estados Unidos, 2005 en la Unión Europea y 2009 en Japón, donde su indicación inicial era la de tratar el asma grave en la población adulta para posterior modificar la población a tratar incluyendo a la pediátrica mayor de 6 años, e inclusive la indicación para mitigar asma moderada a grave excepto en la Unión Europea donde aún se mantiene la indicación exclusiva de asma grave (8).

### **Objetivo**

Ejecutar una revisión bibliográfica de actualización sobre el uso de omalizumab en el asma grave sobre toda información que remita la bibliografía de las diversas bases de datos dentro de estos 5 últimos años sobre el manejo terapéutico, biomarcadores que nos indique la progresión del tratamiento.

### **Materiales y métodos**

Para el desarrollo del presente trabajo se ejecutó una búsqueda bibliográfica de carácter sistémico sobre uso de omalizumab en asma grave en diversas bases de datos como Pubmed, ProQuest, Medline, Google Scholar, UpToDate y ScienceDirect sitios electrónicos de donde se recopiló toda la información sin restricción alguna sobre el tipo de estudio, ni idioma del origen de los diferentes documentos consultados siendo así artículos de revisión, reportes de caso, metaanálisis, guías de práctica clínica, entre otros dentro de los últimos 5 años, a la redacción de este artículo, la selección se realizó de acuerdo a términos de inclusión como de exclusión para hacer efectivo el uso de un solo lenguaje universal se utilizaron algunos términos para poder filtrar la información como severe asthma AND Omalizumab AND clinical management dando como consecuencia la combinación de tres términos separados mediante la preposición AND.

## Definición

Asma la podemos denominar como una patología de la vía aérea desencadenada por inflamación ocasionado broncoconstricción, hipersecreción más disminución del flujo aéreo debido a la hiperreactividad bronquial, en la cual el manejo terapéutico se debe evaluar adherencia, técnica adecuada del manejo de los dispositivos inhalatorios, sin embargo, cuando el manejo del asma no es factible aun cumpliendo los criterios de correcta aplicación de tratamiento si no se controla es posible la adhesión de dosis altas de corticosteroides inhalados sumados a otro fármaco coadyuvante para poder hacer factible el control sintomatológico si aun aplicando estas medidas no se logra un control del cuadro sintomatológico se la denomina refractaria (9).

En el asma grave el componente alérgico es el encargado de desencadenar una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos, inmunoglobulina E más hipersensibilidad a otros alérgenos, cuya exposición activa la respuesta inmunológica por células Th2 lo que aumenta los anticuerpos IgE quienes se unen a los receptores de IgE alta afinidad (FcεRI) en basófilos y mastocitos (3) (1).

La Iniciativa Global para el Asma distingue fenotipos de asma tipo hipo celular, neutrofílico y eosinofílico o también según la respuesta a terapia como controlada, no controlada y parcialmente controlada. De las cuales el asma controlada responde al 15%, asma parcialmente controlada 30 a 37% y asma no controlada 27 a 50% de aquí deriva la mayoría de pacientes con asma grave (10).

## Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud alrededor de 235 a 300 millones de personas padecen de asma, con un estimado en porcentajes de entre el 1 al 18% en varios países, al igual el promedio estimado de muertes por asma ronda en unos 250.000 personas anualmente tomando en cuenta a la patología como un todo, ahora es muy difícil poder establecer una epidemiología fidedigna debido a la misma baja prevalencia del asma grave así como a los no tan numerosos estudios poblacionales respecto a dicha enfermedad. En Europa a nivel de población pediátrica se valora que entre el 2 a 5% de todos los niños que padecen asma poseen asma grave (11).

En términos generales alrededor de 5 al 10% de la población mundial que padece asma responde al subgrupo de asma grave y de estos apenas el 3,6% de dicha población no tiene buena adherencia al tratamiento (12).

Para 2025 se tiene una proyección de aumento de la cantidad de personas afectadas por asma que asciende a 400 millones de pacientes en la cual ponen como agentes contribuyentes a este aumento a la contaminación ambiental por gases diversos como dióxido de carbono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono, entre otros estableciendo así al asma como la tercera enfermedad más prevalente en países desarrollados. Pasando a nuestra realidad como América Latina tenemos incidencias de hasta el 5 a 10% de asma grave en países al sur del continente como Argentina y Chile, y el porcentaje asciende a 15 a 20% en Perú, Colombia, Costa Rica o Brasil estos porcentajes

son explicados por la Asociación Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología por el inadecuado tratamiento para el asma, su no adherencia en los pacientes o mal uso del inhalador (13).

### **Mecanismo de acción**

Debemos analizar la inmunoglobulina E (IgE) la cual contiene varios dominios como el (Cε2) de donde emergen otros dominios como (Cε3 y Cε4) de aquí es donde enlazan con los diversos alérgenos mediante extensiones denominadas Fab donde se encuentra la habilidad efectora para unión con receptor de dominio (Cε3) región Fc, donde receptores IgE alta afinidad son FcεRI y CD23/FcεRII, donde al existir el enlace entre IgE a FcεRI en células como mastocitos, células presentadoras de antígenos y basófilos quedando pre unidas estas dos unidades lo hace mucho más sensible a interacción con alérgenos entrecruzándose los complejos IgE/FcεRII, provocando la degranulación de mastocitos, síntesis de quimiocinas, citocinas lo cual induce reclutamiento sumado a activación celular inflamatoria. IgE se une a FcεRI en la superficie de células de Langerhans y dendríticas, posterior a la captación de los alérgenos captados por las células TH2 que facilita la presentación de alérgenos por activación de molécula CD23 importante en la regulación de IgE mediando así el tránsito de complejos IgE-alérgenos por barreras epiteliales como es a nivel respiratorio facilitando la función de poder entregar complejos intactos a múltiples células como mastocitos (8).

Entonces cuando Omalizumab actúa siendo un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, este se une al dominio Cε3 en región Fc de la IgE a nivel sanguíneo como en intersticio reclutando IgE libre, uniéndose a la membrana de superficie de los linfocitos B impidiendo así toda interacción entre IgE con FcεRI dificultando los aumentos de niveles de IgE libre en la circulación, suprimiendo IgE en la unión de receptores IgE-B en membranas de células B provocando apoptosis debido a la citotoxicidad en dependencia de anticuerpos disminuyendo abastecimiento de IgE al depurar las células B sustituidas por IgE (8). Al actuar Omalizumab a nivel de dominio C3 de IgE confecciona inmunocomplejos anti-IgE cuya función es evitar toda interacción entre inmunoglobulina E con los receptores de membrana así como con sus respectivas porciones tanto de alta como baja afinidad ya sea para FcRII y CD23 las cuales están inmersas en las células inflamatorias e inmunitarias, desencadena reducción de los niveles de IgE libre lo que mejora la sintomatología y exacerbaciones (14).

Omalizumab provoca la reducción de aproximadamente 97% de IgE libre, factores FcεRI en 96% en la superficie de basófilos, así como la invasión eosinofílica en epitelio respiratorio o esputo (10). Tanto linfocitos B CD4, CD19, CD3, CD8 y linfocitos citotóxicos como supresores de paredes de los bronquios disminuyen (10) (8). El uso de omalizumab por más de 12 meses demostró una reducción en los depósitos de colágeno de la membrana basal en la porción reticular, favoreciendo el mantenimiento de la permeabilidad como elasticidad al tejido bronquial (10).

Durante el periodo más crítico de la pandemia por SARS-CoV-2 se analizó si Omalizumab pudiera ser útil para pacientes asmático que padecían o podrían parecer de infección por

dicho agente viral o a los virus más comunes como lo son virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, donde la inmunidad innata se activa desarrollándose síntesis de interferón tipo I y III que permiten la difusión viral en donde en estudios al aplicar Omalizumab los pacientes no tuvieron riesgos de progresión de gravedad por SARS-CoV-2 en comparación con los individuos que no eran asmáticos aunque la bibliografía es limitada este dato es muy significativo, esto debido a que Omalizumab colabora con la respuesta del interferón aumentando su conteo frente a los agentes virales en la cual inflamación Th2 sugiere algún tipo de resguardo contra SARS-CoV-2 debido a que la hipótesis refiere que a mayor nivel de eosinófilos en los pacientes asmáticos actúa como agente protector contra la respuesta de hiperinflamación que desencadena la enfermedad en su etapa avanzada, como lo es la llamada tormenta de citocinas, daño parenquimatoso e infiltración pulmonar que se desencadena en donde el conteo de eosinófilos se ve reducido a nivel sanguíneo, siendo un marcador diagnóstico debido que en casi un 82% de casos está asociado a eosinopenia, motivo por el cual nace la hipótesis que a mayor número de eosinófilos en asmáticos graves resulta un factor protector frente a la inflamación exagerada (15). En Japón el uso de Omalizumab no es exclusivo del asma sino también para la urticaria espontánea crónica y polinosis grave del cedro japonés (8).

### Tratamiento

Diversas guías internacionales indican tratamientos biológicos como Omalizumab en sus últimos acápites o ítems de tratamiento cuando la administración de dosis altas de corticosteroides inhalados en conjunto con agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada o anticolinérgicos de acción prolongada han fracasado, como es el caso de la Iniciativa Global para el Asma que reporta este tratamiento en el paso 5 antes de uso de corticoides sistémicos que es lo último a considerar dentro del espectro terapéutico, destacando que el uso de la terapia biológica anti-IgE como Omalizumab se emplea a manera de coadyuvante del tratamiento base no como terapia sustitutiva del mismo. En la actualidad también existen otras alternativas como anti IL-5 como benralizumab, mepolizumab y reslizumab, anti IL-4 como pascolizumab (16) (9).

El Omalizumab en adultos se lo administra vía subcutánea en un tiempo de 2 a 4 semanas, están reguladas según el peso del paciente al igual que los valores de IgE totales en rangos de dosificación mínima como máxima de 75 a 600mg (8). Un reporte de metaanálisis arrojó resultados en donde Omalizumab ayudo con la reducción de exacerbaciones graves en un 43% (9). Al igual que el 76% de pacientes con asma grave tuvieron mejora sintomatológica en 6 meses con valores de IgE libre en el suero con valores menores a 50 o 25 ng/ml (8).

El método por el cual se llega al cálculo de dosis de Omalizumab es mediante el valor de concentración de IgE basal en unidades internacionales sobre mililitro, además del peso del paciente en kilogramos en la cual se determina la administración de 75 a 600mg como dosis máxima de 600mg administrada cada dos semanas por lo cual su posología se basa en miligramos por dosis con administración vía subcutánea cada 4 semanas o 2 semanas (17).



Por lo cual hay que tener en cuenta que los valores de IgE suelen elevarse durante el periodo terapéutico, manteniéndose así hasta un año posterior al tratamiento por lo que seriar los valores de IgE no es un buen parámetro para controlar o ajustar la dosificación, diversos estudios muestran que el tiempo óptimo mínimo para ver resultados en el tratamiento ronda las 16 semanas demostrando un control sintomatológico para revaloración (17).

Pre-tratamiento	Peso corporal						
	20 – 25 kg	25-30 kg	30 – 60 kg	>60 – 70 kg	>70 – 90 kg	>90 – 125 kg	>125 – 150 kg
IgE en suero							
30-100 UI/ml	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
> 100-200 UI/ml	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200-300 UI/ml	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	225 mg	600 mg	-
> 300-400 UI/ml	225 mg	225 mg	450 mg	450 mg	300 mg	-	-
>400-500 UI/ml	225 mg	300 mg	450 mg	600 mg	375 mg	-	-
>500-600 UI/ml	300 mg	300 mg	600 mg	600 mg	-	-	-
>600-700 UI/ml	300 mg	450 mg	600 mg	-	-	-	-

Fuente: Ficha técnica de Xolair®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 30/10/2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Pre-tratamiento	Peso corporal						
	20 – 25 kg	25-30 kg	30 – 60 kg	>60 – 70 kg	>70 – 90 kg	>90 – 125 kg	>125 – 150 kg
IgE en suero							
>200-300 UI/ml	-	-	-	-	-	-	375 mg
>300-400 UI/ml	-	-	-	-	-	450 mg	525 mg
>400-500 UI/ml	-	-	-	-	375 mg	525 mg	600 mg
> 500-600 UI/ml	-	-	-	375 mg	450 mg	600 mg	-
>600-700 UI/ml	-	225 mg	-	450 mg	525 mg	-	-

>700-800 UI/ml	225 mg	225 mg	300 mg	525 mg	600 mg	-	-
>800-900 UI/ml	225 mg	225 mg	375 mg	600 mg	-	-	-
>900-1000 UI/ml	225 mg	300 mg	450 mg	-	-	-	-
>1000-1100 UI/ml	225 mg	300 mg	525 mg	-	-	-	-
>1100-1200 UI/ml	300 mg	300 mg	525 mg	-	-	-	-
>1200-1300 UI/ml	300 mg	375 mg	600 mg	-	-	-	-
>1300-1500 UI/ml	300 mg	375 mg	-	-	-	-	-

Fuente: Ficha técnica de Xolair®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 30/10/2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Sin embargo se usa la fracción exhalada del óxido nítrico exhalado (FeNO) que es un marcador para inflamación alérgica en la vía respiratoria, respaldado como marcador de respuesta a omalizumab al igual como predictor de exacerbaciones (18). Donde el valor prerrequisito para adultos de FeNO oscila entre los 5 a 20 ppb (partes por billon) para pediátricos menos de 12 años entre 5 a 15 ppb, valores que rondan > 35 ppb puede ser considerado como criterio de inflamación a nivel bronquial, para reagudización con valor de >49 ppb o una pérdida del control con un aumento de hasta el 60% del valor previo en donde el beneficio se mide con relación a FeNO mayor de 19,5 ppb donde es mucho más económico a largo plazo la implantación de tratamiento más medición de valores de FeNO con ahorros de casi el 20,7% con uso de FeNO (19) (18).

Sin embargo no existe aún una dosis máxima establecida ya que un estudio en Italia denominado Proxima pudo tener datos de administración de hasta 4 gramos intravenosos así como dosis acumulativa de hasta 45000 mg en 22 semanas sin reportes de toxicidad (20).

### Indicaciones y Efectos Adversos

Omalizumab probado en aplicación de tratamiento para asma grave y rango moderado a grave tanto en población adulta como niños mayores de 6 años, para lo cual es necesario dar positivo para prueba cutánea de alérgenos o reactividad in vitro, Omalizumab no es una terapia única y definitiva sino un coadyuvante dentro de tratamiento paso 5 acompañando a fármacos de altas dosis de corticosteroides inhalados o agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, dentro de la población adolescente aplican las mismas condiciones con la adición de una pauta extra como reducción de función pulmonar FEV1<80% (21).

Así mismo dentro del espectro de los efectos adversos debemos conocer que dicha medicación puede provocar cefaleas, fatiga, parestesias, náuseas, vómitos, disfonías, astenia, aumento de peso, urticaria, angioedema, espasmos, anafilaxia, entre otros. Hay que tener en cuenta que aún es muy limitada la información sobre cualquier riesgo en mujeres en periodo de lactancia por lo que se considera seguimiento en darse este tipo de casos por personal médico (21).

### Estudios y resultados

Al tener un poco más de una década de estudio de la terapia biológica en el asma grave tenemos que Omalizumab tuvo una estadística de mejora de hasta un 50% de tasa de exacerbaciones en pacientes asmáticos alérgicos graves, todo esto quedó evidenciado gracias a recopilación de información en diversas naciones como Inglaterra, Alemania, Italia, Bélgica, Francia, España y diversos países del Mediterráneo Oriental (14).

Así refleja como en el estudio PROXIMA de carácter observacional reportó la situación en prevalencia en Italia abordando 365 pacientes de los cuales el 33,6% padecía de asma grave con un promedio de 19 años de duración de la patología, 81% fue positivo para prueba de alérgeno para gramíneas y dermatophagoides, luego de administración de Omalizumab el 89,7% reflejo control moderado de sintomatología con puntuación ACQ 2.4 ±1, tasas de exacerbaciones cayeron de 3,5 al año a tan solo 1 sola anual, donde al año de tratamiento, el 23% pudo lograr conseguir el control total con mejora de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) de valores iniciales de 1,7 L aumento en 400ml en 6 meses y 500ml en 12 meses, al igual que otro estudio en Reino Unido denominado APEX II corrobora el uso de Omalizumab al informar que disminuyó el 87% la tasa de recurrencia en exacerbaciones teniendo como valores una exacerbación en 1 año de tratamiento dato consistente con el estudio italiano de PROXIMA (3).

La dosificación de Omalizumab osciló entre 75 a 600 mg vía subcutánea, donde la variación radicaba en el peso del individuo para asma alérgico grave acompañado de medicación de corticosteroides inhalados o beta 2 agonistas de acción prolongada (3).

Otro estudio en la cual se evaluaron población pediátrica mayor de 6 años de 334 individuos con asma grave alérgico donde el 65,6% usó Omalizumab y el resto placebo durante 28 semanas donde se evidenció resultados de 2,5 exacerbaciones en contra de 0,5% exacerbaciones en aquellos que recibieron tratamiento, así mismo en tasa de efectos adversos presentó 6,1% en contra de los 0,8% de los que recibieron el placebo donde la complicación más común fue urticaria sin ningún dato de gravedad ni decesos (4).

A su vez Deschildre en 2013 mediante su estudio a 104 pacientes tanto niños como adolescentes de entre 6 a 18 años con diagnóstico de asma grave con uso de dosis altas de corticosteroides de 700 µg/día donde gracias a la aplicación de Omalizumab donde la reducción de número de exacerbaciones fue de 4,3 a 0,3 episodios y la dosificación de corticoides paso a 471 µg/día resultados conseguidos en dos años de terapia (4).

Resultados parecidos recopilados en República Checa por eXpeRience donde se analizó a 114 pacientes en la cual aproximadamente el 50% dejó el uso de prednisolona en el plazo de un año de tratamiento y el resto de la población redujo su dosis habitual de 12 mg a 6,3 mg, el número promedio de exacerbaciones se redujo de 5,8 episodios a 1,2 episodios, sin embargo del 87,8% de la población comunicó haber controlado su sintomatología de asma ya sea parcialmente o en su totalidad, con lo cual causó un ahorro de recursos sanitarios en un 89% (5).

Resultados similares avala un estudio en Japón donde se evaluó a 3640 pacientes adultos donde gracias a dosis implementadas de entre 160 a 330 mg en dependencia del peso de los individuos se pudo controlar el asma en casi un 89,6% al cabo de 48 semanas (6), otras recopilaciones muestran reducción de hasta 55% de reducción sintomatológica en población joven por lo cual se planteó la hipótesis de que entre más joven sea el individuo podría ser considerado un predictor de tolerancia hacia el tratamiento en corto plazo, y a largo plazo mejora la función pulmonar premisa aún sujeta a comprobación (8), según la Organización Mundial de la Salud cada año se reportan entre 250000 a 300000 defunciones las cuales según la entidad son evitables con control correcto (15).

Curiosamente EXTRA un estudio que indaga sobre la reactividad de Omalizumab en su relación con los biomarcadores como el óxido nítrico exhalado (FeNO), eosinófilos, periostina, aero alérgenos tanto cucarachas, caspa de mascotas, moho y ambrosia igualmente asociados con asma grave (22).

Instituciones como ENFUMOSA evaluaron un hecho de actualidad sobre el asma y es que en los últimos años dicha enfermedad se caracteriza mucho más por presentar un carácter atópico, refleja que varios pacientes no dan positivo a las pruebas para alérgenos a eso denominamos como asma no alérgica lo que se ha hecho muy usual en el asma grave con casi el 50% en prevalencia y un 35% según programa SARP que investiga el asma severo donde se evaluó a dichos pacientes con asma grave y lo más común registrado fueron pruebas negativas para alérgenos sumado a niveles elevados de neutrófilos en esputo (23).

### **Biomarcadores**

Como ya quedó evidenciado el asma grave es una patología muy atópica que presenta pruebas negativas para alérgenos el cual es uno de los criterios de seguridad para la implementación de terapia biológica como lo es el Omalizumab, en la cual debemos entender que el desenlace de la enfermedad suele ser muy alejado del clásico concepto de cuadro inflamatorio de carácter eosinofílico, citocinas Th2 alto, por un cuadro donde predominan células paucigranulocíticas Th2 baja o neutrofílicas Th2 bajas (23).

Ante este escenario hay que analizar los diferentes biomarcadores en relación con el asma grave, así tenemos: eosinofilia, citocinas Th2 como la interleucina 4, 13 y 5, IgE total, óxido nítrico exhalado, periostina sérica en donde se definieron valores aproximados como son  $IgE \geq 100UI/ml$ ,  $FeNO \geq 30$  ppb, eosinófilos  $\geq 300/\mu l$ . La institución EXTRA publicó un estudio donde se demostró que los pacientes con asma grave atópica tenían una mejor respuesta a los biomarcadores altos en inmunoglobulina E, eosinofilia, FeNO y

periostina, mientras que los de endotipo Th2 bajo el cuadro inflamatorio era de carácter paucigranulocítico o de mayor medida neutrofílica con valores oscilantes de entre 50 a 70% sin embargo aún no hay un consenso universal sobre dichas cifras, a su vez no existen aún biomarcadores establecidos u oficiales en este campo con un aval generalizado (24).

Se ha estado estudiando potenciales biomarcadores para inflamación de carácter neutrofílica en asma grave como fueron validadas interleucina 8, CXCR1, CXCR2, elastasa neutrofílica, mieloperoxidasa, lamentablemente aún no existen potenciales biomarcadores para inflamación paucigranulocítica, la importancia de estos posibles biomarcadores radica en que los pacientes obesos presentan en muchas ocasiones asma no alérgico, así como la presentación suele ser muy variada con recuento de IgE elevado, hiperreactividad bronquial marcada como presentación de inicio agudo o temprana, contrario a la presentación tardía que presenta hiperreactividad bronquial con recuento bajo de IgE característica en dichos pacientes obesos (24).

Hay que diferenciar los fenotipos de asma para facilitar la decisión terapéutica más efectiva ya que si estamos ante asma alérgica subtipo Th2 con FeNO y eosinofilia el manejo con corticosteroides inhalados sumado a Omalizumab es la opción con mejor resultado, caso contrario con asma alérgica Th2 mal controlada la implementación de Omalizumab no es necesaria sino hasta después de un manejo con corticosteroides inhalados, agonistas  $\beta_2$  acción prolongada, teofilina o leucotrienos (24) (25).

### Costos

Dentro del espectro económico siempre existirán muchas limitantes en cada nación como lo son sus diversas divisas, políticas en salud pública entre otros factores sin embargo diversos estudios se han realizado en Europa, Estados Unidos y Canadá que nos dan un poco de perspectiva del manejo en costos de estas terapias biológicas para una de las enfermedades más prevalentes en la población pediátrica que también afecta población adulta. Así tenemos que en Portugal la organización eXpeRience analizó la rentabilidad durante 22 meses de tratamiento en 62 pacientes con un costo neto de 13088 euros con ahorro de 1844 euros por reducción asistencial hospitalaria, evitar inasistencia escolar (14), al igual que Markov mediante la formulación costo efectividad en altas dosis por año ajustado a la calidad de vida es así como en Reino Unido los costos oscilaron entre 23200 a 23500 libras esterlinas, en España el estudio ICER reveló costos de entre 30000 a 40000 euros los cuales aún están dentro del estándar de la Organización Mundial de la Salud la cual tiene como premisa que la rentabilidad se analiza cuando estas cifras por costos de tratamiento no sobrepasan valores del producto interno bruto per cápita (8), al igual que en Polonia sus valores oscilan entre 16565 euros valores consolidados en sus programa de medicamentos (7), en su similar Canadá el tratamiento ronda con una media de 14000 a 18000 dólares canadienses valores dependientes de modificación por la dosificación (26).

Autores como Faria menciona que el uso de Omalizumab en Inglaterra es considerado como rentable esto debido al plan de acceso en salud inglés a descuentos por terapias

biológicas (7). Japón aun no da cifras aproximadas debido a que su aprobación fue tardía en 2009 y no posee cifras de rentabilidad de terapia biológica por el momento (27).

### **Contraindicaciones**

En todo paciente con hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes o cualquier componente dentro de la formulación del medicamento. En diversos estudios así como ensayos clínicos se reportó anafilaxia debido a la administración del fármaco cuyos efectos adversos responden fiebre, linfadenopatía, hipotensión, urticaria, angioedema de úvula o garganta, espasmos, síncope y eosinofilia sistémica muchas veces asociado a la reducción de los corticosteroides, sin embargo fueron episodios muy raros representando aproximadamente el 0.2% de los casos en donde los casos de anafilaxia estuvieron presentes en su mayoría en la primera dosis con un período de tiempo de alrededor de 90 a 120 minutos posterior a la aplicación de Omalizumab el rango de padecer anafilaxia se incrementan con antecedente de anafilaxia ya sea a los fármacos o alimentos por lo cual se recomienda que su administración se la efectúe en un espacio capacitado para manejar posibles shock anafiláctico. Siendo así la reacción alérgica de tipo III como la enfermedad del suero sin embargo la presentación es muy variada cuando se presenta al inicio del tratamiento se expresa a las 24 horas o 5 días posterior a la administración del fármaco, al igual que en pacientes con tratamiento de larga duración (28).

Sin embargo, la dosis máxima aún no está bien documentada a pesar de los casos de anafilaxia en donde se han administrado 4000mg intravenoso individuales o dosis acumuladas de hasta 44000mg en un lapso de 20 semanas donde no se han reportado reacciones de toxicidad (20).

Omalizumab no está indicado para broncoespasmo, estado asmático agudo, exacerbaciones asmáticas, alergia, aspergilosis broncopulmonar, síndrome de hiperinmunoglobulinemia, ni como medicación para prevención de anafilaxia (29).

### **Dosis altas de corticoides**

Según datos de la guía GINA edición 2022 dentro del paso 5 del tratamiento se administra dosis altas de corticosteroides inhalados, al igual que corticoides orales en caso de ser necesario pero la utilización a larga data de estos sumado a su margen reducido en beneficios debido a que siempre existirá el margen de riesgo latente de una supresión suprarrenal, se realiza una prueba por un aproximado de 3 o 6 meses con una dosis alta cuando no es posible efectuar un buen control sintomatológico (30).

Las dosis utilizadas son las siguientes de combinaciones de agonistas beta acción prolongada más corticosteroides inhalados budesonida-formoterol de 160 mcg más 4.5 mcg con dos inhalaciones cada 12 horas en 24 horas, furoato de fluticasona-vilanterol 200 mcg más 25 mcg con 1 inhalación en 24 horas, propionato de fluticasona-salmeterol 500 mcg-50mcg 1 inhalación dos veces al día, mometasona-formoterol 200 mcg-5 mcg 2

inhalizaciones cada 12 horas en 24 horas, mometasona-indacaterol 150 mcg-320 mcg 1 inhalación una vez al día, o en triple combinación con agonistas beta acción prolongada, corticosteroides inhalados más antagonistas muscarínicos de acción larga como furoato de fluticasona-umeclidinio-vilanterol 200mcg-62.5mcg-25mcg, mometasona-glicopirrolato-indacaterol 160mcg-50mcg-150mcg (30).

## Discusión

El tratamiento en relación con la patología asmática sigue siendo un reto constante debido a múltiples factores que cronifican la enfermedad como la falta de adherencia, mala aplicación del inhalador, incumplimiento con el plan terapéutico para el asma entre otros factores asociados como comorbilidades, sin embargo la utilización de altas dosis de corticosteroides inhalados u orales ya dejó de ser lo último dentro de los pasos a seguir en plan terapéutico del asma de rango moderado a grave con límite de población mayor de 6 años en la cual se necesita dar positivo a prueba cutánea de alérgenos o reactividad in vitro, ahora se puede administrar coadyuvantes como los anticuerpos monoclonales como el Omalizumab que responde a un fármaco anti inmunoglobulina E como una de las múltiples opciones que existen hoy en día sin obviar las demás posibilidades terapéuticas como los anti-IL4, IL13 como Dupilumab, Lebrikizumab, Tralokinumab, anti-IL5 como Mepolizumab entre otros, donde Omalizumab no es un fármaco que se administre por sí solo sino como un coadyuvante a los corticosteroides inhalados o agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, dentro de la población adolescente aplican las mismas condiciones con la adición de una pauta extra como reducción de función pulmonar FEV1<80%, sin embargo la disponibilidad de dichas opciones terapéuticas son limitados en algunos países sobre todo en aquellos en vías de desarrollo ya que los anticuerpos monoclonales no constan como medicación básica por lo cual las tasas de costes es muy variable siempre en dependencia de cada país y si cuenta o no con sistemas de financiamiento dentro del sistema de salud, limitando mucho la adquisición de esta medicación para la población, recordando que la población de pacientes que padecen asma grave es muy limitada de por sí, en donde el verdadero reto es analizar la reducción de la dosificación de Omalizumab a lo largo del tratamiento en relación con la cuantificación de IgE en suero así como la variabilidad del peso de los pacientes en el tiempo, esto como medida para reducir los costes ya que los diferentes estudios abalan el uso de dicha terapia biológica.

La rentabilidad es muy variada siempre en dependencia de la nación sin embargo los países donde su empleo es más usual pertenecen a la Unión Europea, Inglaterra, Canadá, Estados Unidos, Japón entre otros, mientras que los inconvenientes para su adquisición recaen en países en vías de desarrollo por la variabilidad de costes en exportación, sin embargo, el verdadero beneficio se evalúa conjunto con la estabilidad del paciente siendo así que si cumple con los distintos requerimientos será mucho más efectiva la terapia como padecer más de ocho episodios de exacerbaciones en un año, hospitalizaciones frecuentes, estancias sanitarias prolongadas, hiperreactividad bronquial, sobre todo en la población infantil donde no solo se busca el control sintomatológico del asma sino también estamos ante una etapa de desarrollo en la cual

si controlamos el asma a su vez le brindamos al niño un bienestar social, físico, educativo y psicológico, lamentablemente no se puede dejar de considerar el impacto económico tanto para el estado como para las familias de estos pacientes, en la cual el desarrollo integral del individuos como ser biopsicosocial queda muchas veces de lado.

Es grato ratificar que Omalizumab lleva más de una década siendo utilizada con éxito en muchos casos avalado por una cantidad importante de estudios sin embargo aun es muy limitada la información de todo el espectro de efectos con otros fármacos o el uso en el embarazo o lactancia aunque no se han reportado casos de efectos adversos aunque se sabe que Omalizumab atraviesa la barrera placentaria, dicha medicación se la debe tener en cuenta en individuos alérgicos a la composición de la misma así como en individuos con historial de casos de anafilaxia por el riesgo que corre al exponerse a este fármaco, también podemos analizar mediante biomarcadores relacionados con el asma grave midiendo eosinofilia  $\geq 300/\mu\text{l}$ , citoquinas Th2 como interleucinas 4, 5 y 13, inmunoglobulina E total  $\geq 100\text{UI/ml}$ , periostina sérica y FeNO  $\geq 30$  ppb, aun que la clínica más los numerosos episodios de exacerbaciones serán los que dictaminan y guíen hacia el diagnóstico de asma grave.

Usándose así diversos marcadores para inflamación de carácter alérgico para vías respiratorias como lo es la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) usado como marcador de respuesta a Omalizumab, así como predictor de exacerbaciones donde se evalúa sus diferentes valores  $> 35$  ppb hasta  $>49$  ppb para reagudización, así como valores de 5 a 15 ppb en población pediátrica menor de 12 años. Existen muchos estudios aún no se puede determinar una dosis máxima tope ya que se puede administrar 4 gramos intravenoso o dosis acumulativa de hasta 45000 miligramos dentro de 22 semanas sin toxicidad reportada, así como su amplia gama de efectos adversos muy variables como cefaleas, fatiga, parestesias, náuseas, vómitos, disfonías, astenia, aumento de peso, urticaria, angioedema, espasmos, anafilaxia, entre otros.

Siendo aún muy necesario analizar e investigar mucha más información que es requerida como los efectos posibles en administración dentro del periodo de embarazo, lactancia o riesgos anafilácticos en personas con historial de anafilaxia, así como su relación con los demás fármacos del paso 5 del tratamiento del asma grave, al igual que con las nuevas variantes de tratamiento biológico como los anti IL4, IL-5, IL13 y más alternativas a futuro aun el espectro a indagar es muy amplio.

## Conclusiones

El asma como patología de carácter inflamatorio crónico aborda factores inflamatorios y no inflamatorios de la vía respiratoria, desencadenándose hiperreactividad bronquial debido a una reacción alérgica en presencia de exposición por agentes alergenicos, aunque en muchas ocasiones no es necesario que se provoque dicha reacción alérgica, así mismo la cascada inflamatoria puede ser tanto de índole eosinofílica como no eosinofílica como la neutrofílica o paucigranulocítica, en la cual su definición está atada a la necesidad del uso de altas dosis de corticoides inhalados en coadyuvancia con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga, habiéndose descartado anteriormente detalles como



técnica correcta de inhalación, exposición a factores de riesgo, comorbilidades, control de adherencia del tratamiento.

Por lo cual las terapias biológicas han supuesto un nuevo horizonte dentro del plan terapéutico para aquellos pacientes con asma grave sobre todo en aquellos donde la terapia de paso 5 es inefectiva en la cual el uso prolongado de corticoides sistémicos es contraproducente al igual que su retirada de manera abrupta produciendo insuficiencia suprarrenal, entre otros efectos adversos, por este motivo adicionar terapia biológica como Omalizumab es de importancia como fármaco coadyuvante a los corticoides inhalados, la dosificación de Omalizumab por vía subcutánea es entre 75 a 600mg cada 4 a 2 semanas, donde es indispensable para su dosificación saber el peso del paciente más la medición del valor de concentración de IgE basal, donde se debe esperar más de 16 semanas de tratamiento para poder ver resultados de control sintomatológico, sin apartar el dato que tratar el asma grave conlleva aproximadamente el cincuenta por ciento del gasto sanitario en terapéutica contra el asma en general siendo la población afectada con dicha patología es aproximadamente el diez por ciento de la comunidad con asma, pero los usuarios de asma grave son los que mayor tasa de mortalidad genera anualmente.

Al administrar Omalizumab actúa sobre la IgE uniéndose a sus dominios como Cε3 región Fc, al igual que en la membrana superficial de linfocitos B así impide el aumento de niveles de IgE libre en sangre, ya que queda imposibilitada la unión de IgE con los receptores de unión IgE-B en las células B lo que induce apoptosis por citotoxicidad disminuyendo el abastecimiento de IgE al depurar las células B sustituidas por IgE. Una vez el fármaco se une con el dominio C3 de IgE crea el complejo anti-IgE evitando la interacción de IgE con los receptores de membranas y sus diversas porciones de alta y baja afinidad evitando así a las diversas células inmunológicas inflamatorias, reduce el nivel de IgE libre lo que mejora la sintomatología del individuo así mismo el uso prolongado por más de 12 meses refleja una reducción en depósitos de colágeno en la membrana basal lo que favorece el mantenimiento de la permeabilidad y elasticidad del tejido bronquial.

Aun es muy debatible la disponibilidad de dicho tratamiento que, aunque ya lleva más de una década en estudio en diversos países aun no puede ser administrada de manera estandarizada por la oscilación de costes en las diversas naciones aun siendo evidente la brecha en desarrollo que nos divide, el poder adquisitivo de cada sistema de salud y la población a considerar en cada lugar para su implementación efectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pelaia G, Canonica GW, Matucci A, Paolini R, Triggiani M, Paggiaro P. Targeted therapy in severe asthma today: Focus on immunoglobulin E. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1979–87.
2. Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F, et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma* [Internet]. 2021;58(4):448–58. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1705335>

3. 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* [Internet]. 2018;11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0214-3>
4. Tortajada-Girbés M, Bousquet R, Bosque M, Carrera Martínez JJ, Ibáñez MD, Moreira A, et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018;12(9):745–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1507740>
5. Kirchnerová OR, Valena T, Novosad J, Teř M. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Postep Dermatologii i Alergol* [Internet]. 2019;36(1):34–43. Available from: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.76606>
6. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A long-term post-marketing study in Japan. *Respir Med* [Internet]. 2018;141(April):56–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.021>
7. Karina Jahnz-Rózyk et al. Clinical and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2018;48(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0610-z>
8. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int* [Internet]. 2020;69(2):167–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.004>
9. Arrobas A, Barbosa MP, Rabiais S, Vandewalle B, Félix J. Cost-effectiveness of omalizumab in real world uncontrolled allergic asthma patients. *Pulmonology* [Internet]. 2021;27(2):124–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.03.001>
10. Pałgan K, Zbikowska-Götz M, Lis K, Chrzaniecka E, Bartuzi Z. Omalizumab improves forced expiratory volume in 1 second in patients with severe asthma. *Postep Dermatologii i Alergol* [Internet]. 2018;35(5):495–7. Available from: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77241>
11. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2019;54(6):778–87. Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.24317>
12. Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2020;179:114112. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114112>
13. Franken Morales SS, Garcia Orrego AM, Pabón Bonilla D. Actualización del asma. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2021;6(10):e717. Available from: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i10.717>

14. Huang WC, Fu PK, Chan MC, Chin CS, Huang WN, Lai KL, et al. The long-term effectiveness of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Continuous treatment versus boosting treatment. *J Clin Med*. 2021;10(4):1–11.
15. Menzella F, Ghidoni G, Galeone C, Capobelli S, Scelfo C, Facciolongo NC. Immunological aspects related to viral infections in severe asthma and the role of omalizumab. *Biomedicines* [Internet]. 2021;9(4). Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040348>
16. Kavati A, Pilon D, Ortiz B, Paknis B, Vegesna A, Schiffman B, et al. Description of Baseline Characteristics of Pediatric Allergic Asthma Patients Including those Initiated on Omalizumab. *Allergy Rhinol*. 2018;9:215265671876338.
17. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Consensus Document for Severe Asthma in Adults. 2020 Update. *Open Respir Arch* [Internet]. 2020;2(3):158–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.005>
18. Brooks EA, Massanari M, Hanania NA, Weiner DJ. Cost-effectiveness of fractional exhaled nitric oxide (Feno) measurement in predicting response to omalizumab in asthma. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2019;11:301–7. Available from: doi: 10.2147/CEOR.S177207
19. Singh H, Peters JI, Kaur Y, Maselli DJ, Diaz JD. Long-term evaluation of response to omalizumab therapy in real life by a novel multimodular approach: The Real-life Effectiveness of Omalizumab Therapy (REALITY) study. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(5):476-482.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.026>
20. Canonica GW, Colombo GL, Rogliani P, Santus P, Pitotti C, Di Matteo S, et al. Omalizumab for severe allergic asthma treatment in Italy: A cost-effectiveness analysis from proxima study. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2020;13:43–53. Available from: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S211321>
21. Huttyrová B, Bystroň J. The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: Real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry. *Postep Dermatologii i Alergol* [Internet]. 2018;35(5):510–5. Available from: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77241>
22. Vaník P, Novosad J, Kirchnerová O, Krčmová I, Teřl M. Effect of individual allergen sensitization on omalizumab treatment outcomes in patients with severe allergic asthma determined using data from the Czech Anti-IgE Registry. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2020;16(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00479-1>
23. 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* [Internet]. 2019;7(1):156-164.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>

24. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018;2018:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3254094>
25. Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: Toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2018;11:53–61. Available from: <https://doi.org/10.2147/JAA.S107982>
26. Tadrous M, Khuu W, Lebovic G, Stanbrook MB, Martins D, Paterson JM, et al. Real-world health care utilization and effectiveness of omalizumab for the treatment of severe asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;120(1):59-65.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.016>
27. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Cost Effectiveness of Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018;36(10):1165–200. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0668-8>
28. Silva E. MD. DL, Ramírez Z., MD. LF, Serrano R., MD. CD. Anticuerpos monoclonales para el manejo del asma: de las guías a la medicina personalizada. *Rev Colomb Neumol*. 2016;28(2):78–93.
29. Aires B. Asma: introducción, epidemiología y conceptos. *Rev ARGENTINA Med* / [Internet]. 2022;10(2):5–9. Available from: <https://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/708/603>
30. Sally Wenzel M. Treatment of severe asthma in adolescents and adults - UpToDate. *UptodateCom* [Internet]. 2021;1–43. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?search=tratamiento farmacologico asma&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?search=tratamiento%20farmacologico%20asma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)