

## Perfil farmacológico del omalizumab

Pedro Cabrera Navarro<sup>a</sup> y José Carlos Rodríguez Gallego<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>b</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Después de varias décadas de investigación en biología celular y molecular, se ha logrado un gran avance en el conocimiento de la patogenia del asma. Hoy se conoce, en gran parte, la secuencia de las reacciones biológicas que ponen en marcha los rasgos fenotípicos del asma: la obstrucción al flujo aéreo, la inflamación y la hiperrespuesta bronquial. Este conocimiento ha permitido señalar a la inmunoglobulina (Ig) E como una de las dianas a neutralizar, ya que es un componente inicial en los complejos procesos inflamatorios del asma. El omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, consigue bloquear la IgE libre y mejorar enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma.

En esta revisión, se analizan los fundamentos del tratamiento con anticuerpos monoclonales y se actualiza la acción del omalizumab desde el punto de vista farmacológico y clínico.

**Palabras clave:** Omalizumab. Anti-IgE. Antiinmunoglobulina E. Xolair<sup>®</sup>.

### Perfil farmacológico del omalizumab

En las últimas décadas, gran parte de la investigación biomédica se ha centrado en la biología molecular. Sus logros han impulsado el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de múltiples enfermedades, especialmente de las alérgicas, las autoinmunitarias y las tumorales. Las próximas décadas parecen destinadas al desarrollo de fármacos muy selectivos que puedan interferir en esas vías patogénicas, bloqueando la acción de determinadas citocinas o interfiriendo en las relaciones intercelulares. De hecho, ya estamos en esa época desde la aparición de los receptores solubles y los anticuerpos monoclonales de carácter terapéutico<sup>1</sup>. Los primeros, conocidos también como proteínas de fusión o "receptores señuelos" (*decoy receptors*), están formados por proteínas humanas recombinantes que configuran una proteína artificial con una función biológica determinada. En muchas ocasiones se trata de un receptor de membrana celular, específico para una molécula diana (ligando), que se fusiona a la región Fc de una IgG1. El

### Pharmacological profile of omalizumab

After several decades of research in cell and molecular biology, a great step forward has been made in our knowledge of the pathogenesis of asthma. Today, the sequence of biological reactions that lead to the phenotypic features of asthma are largely known: airflow obstruction, inflammation and bronchial hyperreactivity. This knowledge has allowed us to identify IgE as one of the targets to be neutralized as it is an initial component in the complex inflammatory processes of asthma. Omalizumab, a humanized monoclonal antibody, blocks free IgE and has a beneficial effect on allergic diseases such as rhinitis and asthma.

The present review analyzes the basic principles of therapy with monoclonal antibodies and provides an update of the action of omalizumab from the pharmacological and clinical points of view.

**Key words:** Omalizumab. Anti-IgE. Anti-immunoglobulin E. Xolair<sup>®</sup>.

resultado es una molécula artificial, ciento por ciento humana, que el sistema inmunitario del individuo no reconoce como extraña. De esta forma se mantiene la actividad del receptor en estado libre y soluble, sin enclavarse en la membrana celular y conservando su capacidad de captar la molécula diana sin que ésta llegue a activar el proceso celular patológico. De este tipo de fármacos es el etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), un receptor soluble que bloquea la citocina TNF- $\alpha$ , fármaco utilizado actualmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y que, en el futuro, podría formar parte del tratamiento del asma<sup>2</sup>.

Mayor desarrollo terapéutico se ha logrado con los anticuerpos monoclonales, conocidos internacionalmente por las siglas mAb (*monoclonal antibodies*). Aunque ya existe la tecnología suficiente para desarrollar mAb totalmente humanos, la mayoría es, al menos en parte, de procedencia animal. En Estados Unidos ya se han autorizado casi una veintena de ellos con carácter terapéutico (tabla I), y en la actualidad hay alrededor de 200 ensayos clínicos para evaluar diferentes mAb (<http://www.clinicaltrials.gov/>). También existe una nomenclatura para fijar el nombre genérico de cada uno de ellos, y todos tienen el sufijo *-mab* y especifican la estirpe de animal utilizada, así como el proceso de laboratorio con que se lo ha modificado.

Correspondencia: Dr. P. Cabrera Navarro.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: pcabnav@gobiernodecanarias.org

TABLA I  
**Anticuerpos monoclonales utilizados como fármacos autorizados por la Food and Drug Administration, en orden de antigüedad en el mercado**

Nombre genérico	Nombre comercial	Diana molecular	Indicación
Muronomab-CD3	OKT3	CD3	Trasplante renal
Abciximab	ReoPro	Integrina $\alpha 11\beta 3$	Complicaciones cardíacas isquémicas
Rituximab	Rituxan	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Basiliximab	Simulect	IL-2R $\alpha$	Trasplante renal
Infliximab	Remicade	TNF $\alpha$	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
Daclizumab	Zenapax	CD25 (IL-2R)	Trasplante renal
Trastuzumab	Herceptin	HER-2	Cáncer de mama
Palivizumab	Synagis	Proteína F del VSR	Infección por virus sincitial respiratorio
Gentuzumab	Mylotarg	CD33	Leucemia mieloide aguda
Alemtuzumab	Campath	CD52	Leucemia linfocítica crónica
Ibritumomab	Zevalin	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Omalizumab	Xolair	IgE	Asma
Efalizumab	Raptiva	CD11a	Psoriasis
Adalimumab	Humira	TNF $\alpha$	Artritis reumatoide
Tositomumab	Bexxar	CD20	Linfoma no hodgkiniano
Bevacizumab	Avastin	FCEV	Cáncer colorrectal
Cetuximab	Erbix	Receptor del FCE	Cáncer colorrectal

FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; FCE: factor de crecimiento epidérmico.

### Producción de anticuerpos monoclonales

Los mAb 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. Por ello, como reactivos de laboratorio, han alcanzado relevancia en la investigación molecular y se los utiliza en la práctica diaria como marcadores de proteínas concretas, en laboratorios clínicos y en tinciones histológicas. Su precisión es tal que se los conoce como “balas mágicas”, ya que podría utilizarse como vehículos de agentes terapéuticos contra el cáncer. La respuesta biológica en la formación de anticuerpos es de carácter policlonal; ello implica que, frente a un agente con capacidad inmunógena, se forman diferentes anticuerpos que reconocen diferentes partes de la estructura molecular del agente (determinantes antigénicos o epítomos), pero cada uno de esos anticuerpos procede de un clon de células B. Así pues, ante una proteína o un péptido inmunógeno, múltiples clones de linfocitos B se implican en la respuesta inmunitaria normal, y cada uno de ellos reconoce una parte concreta del agente. Los anticuerpos monoclonales se consiguen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico que reacciona exclusivamente con un determinante antigénico de la molécula extraña. Esta especificidad disminuye las reacciones frente a epítomos comunes que se expresan en diferentes moléculas, en ocasiones de forma muy habitual, y darían lugar a reacciones cruzadas<sup>5</sup>.

En la producción de un mAb de carácter terapéutico hay 4 pasos decisivos: elección de la molécula diana, selección del epítomo de esa molécula, generación del anticuerpo y el proceso de ingeniería genética para su uso humano<sup>4</sup>. El desarrollo tecnológico de los últimos años ha facilitado muchos de esos pasos, y la mayor dificultad ha sido la selección de la molécula diana. Aunque una revisión exhaustiva de estos pasos está fuera

de la perspectiva de esta publicación, se hace un resumen de ellos para entender mejor el fármaco que nos ocupa.

### Selección de la diana

La respuesta inmunitaria Th2 se caracteriza por inducir, de forma conjunta y por medio de interleucinas (IL), una reacción de tipo humoral con sobreproducción de IgE y una reacción celular de predominio eosinófilo. Éste es un mecanismo básico de la respuesta inmunitaria a los parásitos. De una forma patológica, la misma respuesta Th2, con su conjunto IgE/eosinofilia, origina el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I, y en concreto de enfermedades respiratorias de carácter atópico como la rinitis, el asma o la aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>5-7</sup>. Este tipo de reacción también ha sido descrito en diversos modelos animales<sup>8</sup>.

La producción de IgE por los linfocitos B se induce por la acción de la IL-4 y de la IL-13, procedente de las células Th2 activadas. La IgE libre tiene una vida media muy corta, en gran medida por unirse rápidamente a sus receptores (Fc $\epsilon$ R); por ello, resulta muy activa biológicamente aun en muy bajas concentraciones.

La unión de la IgE a sus receptores de alta afinidad (Fc $\epsilon$ RI) situados en la membrana celular de los mastocitos y basófilos origina la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados *de novo*. Así, la inhalación de alérgenos en asmáticos atópicos causa obstrucción temprana y tardía de las vías aéreas y caída del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Además, la IgE regula la producción de sus propios receptores celulares<sup>9,10</sup>.

Cuanto mejor se conocen los mecanismos etiopatogénicos de una enfermedad, más fácil resulta la elección de la molécula a neutralizar: la molécula diana. Idealmente, debe tratarse de una molécula que sea lo más específica posible de esa enfermedad, mejor si se encuentra en el inicio de la cascada patológica que la produce y si neu-

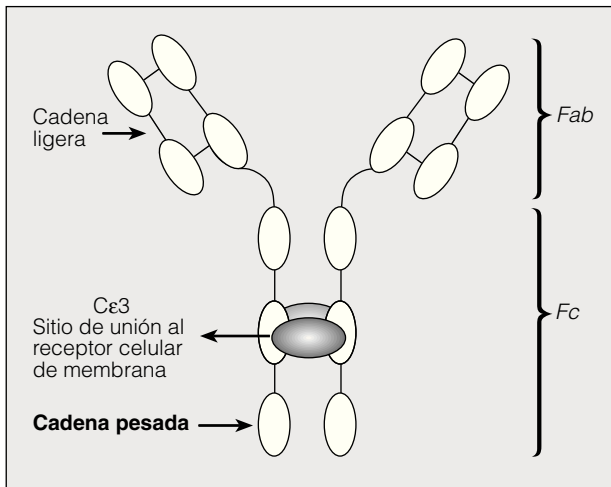


Fig. 1. Estructura de la IgE humana.

tralizarla no compromete mecanismos fisiológicos relevantes<sup>11</sup>. Ése es el caso de la IgE en el asma. De alguna forma, es la diana ideal porque cumple los 3 condicionantes previos: su incremento tiene una alta prevalencia en el asma, no se sabe que tenga un papel benefactor y se sitúa en el inicio de las reacciones que ponen en marcha la cascada inflamatoria bronquial. Aunque siempre se ha vinculado la elevación de la IgE sérica con el asma por atopía, en menor cuantía pero de forma significativa, también se incrementa en los asmáticos no alérgicos<sup>12</sup>.

El bloqueo de otras dianas más tardías en las reacciones inmunitarias que se derivan de la exposición al 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 tanto, regula la infiltración eosinófila de la pared bronquial, ha fracasado como arma terapéutica. El mepolizumab (un mAb contra la IL-5), aunque disminuye la cifra de eosinófilos circulantes, ha sido incapaz de modificar la respuesta tardía en el asma, así como la hiperrespuesta bronquial<sup>13</sup>. Tampoco disminuye la infiltración eosinófila de la pared bronquial<sup>14</sup>. Aunque se le ha reconocido algún efecto beneficioso de carácter marginal<sup>15</sup>. Semejante decepción se ha tenido bloqueando la IL-4, señal inductora de la producción de IgE<sup>16</sup>.

#### Selección del epítipo

La estructura de la IgE la componen 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras; la zona donde se sitúan estas últimas se conoce como región *Fab* y constituye el área variable de la inmunoglobulina y la zona de reconocimiento del alérgeno. La región constante, conocida como *Fc*, está constituida exclusivamente por las cadenas pesadas; en ella se aloja el dominio Cε3, punto de unión de la IgE con sus receptores específicos de membrana presentes en diferentes estirpes celulares (fig. 1). Mastocitos y basófilos tienen en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), mientras que los eosinófilos y los linfocitos B están dotados de receptores de baja afinidad (FcεRII, también conocidos como CD23).

Gran parte de la estructura proteínica de la IgE comparte epítipos con otras inmunoglobulinas. Sin embargo el dominio Cε3 tiene especificidad propia y bloquearlo resulta de especial interés para anular la acción de la IgE. En otras palabras, se trata del epítipo ideal de la molécula diana, la IgE. El omalizumab (Xolair®) es un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente al dominio Cε3 de la IgE e impide su unión a sus receptores celulares<sup>10,17</sup>.

#### Producción e ingeniería de los anticuerpos monoclonales

Aunque ya existe la tecnología para la producción de mAb de origen exclusivamente humano, la mayoría de los existentes y muchos de los que actualmente están en desarrollo son de procedencia animal, especialmente de pequeños roedores.

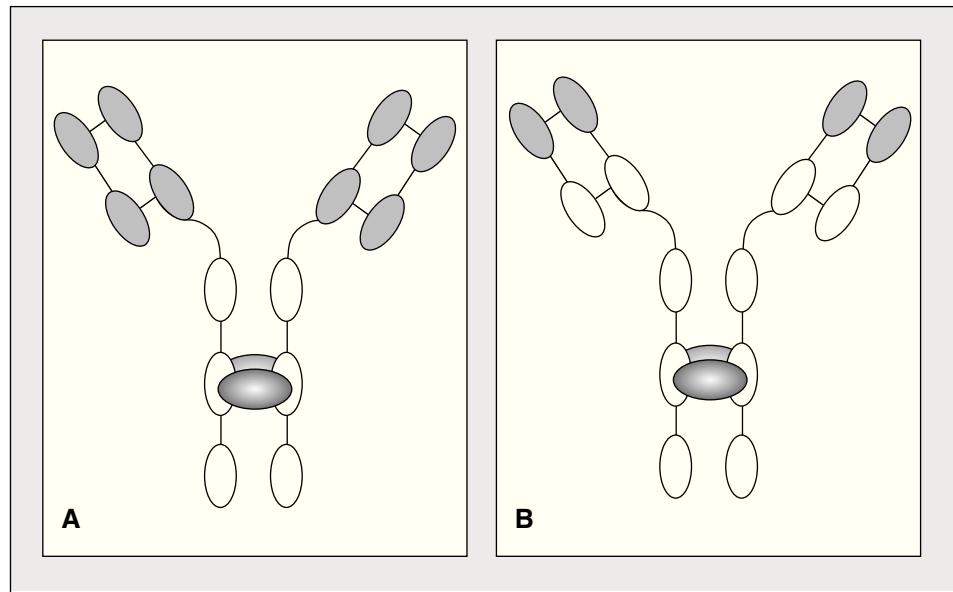
Una vez que se determina cuál es la molécula diana a neutralizar y cuál su epítipo más específico, se inyecta al animal el epítipo o una fracción molecular que lo incluya. El sistema inmunitario del animal, en concreto algunos clones de sus linfocitos B, iniciarán la producción de anticuerpos frente a este inmunógeno, y el cultivo celular de estos linfocitos será la fuente del mAb. Sin embargo, el cultivo de las células B apenas se puede mantener pocos días en el laboratorio. Por ello, se han desarrollado técnicas que permiten tener un cultivo celular "inmortal", bien por transformación viral de las células B aisladas, bien por su fusión con células neoplásicas histocompatibles, derivadas de diversas líneas celulares monoclonales procedentes de mieloma múltiple. El cultivo de estas células híbridas derivadas del linfocito B y la célula del mieloma se conoce como "hibridoma" y constituye una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales<sup>18</sup>. En 1984, se concedió el Premio Nobel de Medicina a los científicos que desarrollaron la tecnología del hibridoma y facilitaron la producción de anticuerpos monoclonales.

La fuente del omalizumab es el ratón, que un tiempo después de la inoculación de IgE, alcanza una producción estable de anti-IgE humana. Una vez alcanzada esta situación, el aislamiento del clon de linfocitos B murinos, de origen esplénico, que reconoce el dominio Cε3, permite producir el omalizumab en cultivos celulares.

No obstante, los mAb procedentes del hibridoma son proteínas demasiado extrañas para el sistema inmunitario humano y su utilización origina reacciones adversas de tipo anafiláctico: fiebre, escalofríos, disnea, hipotensión y edema pulmonar. Por eso su uso terapéutico ha sido muy limitado, y se ciñó inicialmente al mAb anti-CD3 (OKT3®) utilizado para evitar el rechazo del trasplante renal. Sin embargo, estos mAb han supuesto un gran avance como reactivos de alta especificidad en laboratorios clínicos e histológicos ya que, unidos a un marcador determinado, señalan y cuantifican proteínas muy específicas.

Para hacer los mAb más "amigables" para el sistema inmunitario humano y evitar sus efectos adversos, se han desarrollado diferentes técnicas, especialmente dos: la quimerización y la humanización. Se entiende por mAb

Fig. 2. A: anticuerpo monoclonal quimerizado; toda la región Fab es de procedencia animal. B: anticuerpo monoclonal humanizado; sólo los terminales que reconocen la diana son de procedencia animal. Círculos blancos: procedencia humana. Círculos de gris uniforme: procedencia animal.



quimerizado aquel mAb, manipulado en el laboratorio, en el que la región *Fc*, habitualmente de origen murino, se sustituye por otra correspondiente a una IgG1 humana, de forma que sólo la región *Fab* pertenece al animal de laboratorio. Mientras que un mAb humanizado sustituye casi el 90% de las proteínas del animal por una IgG1 humana, manteniendo la región proteínica del animal sólo en los terminales de las cadenas ligeras de la región *Fab*, el mínimo imprescindible para que el anticuerpo reconozca a la molécula diana (fig. 2).

El omalizumab (Xolair®), conocido en los primeros ensayos como rhuMAB-E25, es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que reconoce el dominio Cε3 de la IgE humana.

### Aspectos farmacológicos del omalizumab

Se trata del primer anticuerpo monoclonal que se comercializa para el tratamiento de una enfermedad respiratoria<sup>19</sup>. 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 (fig. 1), el bloqueo de uno de ellos por el omalizumab aún permite el enclavamiento de la IgE a los receptores celulares, por el otro lado de la molécula. De manera que cada molécula libre de IgE ha de ser bloqueada por dos moléculas de omalizumab, formando un trímero incapaz de ligarse a los receptores celulares de IgE.

Por otra parte, una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alérgeno. Esta transformación espacial también afecta al dominio Cε3, y lo hace irreconocible para el omalizumab. Esto supone una situación ventajosa desde el punto de vista terapéutico, ya que la unión del omalizumab al Cε3 libre del otro lado de la IgE enclavada al receptor consumiría gran cantidad del fármaco y no impediría la liberación celular de mediadores de la

inflamación. Así pues, el omalizumab sólo se puede unir a la IgE libre, no a la ligada a receptores celulares<sup>20,21</sup>.

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<sup>22</sup>.

Las evidencias previas mostraban que tanto la IgE libre como la exposición a alérgenos inducían la expresión de los receptores celulares de IgE<sup>9,10,23,24</sup>. Estas evidencias se han visto ratificadas en estudios de individuos tratados con omalizumab, que han demostrado que este fármaco disminuye en un 99% la IgE libre, 2 h después de su administración intravenosa, y a los 3 meses un 93% de los receptores FcεRI de los basófilos<sup>25,26</sup>.

Por otra parte, ese mismo hallazgo se manifestó en biopsias bronquiales de enfermos asmáticos tratados con omalizumab en las que, además, se puso de manifiesto el descenso de otros marcadores como la IL-4, la proteína catiónica de los eosinófilos y la propia IgE ligada a sus receptores celulares<sup>26</sup>.

No obstante, la determinación convencional de la IgE total no se altera tras la administración del fármaco, ya que los análisis clínicos convencionales cuantifican tanto la IgE libre como la unida al omalizumab.

Además, estas características demostradas *in vitro* se han ratificado *in vivo*<sup>27</sup>, de forma que enfermos sensibilizados a ácaros, después de 6 meses de tratamiento con omalizumab, disminuyeron el área media de la reacción cutánea de forma significativa: de  $181 \pm 42 \text{ mm}^2$  a  $61 \pm 15 \text{ mm}^2$ .

### Omalizumab: indicación y uso

El fármaco se ha mostrado muy efectivo en el tratamiento de la rinitis alérgica<sup>28-33</sup>. Pero la indicación principal del fármaco es el asma atópica; en estos casos, disminuye la hiperrespuesta bronquial<sup>26</sup>, incrementa la cantidad de alérgeno necesaria para causar una caída

TABLA II  
Administración mensual de Xolair® por vía subcutánea,  
en mg. Dosis para mayores de 12 años con asma

IgE sérica previa al tratamiento	Peso corporal, kg			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
± 30-100 U/ml	150	150	150	300
> 100-200 U/ml	300	300	300	Tabla III
> 200-300 U/ml	300	Tabla III	Tabla III	Tabla III
> 300-400 U/ml	Tabla III	Tabla III	Tabla III	Tabla III
> 400-500 U/ml	Tabla III	Tabla III	Tabla III	Tabla III
> 500-600 U/ml	Tabla III	Tabla III	Tabla III	Tabla III

TABLA III  
Administración quincenal de Xolair® por vía subcutánea,  
en mg. Dosis para mayores de 12 años con asma

IgE sérica previa al tratamiento	Peso corporal, kg			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
± 30-100 U/ml	Tabla II	Tabla II	Tabla II	Tabla II
> 100-200 U/ml	Tabla II	Tabla II	Tabla II	225
> 200-300 U/ml	Tabla II	225	225	300
> 300-400 U/ml	225	225	300	S/D
> 400-500 U/ml	300	300	375	S/D
> 500-600 U/ml	300	375	S/D	S/D
> 600-700 U/ml	375	S/D	S/D	S/D

S/D: sin dosis.

del 15% del FEV<sub>1</sub> (PC<sub>15</sub>)<sup>34</sup>, disminuye la caída del FEV<sub>1</sub> en las pruebas de provocación, tanto en la respuesta temprana como en la tardía<sup>35</sup>, y permite reducir la dosis de glucocorticoides inhalados<sup>36</sup>. Estudios previos han puesto en evidencia la posibilidad de usar el fármaco en niños a partir de los 6 años<sup>37</sup> aunque la ficha técnica del fármaco sólo lo autoriza a partir de los 12 años.

Sin embargo, parece que el mayor beneficio se obtiene en los pacientes con asma por atopía persistente y grave<sup>38-40</sup>. Se ha demostrado que la mejoría clínica es mayor en los enfermos que tienen mayor tasa de IgE, los que tienen peor FEV<sub>1</sub> y los más jóvenes<sup>41</sup>.

No obstante, la mejoría no es inmediata y la evaluación del enfermo debe hacerse a las 16 semanas. Si entonces no hay evidencia de mejoría, debe retirarse el fármaco.

El fármaco se presenta en inyectables para administración subcutánea con pauta quincenal o mensual. Se calcula la dosis y la frecuencia de administración en relación con el peso y los valores séricos de IgE antes del tratamiento (tablas II y III). La dosificación se ha hecho de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$0,016 \times \text{peso (kg)} \times \text{IgE sérica total (kIU/l}^{-1}\text{)} = \text{dosis mensual de omalizumab.}$$

La naturaleza ligeramente viscosa del preparado aconseja que se inyecte en 5-10 s, precisando una fuerte presión sobre el émbolo de la jeringa. Se deben inyectar en sitios diferentes las dosis superiores a 150 mg. La excreción biliar del fármaco hace innecesario el ajuste de dosis según la función renal.

Aunque se han realizado algunos estudios para administrar el omalizumab en forma de aerosol, esta vía aún no está reconocida<sup>42</sup>.

## Omalizumab: efectos adversos

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, en los ensayos clínicos que se han llevado a cabo hasta la actualidad se describen los mismos efectos adversos en el grupo activo que en el placebo. En un estudio para valorar la seguridad del omalizumab en niños, se analizó a largo plazo a 225 pacientes de 6 a 12 años de edad, entre los que sólo 11 tuvieron algún episodio de urticaria, bien controlada con antihistamínicos, y sólo en 1 de ellos fue necesario retirar el fármaco<sup>43</sup>.

En otro ensayo clínico en el que se formaron 3 grupos: uno tratado con altas dosis, otro con dosis bajas y un grupo placebo, con un centenar de pacientes en cada grupo, el análisis de los efectos adversos no mostró diferencias significativas entre ellos. No obstante, hubo 14 casos de urticaria entre los que recibieron tratamiento y 3 en el grupo placebo<sup>22</sup>.

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 tras su unión a los receptores de la IgG (FcγR) de la membrana celular<sup>44,45</sup>. En los miles de enfermos tratados que figuran en las publicaciones médicas, no se ha descrito ningún caso de enfermedad por inmunocomplejos ni alteraciones de la función renal.

Por otra parte, la humanización del fármaco hace que la molécula tenga menos de un 5% de procedencia murina, y el resto de la estructura es una IgG1 humana. Esta mínima porción murina del omalizumab no actúa como inmunógeno, y es incapaz de suscitar un mecanismo de hipersensibilidad. Por ello, de 212 enfermos que cumplieron 20 semanas de tratamiento, ninguno desarrolló anticuerpos contra el omalizumab<sup>22</sup>.

De 4.127 enfermos tratados con omalizumab, el 0,5% desarrolló algún proceso maligno, de diferentes estirpes, frente al 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 a la acción del omalizumab. A esta conclusión se llegó basándose en que la dinámica de crecimiento de los tumores situaba su inicio antes de la administración del fármaco y en que la prevalencia de tumores en el grupo control resultó muy inferior a la que corresponde a la población normal.

Atendiendo al conocimiento actual de las funciones biológicas de la IgE, sólo cabe pensar que bloquearla podría empeorar una enfermedad parasitaria preexistente. Sin embargo, las evidencias en experimentación animal parecen apuntar a que el descenso de la IgE también ayudaría a resolver las parasitosis helmínticas<sup>46,47</sup>. Es más, una comunicación reciente ha demostrado que el tratamiento con omalizumab no incrementa la tasa de infestación helmíntica en poblaciones de alto riesgo<sup>48</sup>. En Estados Unidos, con más de 30.000 pacientes tratados con omalizumab, los estudios de fármaco vigilancia no han mostrado ningún efecto adverso que no se hubiese objetivado en los ensayos clínicos con placebo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liossis SN, Tsokos GC. Monoclonal antibodies and fusion proteins in medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:721-9.
2. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:697-708.
3. Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, et al. Monoclonal antibodies. *J Clin Pathol Mol Pathol.* 2000;53:111-7.
4. Presta LG. Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:731-6.
5. Burrows B, Martinez FD, Halonen A, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-7.
6. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med.* 1991;325:1067-71.
7. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:685-92.
8. Torres R, Picado C, De Mora F. Descubriendo el asma de origen alérgico a través del ratón. Un repaso a la patogenia de los modelos de asma alérgica en el ratón y su similitud con el asma alérgica humana. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:141-52.
9. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, et al. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;162:5624-30.
10. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest.* 1999;104:829-35.
11. Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, et al. Targeted therapies for cancer 2004. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:598-609.
12. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J.* 2000;16:609-14.
13. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356:2144-8.
14. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:199-204.
15. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003;112:1029-36.
16. Barnes PJ. Cytokine-directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S72-6.
17. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-32.
18. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000;355:735-40.
19. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61:253-60.
20. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol.* 2000;18:157-62.
21. Thomas D, Saban R, Jardieu P. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:308-12.
22. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1966-73.
23. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, et al. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest.* 1978;62:176-81.
24. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, et al. Increased expression of high affinity IgE (Fc epsilon RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:233-40.
25. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997;158:1438-45.
26. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody Omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:583-93.
27. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S6-11.
28. Casale TB, Condemi J, La Force C, et al; Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of Omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-67.
29. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253-9.
30. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, et al. The effect of Omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:68-71.
31. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with Omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709-17.
32. Hanf G, Noga O, O'Connor A, et al. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J.* 2004;23:414-8.
33. Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:160-7.
34. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1835-40.
35. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1828-34.
36. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody Omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18:254-61.
37. Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
38. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, et al. Efficacy of Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:233-40.
39. Corren J, Casale T, Deniz Y, 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.
40. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to Omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
41. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, 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;60:302-8.
42. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1023-7.
43. Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, Omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:182-8.
44. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, et al. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgous monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:1000-8.
45. Liu J, Lester P, Builder S, et al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry.* 1995;34:10474-82.
46. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, et al. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature.* 1991;349:243-5.
47. Amiri P, Haak-Frendscho M, Robbins K, et al. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice. *J Exp Med.* 1994;180:43-51.
48. Cooper PJ, Lima F, Sarinho EC, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-IgE therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. Abstract AAAAI 62nd Annual Meeting. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117 (Suppl): S9.