

## Utilidad clínica del omalizumab

Carlos Villasante Fernández-Montes

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que ha demostrado efectos clínicos en pacientes con asma y rinitis alérgicas. El tratamiento escalonado del asma se realiza con fármacos antiinflamatorios, fundamentalmente corticoides inhalados, a los que se añaden otros tratamientos para conseguir el mayor grado posible de control de la enfermedad. En algunos pacientes no es posible conseguir un control aceptable a pesar del tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados, incluso con corticoides por vía oral. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la terapia con omalizumab consigue mejorar el grado de control en estos casos reduciendo el número de agudizaciones y las visitas a urgencias. Así mismo, es posible disminuir la dosis de corticoides requeridas. El porcentaje de enfermos que responden al tratamiento con omalizumab es mayor entre los que tienen más riesgo de morbilidad y mortalidad. Los pacientes que presentan simultáneamente asma alérgica mal controlada y rinitis alérgica se benefician en ambos procesos del tratamiento con omalizumab. Las últimas ediciones de las guías y recomendaciones del manejo del asma ya mencionan la posible indicación como terapia añadida en asma alérgica de control difícil.

**Palabras clave:** Omalizumab. Terapia anti IgE. Asma grave persistente. Asma de control difícil. Rinitis alérgica.

La inmunoglobulina (Ig) E y su unión a los receptores de alta afinidad en los mastocitos y células dendríticas es un mediador fundamental de la inflamación de la vía aérea en el asma y la rinitis alérgicas. La patogenia actual del asma se entiende como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, como consecuencia de la cual se desarrolla la obstrucción y la hiperreactividad bronquiales<sup>1</sup>.

El objetivo principal que se persigue con el tratamiento es el control de la enfermedad lo antes posible y de modo que permita al enfermo desarrollar sus actividades cotidianas<sup>2</sup>. Para ello se propone, desde el punto de vista farmacológico, un tratamiento escalonado, en función de la gravedad del proceso, que comienza con el uso de medicación de rescate a demanda, en el asma intermitente leve, y concluye con el uso de un amplio arsenal terapéutico que incluye los corticoides orales de

### Clinical utility of omalizumab

Omalizumab is a humanized monoclonal anti-IgE antibody with demonstrated clinical effects in patients with allergic asthma and rhinitis. Escalation therapy for asthma is carried out with antiinflammatory drugs, mainly inhaled steroids, together with other treatments that are added to achieve the best possible control of the disease. In some patients, acceptable control cannot be achieved despite high-dose inhaled steroids, even oral steroids. Several clinical trials have demonstrated that omalizumab therapy achieves better control in these patients, reducing the number of acute exacerbations and visits to the emergency department. Likewise, the steroid dose required can be reduced. The percentage of patients that respond to omalizumab therapy is greater among those with the highest risk of morbidity and mortality. In patients who simultaneously present poorly controlled allergic asthma and allergic rhinitis, the drug improves both processes. The latest guidelines and recommendations for the management of asthma already mention its possible indication as additional therapy in difficult to control allergic asthma.

**Key words:** Omalizumab. Anti IgE therapy. Severe asthma. Difficult asthma. Allergic rhinitis.

mantenimiento. En el escalón de tratamiento del asma persistente grave se indican los corticoides inhalados en dosis altas asociados a betaadrenérgicos de acción larga, combinados cuando sea preciso con otros fármacos, como los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, las teofilinas de liberación retardada y los corticoides orales. En la última revisión de la Iniciativa Global para el Manejo del Asma (GINA), realizada en 2005, se incluye el tratamiento con anti-IgE de los pacientes con asma persistente moderada-grave con un componente alérgico<sup>1</sup>.

### Estudios clínicos con omalizumab

Los estudios clínicos iniciales demostraron que el tratamiento con omalizumab, encaminado a inhibir la reacción mediada por IgE, tenía efecto clínico en la inhibición de la respuesta broncoconstrictora temprana y tardía causada por un alérgeno<sup>3,4</sup>. Tras esos hallazgos alentadores, se realizó un ensayo clínico en fase II con omalizumab por vía intravenosa en enfermos de asma moderada-grave, y se demostró una disminución de las agudizaciones y

Correspondencia: Dr. C. Villasante Fernández-Montes. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. P.º de la Castellana, 267. 28007 Madrid. España. Correo electrónico: cvillas@separ.es

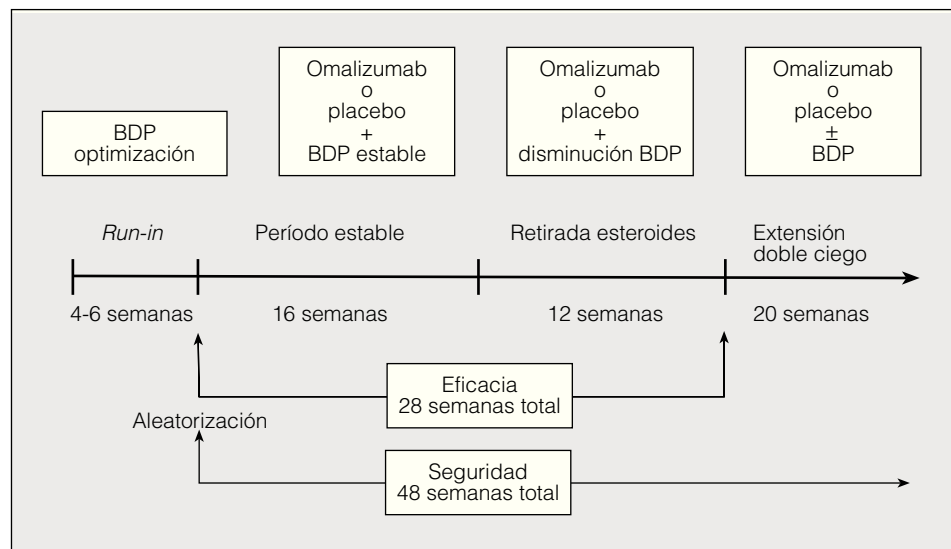


Fig. 1. Omalizumab en el asma alérgica: diseño de los estudios. BDP: di-propiionato de beclometasona.

de la necesidad de corticoides respecto al placebo<sup>5</sup>. El desarrollo clínico continuó con 3 estudios en fase III que se realizaron con un diseño similar en niños<sup>6</sup> y en adultos<sup>7,8</sup>. En total se estudió a 1.405 enfermos con asma alérgica moderada-grave aleatorizados a placebo o a tratamiento con omalizumab por vía subcutánea en una dosis de 0,016 mg/kg por cada unidad de IgE/ml cada 4 semanas. Con este esquema se administró una dosis de 150-375 mg de omalizumab cada 2 o cada 4 semanas en función del peso y de la IgE del paciente. En la figura 1 se muestra el diseño de los 3 estudios, en los que se añadió omalizumab al tratamiento con beclometasona inhalada, con una primera fase de 16 semanas en las que se mantuvo estable la dosis de corticoide inhalado y una fase siguiente de 12 semanas en las que se fue bajando la dosis de beclometasona hasta llegar a la dosis más baja con la que se obtiene el mejor control. La variable principal fue la reducción en las agudizaciones, definidas como el deterioro del asma que requirió tratamiento con corticoides sistémicos o doblar la dosis basal de corticoides inhalados.

En los 3 estudios se evidenció una mayor disminución en la incidencia y la frecuencia de las agudizaciones en los grupos tratados con omalizumab respecto al grupo de placebo. Además la cantidad de corticoides inhalados que se precisó para el control de la enfermedad fue menor en los enfermos tratados que en los que recibieron placebo. También mejoraron otros parámetros, definidos como variables secundarias pero de trascendencia clínica, como los síntomas y la necesidad de medicación de rescate, y mejoró la calidad de vida, tanto en los niños como en los adultos con tratamiento activo<sup>9-11</sup>.

Se agrupó los datos de estos 3 estudios para determinar el efecto del tratamiento en los enfermos que habían tenido agudizaciones graves y precisaron tratamiento en urgencias o ingreso hospitalario<sup>12</sup>. Se comprobó una disminución en el número de visitas no programadas en el grupo tratado frente al de placebo (21,3 frente a 35,5/100 pacientes/año; razón de proporción, 0,60;  $p < 0,01$ ), así como una reducción de más de la mitad en el

número de visitas a urgencias (1,8 frente a 3,8/100 pacientes/año; razón de proporción, 0,47;  $p = 0,05$ ). Las hospitalizaciones fueron 3,42/100 pacientes/año en el grupo placebo frente a 0,26/100 pacientes/año en el grupo de omalizumab, con una razón de proporción de 0,08 ( $p < 0,01$ ).

Alrededor del 5% de los pacientes tienen asma persistente grave, que en muchos casos no se controla bien a pesar del tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados más betaadrenérgicos de acción prolongada<sup>13</sup>. En estos enfermos se ha realizado un estudio a doble ciego (INNOVATE) con omalizumab añadido durante 28 semanas al tratamiento con corticoides inhalados en dosis altas y betaadrenérgicos de larga duración frente a placebo<sup>14</sup>. Los enfermos tratados con omalizumab presentaron la mitad de agudizaciones graves que los que recibieron placebo (0,24 frente a 0,48 agudizaciones por paciente/año;  $p = 0,002$ ) y precisaron menos visitas a urgencias (0,24 frente a 0,46;  $p = 0,038$ ), por lo que este tratamiento parece efectivo como terapia añadida en los enfermos mal controlados en este escalón 4 de tratamiento de GINA.

En un análisis que agrupa los datos de 7 ensayos clínicos (5 ensayos a doble ciego que comparan con placebo y 2 estudios abiertos que comparan con el tratamiento habitual) se incluye a 4.308 pacientes, el 93% de ellos con asma persistente grave<sup>15</sup>. El omalizumab consiguió reducir la tasa de agudizaciones en un 38% y la tasa de visitas a urgencias en un 47% ( $p < 0,001$  frente al control).

También se ha estudiado el efecto de la terapia anti-IgE en pacientes con rinitis alérgica que, sin ser una enfermedad grave, en algunos casos puede afectar de forma importante a la calidad de vida de los enfermos<sup>16</sup>.

### Omalizumab en la práctica clínica

En la mayoría de los países donde se ha aprobado la utilización de omalizumab, lo ha sido con la indicación de asma alérgica de evolución grave persistente. Los pacientes con este tipo de asma generalmente están mal

controlados a pesar del tratamiento y presentan agudizaciones más o menos frecuentes que motivan visitas a urgencias<sup>17</sup>. Estos enfermos generan la mayor parte del gasto sanitario derivado del asma<sup>18</sup>. El tratamiento incluye dosis progresivas de corticoides y otros fármacos como betaadrenérgicos de acción prolongada, antileucotrienos y corticoides sistémicos, a pesar de lo cual persisten síntomas frecuentes que alteran su calidad de vida<sup>19,20</sup>. Como hemos visto por los resultados de los ensayos en fase III mencionados anteriormente, se puede mejorar el control clínico de estos asmáticos añadiendo omalizumab a su tratamiento habitual<sup>6-8,21</sup>. Para valorar este aspecto se realizó un metaanálisis con los enfermos que en los ensayos en fase III cumplían las características de asma grave con alto riesgo de morbilidad y mortalidad<sup>22</sup>.

Se definió de alto riesgo a un enfermo cuando había sido intubado previamente o cuando había tenido que acudir a urgencias o ingresar o ser tratado en unidad de vigilancia intensiva durante el año previo a la inclusión. Con estos criterios se identificó a 254 pacientes de alto riesgo entre los 1.412 que participaron en los ensayos en fase III. Se trató con omalizumab a 135 y con placebo a 119. Para la mayoría de los enfermos en ambos grupos el criterio de inclusión fue la necesidad de acudir a urgencias en el año previo (el 86,7 y el 86,6%, respectivamente). La variable principal del metaanálisis fue la tasa anual de agudizaciones (TAA) significativas, definidas como las que requieren doblar la dosis de corticoide inhalado o añadir corticoides sistémicos al tratamiento. Otras variables fueron la proporción de enfermos que no tuvieron agudizaciones y la tasa de reingresos hospitalarios por asma.

La TAA fue de 1,56 en los enfermos tratados con placebo y de 0,69 en los tratados con omalizumab ( $p = 0,007$ ). Comparando estos resultados con los obtenidos en el conjunto de todos los enfermos estudiados en esos ensayos, el beneficio mayor es en los asmáticos de alto riesgo de morbimortalidad, ya que la TAA fue mayor en estos pacientes que en todo el conjunto cuando se los trató con placebo, mientras que no aumentó cuando el tratamiento fue con omalizumab. Respecto a las otras variables, la proporción de enfermos que no tuvieron agudizaciones fue del 82,2% de los tratados, frente al 64,7% de los que recibieron placebo, y el porcentaje de los que precisaron reingreso por asma fue menor en los que recibieron omalizumab (4,5%) que en los de placebo (12,2%).

Con los datos de los 2 ensayos realizados con adolescentes y adultos<sup>7,8</sup>, se calculó la probabilidad de que un enfermo responda al tratamiento con omalizumab<sup>23</sup>. Se estimó que hubo respuesta cuando mejoró al menos uno de los siguientes parámetros:

1. Síntomas: disminución de la puntuación en el diario de los pacientes.
2. Medicación de rescate: disminución en su utilización.
3. Función pulmonar: aumento del volumen de espiración forzada el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) o el flujo espiratorio máximo (PEF).
4. Calidad de vida: ausencia de agudizaciones durante las 6 semanas de tratamiento.

Se analizaron los datos de 1.070 pacientes que permanecían con síntomas a pesar del tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados. El porcentaje de enfermos que respondieron al tratamiento anti-IgE fue mayor entre quienes recibían una dosis de corticoide inhalado más alta y entre quienes tenían peor función pulmonar. Se estimó que la probabilidad de respuesta en los pacientes que recibían una dosis de BDP superior a 800 g/día fue del 65% de los tratados con omalizumab, frente al 40% de los tratados con placebo ( $p = 0,037$ ). En los pacientes con un FEV<sub>1</sub> < 65% del teórico, la tasa de respuesta fue del 60% del grupo de omalizumab y del 40% del grupo de placebo ( $p = 0,072$ ).

Cuando no se controla adecuadamente a un enfermo con asma grave, se van añadiendo nuevos fármacos al tratamiento de fondo. La eficacia del omalizumab se comprobó en un estudio en el que se añadía este tratamiento a enfermos que permanecían sintomáticos a pesar de recibir antileucotrienos, agonistas beta de larga duración y corticoides orales<sup>24</sup>. Los enfermos tratados con omalizumab añadido al resto del tratamiento presentaron menos agudizaciones que los que sólo recibieron los tratamientos de que se dispone en la actualidad.

También se ha valorado el tratamiento anti-IgE en enfermos con asma grave y rinitis alérgica asociada. Ambos procesos concurren con frecuencia y los asmáticos con rinitis suelen evolucionar peor que los que sólo tienen asma<sup>25,26</sup>. Por otro lado, ambos procesos cursan con cifras elevadas de IgE y tienen aspectos fisiopatológicos comunes<sup>27</sup>. El estudio SOLAR<sup>28</sup> fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y con grupos paralelos, de 28 semanas de duración. Se aleatorizó a 405 adolescentes y adultos con asma alérgica moderada-grave y rinitis alérgica persistente moderada-grave concomitante para recibir omalizumab o placebo añadidos a su tratamiento habitual. Las variables principales fueron el número de efectos adversos relacionados con el asma durante el tiempo de tratamiento y la calidad de vida de ambos procesos determinada por el Asthma Quality-of-Life Questionnaire (AQLQ) para el asma<sup>29</sup> y el Rhinitis Quality-of-Life Questionnaire (RQLQ) para la rinitis<sup>30</sup>. Un 30,1% de los enfermos tratados con placebo tuvieron al menos 1 agudización, mientras que esta cifra fue sólo del 20,6% en los tratados con omalizumab ( $p = 0,02$ ). El porcentaje de enfermos que mejoraron más de 1 punto en los cuestionarios de calidad de vida fue mayor en los tratados con omalizumab que en los que recibieron placebo, tanto cuando se considera los cuestionarios por separado como cuando se los considera de forma conjunta.

En otro estudio abierto ya mencionado<sup>24</sup>, se analizó a un subgrupo de 205 pacientes que tenían asma grave mal controlada y rinitis concomitante en los que también se evidenció una mejoría de los síntomas de asma y rinitis valorados por una puntuación específica<sup>31</sup> en todas las visitas del estudio.

### Perfil de seguridad de omalizumab

En los distintos ensayos clínicos controlados, 3.285 enfermos han recibido tratamiento con omalizumab durante más de 12 semanas; 2.484 durante más de 24 se-

manas; 690 durante más de 36 semanas, y 555 durante más de 52 semanas<sup>32</sup>. La frecuencia de efectos adversos ha sido similar en los tratados con omalizumab que en los que recibieron placebo (tabla I). La mayoría de los efectos adversos fueron leves y de corta duración.

Se ha comunicado la aparición de 25 (0,5%) tumores malignos en los pacientes tratados con omalizumab frente a 5 (0,2%) en los controles. Sin embargo, un comité de oncólogos independientes determinó que en ningún caso se pudo relacionar los tumores con el tratamiento. El comienzo del tumor precedía en la mayoría de los casos al inicio del tratamiento con omalizumab<sup>32</sup>.

Tampoco se ha encontrado diferencias en reacciones de hipersensibilidad tipo I ni reacciones anafilácticas o anafilactoides.

### Omalizumab en la inflamación asmática: estudios clínicos

Es difícil entender el papel del tratamiento anti-IgE en la práctica clínica sin la perspectiva de su acción en la inflamación de la vía aérea. A la hora de valorar estos estudios hay que tener en cuenta que en la mayoría de ellos se utiliza el omalizumab como terapia añadida a otros tratamientos que ya ejercen un efecto antiinflamatorio, como los corticoides inhalados u orales.

Se ha estudiado los mediadores circulantes (interleucinas [IL] y s-ICAM) y los eosinófilos en 35 enfermos con asma moderada-grave, de los que 18 recibieron omalizumab añadido al tratamiento con corticoides inhalados y 17 recibieron placebo<sup>33</sup>. Las concentraciones de IL-13 disminuyeron significativamente respecto a las basales en el grupo de omalizumab, y aunque también disminuyeron las de IL-5, este descenso no alcanzó significación estadística. También disminuyó el número de eosinófilos y no se modificaron las demás IL y s-ICAM. Estos hallazgos indican que con omalizumab se consigue un efecto antiinflamatorio adicional al de los corticoides inhalados.

Más importante es un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en 45 enfermos con asma leve persistente tratados con broncodilatadores, diseñado específicamente para valorar la inflamación mediante esputo inducido y biopsias bronquiales<sup>34</sup>. El tratamiento con omalizumab durante 16 semanas produjo una disminución significativa del porcentaje de eosinófilos en el esputo, del 6,6 basal al 1,7% tras el tratamiento ( $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo de placebo el cambio no fue significativo (del 8,5 basal al 7,0% tras el tratamiento). También se redujeron los eosinófilos en los compartimentos epitelial y submucoso de las biopsias bronquiales. La IgE se redujo a menos de 50 ng/ml en todos los enfermos tratados con omalizumab, y las biopsias demostraron una reducción del número de células IgE<sup>+</sup> y de células que expresan receptores de IgE en estos pacientes.

### Omalizumab en las guías y recomendaciones

Los estudios clínicos realizados con omalizumab orientan hacia una clara indicación en formas de asma alérgica grave que no se controla adecuadamente a pe-

TABLA I  
Efectos adversos que afectaron a más del 5% de los pacientes en todos los estudios

	Omalizumab, % (n = 3.678)	Control, % (n = 2.542)
Cualquier efecto adverso	74,8	75,2
Infección tracto respiratorio superior	15,7	15,7
Cefalea	15,5	15,6
Nasofaringitis	14,4	15,9
Sinusitis	10,1	12,0
Dolor de garganta	6,4	6,0
Tos	5,9	7,1
Bronquitis	5,2	5,6
Síndrome gripal	5,0	6,5

Tomada de Milgrom et al<sup>25</sup>.

sar de dosis altas de corticoides inhalados. En este escalón de tratamiento la mayoría de la guías recomiendan corticoides inhalados en dosis altas, a los que se añaden agonistas beta de acción larga, teofilina, inhibidores de leucotrienos y corticoides orales para alcanzar el mayor grado de control posible.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) se publicó en 2003 y no recoge en ningún apartado el tratamiento anti-IgE. Más reciente es la Normativa del Asma de Control Difícil<sup>20</sup>, donde ya se menciona al omalizumab en referencia a un ensayo clínico<sup>14</sup> que aporta un grado de evidencia A en asmáticos de control difícil, en el que se demuestra su eficacia para disminuir el número y la gravedad de las crisis y las visitas a urgencias. Como el fármaco no se comercializaba en España cuando se publicó la normativa, no se añaden otras indicaciones más específicas.

Como se comentó más arriba, la nueva edición de la GINA de 2005<sup>1</sup> ya incluye el tratamiento con omalizumab. En el apartado 4A, al mencionar los distintos tratamientos de control, incluye los anti-IgE y describe su mecanismo de acción y su papel en el tratamiento como fármaco para reducir corticoides orales o inhalados y mejorar el control. Propone la principal indicación en asma moderada-grave con un componente alérgico (evidencia B), aunque señala que más investigación ayudará a aclarar el papel del tratamiento anti-IgE en el asma. Sobre los efectos secundarios, se señala que el tratamiento anti-IgE parece seguro como terapia añadida y que puede reducir aspectos de la inflamación asmática.

La última revisión de las guías británicas se realizó en octubre de 2005 y ya está disponible en la web de la British Thoracic Society<sup>35</sup> (pendiente de publicación). Se menciona que el tratamiento con omalizumab puede ser beneficioso en pacientes seleccionados con asma alérgica persistente, aunque su importancia en el tratamiento escalonado del asma todavía está por determinar.

### Conclusiones

El análisis de la literatura médica realizado pone de manifiesto el efecto del omalizumab en la inflamación asmática y su influencia en la evolución clínica de los enfermos con asma alérgica grave.

La inhibición de la IgE afecta no sólo a mastocitos y basófilos, sino también a otras células que participan de forma muy determinante en la respuesta inflamatoria del asma, como los eosinófilos y los linfocitos T y B. Se puede suponer que esta acción, demostrada en muestras de biopsia de enfermos con asma leve, se mantiene en pacientes con asma grave, dada la respuesta clínica que se encuentra en ese grupo.

Probablemente, el omalizumab va a suponer un avance importante como tratamiento añadido en enfermos con asma alérgica grave mal controlada y con asma de control difícil. Las nuevas ediciones de las distintas guías y recomendaciones del manejo del asma ya mencionan su posible indicación en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for asthma (GINA). Publicación NIH nº 02-3659. Enero de 1995. Actualización 2005. Disponible en: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clará P, et al. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:3-42.
- Boulet LP, Chapman KR, Côté 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.
- 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.
- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. N Engl J Med. 1999;341:1966-73.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics. 2001;108:e36.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:184-90.
- Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001;18:254-61.
- Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. Pediatrics. 2002;110:e55.
- Buhl R, Hant G, Solèr M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. Eur Respir J. 2002;20:1088-94.
- Finn A, Gross G, Van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:278-84.
- 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.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-44.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, 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;60:309-16.
- 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.
- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1991;21:77-83.
- Hoskins G, McCowan C, Neville RG, et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. Thorax. 2000;55:19-24.
- Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J. 1998;12:1322-6.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. Eur Respir J. 1998;12:1209-18.
- Lopez-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Álvarez JL, et al. Área de Asma-SEPAR. Normativa de asma de control difícil. Arch Bronconeumol. 2005;41:513-23.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004;34:632-8.
- Holgate ST, 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.
- Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma. Chest. 2004;125:1378-86.
- Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. 2004;59:701-8.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) workshop report. J Allergy Clin Immunol. 2001;108 Suppl:S147-334.
- Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:57-62.
- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy. 2003;58:691-706.
- 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.
- Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Measuring quality of life in asthma. Am Rev Respir Dis. 1993;147:828-32.
- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1991;21:77-83.
- Wasserfallen JB, Gold K, Schulman KA, et al. Development and validation of a rhinoconjunctivitis and asthma symptom score for use as an outcome measure in clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:16-22.
- Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, et al. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. Clin Exp Allergy. 2005;35:408-16.
- Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. Int Arch Allergy Immunol. 2003;131:46-52.
- Djukanovic R, Wilson S, 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.
- British Thoracic Society. Disponible en: [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)