

R. Félix Toledo<sup>1</sup>,  
R. Martínez López<sup>1</sup>,  
J.M. Negro Álvarez<sup>1,&</sup>,  
M. Ramírez Hernández<sup>1</sup>,  
C. Mérida Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Alergología. H.U. "Virgen de la Arrixaca". Murcia (España). <sup>&</sup>Profesor Asociado de Alergología. Universidad de Murcia (España).

## Revisión

# Anti-IgE (omalizumab) en el tratamiento de la rinitis alérgica

*Introducción:* El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une específicamente al dominio C3ε de la IgE, el lugar de unión al receptor de afinidad alta de la IgE. *Objetivo:* Realizar una revisión de los principales estudios clínicos con distribución aleatoria, a doble ciego y controlados con placebo realizados con omalizumab en pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne para determinar la eficacia y seguridad de este anticuerpo monoclonal. *Métodos:* Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta abril de 2004 en Medline, IME, EMBASE y la base de datos de la *Cochrane Library*. *Resultados:* Se incluyeron 8 estudios clínicos con distribución aleatoria en rinitis alérgica, que se comentan y cuyos principales resultados se exponen. *Conclusiones:* Los pacientes con rinitis alérgica estacional y perenne tratados con omalizumab por vía subcutánea presentan un claro beneficio clínico, con pocos y leves efectos adversos, lo que le convierte en un fármaco prometedor para el tratamiento de esta enfermedad alérgica.

**Palabras clave:** Omalizumab. rhuMAb-E25. Anti-IgE. Rinitis. Alergia.

# Anti-IgE (omalizumab) in the treatment of allergic rhinitis

*Introduction:* Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody which specifically binds to the Cε3 domain of IgE, the site of binding to the high-affinity IgE receptor. *Objective:* To carry out a revision of the main randomized double blind clinical trials, controlled with placebo that have been carried out with Omalizumab in patients with seasonal or perennial allergic rhinitis in order to determine the efficacy and safety of this monoclonal antibody. *Methods:* We searched until April 2004 Medline, IME, EMBASE, and Data Base of Cochrane Library. *Results:* Eight randomized clinical trials were included, which are commented, and their main results are exposed. *Conclusions:* Patients with seasonal and perennial allergic rhinitis treated subcutaneously with Omalizumab get an evident clinical benefit, with few and mild adverse events, what becomes it in a promising drug for the treatment of this allergic disease.

**Key words:** Omalizumab. rhuMAb-E25. Anti-IgE. Rhinitis. Allergy.

Correspondencia:  
Dr. J. M. Negro Álvarez  
C/ Valle, nº 7  
30120 El Palmar. Murcia  
E-mail: jnegro@meditex.es

## INTRODUCCIÓN

La unión de la IgE a receptores específicos de determinadas células, y la activación de éstas tras el contacto con el alérgeno, produce la liberación de los mediadores responsables de la clínica alérgica. Existen dos tipos de receptores para la IgE: de afinidad alta (FcεRI), presente en los mastocitos, los basófilos, los monocitos, los eosinófilos y las células de Langerhans; y los de afinidad baja (FcεRII/CD23), implicados en funciones de presentación del antígeno (FcεRII de linfocitos B) y en la regulación de la síntesis de IgE<sup>1</sup>. La IgE puede modular el grado de expresión de sus propios receptores, de afinidad alta y baja, de manera que a mayor concentración de IgE, aumenta la densidad de sus receptores y la reactividad de los mastocitos y basófilos, que disminuyen con la reducción de sus concentraciones<sup>2</sup>. Cuando se une la IgE al FcεRI se forma una interacción entre el dominio C3ε de la IgE y la cadena alfa del receptor de afinidad alta.

### Anticuerpos monoclonales frente a la IgE (anti-IgE)

La aparición de los anticuerpos monoclonales (Ac-Mo) ha revolucionado desde hace tres décadas el campo de la inmunología y, por ende, de la alergología.

Los primeros anticuerpos monoclonales que aparecieron fueron de origen murino, con gran especificidad para la IgE, y su principal problema era que podían inducir la formación de anticuerpos (Ac) y producir reacciones anafilácticas. Posteriormente se han obtenido anticuerpos quiméricos y humanizados, no anafilactógenos. El anticuerpo con el que se han hecho la mayoría de estudios clínicos ha sido el anticuerpo monoclonal humanizado E-25 (rhuMAb-E25), que tiene sólo un 5% de proteína humana, obtenido a partir del murino Mae11<sup>3</sup>. Las propiedades que se buscaban en dicho Ac eran: 1) debía unirse selectivamente al dominio C3ε de la IgE libre, bloqueando la unión al receptor de afinidad alta; 2) no debía unirse a la IgE fijada a los mastocitos y los basófilos; y 3) no debía inducir la liberación de mediadores.

El anticuerpo rhuMAb-E25, conocido como omalizumab (nombre comercial: Xolair®), cumple las propiedades descritas y presenta una actividad biológica similar a la del Ac murino. Para evitar que se una al receptor FcεRI, tanto el paratopo del Omalizumab como el sitio de unión del receptor FcεRI interaccionan con el mismo sitio de la molécula de IgE, el tercer dominio de la región constante de la cadena pesada de la IgE: el dominio C3ε de la IgE<sup>4</sup>, con lo que se produce una disminución dependiente de la dosis de las concentraciones de IgE (incluso

con la primera dosis) y disminuye el número de receptores de afinidad alta en los basófilos<sup>5</sup>. El AcMo es capaz de unirse a la IgE circulante, pero no a la IgA ni a la IgG, y tampoco se une a la IgE fijada a las células. Con respecto a la farmacocinética, presenta tanto por vía subcutánea como intravenosa un modelo de distribución bicompartimental y un volumen de distribución similar al plasmático, con una vida media de una a cuatro semanas<sup>6</sup>. Los inmunocomplejos omalizumab-IgE son pequeños (< 10<sup>6</sup> kDa), no precipitantes, no se fijan a receptores de IgE (con lo que no tienen actividad biológica), no fijan el complemento, no se acumulan en los glomérulos renales ni tienen mayor riesgo de causar enfermedades inmunopatológicas.

El omalizumab se ha estudiado en estudios clínicos con distribución aleatoria, a doble ciego y controlados con placebo en pacientes que sufren rinitis, asma o ambas de origen alérgico con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del fármaco<sup>7,8</sup>.

El objetivo del presente trabajo es revisar los principales estudios clínicos con distribución aleatoria, a doble ciego y controlados con placebo que se han realizado en pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne con el fin de evaluar el estado actual del tema en cuestión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica hasta abril de 2004 en Medline, IME y EMBASE; también se ha revisado la bibliografía sobre Xolair® de Novartis y la base de datos de la *Cochrane Library*. Se han buscado los estudios clínicos con distribución aleatoria utilizando los siguientes parámetros de búsqueda: [omalizumab\* OR anti-IgE\* OR rhuMAb-E25] AND allergic rhinitis.

Tras la búsqueda se han encontrado 18 citas, de ellas, la mayoría se descartaron por no tratarse de estudios realizados con tratamiento con omalizumab, por no incluir pacientes con rinitis alérgica o por no ser estudios clínicos con distribución aleatoria. Para la revisión sólo se han utilizado los 8 estudios en los que se tuvo acceso al texto íntegro.

### Principales estudios en la rinitis alérgica

Casale y cols.<sup>9</sup> publican un estudio multicéntrico con distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo realizado en 240 pacientes con rinitis alérgica por polen de ambrosía, en los que realizaron un seguimiento de seguridad, tolerancia y eficacia del fármaco durante 120 días y se estudió la relación farmacodinámica entre el

AcMo y las concentraciones séricas de IgE libre. Se evaluaron los síntomas (media de la puntuación de síntomas diarios y del número de días con síntomas), la calidad de vida según el cuestionario de calidad de vida de Juniper<sup>10</sup> (*Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire*, RQLQ), la presencia de efectos adversos, la presencia de anticuerpos frente al AcMo, la reactividad de las pruebas cutáneas frente a la ambrosía, las concentraciones séricas de IgE total libre y de IgE específica frente a ambrosía. Se trató a 180 pacientes con una dosis i.v. del AcMo el día 0 (un mes antes de la estación polínica) y después se les dividió en tres grupos, que recibieron AcMo i.v., 0,15 mg/kg (n = 60) o 0,5 mg/kg (n = 60), o dosis s.c., 0,15 mg/kg (n = 60), los días 7, 14, 28, 42, 56, 70 y 84. Un total de 60 pacientes recibieron placebo por vía s.c. (n = 20) o i.v. (n = 40). Aunque la puntuación de síntomas de los pacientes que recibieron placebo fue mayor que la de los grupos tratados con AcMo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. En general fue bien tolerado y seguro por las dos vías, aunque uno de los pacientes presentó una crisis asmática leve a los 45 minutos de la administración intravenosa del AcMo (0,15 mg/kg) El efecto adverso más frecuente fue la cefalea. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de AcMo y placebo en lo que respecta a los efectos adversos. Tampoco hubo diferencias en la reactividad de las pruebas cutáneas frente a la ambrosía entre los grupos, ni antes ni después del tratamiento. No se encontraron anticuerpos frente a omalizumab. A los 14 ó 28 días la concentración de AcMo alcanzó una meseta, en función de las dosis, muy similar en las dos vías de administración. Se observó una disminución de la IgE sérica libre en el grupo tratado, superior a mayor dosis administrada, pero sin diferencias entre las vías de administración. Concluyen que sus resultados sugieren que administrado en dosis adecuadas, omalizumab podría ser eficaz para las enfermedades alérgicas. Posteriormente los mismos autores<sup>11</sup> publicaron un estudio multicéntrico (25 centros de Estados Unidos) con distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo con 536 pacientes con rinitis alérgica por polen de ambrosía para estudiar la eficacia y seguridad del AcMo. Administraron placebo (n = 136) u omalizumab por vía subcutánea en dosis de 50 mg (n = 137), 150 mg (n = 134) o 300 mg (n = 129) desde dos semanas antes de la estación polínica y a lo largo de ella. El fármaco lo administraron en función de las concentraciones séricas de IgE total: recibieron cada 3 semanas (IgE entre 151 y 700 UI/ml) 4 dosis en total o cada 4 semanas (IgE entre 30 y 150 UI/ml) 3 dosis en total. Se

evaluaron parámetros de eficacia: gravedad en la puntuación de síntomas, el uso de medicamentos de rescate, la calidad de vida (RQLQ), las concentraciones de IgE total y específica frente a ambrosía y la presencia de efectos adversos y de anticuerpos frente al omalizumab. Encontraron una mejoría de la puntuación de los síntomas nasales y oculares diarios frente al placebo ( $p < 0,001$  en el grupo de 300 mg y  $p < 0,01$  en el de 150 mg), una disminución en el uso de antihistamínicos de rescate ( $p = 0,006$  en el grupo de 300 mg y  $p = 0,01$  en el de 150 mg, con respecto a placebo) y una mejoría global de la calidad de vida según el RQLQ ( $p < 0,008$  en el grupo de 300 mg con respecto a placebo). Se apreció una disminución de la IgE sérica libre total en los grupos tratados, superior cuanto mayor fue la dosis de AcMo, con una buena correlación con la disminución de los síntomas nasales ( $p = 0,007$  si  $IgE < 10,4$ ) y del uso de medicamentos de rescate ( $p < 0,001$ ). Hubo un aumento de la IgE específica frente a la ambrosía en todos los grupos tratados, explicado por la larga vida media de los complejos omalizumab-IgE. Las reacciones adversas que presentaron los pacientes tratados fueron similares a las del grupo placebo. La más frecuente fue la cefalea. No se encontraron anticuerpos frente al omalizumab.

Adelroth y cols.<sup>12</sup> presentan un estudio multicéntrico (14 centros de Europa) con distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo con 251 pacientes alérgicos al polen del abedul, a los que administraron placebo durante la estación polínica (n = 86) o 300 mg s.c. de AcMo (n = 164) en las semanas 0 y 4 (si  $IgE \text{ total} \leq 150$  UI/ml) o en las semanas 0, 3 y 6 (si  $IgE \text{ total} > 150$  UI/ml). Se evaluó la eficacia: en la puntuación de los síntomas (4 nasales y 3 oculares), el uso de medicamentos de rescate, la calidad de vida (RQLQ), las concentraciones séricas de IgE total e IgE libre y la presencia de efectos adversos y de anticuerpos frente al omalizumab. Comparando con el placebo se apreció una disminución de la gravedad de los síntomas nasales ( $p < 0,001$  en el grupo tratado con respecto a placebo) y de los síntomas oculares ( $p = 0,031$ ), así como de las necesidades de antihistamínicos ( $p < 0,001$  con respecto al placebo) y de la proporción de días sin medicamentos ( $p < 0,001$  con respecto al placebo). Al aplicar la prueba de la calidad de vida RQLQ se apreció una disminución significativa de la puntuación en cada uno de los siete puntos en el grupo tratado ( $p < 0,05$ ) así como en la puntuación global ( $p < 0,001$ ). En el 69% de los pacientes del grupo de tratamiento, la IgE sérica disminuyó por debajo de 25 UI/ml; en ellos se observó

disminución significativa de los síntomas y del uso de medicamentos ( $p < 0,05$ ). Ningún paciente presentó anticuerpos frente a rhuMAB-E25 ni reacciones adversas significativas.

Posteriormente Plewaco y cols.<sup>13</sup> estudiaron a 30 de estos pacientes (19 del grupo de omalizumab y 11 del grupo control con placebo). En este estudio no hay diferencias en los síntomas entre el placebo y el grupo de tratamiento. La eosinofilia aumentó más en el grupo placebo comparando los valores en la estación polínica con los previos a ella ( $p = 0,01$ ) y hubo diferencias significativas entre el grupo tratado y el placebo durante la estación ( $p = 0,04$ ). La concentración de IgE libre bajó durante la estación en el grupo tratado ( $p = 0,0002$ ) y también se evidencian diferencias con respecto al placebo en la estación ( $p = 0,0001$ ). Al estudiar el efecto del AcMo sobre el número de células inflamatorias en las biopsias nasales, se observó que las células que presentaban peroxidasa del eosinófilo (EPO+) aumentaron en la estación polínica en el grupo placebo ( $p = 0,003$ ) pero no en el grupo tratado. La diferencia entre ambos grupos fue muy significativa ( $p = 0,0001$ ) durante la estación. Se encontró además una correlación significativa entre las concentraciones séricas de IgE libre y el número de células EPO+ durante la estación ( $p = 0,04$ ) así como con el número de células con FcεRI antes de la estación polínica ( $p = 0,03$ ) y con el número de eosinófilos sanguíneos ( $p = 0,02$ ).

Kuehr y cols.<sup>14</sup> publicaron un estudio realizado en 17 centros de Alemania, con distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo en 221 pacientes de 6 a 17 años alérgicos a polen del abedul y de las gramíneas (pacientes polisensibilizados). Las dos polinizaciones están bien definidas en este país (de febrero a julio). Todos iniciaron el tratamiento con inmunoterapia (IT) por vía subcutánea frente a un alérgeno u otro, y a las 12 semanas se les añadió placebo u omalizumab por vía subcutánea (0,016 mg/kg por UI/ml de IgE total cada 4 semanas) durante 24 semanas, formando 4 grupos: A) IT-abeldul + placebo ( $n = 54$ ), B) IT-abeldul + AcMo ( $n = 55$ ), C) IT-gramíneas + placebo ( $n = 53$ ) y D) IT-gramíneas + AcMo ( $n = 59$ ). Estudiaron la eficacia y seguridad de la combinación de inmunoterapia y omalizumab. El tratamiento combinado (IT + AcMo) produjo una mejoría significativa de la puntuación de los síntomas ( $p < 0,001$ ) con respecto a los dos grupos de tratamiento sólo con IT más placebo en el conjunto de ambas estaciones polínicas. Durante la estación polínica del abedul, el grupo B (IT-abeldul + AcMo) mostró diferencias significativas con respecto al grupo A

(IT-abeldul+ placebo) ( $p = 0,03$ ), pero no con respecto a los otros grupos. Durante la estación polínica de las gramíneas que se daba a continuación, sí hubo una reducción significativa de los síntomas entre los grupos D (IT-gramíneas + AcMo) y C (IT-gramíneas + placebo) ( $p = 0,001$ ), entre los grupos B (IT-abeldul + AcMo) y A (IT-abeldul + placebo) ( $p < 0,001$ ) y entre los grupos D (IT-gramíneas + AcMo) y A (IT-abeldul + placebo) ( $p < 0,001$ ). Se observó también una disminución significativa de la necesidad de medicamentos de rescate entre los grupos con AcMo y los grupos con placebo ( $p < 0,001$ ). El tratamiento se toleró muy bien, sin diferencias respecto a los efectos adversos. Los más frecuentes fueron la tos y la cefalea. No hubo casos de anafilaxia. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado es más eficaz y se tolera bien, y que el tratamiento con anti-IgE confiere un efecto protector que es independiente del alérgeno implicado porque demostró un incremento del beneficio clínico en las dos estaciones polínicas; se presenta así como una nueva estrategia terapéutica en los pacientes con rinitis alérgica. A continuación, Kopp y cols.<sup>15</sup> evaluaron en 92 pacientes incluidos en el anterior estudio si el omalizumab añadido a la IT afectaba a la síntesis de los leucotrienos, midiendo las concentraciones de los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> liberados por leucocitos estimulados con los alérgenos implicados. Antes del inicio de la IT no había diferencias significativas en sus concentraciones en los cuatro grupos de tratamiento. Después del tratamiento apareció una mejoría significativa de los síntomas entre el grupo D ( $n = 23$ ) y C ( $n = 24$ ) ( $p = 0,012$ ) y entre los grupos B ( $n = 23$ ) y A ( $n = 22$ ) ( $p = 0,03$ ), así como una disminución significativa de las concentraciones globales de leucotrienos ( $p = 0,001$ ) tras la estimulación de los leucocitos con los alérgenos en los dos grupos de IT + AcMo (B y D) con respecto a los tratados sólo con IT + placebo (A y C). No hubo diferencias en la estimulación inespecífica de estos leucocitos. Se demostró una correlación entre las concentraciones de leucotrienos tras la estimulación con polen de abedul y el uso de medicamentos de rescate ( $p = 0,008$ ) y con la disminución de los síntomas ( $p = 0,003$ ). No hubo diferencias significativas tras la estimulación con polen de gramíneas. En otro subgrupo de 49 pacientes del estudio de Kuehr, Feuchtinger y cols.<sup>16</sup> hicieron un estudio de citometría de flujo con el objeto de determinar la frecuencia de subpoblaciones de células dendríticas mieloides (CD11+) y plasmocitoides (CD123+) en pacientes tratados con omalizumab. Encontraron un aumento significativo del número de células dendríticas mieloides (CD11c+) en

los grupos que recibían placebo con respecto a los tratados con omalizumab ( $p = 0,013$ ), que mantuvieron valores normales durante la estación polínica de las gramíneas. Este aumento de CD11c+ fue paralelo a un aumento significativo de los síntomas en el grupo placebo ( $p = 0,011$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en la estación polínica del abedul. Tampoco hubo diferencias en el número de células plasmocitoides CD123+ entre los grupos ni entre las estaciones polínicas.

Chervinsky y cols.<sup>17</sup> publicaron el único estudio multicéntrico (en 16 centros de Estados Unidos), con distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo de eficacia, seguridad y tolerancia del omalizumab en la rinitis alérgica perenne. Estudiaron a 289 pacientes alérgicos a ácaros o a epitelios de perro o gato, y administraron por vía subcutánea durante 16 semanas placebo ( $n = 145$ ) u omalizumab ( $n = 144$ ) cada cuatro semanas, según el peso y las concentraciones de IgE ( $0,016 \text{ mg/kg/UI IgE/ml}$ ). Encontraron una mejoría significativa del grupo de omalizumab con respecto al de placebo en la puntuación de los síntomas nasales ( $p < 0,001$ ). Además observaron que la mejoría también era significativa en los pacientes que no habían respondido anteriormente a la inmunoterapia ( $p = 0,012$ ) ni a los esteroides tópicos nasales ( $p = 0,022$ ). También se redujo la necesidad y uso de antihistamínicos de rescate ( $p < 0,005$ ) y hubo una mejoría global en el cuestionario RQLQ de calidad de vida en rinoconjuntivitis ( $p < 0,001$ ) así como en cada uno de sus puntos por separado ( $p < 0,05$  o inferior) y en la percepción de la eficacia por parte del paciente ( $p = 0,001$ ). El tratamiento se toleró bien, con efectos adversos leves y similares al placebo. Los más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, la cefalea y la nasofaringitis. No se detectaron anticuerpos frente a omalizumab.

Lin y cols.<sup>18</sup> publicaron recientemente un estudio a doble ciego controlado con placebo durante 6 semanas en 24 pacientes con rinitis alérgica estacional por polen de ambrosía en los que estudiaron la cinética del omalizumab con las concentraciones séricas de IgE libre y las concentraciones de receptores FcεRI en los basófilos, así como los cambios en la respuesta a provocaciones nasales específicas mediante rinomanometría acústica. Los pacientes se dividieron en dos grupos. Uno recibió AcMo en dosis subcutáneas de  $0,016 \text{ mg/kg/UI IgE/ml}$  los días 0 y 28 ( $n = 16$ ) y el otro placebo ( $n = 8$ ). Las concentraciones séricas de IgE libre decrecieron en el grupo tratado el día 3 ( $p < 0,001$ ) y se mantuvieron los días 28 y 42 ( $p < 0,001$ ). También hubo diferencias con respecto al grupo que reci-

bió placebo ( $p < 0,001$ ). Se observó además un incremento de la  $PD_{30}$  (dosis de alérgeno que hace que el volumen nasal medido por rinomanometría acústica disminuya un 30% en la provocación nasal con el alérgeno) en el grupo tratado ( $p < 0,001$ ), con lo que iba disminuyendo la reducción de volumen en cada control semanal. No hubo diferencias significativas dentro del grupo que recibía placebo. A los 42 días del estudio, la expresión de receptores FcεRI en los basófilos era significativamente menor en el grupo tratado con respecto a su situación basal ( $p < 0,001$ ) y con respecto al grupo que recibía placebo ( $p < 0,001$ ). Esta inhibición fue máxima a los 14 días de tratamiento y se mantuvo durante todo el estudio.

En la tabla I se puede observar una síntesis de los estudios citados que evalúan variables clínicas.

## DISCUSIÓN

En cuanto a seguridad y tolerabilidad es importante señalar que en todos los estudios las reacciones adversas fueron similares, leves y sin diferencias significativas con respecto al placebo.

De los ocho estudios revisados sólo uno se centró en la rinitis perenne<sup>15</sup>. La rinitis más estudiada ha sido la estacional y con los pólenes que más frecuentemente producen síntomas: la ambrosía en Estados Unidos<sup>7,9,16</sup> y el abedul en el norte de Europa<sup>10-14</sup>. Sólo en el estudio de Kuehr y cols.<sup>12</sup> y en los otros dos que evalúan datos de laboratorio sobre una parte de los mismos pacientes<sup>13,14</sup>, se combina el tratamiento con omalizumab con la inmunoterapia específica, con lo que a pesar de los buenos resultados no debemos sacar conclusiones definitivas hasta no disponer de más estudios.

Otro dato que debe resaltarse es la utilización de la vía subcutánea de administración, excepto en un grupo de pacientes del primer estudio de Casale y cols.<sup>7</sup> donde no se demostró ninguna eficacia clínica significativa aunque, como reseñan los propios autores, probablemente debido al pequeño número de pacientes de la muestra.

La dosis de omalizumab en la rinitis alérgica depende según los estudios del peso del paciente y de la cifra basal de IgE sérica total en UI/ml. En todos los estudios con un número alto de pacientes y con una dosis alta de AcMo hay una mejoría significativa de los síntomas, una disminución de las necesidades de medicamentos de rescate y una mejoría de la calidad de vida con respecto a los grupos que recibieron placebo.

**Tabla I.** Estudios clínicos a doble ciego y controlados con placebo con anti-IgE (omalizumab) en pacientes con rinitis alérgica

	Casale <sup>7</sup>	Casale <sup>8</sup>	Adelroth <sup>10</sup>	Kuehr <sup>12</sup>	Chervinsky <sup>15</sup>
Rinitis	Estacional	Estacional	Estacional	Estacional	Perenne
Alergeno	Ambrosía	Ambrosía	Abedul	Abedul Gramíneas	Ácaros Gato Perro
Placebo (n)	60	136	86	107	145
Omalizumab (n)	180	400	164	114	144
Combinado con IT	No	No	No	Sí (frente a abedul o gramíneas)	No
Dosis y vía	i.v. 0,15 mg/kg (n=60) 0,50 mg/kg (n=60) s.c. 0,15 mg/k (n=60)	a) 50 mg (n=137) b) 150 mg (n=134) c) 300 mg (n=129)	300 mg	0,016 mg/kg/UI de IgE/ml	0,016 mg/kg/ UI de IgE/ml
Mejoría de síntomas (AcMo respecto a placebo)	NS	a) NS b) p<0,01 c) p<0,001	p<0,001	IT abedul+AcMo p<0,001 IT gramíneas+AcMo p<0,001	p<0,001
Disminución de medicamentos (AcMo respecto a placebo)	NS	a) NS b) p=0,01 c) p=0,006	p<0,001	IT abedul+AcMo p<0,001 IT gramíneas+AcMo p<0,005	p<0,005
Mejoría de calidad vida RQLQ (AcMo respecto a placebo)	NS	a) NS b) NS c) p=0,008	p<0,001	NR	p<0,001
Reacciones adversas (AcMo respecto a placebo)	Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS

Abreviaturas: IT: inmunoterapia; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea; NS: no significativo; NR: no realizado.

## CONCLUSIONES

1. Los estudios iniciales parecen indicar que el tratamiento por vía subcutánea con anti-IgE (omalizumab) es eficaz en los pacientes con rinitis alérgica. Este tratamiento produce un descenso rápido dosis-dependiente de las concentraciones de IgE que se mantiene durante el trata-

miento, lo que mejora los síntomas, disminuye las necesidades de medicamentos de rescate y mejora la calidad de vida de los pacientes.

2. Las dosis deben calcularse en función del peso del paciente y de las concentraciones séricas de IgE.

3. Es un tratamiento seguro y bien tolerado. La reacción adversa más frecuente es la cefalea. Ocasionalmente

aparece una urticaria leve o moderada que cede con antihistamínicos. No ha habido casos de anafilaxia ni se han encontrado anticuerpos frente a omalizumab.

4. Dado que se desconoce si el tratamiento modula la respuesta inmunitaria, este tratamiento debe considerarse complementario a los otros ya conocidos para las enfermedades alérgicas.

5. El escaso número de estudios clínicos realizados y su corta duración hacen difícil establecer conclusiones definitivas, por lo que son necesarios nuevos estudios en la misma línea para determinar los efectos a largo plazo. En principio parece un tratamiento prometedor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corominas M. Tratamiento de las enfermedades alérgicas con anticuerpos monoclonales anti-IgE. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 39-45.
2. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S65-71.
3. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2.623-2.632.
4. Presta LG, Shields R, O'Connell L, Lahr SJ, Porter J, Gorman C, et al. The binding site on human immunoglobulin IgE for its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26.368-26.373.
5. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs* 2001; 61: 253-260.
6. Schoenhoff M, Lin Y, Froelich J, Fick R, Bates D. A pharmacodynamic model describing free IgE concentrations following administration of a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody in humans. *Pharmacol Res* 1995; 12: S411.
7. Félix Toledo R, Negro Álvarez JM, Miralles López JC. Omalizumab. Review on the new treatment of allergic asthma and seasonal allergic rhinitis. *Allergol Inmunopathol* 2002; 30: 2: 94-99.
8. Félix Toledo R, Negro Álvarez JM. Anti-IgE (Omalizumab): una esperanza en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 196-198.
9. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 110-121.
10. Juniper E, Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 77-83.
11. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2.956-2.967.
12. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 253-259.
13. Plewaco H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of Omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 68-71.
14. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-280.
15. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 111: 428-430.
16. Feuchtinger T, Bartz H, von Berg A, Riedinger F, Brauburger J, Stenglein S, et al. Treatment with omalizumab normalizes the number of myeloid dendritic cells during the grass pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 110: 728-735.
17. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160-167.
18. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.