



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO
DE ASMA EN PEDIATRÍA

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA
P R E S E N T A :
DR. EDGAR SANCHÉZ URIBE



TUTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS

**OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN
PEDIATRIA**



DR GUILLERMO SÓLOMON SANTIBAÑEZ

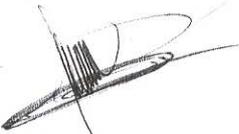
DIRECTOR GENERAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR JOSE N. REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ

TUTOR DE TESIS

INDICE

Marco Teorico	_____	1
Papel de la IgE en el asma	_____	3
Anticuerpos monoclonales	_____	6
Omalizumab	_____	8
Conclusiones	_____	17
Bibliografía	_____	18

OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN PEDIATRIA

Dr. Edgar Sánchez Uribe

Dr. José Guadalupe Huerta López

Marco Teorico

El asma es un síndrome complejo con diversos fenotipos clínicos que afectan a niños y adultos. Caracterizado por obstrucción del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía aérea. El desarrollo del asma en niños, es el paso final del proceso descrito como marcha alérgica. Inicia en la infancia con alergias alimentarias asociada con desordenes gastrointestinales y dermatitis; continúa en la edad preescolar como rinoconjuntivitis y frecuentemente culmina con ésta enfermedad.⁷

En los últimos veinte años, se ha reportado un aumento considerable en la incidencia del asma. Su prevalencia, ha incrementado dramáticamente, en un estimado del 75% de 1980 a 1994 en EUA; considerándose así, como la enfermedad crónica más común de la edad pediátrica.^{1,23} El asma actualmente afecta a 300 millones de personas en todo el mundo y su importancia radica al impactar la morbilidad y la mortalidad pediátricas.²²

Las observaciones epidemiológicas y clínicas han relacionado a la inmunoglobulina E (IgE) con la respuesta del huésped a los alérgenos así como sus concentraciones en la gravedad de la enfermedad. Cerca del 90% de los niños con asma tiene pruebas cutáneas positivas lo cual representa la respuesta del huésped IgE específica.²³ La inmunoglobulina E (IgE) desempeña una función central en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. Su producción resulta de una serie compleja de eventos desencadenados por la exposición a un alérgeno, ésta se acopla a células inflamatorias, como mastocitos, basófilos y macrófagos, desarrollando una cascada de

eventos que culminan en el cuadro clínico del asma.⁴ El uso de los anticuerpos anti-IgE puede representar un enfoque potencialmente alentador del tratamiento de las enfermedades alérgicas como el asma, aunque su uso en los protocolos actuales de tratamiento aun no esta bien definido.

El objetivo de las terapias para el asma es el control de los síntomas, optimizar la función pulmonar, y minimizar el ausentismo escolar.⁷ Durante los últimos 20 años se han dado a conocer el papel de citocinas, como detonadoras en el inicio de inflamación alérgica en el asma, causando cambios estructurales y funcionales.¹² La base de los nuevos tratamientos ha sido el uso de esteroides y broncodilatadores inhalados.¹ A pesar de que este enfoque ha sido útil en el tratamiento de las formas leves y moderadas de la enfermedad, los pacientes con asma grave a menudo requieren esteroides orales y otros regímenes de inmunosupresores con sus efectos secundarios asociados.¹ Las nuevas terapias están enfocadas directamente hacia los mecanismos que contribuyen en la inflamación persistente de la vía aérea, con mejores resultados clínicos a largo plazo. Las terapias específicas han representado mejores alternativas de tratamientos en pacientes con asma grave¹².

Papel de la IgE en el asma

La IgE es una molécula proteica clave en las reacciones alérgicas mediadas. Fue identificada en 1966, cuando Ishizaka, confirma la presencia de IgE en las reacciones anafilácticas. El atraso del descubrimiento es debido al hecho que la IgE es un anticuerpo citofílico y con concentraciones séricas tan bajas que no eran detectables en el suero con técnicas disponibles en aquella época.^{3,12}

La IgE juega un papel central en la inflamación alérgica de la vía aérea. Para iniciar la síntesis de IgE, los alérgenos inhalados deben encontrarse con células dendríticas de la vía aérea. Estas células, migran a los ganglios linfáticos, donde presentan los antígenos procesados a las células T y B, desencadenando respuestas mediadas por citocinas y la presencia o ausencia de moléculas coestimuladoras. Para que las células B cambien la producción de inmunoglobulinas hacia un isotipo en particular se requiere de una primera señal que depende de la unión entre IL-4 o IL-13 y la célula B. La segunda señal se produce por pares de moléculas accesorias como CD40 que se encuentra sobre las células B al unirse a su ligando en las células T. Las interacciones entre otros pares de ligandos y receptores (CD28 y B7, y la integrina L2, y el ICAM1) pueden complementar o regular de manera positiva la activación dependiente de células T de las células B que sigue a la unión del CD40 a su ligando. Una vez sintetizada y liberada por las células B, la IgE circula brevemente en la sangre antes de unirse a los receptores de alta afinidad (FcRI) que se encuentran en la superficie de las células cebadas o en los basófilos y a los receptores de baja afinidad (FcRII o CD23) en la superficie de los linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos. No se sabe si la unión de la IgE con FcRII activa a las células o si

contribuye a la inflamación. Sin embargo, la FcRII parece ser importantes en la regulación de la síntesis de IgE.²⁴ Después de la exposición a los alérgenos, durante la fase de sensibilización, IgE puede ser detectada en el suero inmediatamente posterior a la sensibilización de los plasmocitos pero la mayor concentración es encontrada con la unión a los basófilos y mastocitos por receptores de alta afinidad (FcRI). Los receptores capturan la IgE por medio del tercer dominio de la región constante de cadena pesada (CH3). La IgE se une a los receptores de superficie localizados en los mastocitos, basófilos y otras células efectoras del sistema inmune. Posteriormente a la unión de las moléculas alérgicas con la unión con IgE en su posición Fab, en la superficie de los mastocitos y de los basófilos formando uniones y estimulando a la degranulación de estas células. La degranulación resulta en la liberación de los mediadores proinflamatorios como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas y citocinas, que culminan en síntomas de enfermedades alérgicas tales como rinitis y asma.^{12,4,23}

Cuando el contacto con los alérgenos ocurre más de una vez la fase efectora empieza, con la formación de un enlace que permite una unión bivalente entre dos inmunoglobulinas E, y el alérgeno. Se reconocen dos fases en el asma: la fase de respuesta temprana esta caracterizada por la liberación de histamina y otros mediadores preformados por los mastocitos de vida corta disminuyendo el volumen espiratorio forzado en 1 segundo durante la primera hora posterior a la exposición al alérgeno; y la fase tardía de respuesta del asma con infiltración de células inflamatorias de la vía aérea asociadas con un episodio más prolongado y obstrucción severa de la vía aérea, presentándose de 4 a 8 hr posterior a la exposición. Si persiste lo anterior, contribuye a una eosinofilia crónica y remodelación de la vía aérea, con cambios irreversibles de la estructura de la vía aérea con pérdida permanente de la función pulmonar.²³

Los niveles elevados de IgE han sido identificados como un factor de riesgo aun en asma no alérgica. También los niveles de IgE se correlacionan con la severidad y la hiperreactividad bronquial. El concepto de que la IgE juega un papel crucial en la patogénesis del asma ha sido empujado para el desarrollo de bloqueadores de IgE.

La disminución de la IgE en pacientes atópicos debería disminuir los niveles de IgE antígeno específica para su unión a basófilos y mastocitos. Esta disminución significa disminución de los síntomas mediados por IgE y mejora el control de enfermedades alérgicas.

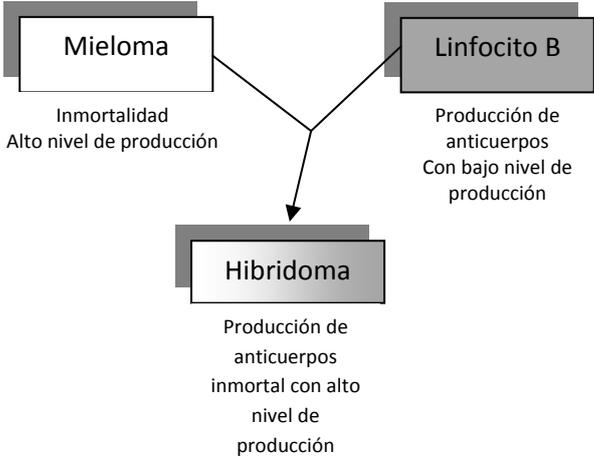
Anticuepos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (MAbs) son proteínas producidas por células híbridas, que resultan de la fusión de un linfocito B capaz de producir anticuerpos específicos contra ciertos antígenos aunque de manera limitada y una célula mieloma capaz de producir ilimitadamente anticuerpos no específicos. La fusión entre linfocito B y células mieloma resulta en una mezcla de células de las cuales se realiza una selección de aquellas que producen anticuerpos específicos de una manera ilimitada. Estas células son llamadas hibridomas las cuales producen MAbs, que son idénticos y son anticuerpos dirigidos específicamente a un antígeno en concreto. Los MAbs inicialmente están contaminados por secuencias de ADN de roedor, por su origen, por medio de tecnología de ingeniería genética son modificadas las cadenas de MAbs, creando MAbs humanizado ya que contienen 90% material humano. La capacidad de la célula hibridoma para producir MAbs persiste indefinidamente y puede ser congelado y reconstruido en cualquier momento.¹³

Los MAb han sido usados en una gran variedad de situaciones en los cuales se requiere sensibilidad, alta afinidad y precisión en la reacción para diagnósticos médicos, y tratamientos. Se han utilizado para diagnóstico y tratamiento de tumores, para reparar vacunas, para modulación de respuestas inmunológicas de hiperrespuesta y asegurar tolerancia al trasplante.

Las enfermedades alérgicas son resultado de una respuesta de hipersensibilidad tipo 1 y los pacientes con poca respuesta a los tratamientos habituales pueden ser tratados con MAb dirigidos selectamente contra mediadores de las reacciones alérgicas: IgE, IL-5, IL-4, FNT-alfa y otros. Hasta el momento el MAb humanizado (5% murino, 95% humano) dirigidos contra IgE, es el más estudiado. Otro es anti-IL-5 MAb, Mepolizumab, ya que la IL-5 es esencial para el reclutamiento, diferenciación y maduración de los eosinófilos, responsables de reacciones alérgicas a diferentes niveles, resultando en disminución sérica de eosinófilos, sin embargo esta disminución no ha correlacionado con buena respuesta clínica.¹³

<u>MAbs usado en enfermedades alérgicas</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgE • Anti-IL5 • Anti-IL4 • Anti-FNT



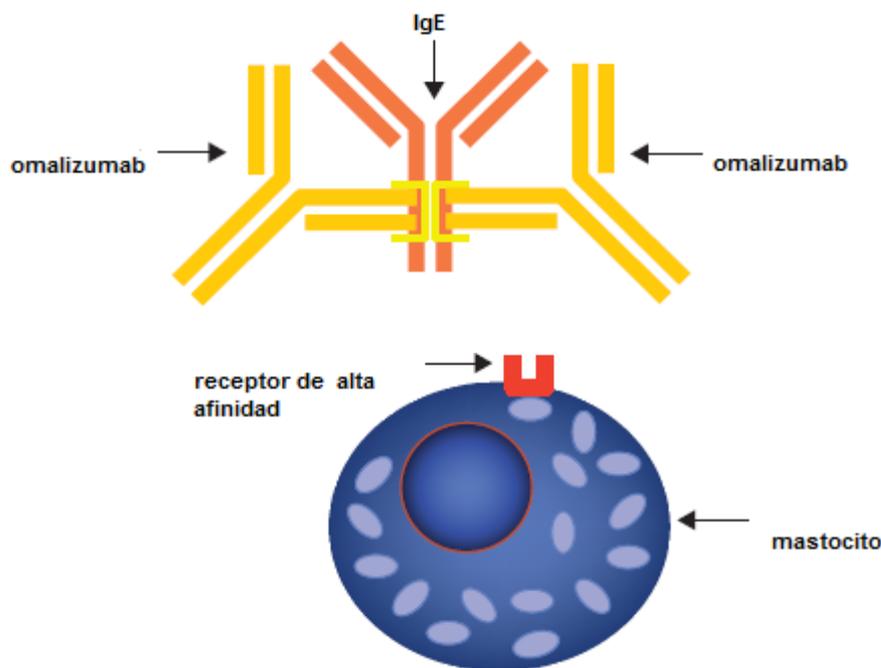
Omalizumab

El omalizumab, también denominado rhuMAb-E25 ó rhu-Mab, es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que reconoce la IgE en el mismo sitio de la región Fc al que se une el receptor de alta afinidad. Fue clonado en 1992.³ Desde 2003 se utiliza en EUA y en abril de 2007 se aprovo su uso en 53 países. Este anticuerpo anti-IgE forma complejos con la IgE libre, por lo que bloquea la interacción entre la IgE y las células efectoras. Los complejos de omalizumab e IgE formados como resultado del tratamiento son pequeños y se considera que no desencadenan la activación del complemento ni originan enfermedades mediadas por inmunocomplejos, además tampoco se unen a IgA, IgG o a IgE unida a células.^{23,3} Se ha demostrado que el omalizumab reduce las concentraciones séricas de IgE libre después de una inyección, lo que da lugar a la reducción significativa de la respuesta asmática

temprana y tardía después de la inhalación de alérgenos y a una mejoría del control de los síntomas.⁴ También dio como resultado una notable disminución de los receptores FcεRI en los basófilos. Además, la liberación in vitro de histamina de los basófilos aislados de pacientes que habían sido tratados con omalizumab se redujo aproximadamente un 90% tras la estimulación con un alérgeno en comparación con los valores previos al tratamiento.¹¹

Con el uso de omalizumab, la fase de respuesta rápida se disminuye en 85% y la fase tardía de respuesta 65% respecto al placebo.²² El porcentaje de eosinófilos en el esputo disminuyó del 4.8% a 0.6% y en tejido submucoso bronquial con disminución del 8 a 1.5 eosinófilos /mm², con el uso de omalizumab por 16 semanas.²²

En cuanto a la IgE sérica libre se reporta en los estudios revisados que hubo reducciones significativas de la IgE sérica libre que varían de 89% a 99% en todos los ensayos, con administración intravenosa o subcutánea de omalizumab, (sin embargo la IgE total en un estudio se reporta que incremento del 167 a 431% lo que refleja la persistencia en la circulación de complejos IgE-omalizumab).²³ Estas grandes reducciones ocurrieron independientemente de los diferentes regímenes de dosificación. Las concentraciones de IgE sérica libre descendieron rápidamente a partir de la administración inicial de omalizumab y los bajos niveles persistieron a lo largo del tratamiento.



Exacerbación del asma

Se observó una reducción significativa de la probabilidad de que un paciente tuviera una exacerbación del asma a favor del omalizumab. Pacientes con asma grave tratados con omalizumab subcutáneo tuvieron un riesgo significativamente menor de sufrir una exacerbación de asma, para las diferencias de los antecedentes de exacerbaciones al inicio. Hubo menos exacerbaciones del asma por paciente a favor del omalizumab. Los datos reflejan las pruebas de la fase del ensayo realizadas entre 16 a 28 semanas.^{23,4}

Duración de las exacerbaciones

El tratamiento con omalizumab causó que la duración de las exacerbaciones del asma fuera menor en un estudio con adultos con asma moderada a grave, con una duración media de las exacerbaciones de 7.8 días, comparado con 12.7 días en el grupo control ($P < 0,001$). En el estudio pediátrico no hubo diferencia significativa en la duración de la exacerbación del asma entre el grupo con omalizumab y el de control

(10.2 días en el grupo de tratamiento en comparación con 14 días en el grupo placebo [p = 0,97]).⁴

Función pulmonar

No hubo mejorías significativas del VEF1 de los participantes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave. Se reporta mejorías pequeñas pero significativas con relación al valor inicial del VEF1 en dos ensayos clínicos.

Hubo un aumento significativo del Flujo Espiratorio Máximo matutino de 30.7 L/min en los participantes con tratamiento activo con omalizumab intravenoso comparado con 11.3 L/min en el grupo control.⁴

Calidad de vida

La calidad de vida es uno de los objetivos principales del tratamiento del asma. Los participantes con asma moderada y grave que recibieron omalizumab tuvieron puntuaciones de los síntomas de asma significativamente menores. Esto representa una reducción de poco más de un 10% de los valores iniciales. Hubo reducciones significativas de las puntuaciones de los síntomas con relación al valor inicial a favor del omalizumab en dos ensayos.¹⁹ Se reporta disminución en el ausentismo escolar en niños tratados con omalizumab.¹⁵

Omalizumab y beta 2 agonistas

Los pacientes tratados con omalizumab subcutáneo requirieron significativamente menos fármacos agonistas beta2 de rescate comparado con los tratados con placebo.⁴

Hubo una reducción significativa del uso de fármacos de rescate con el uso intravenoso de omalizumab en dosis altas. Los participantes redujeron el uso de

albuterol en un 14% con respecto al inicio del estudio (1.2 inhalaciones por día) en el grupo con el tratamiento activo comparado con un 10% (0,8 inhalaciones por día) en el grupo de placebo (P = 0,02).⁴

Después de 16 semanas de tratamiento se ha visto que se logra disminuir la dosis gradualmente de betabloqueadores inhalados, y en un estudio se reporta retiro total del uso de betabloqueadores en el 55% de los pacientes en tratamiento con omalizumab.^{23, 17}

Omalizumab y esteroides

Los pacientes tratados con omalizumab subcutáneo tuvieron significativamente más probabilidad de poder suspender por completo el uso de esteroides que aquellos tratados con placebo. Para lograr el retiro completo de los esteroides en una persona, será necesario tratar a seis personas con omalizumab. Esta estadística se deriva de las fases de disminución progresiva de los esteroides de entre 12 y 16 semanas. Sin embargo también se reporta que la terapéutica con omalizumab mas esteroide en fase estable disminuye hasta 58% de las exacerbaciones por paciente.²³

Indicaciones

Se ha indicado para pacientes con asma alérgica moderada-severa, a pesar de tratamiento con esteroides. En todos los países se indica en los pacientes con IgE total de 30 a 700UI/mL. Se ha indicado para mayores de 12 años sin embargo se ha visto buena tolerancia también en pacientes 6 a 12 años con asma moderada a severa.^{23,22} No esta indicado para episodios agudos de asma, y ha pesar de su buena respuesta no se deben retirar los esteroides inmediatamente.³ El máximo beneficio del uso de omalizumab fue observado en el grupo de pacientes con mal control y dosis altas de esteroides orales. Son candidatos a su uso los pacientes quienes tienen pruebas cutáneas positivas o reactividad en vitro a aeroalergenos. El costo- eficacia

ha limitado su uso en asma alérgica con pobre control con terapia máxima y quienes son hospitalizados 5 o mas veces por año o por mas de 20 días, por año. No se ha estudiado su efecto en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica ni en la prevención de reacciones anafilácticas incluyendo las causadas por alergias alimentarias. No se ha estudiado el tratamiento con omalizumab en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos o insuficiencia renal o hepática persistente.^{22,4,20,13}

Farmacocinética

Omalizumab se administra vía subcutánea únicamente, en la región deltoidea del brazo o en el muslo, alternativamente.

Tras su administración, se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. La absorción es lenta y la concentración plasmática máxima se alcanza en una media de 7- 8 días. El metabolismo de omalizumab se determina por su estructura de IgG1 y su unión específica a la IgE, el cual es eliminado lentamente por las células del sistema reticuloendotelial en los sinusoides hepáticos.³ La IgG inalterada también se excreta en la bilis.¹⁶

La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis mayores que 0,5 mg/kg. Tras la administración de dosis múltiples, las áreas bajo la curva de concentración plasmática tiempo del día 0 al día 14 en estado estacionario fueron de hasta 6 veces las obtenidas tras la primera dosis. Omalizumab forma in vitro complejos de tamaño limitado con la IgE. No se han observado, ni in vivo ni in vitro, complejos precipitantes ni complejos con pesos moleculares superiores a un millón de Daltons.

Tras la administración subcutánea, el volumen de distribución aparente en los pacientes fue de 78 +- 32ml/kg. Omalizumab se elimina por vía rápida como un complejo de IgE y eliminación lenta como omalizumab libre. A dosis terapéuticas, las

concentraciones de omalizumab en sangre son superiores a las concentraciones de IgE.^{4,23,16}

En los ensayos clínicos, las concentraciones plasmáticas de IgE libre disminuyeron de forma dosis dependiente en la hora posterior a la primera dosis y se mantuvieron reducidas entre dosis. Un año después de interrumpir el tratamiento con omalizumab, los niveles de IgE volvieron a los valores previos al tratamiento, y no se observó efecto de rebote en los niveles de IgE después del período de blanqueo del fármaco.¹⁷

La vida media de eliminación plasmática de omalizumab en pacientes asmáticos fue de un promedio de 26 días, con un aclaramiento aparente promedio de 2,4 ml/kg/día. Además, la duplicación del peso corporal hace que el aclaramiento aparente sea el doble aproximadamente. No se dispone de datos farmacocinéticos o farmacodinámicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática.¹⁶

Omalizumab contiene sacarosa, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos o con problemas de absorción o tolerancia a la glucosa.¹⁶

Dosis

Los estudios han concluido que el peso y los niveles iniciales de IgE total son los factores más importantes para definir la dosis necesaria de omalizumab para presentar una respuesta al tratamiento. La dosis es 0.016mg/kg/ niveles de IgE total en UI/mL. La administración de una dosis apropiada de omalizumab esta determinada por el uso de la tablas de dosis enfocada a disminuir la IgE serica debajo de 50ng/mL idealmente alrededor de 25ng/mL.^{3,6} Los resultados deben ser eevaluados depues de 12 a 16 semanas del tratamiento, si depues de este periodo no se obtienen mejoramiento clínico y de la calidad de vida se deberá bucar otras alternativas de tratamiento. Ya que en un grupo de pacientes se ha visto que se ha logrado llegar a

niveles hasta de 0 de IgE serica, sin mejoría clínica,³ por lo que los valores de IgE sericos no son factor pronóstico de respuesta al tratamiento.¹⁸

Efectos adversos e interacciones

Los efectos adversos observados con el uso de Omalizumab en los estudios revisados son cefalea que afecta de 1 a 10% de los pacientes y reacciones locales en el lugar de la inyección que incluían dolor, tumefacción, eritema y prurito siendo la mayoría de intensidad de leve o moderada.^{23,3}

Los efectos adversos raros se presentan en menos de 1% de los pacientes y fueron ganancia ponderal, hipotensión postural, somnolencia, mareos, parestesias faringitis, broncoespasmo paradójico, náusea, diarrea, dispepsia y alteraciones cutáneas como urticaria exantema, prurito, edema de miembros inferiores y fotosensibilización.^{3,16}

La posibilidad de presencia de infecciones parasitarias y choque anafiláctico es considerada como muy baja, reportada como menor de 1 en 1000 pacientes. Y de presentar reacción anafiláctica, esta se presentó durante los primeros 30 minutos después de la administración, manifestada como urticaria y o edema de lengua y glositis.³

Las enzimas del citocromo P450 y los mecanismos de unión a proteínas no se hallan implicadas en el aclaramiento de omalizumab, por ello hay un pequeño potencial de interacciones farmacológicas, sin embargo no se han realizado estudios formales de interacción de otros medicamentos o vacunas con omalizumab.¹⁶

En los ensayos clínicos realizados con omalizumab asociado a corticosteroides inhalados de corta y larga duración, antagonistas de los leucotrienos, teofilinas y

antihistamínicos orales, no hubo indicios de que estos medicamentos puedan afectar a la seguridad de omalizumab.^{23,4,20}

No se ha establecido la eficacia del tratamiento de omalizumab en combinación con inmunoterapia específica. Los datos actuales sugieren que no son necesarios ajustes de la dosis de omalizumab en pacientes con una terapia de hiposensibilización establecida.¹⁶

Conclusión

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en pediatría, presentando una prevalencia del 5% hasta 15%, y en el Instituto Nacional de Pediatría es la segunda causa de demanda en el servicio de consulta externa. Gracias a los avances científicos se conoce más sobre la fisiopatología de la enfermedad, sin duda la IgE juega un papel importante en la etiopatogenia del asma. Ahora ya contamos con terapias más específicas, afectando mecanismos etiopatogénicos y disminución de efectos adversos que se tenían con los esquemas habituales.

El omalizumab ha demostrado que en niños con asma severa y moderada reduce la tasa de exacerbaciones, así como internamientos o visitas de urgencias, además reduce el uso de otros medicamentos y mejora la calidad de vida. Suena muy prometedor sin embargo su uso se ve limitado por presentar un costo estimado de 10 000 dólares por paciente año. Lo que ha orillado que se use como último recurso terapéutico dentro de las guías del asma. Por lo anterior no se tiene suficiente experiencia en su uso, se desconocen efectos adversos carcinogénicos entre otros aspectos. La experiencia en pediatría es pobre, desconociendo su seguridad en menores de 12 años. Por lo que se requiere más estudios clínicos enfocados a esta población. Esperando en un futuro mayor accesibilidad al medicamento y ampliar sus indicaciones para formas menos severas del asma y otras enfermedades alérgicas en pediatría.

Bibliografia

1. Massanari M., PharmD., Milgrom H., et al. Adding Omalizumab to the Therapy of Adolescents With Persistent Uncontrolled Moderate-Severe Allergic Asthma. *Clin Pediatr.* 2009;XX(X)
2. Szefler S. Advances in Pediatric asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:614-9.
3. Sarinho E., Augusto A. Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of asthma and other manifestations related to allergic diseases. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(5):127-32.
4. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños. *La biblioteca Cochrane Plus* 2008;2.
5. Del-Rio B., Del-Rio J., Baarber A., et al. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:334-340.
6. Slavin R., Ferioli C., Tannenbaum S., Martin C., et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetics concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107-13.
7. Courtney U., Mccarter D., Pollart S. Childhood Astma: Treatment Update. *Am Fam Physician* 2005;71:1959-68.

8. Roa F., Toral S., Roa V., et al. Estimaciones sobre la tendencia del asma en Mexico para el periodo 2008-2012. *An Med (MEX)* 2009;54(1):16-22.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Year and Younger. Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org
10. Barry A. Immunomodulation in asthma: Mecanismos and posible pitfalls. *Current Opinion in Pharmacology* 2003;3:220-226
11. Milgrom H. Is there a role for tratment of asthma with omalizumab?. *Arch Dis Child.* 2003;88:71-74
12. Zeng-li W. New aspects in the treatment of asthma: targeted therapy. *Chin Med J* 2008;121(7):640-648
13. Mateos M. Monoclonal antibodies in Pediatrics:use in prevention and treatment. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(4):145-50.
14. Managing asthma long term in children 0-4 years of age and 5-11 years of age. In: National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3: Guideline for diagnosis and managment of asthma. Bethesda: National Heart, Long and Blood Institute; 2007
15. Lamanske R., Nayak A., Everhard F., et al. Omalizumab Improves Asthma-Related Quality of Life in Children With Allergic Asthma. *Pediatrics* 2002;110(5).

16. Keith D. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(7):933-943.
17. Buhl R, Soler M., Matz., et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:73-78.
18. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S., et al. Predicting Response to Omalizumab, an Anti-IgE Antibody, in Patients With Allergic Asthma. *Chest* 2004; 125:1378-1386
19. Buhl R., Hanf G., Soler M., et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-1094
20. Soler M., Matz., Townley., et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254-261.
21. Stoecker Z., Eliraz A., Asher I., et al. The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)- The Israeli Arm of the INNOVATE Study. *IMAJ* 2007;9:472-475
22. Price D. The use of omalizumab in asthma. *Prim Care Resp J.* 2008; 17(2):62-72
23. Milgrom H., Berger W., Nayak A., et al. Treatment of Childhood Asthma With Anti-Immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:e36