

Perfil de seguridad infecciosa para el uso de terapia biológica en asma con mepolizumab y omalizumab

Infectious safety profile for the use of biological therapy in asthma with mepolizumab and omalizumab

CARLOS EDUARDO PÉREZ DÍAZ, MD¹ FRANCISCO JAVIER AFRICANO DÍAZ, MD²
MARYI VIVIANA ESTRADA BONILLA, MD³ MARTHA DÍAZ GÓMEZ, MD⁴

Resumen

El advenimiento de las terapias biológicas para el manejo de múltiples enfermedades ha estado asociado con la reactivación o susceptibilidad a ciertas entidades infecciosas durante el uso de estas. El estudio de la fisiopatología del asma ha permitido llegar al reconocimiento de los diferentes mecanismos distintivos de esta enfermedad, facilitando así el desarrollo de terapias personalizadas que apunten al proceso sistémico subyacente de la enfermedad y resulten en un mayor beneficio para el paciente. Hasta el momento, estas terapias han demostrado un gran impacto en la mejoría de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, se empieza a evidenciar que, con su uso, algunos pacientes presentan con frecuencia enfermedades de origen infeccioso, como las infecciones respiratorias de origen viral, y susceptibilidad a parasitosis, como las más relevantes, de acuerdo con el mecanismo de acción de la terapia biológica empleada en el asma.

En esta revisión narrativa de la literatura, se describen los hallazgos más recientes encontrados sobre el perfil de seguridad infecciosa en el uso de omalizumab y mepolizumab, como terapia biológica con mayor estudio para el manejo del asma severo refractario, con el fin de dar a conocer los riesgos infecciosos de estas moléculas y generar algunas recomendaciones para la prevención y el manejo de estas en nuestro contexto latinoamericano.

Palabras clave: asma; terapia biológica; anticuerpos monoclonales; omalizumab; mepolizumab.

Abstract

The advent of biological therapy for the treatment of multiple diseases, has been related to the reactivation or susceptibility to certain infectious entities during its use. The understanding of asthma physiopathology has led to the recognition of diverse and distinctive mechanisms of the disease, allowing the development of targeted biological therapies directed to the underlying systemic disease process and resulting in a greater benefit for patients. Until present, these therapies have demonstrated a pronounced impact on symptoms improvement and on patient life quality; however, it is now being plausible the appearance of infectious diseases, such as viral respiratory infections and susceptibility to parasitism, among the most important illnesses related to mechanism of action of biological therapies used in asthma.

In this narrative review we described the most recent findings found about infectious safety profile for the use of biological therapy in asthma with Mepolizumab and Omalizumab, being those two the most used biological therapies used in treatment of severe refractory asthma; with the purpose of announce the infectious risks of this molecules and generate some recommendations for prevention and management of this risks in our Latinamerican context.

Keywords: asthma; biological therapy; monoclonal antibodies; omalizumab; mepolizumab.

¹ Médico Infectólogo Clínica Marly. Presidente, Servicios y Asesorías Infectología (SAI) (CC 79.471.917 de Bogotá).

² Médico General, Servicios y Asesorías Infectología (SAI).

³ Médico General, Servicios y Asesorías Infectología (SAI) (CC 1.014.209.334).

⁴ Médica Interna, Universidad de La Sabana (CC 1.072.700.268).

Autor de correspondencia

Francisco Javier Africano Díaz. Calle 50 No 13-62. Tel.: +57 (318)397.39.58. Correo electrónico: javihalo2@gmail.com.

Recibido: 06/04/17. **Aceptado:** 12/11/17

Introducción

El asma es una enfermedad crónica, compleja y heterogénea, con eventos inflamatorios caracterizados por mecanismos biológicos celulares particulares de cada endotipo, que resultan en cambios estructurales y funcionales de los pulmones, hiperreactividad de la vía aérea y limitación reversible del flujo aéreo (1).

Con el advenimiento de las terapias biológicas para el manejo de múltiples enfermedades se ha identificado la reactivación o susceptibilidad a ciertas entidades infecciosas durante el uso de las mismas. Esto ha revolucionado la medicina, logrando el control de enfermedades que hasta hace un tiempo eran casi imposibles de controlar. Con el estudio de la fisiopatología del asma se abrió la puerta al desarrollo de terapias personalizadas que apunten al proceso subyacente de la enfermedad y den como resultado un mayor beneficio para el paciente (2).

Los mayores representantes de esta intervención son las terapias biológicas, las cuales tienen el objetivo de controlar las vías de señalización involucradas en los distintos endotipos que se han identificado del asma, y se enfocan en el manejo del asma refractaria severa. Por esta razón, el grupo investigador realiza una revisión de la literatura a cerca del inicio adecuado y seguro de la terapia biológica dirigida al asma desde el punto de vista infeccioso.

El descubrimiento de las vías inmunológicas múltiples causantes del asma alérgica plantea la búsqueda de distintos mecanismos para bloquear específicamente cada una de estas vías, con enfoque en el endotipo del asma para llegar a su control. Actualmente, con el hallazgo de nuevas moléculas biológicas para el manejo de esta patología, muchas de estas vías se encuentran en estudio, entre ellos están: el estudio de los anti-TNF (como etanercept o infliximab); los inhibidores de la IL-4 (como pitrakinra) e inhibidores de la IL-13 (como lebrikizumab y tralokinumab); o con acción sobre IL-4 e IL-13 simultáneamente, como dupilumab, que se encuentra en estudios de fase II (**Tabla 1**) (1-4).

En este caso, el omalizumab (antiinmunoglobulina E) y mepolizumab (antiIL5) cuentan con grandes estudios y son agentes ya aprobados por la *Food and Drug*

Administration (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en el Cuidado (NICE) (5). Por esta razón, esta revisión se enfocará en estos dos medicamentos para conocer su perfil de seguridad infecciosa (3, 4).

Omalizumab

Este medicamento se admitió por primera vez para su uso en Australia en 2002, y actualmente está aprobado por la FDA, EMA y NICE en el tratamiento del asma. En Colombia cuenta con el registro Invima desde el año 2005 (6). Es un anticuerpo humanizado derivado del ADN recombinante, que se une selectivamente al dominio Cε3 de la cadena pesada de la inmunoglobulina E (IgE) libre, disminuyendo la unión de la IgE a células que se activan por esta. Además, se ha informado que omalizumab tiene como efecto alternativo disminuir la densidad del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) en los mastocitos y basófilos. Estos mediadores químicos desempeñan un papel en la eosinofilia, inflamación de los tejidos, hiperrespuesta y cambios estructurales de las vías respiratorias, a menudo observadas en pacientes con asma alérgica (1-4).

Asimismo, por su papel en la eosinofilia se aprobó por la FDA para el uso en la urticaria crónica idiopática en adultos y adolescentes ≥ 12 años con síntomas (4). Como indicaciones alternativas también se utiliza para el tratamiento de rinitis alérgica, poliposis nasal, aspergilosis broncopulmonar, alergia al látex, dermatitis atópica, anafilaxia, angioedema idiopático y mastocitosis (7, 8).

Una pregunta importante es ¿de dónde surge la necesidad de pensar en la seguridad infecciosa para el uso de dicha terapia? Todo inicia desde la función de la IgE. La hipótesis plantea que la IgE es un mecanismo de defensa del huésped contra la infección parasitaria, ya que hay células T *helper* tipo 2 (Th2) mediadas por IgE antiparasitaria, similar a la observada en una respuesta alérgica de un antígeno particular, que induce la contractilidad del músculo liso intestinal. Asimismo, existe evidencia que sugiere que la IgE ayuda a mediar la eliminación parasitaria mediante la liberación de gránulos tóxicos de células efectoras; por ejemplo, eosinófilos (9). Con lo anterior, si

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales humanizados evaluados para el tratamiento del asma (4)

Objetivo	Medicamento	Mecanismo	Estado de desarrollo
IgE	Omalizumab	Bloquea la FcεRI-Ig de la IgE evitando la fusión con la FcεRI de la membrana	Aprobado por FDA y EMA
	Ligelizumab	Se une al dominio Cε3 de la IgE	Completó estudios en fase II
IL-4/IL-13	Dupilumab	Se une a IL-4Rα inhibiendo la señalización de IL	Completó estudios en fase II
IL-4R	AMG 317	AMG 317 es un anticuerpo IgG2 monoclonal completamente humano para IL-4R	Completó estudios en fase II
Receptor IL-4/ IL-13	Pitrakinra	Variante de IL-4 humana recombinante, que es un potente inhibidor tanto de los receptores de IL-4 como de IL-13	Completó estudios en fase II
Receptor IL-4	Altrakinecept	Receptor soluble de IL-4 recombinante humano	Completó estudios en fase II
IL-4	Pascalizumab	Anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-4	Completó estudios en fase II
IL-13	Lebrikizumab	IgG4 anticuerpo monoclonal humano que se une a IL-13 con alta afinidad	Completó estudios de fase II. Ensayos en curso
	Tralokinumab	Anticuerpo monoclonal humano IL-13 que se une neutralizando la IL-13	Estudio de fase II en curso
	Anrukinzumab (IMA-638 e IMA-026)	Los anticuerpos IgG completamente humanizados que se unen a diferentes epítomos y neutralizan la bioactividad de IL-13	Completó estudios en fase II
IL-5	Mepolizumab	Anticuerpo monoclonal antiIL-5 humanizado IgG1	Aprobado por la FDA
	Reslizumab	Anticuerpo antiIL-5 monoclonal humanizado (IgG4/k)	Completó estudios en fase II
	Benralizumab	El anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado contra IL-5Rα	Completó estudios en fase II. Ensayos en curso
IL-9	MEDI-528	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a la IL-9	Completó estudios en fase II. Sin ensayos en curso
IL-17 y IL-23	Brodalumab	Anticuerpo monoclonal específico de IL-17RA humano	Fase II en curso
IL-17A	Secukinumab	Anticuerpo monoclonal antiIL-17 que neutraliza selectivamente IL-17A	Fase II en curso
Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)	AMG 157	La inmunoglobulina monoclonal antiTSLP humana G2λ que se une específicamente a la TSLP humana	Completó estudios en fase II. Ensayos en curso
TNFα	Infliximab	Anticuerpo monoclonal antiTNFα quimérico humano-murino	Completó estudios en fase II. No hay pruebas actuales
	Etanercept	Proteína de fusión del receptor TNFα soluble	Completó estudios en fase II. No hay pruebas actuales
	Golimumab	Anticuerpo completamente humano que bloquea el TNFα	Ensayo de fase II (retirado)
C5	Eculizumab	Anticuerpo monoclonal (un híbrido de IgG2 e IgG4 Fc) escinde y desactiva el C5	Completó estudios en fase II

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FcεRI-Ig: receptor de alta afinidad para IgE; FDA: *Food and Drug Administration*; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; IL: interleucina; IL-5Rα: receptor de la IL-5 α; TNFα: factor de necrosis tumoral α.

se bloquea esta vía de defensa antiparasitaria surge la inquietud ya planteada.

Cruz y colaboradores realizaron un estudio de seguridad en el uso de omalizumab doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo en pacientes alérgicos y con riesgo de geohelminiasis, en donde se evidenció que, durante las 52 semanas de duración del tratamiento con omalizumab, 50% de los pacientes que lo recibía tuvo al menos una infección por geohelminintos comparado con 41% del grupo placebo (*odds ratio* (OR): 1,47; IC 95%: 0,74-2,95), pero estadísticamente no fue significativo ($p=0,14$). Este estudio aclara que el omalizumab es seguro, pero no excluye la posibilidad de aumentar el riesgo de infecciones por geohelminintos en pacientes con factores de riesgo. La recomendación fue realizar tamizaje parasitológico previo al inicio de omalizumab, en especial en población en riesgo de hiperinfección por *Strongyloides* spp., como en pacientes con neoplasias hematológicas, virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), entre otras (10).

Por otro lado, en su estudio, Cooper y colaboradores refirieron que en la Unión Europea y EE. UU. el riesgo de infección por helmintos es insignificante para los pacientes con asma, igualmente es muy bajo para individuos con historias de exposición a corto plazo en áreas endémicas; es decir, a través del turismo. Los riesgos de infección son relativamente más altos para los inmigrantes procedentes de estas zonas. Debido a que el *Strongyloides* spp. es geográficamente ubicuo en climas templados, tropicales y subtropicales, las recomendaciones para el rastreo de rutina en pacientes de estas áreas antes del tratamiento con omalizumab se deben restringir a individuos considerados como de mayor riesgo (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras) (11).

Entre otras infecciones parasitarias se evidencia un caso reportado de infección por *Echinococcus multilocularis* en una paciente femenina de 63 años con antecedente de asma persistente severa no controlada de 40 años de evolución, residente de un área endémica para equinococosis al noreste de Polonia, a quien, previo al inicio de omalizumab, se le realizó serologías que descartaron la infección por *Echinococcus* spp. A los 2 años del inicio presentó lesiones hipodensas calcificadas en hígado, secundarias a *Echinococcus* spp., por lo

que requirió suspender el tratamiento con omalizumab y se dio manejo con 400 mg de albendazol cada día por 4 meses, pero ante la exacerbación del asma se consideró reinicio de omalizumab asociado con manejo intermitente con albendazol cada 2 semanas (12).

No solo se ha estudiado el riesgo de infecciones por parásitos, sino también la forma como el omalizumab es capaz de predisponer los pacientes a otras infecciones, como infecciones virales de predominio respiratorio alto, seguido por infecciones gastrointestinales, las cuales no fueron estadísticamente significativas comparadas con placebo, por lo que se concluye que el omalizumab puede predisponer a infecciones virales (13-16).

Por último, llama la atención un reporte de caso de hepatitis por citomegalovirus (CMV) en una mujer de 25 años, caucásica, residente de Portugal, quien, previo a la infección por CMV, recibió su primera dosis de omalizumab por urticaria crónica severa. Los autores concluyeron que este caso fue un hecho casual dado que se comprobó que la paciente tenía IgG EBV positiva 2 años antes, pero presentaba IgG e IgM CMV negativos. Esto plantea la incógnita sobre el papel de los antiIgE en la patogenia del CMV (17).

Mepolizumab

Mepolizumab se aprobó por la FDA y EMA desde 2015 y por NICE en 2017 en forma de aplicación subcutánea en dosis de 100 mg cada 4 semanas como tratamiento adicional de mantenimiento para pacientes de 12 o más años con asma severa y endotipo eosinofílico; actualmente, el Invima no lo ha aprobado en Colombia (5, 6, 18, 19). Este endotipo del asma se caracteriza por inflamación eosinofílica de la vía aérea, que se manifiesta con un cuadro clínico de exacerbaciones severas, disminución progresiva en la respuesta a corticoides y eosinofilia en sangre y esputo (5). Dentro de las múltiples indicaciones de mepolizumab, además del asma severa, se incluyen: poliposis nasal, síndrome hipereosinofílico, esofagitis eosinofílica y, en general, condiciones con aumento de eosinófilos (20).

Mepolizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal totalmente humanizado que actúa como antagonista de la IL-5 al unirse con IL-5 libre y, por tanto, previene su asociación con el receptor de IL-5 en la superficie

de los eosinófilos y bloquea sus acciones (5). La IL-5 es una citocina de la vía Th2 involucrada en la diferenciación, maduración, migración, desarrollo, supervivencia, tráfico y función efectora de los eosinófilos sanguíneos y del tejido local, así como de los basófilos y mastocitos. El receptor de la IL-5 (IL-5R) consiste en una subunidad α que interacciona de forma interactiva, resultando en cambios conformacionales con la subunidad β c, un dominio que comparte con los sitios de unión de la IL-3 y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF) (21).

Aunque la inhibición de la IL-5 a través de anticuerpos monoclonales es efectiva para la reducción del recuento de eosinófilos en muchas enfermedades, las respuestas clínicas han sido subóptimas de forma consistente y aún no se comprenden por completo, lo que lleva a la importancia de adentrarse en la fisiología de la IL-5 y de los eosinófilos para entender el posible impacto en cuanto al riesgo de enfermedades infecciosas secundario a su uso (21-23). Teniendo en cuenta que los eosinófilos desempeñan un papel crucial en la inmunidad innata, de predominio en la eliminación de parásitos, es importante considerar su activación por medio de la IL-5 y, por esto, al igual que con omalizumab surge la inquietud sobre su relación con las infecciones.

Los estudios de Lugogo y colaboradores, DREAM y otros demostraron la eficacia de esta molécula, solo se nombraron como efectos adversos las hospitalizaciones por asma severa aguda; sin embargo, no se hace mención especial sobre las infecciones padecidas. Incluso el estudio de Liu y colaboradores y Powel y colaboradores solo mencionaron como reacciones adversas las infecciones respiratorias altas, bronquitis, rino-faringitis e infecciones virales, sin mencionar cifras o análisis estadísticos de los mismos. En los estudios realizados hasta el momento se toma como criterio de exclusión la infección parasitaria durante los 6 meses previos a la inclusión de los mismos, lo que dificulta encontrar la asociación entre el uso de mepolizumab y la incidencia de infecciones parasitarias. Solo el estudio COSMOS reportó infecciones respiratorias altas en 16% de los estudiados y, con mayor frecuencia, la nasofaringitis en 30% de los casos (18-25).

Es importante mencionar que aunque en la mayoría de ensayos clínicos las infecciones virales, tipo nasofaringitis e infecciones virales altas, se describen como efectos adversos más comunes, también se hace referencia a infecciones por el virus de la varicela zóster asociado con el uso de mepolizumab, tal y como se reporta en 3 ensayos clínicos mencionados por su casa farmacéutica, los cuales fueron controlados, aleatorizados y comparados con placebo, donde la infección por herpes zóster se observó en dos pacientes de este grupo en comparación con ninguno en el grupo placebo, razón por la cual se recomienda vacunar contra varicela zóster antes de iniciar el uso de mepolizumab (26).

Discusión

En los últimos años, el asma ha sido uno de los temas más estudiados debido al descubrimiento de las vías inmunológicas que se encuentran involucradas en su fisiopatología y gracias al hallazgo de diversos endotipos, con lo que se empezaron a desarrollar moléculas biológicas para lograr el control del asma refractaria a tratamiento.

Con el impulso de estas nuevas terapias se han utilizado distintas vías fisiopatológicas para llegar a su control, muchas de estas todavía en estudio, pero ya con dos medicamentos ampliamente estudiados para el control adecuado del asma severo refractario a tratamiento. Los dos medicamentos en mención son omalizumab (antiIgE) y mepolizumab (antiIL5), ambos aprobados por la FDA, EMA, NICE e Invima (a excepción del mepoluzimab, que todavía no cuenta con registro Invima) (1, 6, 18).

Durante la revisión de la literatura, las infecciones del tracto respiratorio superior (principalmente virales) son las más relacionadas como efectos adversos al tratamiento con omalizumab y mepolizumab. Desde el punto de vista infeccioso, y aunque hasta el momento no hay estudios que demuestren un valor estadístico significativo sobre su asociación, no se descarta el mismo (13-16, 22-25).

A la fecha, únicamente se han realizado estudios donde se evalúa el riesgo de infección parasitaria en relación

con el tratamiento de omalizumab, a pesar que el mecanismo de acción de mepolizumab se podría relacionar con posibles infecciones parasitarias subsecuentes (10, 11). Los estudios realizados hasta la fecha para mepolizumab tienen como criterio de exclusión las infecciones por parásitos intestinales, lo que se podría catalogar como un posible sesgo (22). Al tomar como referencia lo evidenciado en los estudios para omalizumab se recomienda realizar tamizaje para parásitos intestinales, así como considerar nuevos tamizajes cuando exista riesgo de exposición a zonas endémicas y descartar infección por *Strongyloides* spp. previo uso de omalizumab. En caso que estos tamizajes sean positivos se debe ofrecer tratamiento para, con ello, evitar complicaciones al momento del uso de la terapia.

Adicionalmente se recomienda evitar el uso de omalizumab en población en riesgo de síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* spp. (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras), por lo que el tamizaje para HTLV-1 en pacientes candidatos a omalizumab debe contemplarse (10, 11).

En 3 de los ensayos clínicos sobre mepolizumab se encontró como efecto adverso relacionado las reactivaciones de herpes zóster, hasta el momento sin otros estudios que confirmen el que este riesgo de reactivación se relaciona con dicha terapia, por lo que, teniendo en cuenta un escenario del mayor beneficio para el paciente, debe contemplarse esta complicación previa a su inicio, y se recomienda el tamizaje de la infección por varicela zóster para ofrecer vacunación contra varicela o herpes zóster previo al inicio de mepolizumab en pacientes sin inmunización o exposición previa (25).

Se esperan nuevos estudios que puedan aclarar el verdadero riesgo infeccioso de cada uno de estos medicamentos, aunque ya hasta el momento se brindan ciertas alertas para tener en cuenta previo a su uso, por lo que es importante conocer las vías fisiopatológicas involucradas de respuesta a la infección por distintos microorganismos con la alteración inmunitaria inducida. Estas recomendaciones se basan en la evidencia.

Ante la frecuencia evidenciada de infecciones respiratorias subsecuentes al inicio de la terapia biológica para el control del asma severa refractaria se recomienda, previo a su inicio, la vacunación contra neumococo

(conjugada 13, polisacárida 23) e influenza estacional, para con ello disminuir la incidencia de estas y evitar las complicaciones prevenibles que se puedan presentar.

En el momento del uso de mepolizumab se debe valorar la inmunidad del paciente contra varicela zóster y, conociendo esto, considerar la vacunación contra varicela o herpes zóster, este último en caso de un paciente con infección por varicela previa, para evitar las complicaciones de la infección aguda o reactivación de dicho patógeno.

Se requieren más estudios que confirmen la asociación entre las terapias biológicas que afectan la vía inmunológica de los linfocitos Th2 y las infecciones parasitarias, pero con lo evidenciado hasta el momento se recomienda:

- Tamizaje para parásitos intestinales previo al inicio de estas
- Considerar nuevos tamizajes para parásitos intestinales cuando exista riesgo por procedencia de zonas endémicas
- Descartar infección por *Strongyloides* spp. previo uso de omalizumab
- De ser positivos estos tamizajes ofrecer tratamiento para evitar complicaciones al momento del uso de la terapia
- Evitar el uso de omalizumab en población en riesgo de síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* spp. (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras)
- El tamizaje para HTLV-1 en pacientes candidatos a omalizumab debe contemplarse
- Evitar el consumo de alimentos crudos, mal cocinados o en lugares donde no se tenga una adecuada higiene para evitar las infecciones parasitarias.

Se debe recordar que estos son parámetros generales que se plantean como recomendación de acuerdo con la revisión de la evidencia hasta el momento surgida; sin embargo, reiteramos la necesidad de estudios para, con ello, llevar a los pacientes a una terapia biológica segura y adecuada.

Referencias

- Walsh G. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy*. 2013;5(11):1255-64. DOI: 10.2217/imt.13.118.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Current Opin Pulm Med*. 2014;20(1):87-94. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000007.
- Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;11(2):108-15. DOI: 10.1016/j.anai.2013.12.013.
- Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):38-48. DOI: 10.1002/cpt.284.
- Keating G. Mepolizumab: First global approval. *Drugs*. 2015;75(18):2163-9. DOI: 10.1007/s40265-015-0513-8.
- Farmacovigilancia.invima.gov.co. (2018). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp [con acceso en febrero 5, 2018].
- Product information XOLAIR(R). Subcutaneous injection powder, omalizumab subcutaneous injection powder. Genentech, Inc. 2014.
- Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riarior-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:197-207. DOI: 10.2147/DDDT.S49409.
- Kelly BT, Grayson MH. Immunoglobulin E, what is it good for? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(3):183-7. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.026.
- Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x.
- Cooper PJ, Ayre G, Martin C, Rizzo JA, Ponte EV, Cruz AA. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2008;63(4):409-17. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01601.x.
- Skiepkó R, Zietkowski Z, Skiepkó U, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Echinococcus multilocularis infection in a patient treated with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(3):197-211.
- Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):163-9. DOI: 10.1185/03007995.2010.539502.
- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):182-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62175-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62175-8).
- Somerville L, Bardelas J, Viegas A, D'Andrea P, Blogg M, Peachey G. Immunogenicity and safety of omalizumab in pre-filled syringes in patients with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):59-66. DOI: 10.1185/03007995.2013.844115.
- McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs*. 2014;74(14):1693-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0290-9.
- Gonçalves R, Valente C, Ferreira E, Serra JE, da Cunha JS. Cytomegalic hepatitis in a patient receiving omalizumab. *ID-Cases*. 2016;5:83-4. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.08.001.
- Shrimanker R, Pavord I. Interleukin-5 inhibitors for severe asthma: rationale and future outlook. *BioDrugs*. 2017;31(2):93-103. DOI: 10.1007/s40259-017-0215-8.
- Trivedi A, Pavord I, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):585-92. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30018-2.
- ADIS R&D Profile. Mepolizumab. 240563, Anti-IL-5 Monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs in R & D*. 2008;9(2):125-30. DOI: <https://doi.org/10.2165/00126839-200809020-00006>.
- Molfino NA, Gossage D, Kolbeck J, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-37. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e59872. DOI: 10.1371/journal.pone.0059872.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Pricce RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058-70. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
- Product information NUCALA(R). Subcutaneous injection, mepolizumab subcutaneous injection. GlaxoSmithKline. 2015.