



Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica

Administration of omalizumab in Mexican patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma.

José Carlos Herrera-García,^{1,2} Rocío Galindo-Solano,¹ Ek Ixel Arellano-Montellano,² Luis Enrique Jaramillo-Arellano,³ Andrea Espinosa-Arellano³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la mejoría clínica en los pacientes con diagnóstico de asma moderada a severa no atópica en tratamiento con omalizumab.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo y observacional en el que del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018 se incluyeron pacientes adultos que, a pesar del tratamiento diario con o sin mantenimiento con corticosteroides orales, tenían asma moderada a severa no atópica descontrolada; los pacientes se asignaron a recibir omalizumab por concentraciones de IgE. El punto final primario fue el cambio en los parámetros clínicos y funcionales de los pacientes por medio de examen de la prueba ACT (*Asthma Control Test*).

RESULTADOS: Se incluyeron 20 pacientes. Tras 52 semanas de administración de omalizumab los pacientes mostraron aumento moderado en el FEV1 y mejoría de los parámetros clínicos y funcionales. El alivio sintomático de los pacientes se consideró principalmente con el aumento en la prueba ACT de 10 a 20 puntos. También se observó buena tolerancia al medicamento, sin ningún efecto adverso grave y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES: Omalizumab tiene un papel terapéutico en el asma no atópica moderada a severa. Nuestros resultados apoyan la eficacia clínica de omalizumab en los pacientes asmáticos no atópicos mexicanos.

PALABRAS CLAVE: Asma; omalizumab; calidad de vida.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the clinical improvement in patients diagnosed with moderate-severe non-atopic asthma in treatment with omalizumab.

MATERIAL AND METHOD: A prospective and observational study was made from January 1st 2017 to January 1st 2018 in adult patients who, despite daily treatment with or without maintenance oral corticosteroids, had uncontrolled moderate to severe non-atopic asthma; patients were assigned to receive omalizumab at doses of IgE levels. The primary endpoint was the change in the clinical and functional parameters of the patients by means of *Asthma Control Test*.

RESULTS: There were included 20 patients. After 52 weeks of administration of omalizumab they showed a moderate increase in FEV1 and in clinical and functional parameters. The symptomatic improvement of the patients was mainly considered by an increase of 10 to 20 points in *Asthma Control Test*. Good tolerance to the drug was also observed, without any serious adverse effects, as well as improvement in the quality of life of the patients.

CONCLUSIONS: Omalizumab has a therapeutic role in moderate to severe non-atopic asthma. Our results support the clinical efficacy of omalizumab in Mexican non-atopic asthmatic patients.

KEYWORDS: Asthma; Omalizumab; Quality of life.

¹ Clínica de Asma y EPOC.

² Departamento de Neumología. Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

³ Departamento de Pregrado, Benemérita Universidad Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

Recibido: 15 de marzo 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Galindo-Solano R, Arellano-Montellano EI, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):833-839. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2091>

ANTECEDENTES

La hiperreactividad bronquial, la limitación reversible al flujo de aire, los episodios recurrentes de sibilancias, la dificultad para respirar y la tos son los trastornos que definen el asma, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. Sin embargo, en la actualidad se acepta que el asma es, en realidad, un síndrome complejo con distintos fenotipos clínicos e inflamatorios.

En las últimas décadas, se produjeron dos grandes cambios que modificaron muy favorablemente el tratamiento y la evolución de los pacientes asmáticos. En primer lugar, las normativas internacionales recomendaron, en 1992, la administración de corticoesteroides inhalables como terapia antiasmática de primera línea para los sujetos con asma persistente. En los años siguientes, se realizaron numerosos trabajos con la finalidad de identificar la dosis óptima de corticoesteroides inhalables para cada categoría de gravedad del asma. En paralelo, se introdujeron otros fármacos, por ejemplo, los modificadores de los leucotrienos y los beta-agonistas de acción prolongada y se produjeron avances importantes en las estrategias de inmunoterapia.^{1,2}

A principios del año 2000 surgieron las terapias biológicas antiasmáticas, es decir, los agentes destinados a modificar la acción de distintas proteínas o moléculas implicadas en la cascada inflamatoria que caracteriza al asma. Los anticuerpos monoclonales son una forma de inmunoterapia, en la que los anticuerpos preformados contra un antígeno específico son inyectados en el organismo. Debido a su elevada especificidad, los anticuerpos monoclonales pueden actuar sobre antígenos celulares o circulantes y suprimir así la función de citocinas, inmunoglobulinas, hormonas o proteínas responsables de efectos biológicos no deseados. Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del asma.³⁻⁶ Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado de

origen murino que reconoce el dominio Cε3 de la IgE humana, la porción que participa en la unión de la inmunoglobulina a los FcεRI en las células cebadas y los basófilos. Sin embargo, el omalizumab se une a la IgE libre y no a la IgE unida a los FcεRI. La administración de omalizumab se relaciona con reducción rápida de las concentraciones séricas de IgE (de alrededor de 99% en el transcurso de las dos horas que siguen al tratamiento) y con menor expresión de FcεRI en basófilos, células dendríticas y monocitos. A los tres meses de iniciado el tratamiento, la expresión de FcεRI en los basófilos se reduce hasta en 93%. La menor expresión de FcεRI en las células dendríticas disminuiría el procesamiento y la presentación de los alérgenos. El omalizumab disminuye el recuento de eosinófilos en sangre periférica, en los tejidos y en el esputo. La aprobación original para el omalizumab no se modificó en forma sustancial; el fármaco está indicado como terapia coadyuvante en los enfermos con asma alérgica moderada o grave que no responden de manera favorable al tratamiento convencional. Aunque la mayor parte de los estudios se realizó en pacientes con asma no controlada con corticoesteroides inhalables, el omalizumab fue esencialmente aprobado para administrarse en enfermos con asma dependiente de corticoesteroides orales. En la actualidad, el fármaco se prescribe a pacientes con concentraciones séricas de IgE de 30 a 1500 UI/mL (y no de 30 a 700 UI/mL como se consideraba con anterioridad). La continuidad de la terapia, una vez que el enfermo ha respondido, sigue siendo tema de debate. En un estudio, los síntomas asmáticos reaparecieron cuando el tratamiento se interrumpió. En función de la nueva teoría que considera que el omalizumab podría mejorar el curso de la enfermedad, hoy los tratamientos suelen mantenerse durante varios años; posiblemente en estos casos, la dosis pueda reducirse. Según los resultados de un modelo matemático, la síntesis de IgE alcanzaría un nuevo equilibrio, alrededor de cinco años después de comenzado el tratamiento con omalizumab.



En este contexto, la terapia debería mantenerse por ese periodo aproximadamente. Los efectos del omalizumab son progresivos y el intervalo hasta que aparece la respuesta no es uniforme; según los resultados de un estudio que analizó, en particular, las concentraciones de la IgE libre, el tratamiento podría interrumpirse antes de los cinco años en algunos pacientes, en tanto que en otros, tal vez, nunca pueda suspenderse. Si bien los efectos de los corticoesteroides no son específicos, la información en conjunto avala una modulación más importante de la inflamación mediada por los linfocitos Th2, caracterizada por las concentraciones altas de óxido nítrico en aire exhalado, la eosinofilia en el esputo y el aumento de las concentraciones de la periostina en las vías aéreas. Según los trabajos más recientes, este último parece ser un marcador particularmente importante de la inflamación alérgica y, en especial, de la eosinofilia tisular. En un estudio efectuado en pacientes con asma grave, no controlada y persistente, el índice de exacerbaciones agudas se redujo en 30% en los pacientes con concentraciones séricas altas de periostina, en comparación con 3% en los enfermos con concentraciones bajas, luego del tratamiento con omalizumab.⁶⁻¹⁵

Omalizumab en los pacientes no atópicos

No todos los pacientes con asma tienen los indicadores específicos de atopia (pruebas cutáneas positivas o IgE específica para alérgenos en suero y concentraciones altas de IgE total). Hace tiempo se reconoció la enfermedad alérgica localizada en un grupo de pacientes con rinitis, supuestamente no atópica. En estos pacientes se detectó IgE específica para alérgenos en las secreciones nasales, situación que motivó la introducción del concepto de entopia, es decir, la respuesta localizada en la mucosa, independientemente de la expresión atópica sistémica. Algunos investigadores destacan que la posibilidad parece ser válida también para

algunos enfermos con trastornos cutáneos, gastrointestinales, oculares y de las vías respiratorias superiores. En este contexto, cada vez más se discute la distinción que se ha realizado durante años entre el asma alérgica y el asma no alérgica. En este último caso, la IgE también tendría un papel fisiopatológico fundamental. De hecho, en las biopsias bronquiales de pacientes con asma no atópica también se encontraron citocinas correspondientes a un patrón colaborador Th2; por tanto, en ambos tipos de asma, las similitudes son más numerosas que las diferencias.¹⁶⁻¹⁸

La prevalencia estimada de poliposis nasal es de 2 a 4%; la expresión de proteína catiónica de los eosinófilos, IL-5 e IgE es importante en el tejido de los pólipos nasales. En un estudio en pacientes con poliposis nasal y asma, el tratamiento con omalizumab fue eficaz, incluso en los sujetos no alérgicos.^{19,20}

Posibles mecanismos de acción

Numerosos estudios revelaron múltiples similitudes entre el asma alérgica y no alérgica; el asma asociada con concentraciones altas locales, pero no sistémicas, de IgE se denomina desde hace tiempo asma intrínseca. Sin embargo, al menos dos trabajos revelaron que la IgE puede ser sintetizada por los linfocitos T en los pacientes no alérgicos. Esta IgE se une a los receptores de alta afinidad y desencadena las mismas reacciones que suceden en los pacientes alérgicos. El hecho de que la IgE pueda sintetizarse exclusivamente a nivel local avala la administración de omalizumab, también en los enfermos con asma presuntamente no alérgica. Los hallazgos en conjunto demuestran que el omalizumab disminuye la expresión de los FcεRI en los basófilos y en las células dendríticas plasmocitoides, tal como acontece en los individuos con asma alérgica. Se han propuesto tres mecanismos posibles para explicar la respuesta favorable al omalizumab en los enfermos con asma no alérgica.

El primero de ellos tiene que ver con la posible alergia local, caracterizada por la existencia de IgE específica para alérgenos sólo en las vías aéreas.

En segundo lugar, un grupo demostró que la unión de la IgE a los FcεRI activa vías de señalización intracelular que culminan con la producción de IL-4, IL-6, IL-13 y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras citocinas, asociadas con mayor supervivencia de las células cebadas, en ausencia del entrecruzamiento de los receptores en la superficie celular, inducida por la unión de éstos con los alérgenos específicos.

En tercer lugar, es posible que el omalizumab module las respuestas de inmunidad innata. Las células dendríticas plasmocitoides, implicadas en las respuestas alérgicas, cumplen también un papel esencial en las respuestas de inmunidad innata contra infecciones, especialmente por virus. Las células dendríticas de los pacientes con asma expresan con firmeza FcεRI y, por tanto, participan en la inmunidad innata y adaptativa. El omalizumab, al modular la expresión de estos receptores, favorecería las respuestas contra los virus y, así, reduciría el riesgo de exacerbaciones, en relación con las infecciones virales.²¹⁻²⁵

Pruebas clínicas

Aunque las pruebas clínicas todavía son escasas, algunos estudios mostraron evolución favorable en los pacientes con asma no atópica tratados con omalizumab, especialmente en los sujetos con asma grave, dependiente de corticoesteroides.²⁶

El objetivo de este estudio es determinar la mejoría clínica en los pacientes con diagnóstico de asma moderada a severa no atópica con omalizumab. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que el tratamiento con omalizumab puede ser útil en ciertos pacientes con asma no alérgica. Existen diferentes trabajos que avalan la administración de omalizumab en pacientes no atópicos.

Los objetivos específicos de este estudio son: a) determinar el grado de mejoría funcional por medio de registros espirométricos tras la administración de omalizumab. b) Describir la mejoría por la prueba ACT (*Asthma Control Test*) tras la administración de omalizumab. c) Describir las características clínicas de los pacientes con mejoría clínica tras la administración de omalizumab.

La mejoría de los pacientes asmáticos no atópicos con el tratamiento, que es eficaz y seguro, está demostrada en los trabajos mencionados. Este trabajo observacional y de vida real en pacientes mexicanos en una cohorte en la consulta de Neumología del Hospital Universitario de Puebla ayudará a iniciar tratamiento bajo evidencia real de la eficacia del tratamiento en pacientes no controlados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional de vida real efectuado en el Departamento de Neumología en la Clínica de Asma/EPOC en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo comprendido del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018. Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, asma moderada-grave no atópica definida por las guías GINA/ATS/BTSy GEMA 2017; padecer síntomas diurnos y nocturnos al menos tres días a la semana en los últimos tres meses previos a la visita de selección (a pesar de recibir corticoesteroides inhalados con o sin agonistas β2 de acción prolongada o bloqueadores de leucotrienos); volumen espiratorio forzado prebroncodilatador en un segundo (FEV1) 40-80% predicho; reversibilidad de ≥ 12% en el FEV1 en respuesta al agonista β inhalado documentada en cualquier momento en los últimos dos años, y pruebas de IgE *in vitro* negativas determinadas por el servicio de Alergología del Hospital Universitario de Puebla.



Los criterios de exclusión de los participantes fueron: fumar durante el año anterior o antecedente de fumar; mujeres embarazadas, lactantes o en posibilidad de embarazo; tratamiento con dosis máximas de esteroide inhalado o equivalente en control; hospitalización por asma o exacerbación que requiere terapia sistémica con corticoesteroides en los tres meses posteriores a la visita de selección; antecedentes de asma potencialmente mortal, definida como un episodio de asma que requirió intubaciones o se relacionó con hipercapnia, paro respiratorio o crisis hipóxicas, y pacientes en los que, en opinión de los investigadores del estudio, la terapia con omalizumab normalmente requeriría precaución (antecedentes de enfermedad autoinmunitaria, insuficiencia renal o hepática, síndrome de hiperinmunoglobulina E, aspergilosis broncopulmonar alérgica y diabetes mellitus).

Principalmente se describen los pacientes que acuden a consulta externa. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del Hospital.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma moderada o severa no atópica, al paciente se le hacía espirometría posbroncodilatador, biometría hemática, dímero D y radiografía de tórax. Se realizó cuestionario de ACT previo, se indicó inicio de tratamiento con omalizumab por concentraciones de IgE y se aplicó nuevamente cuestionario de ACT dos semanas después de la administración de omalizumab, con registro cada dos semanas. Al concluir, los datos se ingresaron a una base de datos para determinar el seguimiento. Se documentó la existencia de exacerbación de cualquier índole (leve, moderada a severa); según la gravedad de la misma se ingresó a documentarse, también se registraron los efectos adversos a la aplicación.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica con las

características mostradas en el **Cuadro 1**; 95% eran mujeres, con pruebas cutáneas negativas y concentración de IgE entre 190 y 30 UI/mL. El 75% tenía eosinofilia representativa (mayor de 2% o mayor de 200 células totales). Hubo más de una exacerbación durante el protocolo, que

Cuadro 1. Características de los pacientes

| | Característica (n = 20) |
|---|-------------------------------------|
| Promedio de edad (años) | 25 ± 10 |
| Sexo | 19 mujeres (95%) Un hombre (5%) |
| Pruebas cutáneas | Negativas (100%) |
| Concentración de IgE | 110 ± 80 |
| Relación FEV1/FVC | 66.2 ± 8 |
| FEV1 (%) | 65.3 ± 8 |
| Respuesta a broncodilatador (%) | 15 ± 3 |
| Numero de eosinófilos | |
| ≥ 2% o más de 200 células totales | 15 (75%) |
| ≤ 2% o menos de 200 células totales | 5 (25%) |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 3 |
| Escala BORG | 5 ± 1 |
| Leucocitos (µg/dL) | 5000 ± 2500 |
| Exacerbaciones | 1.5 ± 0.5 |
| Administración de corticoesteroides inhalados | 19 (95%) |
| Administración de corticoesteroides orales | 15 (75%) |
| Dímero D (UI/L) | 125 ± 80 |
| Dosis de omalizumab | 300 ± 150 |
| Reacciones adversas | |
| Dolor en el sitio de punción | 15 (75%) |
| Edema en el sitio de puncion | 3 (15%) |
| Faringitis | 3 (15%) |
| Síndrome pseudogripal | 1 (5%) |
| Anafilaxia | 0 (0%) |
| Alivio sintomático | 20 (100%) 10 puntos |
| ACT preomalizumab (puntos) | 15 (75%) 20 |
| ACT posomalizumab (puntos) | 5 (25%) 25 |
| Suspendieron esteroides orales | 15 (75%) |

sólo necesitaron tratamiento sintomático, como antihistamínicos o dosis adicionales de beta adrenérgicos; 75% recibían esteroides orales y 75% los suspendieron al final de las 52 semanas (Figura 1).

La dosis de omalizumab varió entre dos y tres ampolletas cada 15 días, como lo señalan los trabajos anteriores que mencionan como dosis estándar dos ampolletas cada 15 días (Figura 2).

El 75% de los pacientes mejoraron su cuestionario ACT de 10 a 20 puntos y 25% lo mejoraron

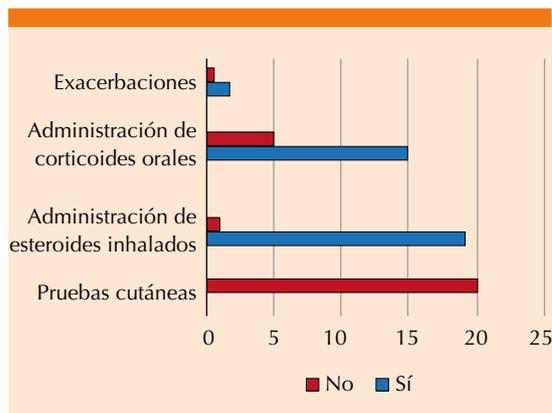


Figura 1. Disminución de exacerbaciones y de la administración de corticoesteroides orales e inhalados.

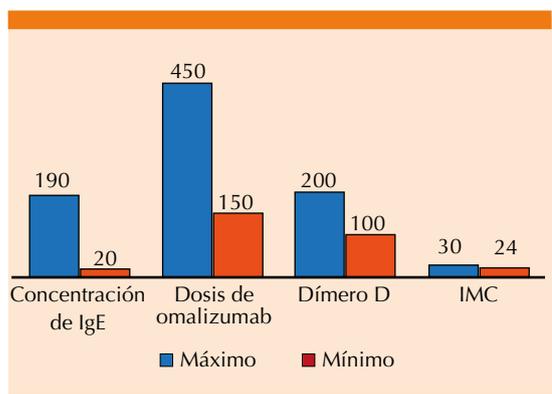


Figura 2. Concentración de IgE, dosis de omalizumab administrada, IMC de los pacientes y concentraciones de dímero D.

de 10 a 25 puntos (Figura 3). La mayor parte de las reacciones adversas fueron leves y reportadas anteriormente, sin casos de anafilaxia (Cuadro 1).

CONCLUSIÓN

Este trabajo demuestra que omalizumab disminuye sustancialmente los síntomas y las exacerbaciones y mejora la calidad de vida en una población mexicana de pacientes con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica. Se demostró en estudio de vida real la mejoría de los pacientes. La administración de omalizumab en los pacientes con asma no atópicos es hasta el momento una opción eficaz.

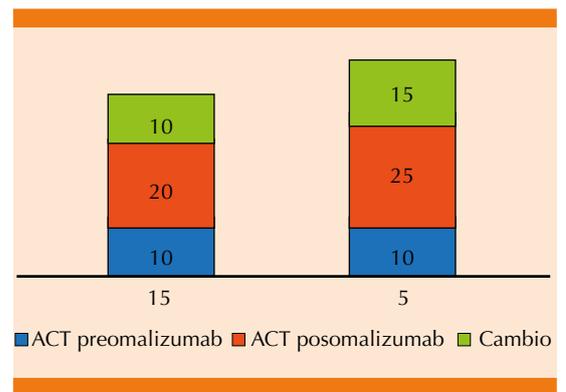


Figura 3. Mejoría de la prueba ACT (Asthma Control Test).

REFERENCIAS

- Borriello EM, Vatrella A. Does non-allergic asthma still exist? Shortness of Breath 2013;2(2):55-60.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1966;97(1):75-85.
- Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergic, skin test reactivity and serum IgE in a community population sample. J Allergy Clin Immunol 1979;63(5):328-335.



4. Sunyer J, Antó JM, Castellsague J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Resp J Sep 1996;9(9):1880-1884.*
5. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated in non-allergic individuals. *Eur Resp J Oct 2000;16(4):609-614.*
6. Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. In: *Drugs. Springer International Publishing AG; 2017. DOI: 10.1007/s40265-017-0810-5.*
7. Herrera-García JC, Sánchez-Casas GA, Arellano-Jaramillo LE, Lechuga-Hernández S, et al. Omalizumab in the treatment of moderate to severe persistent asthma in the context of allergic and non-allergic asthma. *Med Int Méx 2015;31:693-700.*
8. Pillai P, Chan Y-C, Wu S-Y, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Resp J 2016;48:1593-1601.*
9. Menzella F, Piro R, Facciolongo N, et al. Long-term benefits of omalizumab in patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7:9.*
10. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med Feb 1989;320(5):271-277.*
11. Humbert M, Menz G, Ying S, et al. The Immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: More similarities than differences. *Immunology Today 1999;20:528-533.*
12. Humbert M, et al. High affinity IgE receptor bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med Jun 1996;153(6):1931-1937.*
13. Ying S, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and non-atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol Jan 2007;119(1):213-218.*
14. Mouthuy J, Detry B, Sohy C, Pirson F, Pilette C. Presence in sputum of functional dust mite specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med 2011 Jul 15;184(2):206-214.*
15. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina Molina GJ, Martin M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE based treatments. Hindawi Publishing Corporation. *J Immunol Res 2016:1-12. http://dx-doi.org/10-1155/2016/8163803.*
16. Herrera J. Use of omalizumab In Mexican patients with a diagnosis of moderate to severe non-atopic asthma: ATS journals in American Thoracic Society 2018 International Conference. Thematic Poster Session- San Diego Convention Center.
17. Herrera García JC, et al. Use of omalizumab as treatment in patients with moderate and severe non-atopic asthma and associated with asthma- COPD overlap syndrome (ACOS) in asthma diagnosis and management. *IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.73904. July 4th 2018.*
18. Gaga M, Zervas E, Humbert M. Targeting immunoglobulin E in non-atopic asthma: crossing the red line? *Eur Resp J 2016;48:1538-1540. DOI: 10.1183/13993003.01797-2016.*
19. Herrera J, et al. Successful use of omalizumab as a patient treatment with chronic rhinosinusitis, nasal polyps and severe asthma. In: *National Congress of Pneumology: 17-21 April 2017. Puebla, Puebla City.*
20. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof of concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult to control, nonatopic asthma. *Chest 2013;144:411-419.*
21. Lynch JP, Mazzone SB, Rogers MJ, Arikatt JJ, Loh Z, Pritchard AL, Upham JW, Phipps S. The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma. *Eur Respir J 2014;43:264-275.*
22. Van den Berge M, Pauw RG, de Monchy JG, van Minnen CA, Postma DS, Kerstjens HA. Beneficial effects of treatment with anti-IgE antibodies (omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin prick test results. *Chest 2011;139:190-193.*
23. Domingo C, Pomares X, Angril N, Rudi N, Amengual MJ, Mirapeix RM. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Reg Homeostatic Agents 2013;27:45-53.*
24. De Llano LP, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma 2013;50:296-301.*
25. Herrera J, et al. Successful use of omalizumab in non atopic severe asthma In: *National Congress of Pneumology. 17-21 April 2017. City of Puebla.*
26. Kutlu A, Demirer E, Ozturk S, Gunes A, Kartal O, Sezer O, Kartaloglu Z. Can anti-IgE treatment be used in non-atopic asthma patients: thoughts of a case about the role of IgE in asthma. *Gülhane Tıp Dergisi 2014;56:46-44. Doi: 10.5455/gullhane.11713*