

# Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma y la urticaria

## Monoclonal antibodies in the treatment of asthma and urticaria

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FINAL DE GRADO



**Universidad Zaragoza**

Autor del proyecto: David de las Cuevas León

Director/a del trabajo: Dra. M<sup>a</sup> Luisa Bernal Ruiz

13 junio de 2016

“Para escribir, benévolo lector, una obra que te fuera provechosa, no he escatimado ningún esfuerzo sino que, para que no echases nada en falta, he recorrido todas las partes del arte médico y he investigado todo lo controvertido, ya sea que la controversia la hubiese engendrando la diversidad de ingenios, o bien los escritos contrarios de cualquier autor griego, bárbaro o latino, o el error de las traducciones y la alteración de las versiones...En este empeño no me he sujetado a ningún autor( así convenía a quien debía decidir en las controversias), sino que cada opinión la he sopesado por sí misma, sin despreciar al Conciliador\* y sin sentir miedo ante Galeno...”

Controversiarum medicarum et philosophicarum libri decem...editio secunda, ab eodem Autore recognita et aucta, Compluti, A. De Angulo, 1564. Trad . cast. Por F. Calero en: J.M. López Piñero y F. Calero, Los temas polémicos de la medicina renacentista: las “Controversias” (1556), de Francisco Valles, Madrid, c.s.i.c., 1988.

\* Pietro d’ Abano, gran figura médica del siglo XIII, autor de la influyente obra *Conciliator differentiarum philosophorum et praecipue medicorum*

## ÍNDICE:

RESUMEN: .....	1
PALABRAS CLAVE:.....	1
ABSTRACT: .....	1
KEY WORDS: .....	2
1) INTRODUCCIÓN .....	2
1.1) ANTICUERPOS .....	2
1.1.1) Estructura y funciones generales.....	2
1.1.2) Clases de inmunoglobulinas.....	3
1.1.3) Producción de inmunoglobulinas en el organismo .....	3
1.1.4) Producción de inmunoglobulinas y ac monoclonales en el laboratorio. 4	
1.1.5) Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales .....	5
1.1.6) Reacciones adversas generales de los anticuerpos monoclonales.....	5
1.2) ASMA.....	6
1.2.1) Prevalencia .....	6
1.2.2) Factores de riesgo .....	6
1.2.3) Factores desencadenantes .....	6
1.2.4) Patogenia del asma .....	6
1.2.5) Diagnóstico.....	7
1.2.6) Clasificación de gravedad y definición de crisis asmática .....	8
1.2.7) Grado de control de asma .....	9
1.2.8) Tratamiento del asma .....	10
1.3) URTICARIA.....	11
1.3.1) Fisiopatología .....	12
1.3.2) Tipos.....	12
1.3.3) Diagnóstico.....	12

1.3.4) Clasificación de la gravedad.....	12
1.3.5) Tratamiento .....	12
2) OBJETIVO .....	13
3) MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
3.1) BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	13
3.2) FICHA TÉCNICA OMALIZUMAB.....	14
3.2.1) Características generales del medicamento.....	14
3.2.2) Indicaciones terapéuticas principales .....	14
3.2.3) Advertencias y precauciones de empleo .....	15
3.2.4) Interacciones medicamentosas .....	15
3.2.5) Fertilidad, embarazo y lactancia .....	15
3.2.6) Reacciones adversas .....	16
3.2.7) Eficacia clínica y seguridad en asma alérgica .....	17
3.2.8) Eficacia y seguridad en urticaria espontánea crónica (UCE) .....	19
4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
5) CONCLUSIONES .....	28
5) AGRADECIMIENTOS .....	28
6) BIBLIOGRAFÍA .....	28
7) ANEXOS .....	31



## RESUMEN:

Los anticuerpos monoclonales son moléculas poliméricas glucoproteicas que forman parte del sistema inmune, producidas por las células B, con capacidad de reconocer moléculas específicas. Se han convertido en una herramienta fundamental en el ámbito clínico y biotecnológico, y se ha demostrado que pueden ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas, interacciones patógeno- huésped, la señalización, detección y cuantificación de diversas moléculas. Actualmente es en una de las áreas de mayor crecimiento en la industria farmacéutica y biotecnológica.

En este trabajo nos hemos centrado en su aplicación en dos patologías, asma y urticaria, en las cuales existe un anticuerpo monoclonal comercializado para el tratamiento de las mismas según su ficha técnica, disponible en España desde 2005.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante tecnología de ADN recombinante. Se une selectivamente a la IgE humana, molécula muy relacionada con la patogenia de las enfermedades citadas.

Se ha realizado una revisión narrativa de la evidencia hasta la fecha en que se publica este trabajo. Para completar el trabajo se adjuntó una serie de 5 casos clínicos aportados como parte de mi experiencia clínica durante mis prácticas de estudiante.

Las conclusiones fueron que Omalizumab es un fármaco eficaz y seguro para sus indicaciones actuales y podría tener nuevas indicaciones futuras en otras patologías. Su mayor inconveniente continúa siendo su elevado precio, lo que hace que haya que elegir unos criterios muy específicos para seleccionar los pacientes que se incluirán en el tratamiento. Además, es necesario también determinar cuál debe ser la duración del mismo, ya que se emplea para patologías crónicas y los estudios de fase III sólo incluyeron hasta 52 semanas de tratamiento.

## PALABRAS CLAVE:

Omalizumab, asma, urticaria, anticuerpos monoclonales, inmunología

## ABSTRACT:

Monoclonal antibodies are glycoprotein polymer molecules that are part of the immune system, produced by B cells and capable of recognizing specific molecules. They have become a fundamental tool in clinical and biotechnological fields and they have proved to be useful in the diagnosis and treatment of infectious and immunological diseases, pathogen-host interactions, besides signaling, detection and quantification of various molecules. It is currently one of the faster growing areas in the pharmaceutical and biotechnological industry.

What we have focused on this academic paper is its application in two diseases, Asthma and Urticaria, in which exists a monoclonal antibody marketed to treat them, according to its data sheet. Moreover, it is available in Spain since 2005.

Omalizumab is a humanized monoclonal antibody obtained by recombinant DNA technology. It selectively binds to human IgE molecule, closely related to the pathogenesis of these diseases.

A narrative review about the medicine has been conducted over the evidence published to date. The work was concluded with a series of 5 clinical cases. All of them were provided as part of my clinical experience throughout my teaching practices.

The conclusions stated that Omalizumab is not only an effective but also a safe drug under current indications. Furthermore, it could have some future new indications in other diseases according to post-marketing studies. Nevertheless, its biggest drawback remains its high price, what make to choose very specific criteria for selecting patients to be enrolled in the treatment. In addition, it is also compulsory to determine how long the treatment should be, inasmuch as it is employed for chronic pathologies and there were conducted only 52 weeks of treatment in phase III studies.

## KEY WORDS:

Omalizumab, asthma, urticaria, monoclonal antibodies, immunology

# 1) INTRODUCCIÓN

## 1.1) ANTICUERPOS

Los anticuerpos monoclonales son unas glucoproteínas pertenecientes al sistema inmune, producidas por los linfocitos B. Se han convertido en una potente herramienta en el ámbito de la medicina, la biotecnología y la genética molecular, y han mostrado ser eficaces en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas, neoplásicas, así como en el estudio de la historia natural de enfermedades o la señalización cuantificación y detección de diversas moléculas.<sup>4</sup>

### 1.1.1) Estructura y funciones generales

Los anticuerpos están formados por una estructura compuesta por 3 unidades básicas.

Dos de ellas son estructuralmente idénticas, y están relacionadas con la unión al antígeno. Consisten en los fragmentos o brazos Fab (Fragment antigen binding o fragmento de unión al antígeno). Esta porción contiene las secuencias variables del anticuerpo, confiriendo al mismo la capacidad de unión a un antígeno concreto según las secuencias aminoacídicas que posea. Cada una de estas 2 unidades que contiene el Fab puede unirse a un epítipo antigénico concreto.<sup>1</sup>

La tercera unidad, consiste en el Fc (fragmento cristalizante), el cual tiene el objetivo de unirse a las moléculas efectoras las cuales llevan a cabo la función del anticuerpo.

Una molécula íntegra de anticuerpo consiste en la unión de dos cadenas pesadas, teniendo ambas fragmentos Fab y Fc, y dos cadenas ligeras, las cuales solo contienen fragmento Fab. Las dos cadenas pesadas están unidas entre sí por puentes disulfuro, así como las cadenas ligeras con las pesadas.<sup>1</sup>

Dentro de la ultraestructura, las cadenas pesada (Heavy; H) y ligera (Light; L) están compuestas por dominios. La cadena pesada cuenta con 4 dominios (VH, CH1, CH2, CH3), donde V significa región variable, encargada del reconocimiento del antígeno y exclusiva de cada anticuerpo, y C significa región constante, invariable para todos los anticuerpos de una misma clase. La cadena ligera tan solo consta de dos dominios (VL, CL), variable y

constante respectivamente. Existen 5 tipos de cadenas pesadas, que se detallarán a continuación, y solo dos tipos de cadenas ligeras (kappa y lambda).<sup>2</sup>

### 1.1.2) Clases de inmunoglobulinas

Las 5 clases de Inmunoglobulinas son IgG, IgA, IgE, IgD, IgM. Todas ellas tienen la estructura fundamental básica citada anteriormente, pero difieren en el tipo de cadena pesada que contienen, siendo cada una nombrada con una letra griega que posteriormente da lugar a su equivalente latina, de esta forma (Gamma- IgG, Alpha -IgA, Epsilon- IgE, Delta -IgD, y Mu -IgM). Además, la IgM tiende a agruparse de forma pentamérica en el plasma, mientras que la IgA se caracteriza por ser la inmunoglobulina presente en las secreciones humanas, y se secreta agrupada en forma de dímeros para obtener una mayor resistencia a las agresiones ambientales externas.<sup>1</sup>

Las mayores diferencias entre las cadenas pesadas se encuentran en la región Fc, es decir, la región efectora, y es por ello que cada una desempeña su labor en el organismo a pesar de que la función del fragmento Fab de todas ellas continúe siendo el reconocimiento antigénico. Debido a que los Ac monoclonales son derivados de IgG, comentaremos sus características.<sup>3</sup>

La IgG es la inmunoglobulina predominante en el suero y en el líquido intersticial. Difunde bien a través de las membranas, y de hecho es la única capaz de atravesar la placenta, siendo por ello la principal inmunoglobulina en el feto y el recién nacido, persistiendo en la circulación del niño durante los primeros meses de vida y aportando cierta protección mientras se está consolidando la maduración del sistema inmune del mismo. Dentro de la clase IgG, existen 4 subtipos (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).<sup>2</sup>

Inactiva a los patógenos de manera directa, por el simple hecho de adherirse a su superficie, cubriendo sus estructuras de interacción con el organismo, o bien de manera indirecta, activando el complemento y los receptores Fc.<sup>1</sup>

En lo respectivo a la unión a receptores de fracciones Fc de inmunoglobulinas (FcR), existen diferentes subtipos. Por una parte, receptores Fc en células del sistema fagocítico-mononuclear: monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y neutrófilos, encargados de la opsonización. Por otra, FcR en las células B encargadas de la retroalimentación negativa de la producción de IgG. Por último, FcR en la superficie de los linfocitos NK, que se encargan de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.<sup>1</sup>

### 1.1.3) Producción de inmunoglobulinas en el organismo

La producción de inmunoglobulinas en el organismo se lleva a cabo por parte de los linfocitos B, células de la inmunidad adaptativa. Cada linfocito B virgen, es decir, que no ha tenido contacto aún con un antígeno, está programado para elaborar un único anticuerpo, el cual coloca en su membrana, a la espera de poder actuar como receptor específico. Los linfocitos cuyos receptores han logrado unir su antígeno reciben una señal de activación, y sufrirán un proceso de maduración para convertirse en células plasmáticas, que son las verdaderas células efectoras de la respuesta inmunitaria humoral. Ellas son las encargadas de producir millones de anticuerpos, que esta vez secretarán al medio extracelular y no



quedarán como receptores de membrana. Como el linfocito del cual provenía la célula plasmática estaba programado para elaborar un solo tipo de especificidad de anticuerpo, las inmunoglobulinas solubles que secrete reconocerán el mismo antígeno que hubiese producido la activación del linfocito B virgen.<sup>3</sup>

Una pequeña proporción de linfocitos B vírgenes se desarrollará hacia células B de memoria, encargadas de elaborar una respuesta inmunitaria mucho más efectiva si el organismo vuelve a tener contacto con el patógeno.

#### **1.1.4) Producción de inmunoglobulinas y ac monoclonales en el laboratorio**

Las técnicas de producción de Ac monoclonales han evolucionado con el tiempo y hoy en día se obtienen fundamentalmente a través de técnicas de biología molecular. Realizaremos un breve repaso sobre las principales que se han ido empleando durante los últimos años.

Los primeros anticuerpos monoclonales se producían con ratones, a los cuales se les administraba el antígeno frente al cual se quería elaborar el anticuerpo. Una vez que el ratón desarrollaba plasmocitos capaces de producir anticuerpos frente al antígeno en cuestión, estos se extraían del bazo del animal de experimentación, y eran fusionadas con células tumorales B inmortales, formando lo que se conoce como hibridoma. Estos hibridomas son seleccionados en un medio de cultivo y a partir de ellos es posible obtener títulos muy elevados de Ac monoclonales.<sup>1</sup>

Existía un problema importante con la producción de estos Ac monoclonales, ya que los anticuerpos inoculados a los seres humanos son intensamente inmunógenos, y los anticuerpos antifracciones murinas representan un obstáculo serio, ya que provocan la eliminación precoz de los Ac monoclonales administrados y puede que produzcan reacciones de hipersensibilidad. Pueden producir incluso que el Ac monoclonal no alcance su diana y se bloquee su unión con el antígeno.<sup>2</sup>

Para sortear estos inconvenientes, se recurrió a la tecnología del ADN recombinante. A partir de esta técnica, se han desarrollado varias alternativas, como construcciones quiméricas en las que los dominios VH y VL del ratón se ensamblan a los genes CH Y CL humanos, formando Ac monoclonales mucho menos inmunógenos. Una variante más refinada de esta técnica sería insertar en un Ac monoclonal humano los segmentos del Ac del ratón que codifican exclusivamente las 6 regiones determinantes de la complementariedad (CDR).<sup>1</sup>

Por último, señalar la aparición de una última estrategia para la producción de anticuerpos monoclonales, basada en la ingeniería genética. Esta técnica es compleja de explicar, pero podría resumirse en la inserción del material genético que codifique la inmunoglobulina que nos interesa en bacteriófagos, y conseguir que infecten a E.coli, de tal manera que al insertar su material genético en la bacteria, la bacteria transcriba los genes de producción de los anticuerpos.<sup>1</sup>

### 1.1.5) Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales han revolucionado la metodología de trabajo en múltiples campos, no sólo en el ámbito médico, sino también a nivel de laboratorio.

Algunas de sus siguientes aplicaciones serían las siguientes:<sup>4</sup>

- Detectar anticuerpos frente a patógenos: Pruebas serológicas
- Detección de antígenos: Pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta
- Formando parte de diversas técnicas de laboratorio: ELISA, WESTERN BLOT, Nefelometría
- Técnicas de inmunohistoquímica.<sup>4</sup>
- Anticuerpos como inhibidores de moléculas in vivo: Son uno de los principales campos de aplicación en humanos. De esta forma, podríamos citar algunos de los principales que hoy en día se emplean, clasificándolos según su mecanismo de acción:<sup>3</sup>
  - o Anticuerpos frente a moléculas inflamatorias: Anti TNF (Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab), Anti IL-6 (Tocilizumab), Anti IL 12/23 (Ustekinumab).<sup>4</sup>
  - o Anticuerpos frente a células neoplásicas: Trastuzumab (Anti Her2), Cetuximab (anti Her-1), Rituximab (anti CD 20), Bevacizumab (anti VEGF), Alemtuzumab (Anti CD52), Gemtuzumab (anti CD33).<sup>4</sup>
  - o Otros Ac monoclonales: Omalizumab (anti IgE), Palivizumab (frente a VRS), Abciximab (frente a glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa).<sup>4</sup>

### 1.1.6) Reacciones adversas generales de los anticuerpos monoclonales

Las reacciones adversas de los anticuerpos monoclonales dependen fundamentalmente del tipo de molécula frente al cual vayan dirigidos. Por ejemplo, en el grupo de los anticuerpos frente a moléculas mediadoras de la inflamación, existe un riesgo de inmunosupresión celular e infecciones oportunistas. De este modo, el uso de anti TNF puede producir reactivación de infecciones latentes como una hepatitis B crónica o una tuberculosis.

En el grupo de los fármacos antineoplásicos, cabría destacar alteraciones electrolíticas, diarrea, mucositis y anorexia con cetuximab y hemorragias y alteraciones de la cicatrización con Bevacizumab.

Por otra parte, pueden producir reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia con su administración, en especial los formados a partir de anticuerpos quiméricos con partículas de ratón.

## **1.2) ASMA**

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, con cierta agregación genética y que cursa con una hiperreactividad bronquial y una obstrucción del flujo aéreo, parcial o totalmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente.<sup>5</sup>

### **1.2.1) Prevalencia**

La prevalencia global de asma varía en el mundo entre el 1-18% según el país. Se calcula que en adultos españoles la prevalencia se sitúa entre el 1-4,7%, siendo de aproximadamente del 10% en niños.<sup>5</sup>

### **1.2.2) Factores de riesgo**

Como factores de riesgo cabría destacar los siguientes: Atopia, menarquia precoz, obesidad, hiperrespuesta bronquial, rinitis, rinosinusitis crónica, prematuridad, tabaquismo materno durante la gestación, parto por cesárea, exposición a alérgenos ocupacionales o hábito tabáquico.<sup>5</sup>

### **1.2.3) Factores desencadenantes**

Factores ambientales: Polución atmosférica, pólenes vegetales, ácaros, epitelios de animales, y algunos agentes infecciosos.

Factores Sistémicos: Fármacos (Antibióticos, AAS, B-bloqueantes, AINE, etc.) y alimentos (leche de vaca, huevo, frutos secos, cereales, pescado, marisco, etc.).

Factores laborales: Sustancias industriales, tanto de alto peso molecular (granjeros, agricultores, industria alimentaria, industria del cacao, café, té, industria textil...) como de bajo peso molecular (fármacos, metales, plásticos, maderas, productos de limpieza...)<sup>5</sup>

### **1.2.4) Patogenia del asma**

La característica común de todo asmático es la inflamación crónica de la vía aérea. En la mayoría de asmáticos, el patrón inflamatorio incluye un incremento del número de mastocitos, eosinófilos activados, linfocitos NK y linfocitos TH2, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad.

Entre las inmunoglobulinas es la IgE la que destaca (la más relacionada con la etiopatogenia) en el asma alérgico extrínseco.

La IgE es un anticuerpo monomérico que se encuentra en concentraciones muy bajas en el suero, hayándose fundamentalmente unida permanentemente a la superficie de células inmunitarias a través de receptores Fc mediante los cuales desempeñan su función. La IgE presenta receptores Fc en 3 tipos celulares fundamentalmente.

Por una parte, se encuentra adherida a la superficie de basófilos (en el plasma) y mastocitos (en los tejidos). El contacto de un antígeno específico con la IgE conduciría a la exocitosis de los gránulos contenidos en sus citoplasma y por lo tanto, de las sustancias

vasoactivas preformadas y citosinas, así como su activación para la síntesis de mediadores de la inflamación. Este es el mecanismo patogénico fundamental de la atopia y del asma alérgico extrínseco.<sup>5</sup>

La IgE también consta de receptores en la superficie de los eosinófilos, que son las células encargadas fundamentalmente de la defensa parasitaria, gracias a la liberación cuando el antígeno se fija a la IgE, la proteína catiónica del eosinófilo y otro tipo de sustancias antihelmintarias.

Por último, y como sucede con la IgG, la IgE también consta de receptores en la superficie de los linfocitos B encargados de la regulación de su síntesis en función de sus niveles circulantes (retroalimentaciones positiva y negativa).

Por otra parte, las células estructurales de la vía aérea, tales como las células epiteliales bronquiales, las células musculares lisas, las células endoteliales, los fibroblastos y miofibroblastos, también liberan mediadores que facilitan la persistencia de inflamación por diversos mecanismos. Numerosas citosinas y moléculas intervienen en la perpetuación del cuadro clínico.<sup>5</sup>

Si esta inflamación no es controlada, los asmáticos desarrollan cambios estructurales en sus vías aéreas, que consistirían en: fibrosis e hipertrofia de la musculatura lisa bronquial, proliferación vascular, hiperplasia de las glándulas mucosas, hipersecreción de moco, todo ello asociado con una pérdida progresiva de la función pulmonar.

### 1.2.5) Diagnóstico

El diagnóstico de asma está basado en una clínica característica (sibilancias, disnea, tos u opresión torácica), variables, de predominio nocturno o de madrugada y provocados por diversos desencadenantes. No obstante, la sintomatología no es patognomónica, y requiere pruebas de función pulmonar que demuestren alteraciones compatibles.<sup>5</sup>

La prueba fundamental para el diagnóstico es la espirometría, ya que a partir de ella se demuestran las principales alteraciones funcionales del asma, que son las siguientes:

Obstrucción reversible:  $FEV1/VFC < 0,7$ , mejoría del  $FEV1 \geq 12\% \geq 200ml$  tras la administración de un Beta 2 agonista.

Hiperreactividad bronquial: Se diagnostica con un test de provocación bronquial haciendo al paciente inhalar histamina, metacolina o con ejercicio. Si el  $FEV1$  decae un 20% con respecto al valor basal, se considerará una prueba positiva.<sup>5</sup>

Variabilidad: Para su cálculo, se emplean mediciones del pico flujo espiratorio y se expresa la diferencia entre el PEF máximo y el mínimo.

Aquí podemos observar el algoritmo diagnóstico completo acorde a las guía de la GEMA (figura 1).

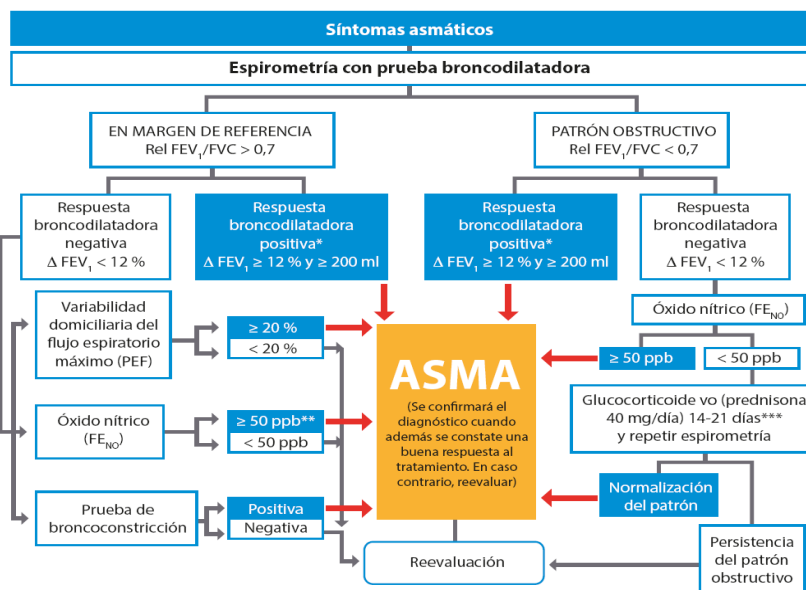


Figura 1: Obtenida de las guías de la GEMA<sup>5</sup> 2015.

### 1.2.6) Clasificación de gravedad y definición de crisis asmática

La gravedad del asma se establece en base a una serie de criterios, tales como número de exacerbaciones, síntomas tanto diurnos como nocturnos, medicación de rescate empleada, limitación de la actividad física y función pulmonar<sup>5</sup>(figura 2).

La definición de asma grave no controlada según la GEMA consiste en la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir un tratamiento con GCI y B2 agonistas de acción prolongada a dosis elevadas el último año o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses en dicho periodo. La falta de control se objetiva por las siguientes características:

- ACT  $\leq 20$  ó ACQ  $\geq 1.5$
- $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de glucocorticoides orales de más de 3 días de duración el año previo
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave el año previo
- Limitación crónica del flujo aéreo (FEV1/FVC  $\leq 70\%$  o FEV1 tras broncodilatador  $\leq 80\%$ ) pero que revierte tras un ciclo de glucocorticoide oral

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio</b> (agonista $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar</b> (FEV <sub>1</sub> o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Figura 2: tabla de gravedad del asma GEMA<sup>5</sup> 2015

Por último, haremos una breve mención de lo que consiste una crisis asmática. Se conoce por crisis asmática a un empeoramiento de la situación basal del paciente que requiere modificación en el tratamiento. Deben identificarse clínicamente por cambios en los síntomas o incremento de la medicación de rescate. Para valorar la gravedad de una crisis asmática se emplea fundamentalmente el FEV1 y el medidor de flujo espiratorio máximo (PEF), ambos permiten no solo la estimación de la gravedad, si no la monitorización de la respuesta.<sup>5</sup>

En función de sus valores, se considera una exacerbación leve si el FEV1 o el PEF es  $\geq 70\%$ , moderada si FEV1 o el PEF 70-50% y grave si estos dos valores son inferiores al 50%. Otros valores para tener en cuenta a la hora de valorar la gravedad de la crisis son: presencia de disnea, alteración del habla, sibilancias, empleo de musculatura accesoria, nivel de consciencia, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>.<sup>5</sup>

### 1.2.7) Grado de control de asma

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones de asma están ausentes o se ven reducidas por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. El asma se divide en asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma mal controlada (figura 3). Ello servirá a la hora de ajustar el tratamiento farmacológico.

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Sintomas diurnos	Ninguno o $\leq 2$ veces a la semana	$> 2$ veces a la semana	Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Sintomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o $\leq 2$ veces a la semana	$> 2$ veces a la semana	
Función pulmonar - FEV <sub>1</sub> - PEF	$> 80$ % del valor teórico $> 80$ % del mejor valor personal	$< 80$ % del valor teórico $< 80$ % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1$ /año	$\geq 1$ en cualquier semana

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta

Figura 3: Grado de control del Asma según la GEMA<sup>5</sup> 2015

Para la estandarización del control asmático se han desarrollado diversos cuestionarios clínicos, sencillos y fáciles de cumplimentar por parte del paciente. De ellos, han sido validados el Test de Control de Asma (ACT) y el cuestionario de control del asma (ACQ). Ambos son muy utilizados en las publicaciones científicas para categorizar a los pacientes según su gravedad, y están reflejados al final del trabajo como anexo.

### 1.2.8) Tratamiento del asma

El objetivo primordial del tratamiento es llevar al paciente al estado de asma controlada con la mínima medicación posible, además de prevenir las exacerbaciones. Finalmente el objetivo de base de tratamiento es prevenir el remodelado de la vía aérea citado anteriormente, evitando la obstrucción irreversible al flujo aéreo, es decir, minimizando la pérdida progresiva de la función pulmonar.<sup>5</sup>

Los fármacos empleados para tratar el asma se clasifican en fármacos de mantenimiento y fármacos para el rescate de las crisis agudas.

Los fármacos de mantenimiento incluyen glucocorticoides inhalados, o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, agonistas B2 adrenérgicos de larga acción, tiotropio y Ac monoclonales anti IgE (Omalizumab).

La medicación de alivio se utiliza a demanda para prevenir la sintomatología aguda, y entre ellos se encuentran los B2-adrenérgicos inhalados de acción corta y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

La medicación del asma se clasifica por escalones. Antes de pasar de uno a otro es imprescindible cerciorarse de que el paciente cumplimenta adecuadamente el tratamiento.

- Escalón 1: Consiste en el empleo de B2 adrenérgicos a demanda, siempre y cuando el paciente presente un asma intermitente leve, con las

características reflejadas en la tabla anterior. El uso de B2 adrenérgicos a demanda 2 veces a la semana para tratar los síntomas, el haber tenido exacerbaciones el año previo o un FEV1 <80% indica un control inadecuado del asma y requiere instaurar terapia de mantenimiento.

- Escalón 2: Se emplea un corticoide inhalado (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, beclometasona) a dosis bajas administrado diariamente. Este escalón suele ser la terapia de inicio en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo. Puede pautarse como alternativa un antagonista de los leucotrienos, y en niños, por una cromona.
- Escalón 3: El tratamiento de elección en este escalón es la combinación de un glucocorticoide a dosis bajas con un agonista B2 adrenérgico de larga acción (salmeterol, formoterol, vilanterol).
- Escalón 4: El tratamiento de elección a este nivel es la combinación de un glucocorticoide a dosis medias con un agonista B2 adrenérgico de larga duración.
- Escalón 5: Corticoide inhalado a dosis altas y un B2 agonista de acción prolongada.
- Escalón 6: Son los pacientes con los mismos criterios de asma grave a los que se les añade corticoide vía oral debido a la ausencia de control de sus síntomas.

Actualmente se está utilizando tanto en el escalón 5 como en el 6 un nuevo compuesto, Omalizumab, un anticuerpo monoclonal obtenido mediante tecnología del ADN recombinante. Los resultados al añadir este fármaco parecen ser prometedores porque administrado por vía subcutánea mejora los síntomas diarios y las exacerbaciones cuando el paciente (tras recibir corticoides a dosis elevadas y Beta2 de larga duración) continúa en estado de asma no controlado. Concretamente está indicado en el asma grave y la prevención de crisis asmática aguda. Aproximadamente un 3,9% de la población asmática sufren asma grave y consumen aproximadamente el 70% de los recursos destinados al asma.

### **1.3) URTICARIA**

Urticaria es una reacción inmunológica e inflamatoria de la piel ante diversos estímulos. Independientemente del factor desencadenante, se produce liberación de histamina por parte de los mastocitos y basófilos, así como otros mediadores de la inflamación, provocando incremento de la permeabilidad capilar y ocasionando un edema en la dermis, que es lo que ocasiona la lesión característica de esta patología, el habón, y su sintomatología típica, el prurito.<sup>6</sup>

Es una enfermedad frecuente, se estima que aproximadamente el 12-22% de la población mundial sufrirá algún tipo de episodio de urticaria en su vida. Su prevalencia global estima en un 0,11-0,6%.



De esta forma, se caracteriza por la presencia de una erupción eritematohabonosa que desaparece a la vitropresión, pruriginosa, y se puede acompañar o no de angioedema. El angioedema es el equivalente al habón en tejidos más profundos, tales como dermis profunda, o el tejido celular subcutáneo.<sup>6</sup>

### **1.3.1) Fisiopatología**

La principal célula efectora en la aparición del habón es el mastocito cutáneo. Una vez activado, el mastocito libera gránulos que principalmente contienen histamina y otros mediadores de la inflamación tales como el factor activador plaquetario (PAF), TNF alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, PGD2 y Leucotrienos (LTC4, LTD4, LTEA)<sup>7</sup>.

### **1.3.2) Tipos**

La Urticaria se divide en dos grandes grupos. Por una parte encontramos la urticaria espontánea, que se divide en aguda o crónica. Por otra parte, tenemos la urticaria inducible, de acuerdo a que se detecta el estímulo que la desencadena. Tales urticarias serían (ficticia o por dermatografismo, colinérgica, por luz UVA, por el frío, acuagénica, por vibración, por calor y por contacto).<sup>6</sup>

### **1.3.3) Diagnóstico**

El diagnóstico de la urticaria se basa en una anamnesis y una correcta exploración física. Es necesario tener en cuenta factores desencadenantes (alimentos, sustancias por contacto, sustancias inhaladas, desencadenantes físicos, picaduras, etc.), así como el tiempo de duración de los habones, ya que una duración mayor de 24 horas de un habón en la misma localización debe hacer sospechar una vasculitis y es necesario realizar una biopsia para diagnosticarla. Es muy importante distinguir la duración de la urticaria, entre aguda (<6 semanas) y crónica (>6semanas).<sup>7</sup>

### **1.3.4) Clasificación de la gravedad**

El método estandarizado para evaluar la gravedad de la urticaria se realiza a través del cuestionario UAS y el UAS7, adjuntado como anexo al final del trabajo

### **1.3.5) Tratamiento**

Según la guía clínica para el tratamiento de la Urticaria EAAI/GA2LEN/EDF/WAO, el tratamiento de la urticaria crónica espontánea debe realizarse de manera escalonada. En primer lugar, debe tratarse con antihistamínicos H1 no sedantes, probándose varios de ellos si con uno no se consigue la remisión sintomática.<sup>7</sup>

Si con esto no se obtiene el control sintomático de la urticaria, es necesario aumentar la dosis de antihistamínico, pudiendo llegar a incrementarse 4 veces la dosis recomendada debido al amplio margen de seguridad de estos fármacos.

Como segundo escalón terapéutico se encontrarían los antihistamínicos H2 y los antagonistas de los leucotrienos, así como el inicio de tratamiento con Omalizumab a dosis de 300mg.

Los corticosteroides orales se pueden emplear para tratar las exacerbaciones de la urticaria crónica espontánea durante un máximo de 5 días, pero no se recomiendan como una opción de tratamiento a largo plazo debido a sus conocidos efectos secundarios.<sup>6</sup>

En relación a los Ac monoclonales, se ha demostrado que Omalizumab se une a la IgE y bloquea la unión de la misma a su receptor de membrana presente en los mastocitos y basófilos, impidiendo su degranulación.<sup>7</sup>

## 2) OBJETIVO

Debido a que los anticuerpos monoclonales cada vez se utilizan con más frecuencia y su síntesis va en aumento, nos planteamos estudiar su acción en estas patologías, centrándonos principalmente en Omalizumab. Varios estudios demuestran que el fármaco es eficaz tanto en asma extrínseca grave como en urticaria. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido sintetizar las principales evidencias de eficacia y seguridad actuales de Omalizumab en las patologías de asma y urticaria crónica espontánea y reflejar otras posibles indicaciones futuras del mismo.

## 3) MATERIAL Y MÉTODOS

Para conseguir el objetivo propuesto, hemos realizado una completa revisión bibliográfica sobre la utilidad de Omalizumab y además hemos aportado los resultados obtenidos en varios pacientes sometidos a tratamiento con este anticuerpo. Estos pacientes se encontraban en el Servicio de Alergología del Hospital General de la Defensa, donde he realizado parte de mis prácticas como estudiante de Medicina y donde he podido observar y revisar los resultados de la utilización de Omalizumab en los mismos como tratamiento combinado con otros medicamentos, tanto en pacientes asmáticos como con urticaria crónica.

### 3.1) BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para sintetizar la mejor evidencia posible del fármaco, se realizó un resumen de su ficha técnica y se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed sobre las últimas publicaciones sobre el principio activo.

Las acotaciones de búsqueda fueron:

Omalizumab AND Review: 518 resultados

Omalizumab AND Asthma: 965 resultados

Omalizumab AND Urticaria: 257 resultados

Omalizumab AND Pharmacoeconomic: 9 resultados

## **3.2) FICHA TÉCNICA OMALIZUMAB**

### **3.2.1) Características generales del medicamento**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante, a partir de una línea celular mamífera de ovario de Hamster Chino (OHC). Se une selectivamente a la IgE humana. Se trata de una IgG1kappa que contiene regiones de estructura humana con regiones de complementariedad de un Ac de origen murino que se une a la IgE.<sup>8</sup>

Se comercializa en dosis en polvo de 150 mg y de 75mg, pero nos vamos a centrar en hablar de la dosis de 150 mg, ya que la de 75 mg no presenta indicación para la urticaria crónica espontánea.

Tras su administración subcutánea, se absorbe con una biodisponibilidad aproximada del 62%. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas después de una media de 6-8 días. El equilibrio estacionario se alcanza tras 6 dosis. Su farmacocinética es lineal a dosis mayores de 0,5 mg/kg

Fecha de la primera autorización: 25 de Octubre de 2005

Fecha de la última renovación: 25 de octubre de 2010

### **3.2.2) Indicaciones terapéuticas principales**

#### **Asma alérgica, mecanismo de acción e indicaciones**

Omalizumab se une a la IgE y previene la unión de ésta al FcεRI (receptor IgE de alta afinidad) en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. El tratamiento de pacientes atópicos con omalizumab dio como resultado una disminución acentuada de los receptores FcεRI en los basófilos. La liberación in vitro de histamina de los basófilos en pacientes tratados con Omalizumab se redujo aproximadamente un 90% tras la estimulación con un alérgeno en comparación con los valores previos al tratamiento. En los ensayos clínicos en los pacientes con asma alérgica, las concentraciones plasmáticas de IgE libre disminuyeron de manera dosis dependiente y se mantuvieron reducidas entre las dosis.<sup>8</sup>

Se encuentra indicado en adultos, adolescentes y niños de más de 6 años de edad. Se administra como tratamiento añadido para mejorar el asma alérgico grave persistente definido por los criterios GINA, que presenten un test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con una función pulmonar reducida (FEV1 < 80%), así como sintomatología asmática persistente nocturna y diurna, y que hayan presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves a pesar del uso de corticosteroides diarios inhalados junto con un agonista B2 de larga duración.<sup>8</sup>

#### **Urticaria crónica espontánea, mecanismo de acción e indicaciones**

Omalizumab se une a la IgE, disminuyendo los niveles de IgE libre. Como consecuencia disminuyen los receptores de IgE (FcεRI) en las células. Son necesarias más

investigaciones para descubrir porque esto mejor al urticaria crónica espontánea. En los ensayos clínicos para dicha patología, se observó la supresión máxima de IgE libre tres días después de la primera dosis subcutánea. Después de dosis repetidas 1 vez cada 4 semanas, los niveles de IgE libre en suero permanecieron estables entre 12 y 24 semanas de tratamiento. Tras la interrupción de Omalizumab, los niveles de IgE libre se incrementaron hacia los niveles pretratamiento tras un periodo superior a 16 semanas libres de tratamiento.<sup>8</sup>

El tratamiento con Omalizumab se encuentra indicado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en adultos y niños a partir de los 12 años con respuesta inadecuada al tratamiento con anti H1.

### **3.2.3) Advertencias y precauciones de empleo**

Omalizumab no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, el broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo. No se ha estudiado el efecto del omalizumab en pacientes con síndromes de hiperinmunoglobulinemia IgE o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni en la prevención de reacciones anafilácticas, incluyendo las provocadas por alergias alimentarias, dermatitis atópica o rinitis alérgica.<sup>8</sup>

No se recomienda la interrupción brusca de corticosteroides sistémicos o inhalados tras la iniciación del tratamiento con Omalizumab. El descenso de corticoides debe realizarse bajo la supervisión directa de un especialista y debe realizarse de manera gradual.

### **3.2.4) Interacciones medicamentosas**

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas no se hallan implicados en el aclaramiento del fármaco. No hay estudios de interacción entre otros medicamentos o vacunas con Omalizumab.

En los ensayos clínicos en asma alérgica, Omalizumab se emplea frecuentemente asociado a corticoides inhalados, beta 2 agonistas de corta y larga acción, antagonistas de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No existe evidencia de que ninguno de los citados afecten a la seguridad de Omalizumab.<sup>8</sup>

En los ensayos clínicos de Urticaria crónica espontánea, Omalizumab se emplea junto con antihistamínicos y antileucotrienos. No hubo evidencia de que se alterase su perfil de seguridad.

### **3.2.5) Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los datos respecto al uso de omalizumab en embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Omalizumab atraviesa la barrera placentaria, pero se desconoce el posible daño sobre el feto. No debería emplearse durante el embarazo con excepción de que fuera estrictamente necesario.<sup>8</sup>

Se desconoce si el fármaco se excreta a la leche materna en humanos. Los datos disponibles en primates no muestran que se excrete a la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. No debe administrarse durante la lactancia.

No existen datos sobre la afectación de la fertilidad en humanos.

### 3.2.6) Reacciones adversas

#### Reacciones adversas en asma alérgica

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
No conocida	Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab
No conocida	Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea*
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia, mareo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raras	Laringoedema
No conocida	Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg Strauss)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dolor abdominal superior**
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito
Raras	Angioedema
No conocida	Alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
No conocidas	Artralgia, mialgia, tumefacción de las articulaciones
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia**
Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito
Poco frecuentes	Enfermedad pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga

\*: Muy frecuentes en niños de 6 a <12 años de edad

\*\* : En niños de 6 a <12 años de edad

Figura 4: Tabla de reacciones adversas de Omalizumab en asma. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Omalizumab. Actualización 2010. [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/.../WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/.../WC500057298.pdf)

En la tabla anterior (figura 4) se incluyen las reacciones adversas registradas en la población total de tratada con Omalizumab en los ensayos clínicos. Las categorías de frecuencia se definen como: frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $\leq 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $\leq 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10000$ ).<sup>4</sup>

### **Reacciones adversas en urticaria alérgica**

En la siguiente tabla se adjuntan las reacciones adversas notificadas con la dosis de 300 mg en los 3 ensayos clínicos de la fase III del estudio precomercialización agrupadas en dos grupos, las identificadas en periodos de tratamiento de 12 semanas y las identificadas en periodos de tratamiento de 24 semanas. La categorización de la frecuencia es similar a lo citado anteriormente (figura 5).

12-Semanas	Ensayos con omalizumab 1, 2 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Reacción en el lugar de la inyección*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecuente
24-Semanas	Ensayos con omalizumab 1 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías altas del tracto respiratorio	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecuente

\* A pesar de no mostrar una diferencia del 2% con respecto a placebo, se incluyeron las reacciones en el lugar de la inyección ya que todos los casos fueron evaluados como relacionados causalmente al tratamiento en estudio.

Figura 5: Reacciones adversas de Omalizumab en Urticaria crónica espontánea. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Omalizumab. Actualización 2010. [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/.../WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/.../WC500057298.pdf)

### **3.2.7) Eficacia clínica y seguridad en asma alérgica**

Adultos y adolescentes mayores de 12 años.

La eficacia y seguridad se demostró con un ensayo doble ciego controlado con placebo de 28 semanas. En él participaron 419 pacientes catalogados de asma alérgico grave de edades comprendidas entre 12 y 79 años, con función pulmonar reducida (FEV1 40-80%) y un pobre control de los síntomas a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados y un agonista B2 de larga duración.

Los pacientes escogidos habían sufrido exacerbaciones asmáticas múltiples habiendo necesitado tratamiento con corticosteroides sistémicos o habiendo sido hospitalizados o atendidos de urgencia debido a una exacerbación asmática grave el año anterior. Se administró Omalizumab vía subcutánea a un grupo (N=209) y placebo a otro (N=210), todo ello como tratamiento adicional a su terapia de base de control de asma (B2 agonista de larga acción y corticosteroides inhalados).<sup>8</sup>

Los resultados fueron, con ( $p < 0,05$ ), en favor de Omalizumab, una reducción del número de exacerbaciones graves (50,1%)  $p = 0,002$ , un menor número de visitas a urgencias (43,9%)  $p = 0,038$ , una mejoría en la valoración global del médico respecto a la efectividad del tratamiento (60,5% en los tratados con Omalizumab respecto al 42,8%) con  $p < 0,001$ . Por último, se observó mejoría de la calidad de vida percibida en relación con el asma (AQL). En el análisis por subgrupos se demostró que los pacientes con unos niveles basales de IgE  $> 76$  UI/ml experimentaran un beneficio clínico significativo.<sup>8</sup>

Un segundo estudio con N=312 y población similar al primero, demostró una reducción del 61% de la proporción de exacerbaciones asmáticas.

Se realizaron 4 estudios adicionales de apoyo contralados con placebo de 28 a 52 semanas de duración, en 1722 adultos y adolescentes, con las mismas características de los pacientes incluidos en el primer estudio. En 3 de ellos se observó una reducción de la proporción de exacerbaciones asmáticas del 37,5% ( $p = 0,027$ ), 40,3% ( $p < 0,001$ ) y 57,6% ( $p < 0,001$ ). En uno de ellos, además, se observó que el grupo de pacientes tratados con Omalizumab consiguieron reducir la dosis de fluticasona  $\leq 500$  microgramos al día sin deterioro de su control del asma (60,3%) en comparación con el placebo (45,8%  $p < 0,05$ ).<sup>8</sup>

La valoración global del médico con respecto a la efectividad del tratamiento, se realizó en 5 de los estudios anteriormente mencionados. Para ello, el facultativo tuvo en cuenta el PEF, los síntomas durante el día y la noche, el empleo de medicación de rescate, la espirometría y las exacerbaciones. En todos ellos una proporción significativamente superior de pacientes tratados con Omalizumab declararon haber alcanzado una notable mejoría o un completo control del asma en comparación a los pacientes tratados con placebo.<sup>8</sup>

Niños de entre 6 y 12 años de edad:

Para la demostración de la eficacia y seguridad del fármaco en este grupo de edad se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico doble ciego y controlado con placebo tomando una muestra de  $n = 235$  pacientes de entre 6 y 12 años de edad asmáticos bajo tratamiento con corticoides a dosis altas ( $\geq 500$  mg al día de fluticasona o equivalente) más un agonista B2 de larga duración.<sup>8</sup>

En este caso, una exacerbación clínicamente significativa se definió como un empeoramiento de la sintomatología asmática que requiriese una dosis doble de corticosteroide inhalado respecto al valor basal, durante un mínimo de 3 días o bien necesidad de tratamiento de rescate con corticosteroides sistémicos (oral e IV) durante un mínimo de 6 días.

Durante las 52 semanas que duró el estudio, incluyendo 24 primeras semanas con una dosis fija de esteroides a todos los niños y 28 tras haber recibido un ajuste de dosis, demostró un descenso relativo del 50% (razón de tasas 0,504  $p < 0,001$ ) en número de exacerbaciones en el grupo tratado omalizumab. Dicho grupo mostró un descenso mayor en el uso de medicación de rescate (b2 agonistas de corta acción) pero no la diferencia no fue estadísticamente significativa. La efectividad del tratamiento fue superior en el grupo de omalizumab ( $p < 0,001$ ), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la valoración subjetiva de la mejoría de la calidad de vida.<sup>8</sup>

### **3.2.8) Eficacia y seguridad en urticaria espontánea crónica (UCE)**

Se demostró eficacia y seguridad de Omalizumab en 3 ensayos de fase III aleatorizados controlados con placebo en pacientes con UCE a pesar del tratamiento con antihistamínico H1 a la dosis indicada.

En dichos ensayos se incluyeron 975 pacientes, de edades comprendidas entre 12 y 75 años. Los criterios de inclusión fueron que los pacientes presentaran un control inadecuado de los síntomas, valorado a través de la escala semanal de la actividad de la urticaria (UAS7 0-42)  $\geq 16$  y una puntuación semanal de la gravedad del prurito (0-21)  $\geq 8$  durante la semana previa a la aleatorización a pesar de haber usado un antihistamínico durante al menos 2 semanas antes.<sup>8</sup>

En los ensayos 1 y 2, los pacientes presentaban una puntuación semanal media del prurito de 13,7 y 14,5 respectivamente, y una puntuación UAS7 media de entre 29,5 y 31,7. En el ensayo 3, 13,8 y 31,2 respectivamente.

En los estudios 1 y 3, se administró omalizumab durante 24 semanas, mientras que en el 2 se administró tan sólo durante 12 semanas. Ambos 3 tuvieron un seguimiento posterior libre de tratamiento de 16 semanas. Los estudios 1 y 2 incluyeron algunos pacientes tratados con 75mg y 150mg, pero los datos que expongo ahora son de los pacientes con Omalizumab a dosis de 300mg en comparación con placebo.<sup>8</sup>

Omalizumab a 300mg redujo la puntuación semanal de la gravedad del prurito entre 8,55 y 9,77 puntos ( $p < 0,00001$ ), comparado con una reducción de entre 3,63 a 5,14 para placebo.

La reducción del UAS7  $\leq 6$  en la semana 12 fue superior en el grupo de tratamiento de 300mg (52-66%)  $p < 0,00001$  comparado con placebo (11-19%).<sup>8</sup>

Se alcanzó una respuesta completa (UAS7=0) en el 34-44%  $p < 0,00001$  de los pacientes tratados con dosis de 300mg, comparado con el 5-9% de los grupos placebo

Los pacientes en los grupos de tratamiento con 300mg de Omalizumab alcanzaron una proporción más elevada de días libres de angioedema (91,0-96,1 %)  $p < 0,001$  comparado con los grupos placebo (88,1-89,2%).

Los resultados observados a la semana 24 de tratamiento fueron comparables a los observados en la semana 12.



En los tres ensayos, la puntuación semanal media de la gravedad del prurito se incrementó gradualmente durante el periodo de seguimiento libre de tratamiento las 16 semanas posteriores, consistente en la reaparición de síntomas. Los valores medios al final de dichas 16 semanas fueron similares tanto en placebo como en el grupo tratado con omalizumab, pero inferiores a los valores basales medios respectivos.<sup>8</sup>

#### **4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En asma grave es donde Omalizumab ha demostrado capacidad para reducir las exacerbaciones, la intensidad de los síntomas, disminuir el uso de glucocorticoides inhalados y mejorar la calidad de vida en múltiples estudios.

No está indicado para el tratamiento de una crisis asmática aguda, pero sí para la prevención de las mismas, ya que ha demostrado que su administración da lugar a reducción en el número de crisis, con el consiguiente decremento del número de visitas a urgencias en pacientes asmáticos y un aumento de la calidad de vida por parte de los pacientes.

Los ensayos clínicos pre-comercialización con Omalizumab para el tratamiento del asma grave persistente tuvieron una duración máxima de 52 semanas. Como el asma se trata de una patología crónica, que puede requerir medicación diaria de por vida, se llevó a cabo una búsqueda de ensayos que tuvieran una duración más prolongada para comprobar si persistía su eficacia y seguridad.<sup>9</sup> En la búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de duración mayor a 52 semanas, comparando Omalizumab con placebo, se obtuvo un tamaño muestral de 2749 pacientes. El metaanálisis reveló que el total de pacientes tratados con Omalizumab tuvo un menor número de exacerbaciones en comparación con el placebo, se redujo la dosis de corticosteroides inhalados, mejoraron su calidad de vida medida por el AQLQ score, siendo la tasa de efectos adversos sin diferencias significativas respecto al placebo. En base a este estudio se puede concluir que es conveniente individualizar en cada paciente el tratamiento, en función de la clínica, si necesita continuación del mismo más allá de las 52 semanas, ya que el fármaco continúa siendo eficaz y seguro.<sup>9</sup>

Para continuar demostrando la eficacia del fármaco, se realizó una revisión sistemática sobre 24 estudios acerca de la eficacia en condiciones reales de Omalizumab en asma alérgico severo. El estudio incluía 4117 pacientes de 32 países. La mayoría de los estudios revisados se reafirman en los beneficios de la terapia con Omalizumab, tanto a corto como a largo plazo<sup>10</sup>. Se observó mejoría de la función pulmonar, reducción de la sintomatología, disminución del número de exacerbaciones y de la productividad perdida. También se registraron un menor uso de recursos sanitarios y hospitalizaciones, consultas a especialista y visitas a urgencias. Se redujo el consumo de fármacos de mantenimiento del asma.<sup>10</sup>

En la mayoría de los estudios se observó que el beneficio observado se extiende entre 2 y 4 años, y se especula que este beneficio podría extenderse 2- 4 años más, lo que concuerda con el primer estudio citado.<sup>9</sup>

Persiguiendo de nuevo el objetivo de demostrar la eficacia del fármaco en condiciones reales (más allá de la precomercialización) se realizó un estudio que comparó de nuevo las diferencias entre los pacientes que se incluían en los ensayos clínicos con Omalizumab, respecto a los pacientes incluidos en estudios en la vida real, debido a que una investigación previa había demostrado que menos del 5% de los pacientes tratados en la vida real cumplían los criterios de inclusión en los ensayos clínicos<sup>11</sup>. Se compararon las diferencias entre pacientes entre 7 ensayos clínicos aleatorizados y 18 estudios en la vida real.

Los pacientes incluidos en los estudios en la vida real eran de mayor edad, tenían unos niveles de IgE basales pre-tratamiento mayores, una peor función pulmonar (FEV1%), una peor calidad de vida según el cuestionario AQLQ y una mayor tasa de exacerbaciones antes de iniciar el tratamiento. Con todo ello llegaron a la conclusión de que los pacientes incluidos para tratamiento en la práctica clínica real tienen una mayor severidad de asma que los incluidos para los ensayos clínicos. Además los estudios en la vida real realizan un seguimiento más duradero a los pacientes que los ensayos clínicos.

En base a este estudio, se concluye que circunstancias como el tabaquismo, las comorbilidades o el tratamiento con múltiples fármacos pueden afectar a la eficacia del Omalizumab en la vida real. Sin embargo, ambos tipos de estudios avalan la eficacia del fármaco en cuanto a reducción del número de exacerbaciones y hospitalizaciones por descompensaciones asmáticas.<sup>11</sup>

Por otra parte, el seguimiento de un grupo de 306 pacientes categorizados de asmáticos graves durante una media de 32 meses, tratados con Omalizumab de acuerdo a las guías clínicas de la GINA demostró que el grado de control del asma fue bueno en el 25,2% de los pacientes y parcial en el 47,1%. Tan solo un 24,5% estuvieron sin control de su asma a pesar del tratamiento con Omalizumab.<sup>12</sup>

En dicho grupo, se encontró una mayor prevalencia de comorbilidades (reflujo gastroesofágico, intolerancia a la aspirina, problemas metales, obesidad, rinosinusitis crónica). De esta forma, se llegó a la conclusión de que uno de los mayores determinantes de la ausencia de respuesta de los pacientes, es la presencia de ciertas comorbilidades que “per se” son perjudiciales para la función pulmonar y que podrían condicionar la contraindicación del empleo del fármaco.<sup>12</sup>

Debido a que Omalizumab se encuentra contraindicado en embarazadas y durante la lactancia materna según su ficha técnica, se está llevando a cabo un estudio secuencial con una cohorte de pacientes embarazadas, en el que se van incluyendo pacientes, previa firma de consentimiento, haciéndoles un registro trimestral del embarazo y un seguimiento posterior del niño hasta los 18 meses.<sup>13</sup> Hasta ahora, han sido incluidas 191 mujeres. La duración media de exposición al fármaco ha sido de 8.8 meses, y los resultados han sido comparados con estudios previos en embarazadas asmáticas.

En el estudio no se encontraron diferencias respecto a número de anomalías congénitas, partos pretérmino, recién nacidos de bajo peso o aborto. Como única diferencia significativa

puede destacarse que se encontraron un menor número de muertes fetales en embarazadas tratadas con Omalizumab.

A pesar de los resultados favorables, las limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de grupo control, y el hecho de la adhesión voluntaria de las mujeres sin aleatorización, por lo que sigue sin poder recomendarse el empleo de omalizumab en embarazadas. A pesar de todo ello, debe valorarse la comparación entre el riesgo de someter a una embarazada a Omalizumab frente a los riesgos del asma no controlado durante el embarazo.<sup>13</sup>

En relación a las reacciones adversas, un estudio de farmacovigilancia que tomaba como base pacientes que habían sufrido anafilaxia bajo tratamiento con Omalizumab, no mostró que estos pacientes hubieran desarrollado Ac de tipo IgE frente al medicamento.<sup>14</sup> El estudio se realizó tomando el suero de 21 pacientes que habían padecido anafilaxia con Omalizumab frente a 10 controles con tratamiento pero sin anafilaxia

Paralelamente, se realizaron pruebas de sensibilización cutánea (prick test) en 3 pacientes con reacción anafiláctica a Omalizumab y se compararon con 6 controles tratados pero sin reacción anafiláctica. A ambos 9 también se les practicó la detección de Ac IgE frente a Omalizumab.<sup>14</sup>

En ningún sujeto de los mencionados se encontraron Ac IgE frente a Omalizumab, y solo dos controles mostraron positividad para las pruebas cutáneas. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, no parece existir relación entre las reacciones anafilácticas frente a Omalizumab y la existencia de IgE específico frente al mismo. Son necesarios más estudios para determinar la etiología de las reacciones anafilácticas.<sup>14</sup>

Respecto a los costes y la eficacia del tratamiento en asma, los resultados son dispares, y los investigadores sugieren que deben definirse adecuadamente la severidad de los pacientes asmáticos, a los que se vaya a administrar omalizumab, para que la prolongación del tratamiento más allá de las 52 semanas o incluso de forma indefinida sea coste-efectivo. Sugieren la necesidad de nuevos estudios para poder aseverar cuando puede comenzarse con la retirada gradual del fármaco.<sup>9</sup>

Con la finalidad de obtener una reducción del coste, un estudio comparó la diferencia en los costes y resultados que suponía para un hospital y un centro de salud la administración de Omalizumab a pacientes con asma severo no controlado<sup>15</sup>. Para ello tomaron una muestra de 130 pacientes sin diferencias basales a los que se les administró durante 12 meses Omalizumab, a 86 de ellos en un centro de salud y a 44 en un hospital. Tras 12 meses de tratamiento, en ambos grupos se observaron por separado y comparando ambos, respecto a los valores basales, una mejoría de la calidad de vida (ACQ), una mejoría del FEV1, una reducción de los ingresos, los días de estancia hospitalaria así como las dosis de medicación asmática. No hubo diferencias significativas en cuanto a número de efectos adversos entre ambos grupos.

Respecto al objetivo del estudio, la administración de Omalizumab en el ambulatorio supone un ahorro de 100 euros por paciente y día, lo cual significa un 35% menos de costes en dicho grupo y por lo tanto se llegó a la conclusión de que la administración ambulatoria de

Omalizumab consigue los mismos resultado clínicos que su administración hospitalaria, con menores costes.<sup>15</sup>

Dal Negro y col.<sup>16</sup> realizaron un estudio de coste beneficio de 36 meses de duración sobre el hecho de añadir Omalizumab al tratamiento del asma alérgico grave. La cohorte fue de 16 pacientes. Se compararon los resultados en términos clínicos, económicos y de calidad de vida entre los resultados del año previo y tras 36 meses bajo tratamiento con Omalizumab.

Añadir Omalizumab mejoró significativamente el control del paciente con asma, y la calidad de vida percibida por el mismo. Se redujeron los costes de fármacos de mantenimiento y los costes hospitalarios. El incremento de coste total por cada mes de tratamiento fue de 450€. El índice coste/ utilidad de la intervención fue de 23.880€ por año de vida ajustado por calidad.

Otro estudio farmacoeconómico tomó una cohorte de 47 pacientes diagnosticados de asma severo persistente, a los cuales se trató durante 10 meses con Omalizumab, valorando los costes y la efectividad antes y después del tratamiento.<sup>17</sup> El coste medio de cada paciente era de 1850.78 € los 10 meses previos al tratamiento y ascendió a 5431.87 € de media durante los 10 meses con Omalizumab. Se obtuvieron dos ratios, una de coste efectividad, resultando 462.08€/ por exacerbación evitada, y otra de coste utilidad, siendo esta última de 26864.89€/ año de vida ganado ajustado por calidad.

El último de los estudios de coste-efectividad para Omalizumab en asma alérgico severo analizados es el llevado a cabo por Sullivan y col.<sup>18</sup> en él, se encontraron 4 estudios que hablaban a favor de la administración de Omalizumab, mientras que dos se manifestaron en contra.

En base a los estudios que indicaban un coste-efectividad favorable, puede afirmarse que Omalizumab es coste efectivo en pacientes con asma alérgico severo no controlado, con una historia de exacerbaciones y hospitalizaciones,<sup>18</sup> debido a que en los estudios que abogaban por la ausencia de coste efectividad, se incluyeron pacientes con una gravedad de asma no tan severa.

En relación a otra de las enfermedades en que Omalizumab se está utilizando, la Urticaria crónica, se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar los resultados del medicamento en dicha patología.

Carrillo y col. realizaron una revisión sistémica donde seleccionaron 770 artículos publicados y 5 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo, con un total de 1117 pacientes.<sup>19</sup>

Dichos estudios revisados demostraron un claro beneficio en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea, refractaria a los antihistamínicos H1. Con una dosis de 300mg de Omalizumab, se produjo una mejoría del UAS7, del índice de prurito, y de la puntuación de la calidad de vida en urticaria en comparación con el placebo. No obstante, se requieren más estudios para determinar la duración del tratamiento. Merece la pena puntualizar que

únicamente se observaron cómo efectos adversos de mayor incidencia respecto a placebo, cefalea e infección de la vía aérea superior.<sup>19</sup>

En 2014 Paul L. McCormack realizó una revisión bibliográfica sobre el empleo de Omalizumab en urticaria crónica espontánea, priorizando los ensayos clínicos comparativos con metodología adecuada. Los resultados mostraron que Omalizumab, en dosis de 300mg cada 4 semanas, reducía el índice semanal de picor de manera significativa en pacientes con urticaria crónica espontánea y una inadecuada respuesta a antihistamínicos. Con la dosis citada, se redujo el número y tamaño de los habones, se incrementó el número de días libres de angioedema y mejoró su calidad de vida percibida (cuestionario DLQI).

Como dato importante a señalar, es que la gravedad de la urticaria vuelve a los mismos niveles que el placebo en 8-16 semanas tras la retirada de Omalizumab, pero nunca regresa a los niveles basales. Sólo en un ensayo clínico se demostró una mayor incidencia de cefalea e infección de vía respiratoria superior.<sup>20</sup>

A la espera de nuevas publicaciones, se han llevado a cabo diversos estudios que analizan ciertas variables concretas de los ensayos clínicos pre-comercialización.

En 2015 Urget y col. llevaron a cabo una revisión sistemática y posterior metaanálisis de 3 estudios en fase III (ASTERIA I, ASTERIA II y ASTERIA III), y dos estudios en fase II (MYSTIQUE Y X-QUISITE), previos a la comercialización de Omalizumab 300mg como tratamiento para la urticaria crónica espontánea. El tamaño de la muestra era de 1116 pacientes.

Omalizumab mejoró el índice UAS7, haciéndolo descender 11.58 puntos después del tratamiento comparado con placebo. La calidad de vida mejoró en 13.2 puntos en la escala CU-Q2oL, y la proporción de efectos adversos fue similar entre el placebo y Omalizumab.<sup>21</sup>

En base a este estudio, existe una alta efectividad y seguridad de Omalizumab 300mg en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea, pero sólo hay evidencia durante 6 meses de tratamiento.<sup>22</sup>

En otra revisión sobre los 3 ensayos clínicos anteriores en fase III, el principal objetivo fue averiguar el tiempo de latencia hasta obtener respuesta según la dosis recibida. El estudio mostró que los pacientes que recibieron 300 mg de Omalizumab durante 24 semanas, tardaron en alcanzar un  $UAS7 \leq 6$  en 6 semanas por término medio y el tiempo medio en alcanzar una respuesta completa, definida por  $UAS7=0$  fue de 12 a 13 semanas (14). El hecho de que con 300 mg de Omalizumab se alcanzase una respuesta más rápida que con 150 ó 75 mg concluyó que la velocidad de respuesta es dosis-dependiente. De ahí que su indicación en urticaria crónica espontánea como dosis única fuera a dosis de 300mg, y no a dosis menores.<sup>23</sup>

Además al comparar la respuesta a Omalizumab entre grupos de pacientes que llevaban como tratamiento base, previo a la introducción del fármaco, antiH1 frente a otros grupos que llevaran además de anti H1, anti H2 o antagonistas de leucotrienos, se comprobó que Omalizumab era efectivo a la hora de reducir la sintomatología sin tener en cuenta la terapia de fondo anterior.<sup>23</sup>

En cuanto a estudios más allá de las indicaciones de la ficha técnica, se menciona un estudio con una serie de pacientes n=7 con urticaria crónica, seguidos durante una media de 35 meses, por encima de los 24 que se indican. En 4 de ellos se observó una remisión completa de los síntomas tras la primera dosis de Omalizumab 300mg (UAS=0). Tras la quinta administración, todos alcanzaron el estado de remisión completa. El empleo de Omalizumab redujo la medicación concomitante y el empleo de anti H1.

Se probó a suspender Omalizumab en un paciente y reaparecieron los síntomas a las 6 semanas de la última dosis, respondiendo espectacularmente a la readministración. La conclusión más importante es que no parece que Omalizumab modifique la historia natural de la enfermedad, reapareciendo los síntomas tras su retirada. No obstante, uno de sus efectos más prometedores es poder reducir la dosis de corticoides orales y sus potenciales efectos secundarios, como ocurrió en este estudio.<sup>24</sup>

Actualmente, Omalizumab solo cuenta con las indicaciones para asma alérgica y urticaria crónica espontánea, debido a que sólo en estas patologías se han realizado grandes estudios multicéntricos, cuyos resultados arrojan suficiente evidencia para aseverar estas recomendaciones.

Para tratar de ampliar en un futuro sus usos, se llevó a cabo una revisión de pequeños ensayos clínicos o estudios de casos que avalaran la eficacia de Omalizumab en otras patologías, entre ellas, asma no alérgica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, mastocitosis, urticaria psicógena, poliposis nasal, alergia alimentaria, esofagitis eosinofílica, o enfermedad de Churgg-Strauss. Sin embargo, la evidencia científica demostrada, en estos estudios, aún es insuficiente para recomendarlo de forma global.<sup>25</sup>

Como ejemplo a otras posibles indicaciones para Omalizumab, y en relación a lo comentado anteriormente, se realizó un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de la rinitis alérgica con Omalizumab, obteniendo como resultado 11 ensayos clínicos con 2870 pacientes. Omalizumab disminuyó significativamente los síntomas de rinitis según la escala de severidad sintomática.<sup>26</sup> (DNSSS). También consiguió reducir la frecuencia de utilización del tratamiento de rescate

En 2 de los 11 EC analizados, se objetivó una mejoría de la calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con Omalizumab. En cuanto a los efectos adversos, no se encontró asociación significativa entre la aparición de efectos adversos y la administración de Omalizumab. Ningún estudio encontró reacciones anafilácticas o detectó anticuerpos frente a Omalizumab.<sup>27</sup>

A continuación describiré el trabajo realizado en el Servicio de Alergología del Hospital General de la Defensa de Zaragoza durante mi estancia como alumno de prácticas, así como los resultados obtenidos en los pacientes de asma y urticaria tras utilizar Omalizumab como parte de su tratamiento.

### **Paciente número 1:**

Edad: 34 años

Sexo: varón

Diagnóstico principal: Urticaria crónica espontánea

Otros diagnósticos: Asma leve intermitente

Historia del diagnóstico principal: Paciente con cuadro generalizado de habones pruriginosos y persistentes durante 3 meses, de aparición diaria. No mejoría con ebastina (antiH1) ni siquiera a dosis cuádruple. Mejoría con pautas cortas de corticoides, pero con recidivas al retirarlos. No refiere alergias medicamentosas, a alimentos, inhalantes o animales.

Tratamiento: Se pautó Xolair 300mg/5semanas, con una desaparición completa de los síntomas y sin efectos secundarios atribuibles al fármaco

### **Paciente número 2:**

Edad: 67 años

Sexo: mujer

Diagnóstico principal: Asma bronquial extrínseca severa, sensibilizada a epitelios de animales, pólenes y anisakis.

Otros diagnósticos: VHB+ (portadora crónica)

Historia del diagnóstico principal: La paciente persiste con asma crónica sintomática a pesar de tratamiento con Beta 2 agonistas y corticoides a altas dosis, con disnea de pequeños esfuerzo y deterioro función pulmonar (FEV1 72% y FEV1/FVC 0,6). IgE total de 900 Ku/L.

Tratamiento: Ante la falta de control del asma, se decide iniciar tratamiento con Omalizumab 300mg cada 15 días. En seguimiento, mejoría de la función pulmonar, de su sintomatología y del uso de medicación de rescate.

### **Paciente número 3:**

Edad: 38 años

Sexo: Mujer

Diagnóstico principal: Urticaria crónica

Otros diagnósticos: Rinocojuntivitis y asma extrínseca persistente por sensibilización a polen de gramíneas, platanero, plantago y chenopodioaceas. Alergia a caspa de perro y a LTP de melocotón y cacahuete.

Historia del diagnóstico principal: Durante 6 años ha estado presentado habones diarios y brotes de urticaria mensuales, algunos de los cuales han requerido tratamiento parenteral en

urgencias con corticoides parenterales, antihistamínicos y corticoides orales ambulatorios. Buen control del asma con medicación inhalada. IgE total de 127 Ku/L

Tratamiento: Xolair 150mg cada 4 semanas. Desaparición tras 2 dosis por completo de la sintomatología

#### **Paciente número 4:**

Edad: 69 años

Sexo: varón

Diagnóstico principal: Asma alérgico persistente

Otros diagnósticos: Rinocojuntivitis, alergia a pólen, ácaro del polvo, epitelio de animales. Hipersensibilidad a Anisakis.

Historia del diagnóstico principal: El paciente continúa sintomático y necesita inhalación de un B2 agonista de rescate a diario durante un mes a pesar de tratamiento de base con corticoides a dosis altas y B2 agonistas de larga acción.

Tratamiento: Omalizumab 300mg cada 4 semanas. Mejoría de la función pulmonar y de su sintomatología.

#### **Paciente número 5:**

Edad: 47 años

Sexo: varón

Diagnóstico principal: Asma bronquial severa

Otros diagnósticos: Rinoconjuntivitis

Historia del diagnóstico principal: Paciente en tratamiento con dosis altas de corticoides y B2 agonistas inhalados, sin lograr normalizar valores espirométricos ni clínica, persistiendo episodios de tos sibilancias y ahogo

Tratamiento: Omalizumab 600mg/mes. Mejoría de la función pulmonar, calidad de vida y reducción del empleo de medicación de rescate.

Los resultados de los casos clínicos demuestran que los pacientes respondieron satisfactoriamente al fármaco, no detectándose reacciones adversas y con excelente adherencia terapéutica debido a su mejoría clínica. Por lo tanto, apoyan la evidencia científica encontrada hasta la fecha donde se demuestra la eficacia de Omalizumab para sus indicaciones en asma grave y urticaria en ensayos clínicos.

Aún así, todavía quedan algunos puntos sin resolver, como el por qué se producen reacciones de anafilaxia en ciertos pacientes que han recibido omalizumab, sin ser esta mediada por IgE (hipersensibilidad de tipo I según la clasificación de Gell- Coombs). Chiner y col.<sup>14</sup> intentaron responder a esta pregunta y no encontraron asociación de la IgE con



estas reacciones de anafilaxia, por lo que son necesarios estudios posteriores para aclarar estas cuestiones.

## 5) CONCLUSIONES

Toda la evidencia encontrada hasta la fecha demuestra la eficacia de Omalizumab para sus indicaciones en asma grave y urticaria. Incluso también ha demostrado ser útil en otras patologías alérgicas, aunque no está todavía incluido como indicación en ficha técnica debido a la ausencia de evidencia científica suficientemente fuerte que lo respalde.

Respecto a su administración a embarazadas y lactantes, resulta controvertido su empleo. Según la FDA, se encuentra en la categoría B. Resulta interesante preguntarse si el cociente coste-beneficio sería positivo, ya que una crisis asmática puede poner en riesgo la vida del feto mucho más que los efectos teratogénicos que pudiera tener el fármaco, no demostrados hasta la fecha.

El principal problema del empleo de Omalizumab es su elevado precio. Supone un gasto medio de unos 16.000€ al año por paciente. De esta manera, el mayor factor que determina que sea rentable o no son los criterios de inclusión de los pacientes en los estudios farmacoeconómicos. De esta forma, sólo se considera coste eficaz hoy en día si se emplea para pacientes con asma grave y numerosas exacerbaciones, por la reducción de gasto hospitalario que supone una reducción de las mismas.

Como conclusión final y sin olvidar que con el paso del tiempo los fármacos pueden dar lugar a reacciones adversas que en los primeros años de su comercialización pueden no manifestarse, se podría decir que este es un ejemplo de anticuerpo monoclonal que, debido a su gran especificidad antigénica, cumple la función de producir el menor número de efectos adversos en los pacientes, algo deseable para el resto de anticuerpos monoclonales en los que se trabaja para que sean útiles en distintas enfermedades, de ahí que la investigación actual tenga entre sus objetivos la búsqueda de este tipo de moléculas específicas de antígenos con el fin de utilizarlas en terapéutica.

## 5) AGRADECIMIENTOS

Agradecer al Dr. Mozota y a la Dra. San Juan por los datos de las historias proporcionadas del servicio de Alergología del Hospital de la Defensa de Zaragoza.

## 6) BIBLIOGRAFÍA

1. Delves P.J., Seamus J.M., Burton D.R., Roitt I.M., Roitt Inmunología fundamentos, 12ªed. Madrid. Editorial Panamericana,2013.

2. Peakman M. Vergani D. Inmunología básica y clínica 2ª ed. Madrid. Editorial Elsevier, 2011.
3. Gayo, R. Fundamentos de farmacología básica y clínica, 2ª ed. Madrid. Editorial Panamericana.
4. Lorenzo P. et al Velázquez Farmacología Básica y Clínica, 18ª edición. Madrid. Editorial Panamericana ,2008.
5. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2015.
6. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Recomendaciones y algoritmos de la práctica clínica de la Urticaria y Angioedema 2010.
7. Sedó-Mejía et al. Recomendaciones para el diagnóstico, clasificación y manejo de la Urticaria. Acta med costarric Vol 57 (3) julio-septiembre 2015.
8. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Omalizumab.
9. Lai, T.et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep 5, 8191; DOI:10.1038/srep08191 (2015).
10. Abraham, I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. Allergy 20126; DOI: 10.1111/all 12815.
11. Caminati, M. et al. Omalizumab for severe allergic asthma in trial and real life studies: What we know and what we should adress. Pulm Pharmacol Ther 2015;31: 28-35.
12. Novelli, F. et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: A cross- sectional observational study in Italy. Pulm Pharmacol Ther 2015;31 123-129.
13. Namazy, J MD et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:407-12.
14. Chiner E. et al Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. Arch Bronconeumol. 2016.
15. Dal Negro ,RW et al. A 36- month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. J Asthma 2012 Oct;49:843-8.
16. Levy, Alberto Nahon et al. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. J. Asthma 2015 Mar;52(2):205-10.
17. Sullivan, S. D. et al An evaluation of the cost- effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy 2008;63: 670-684.

18. Baker, Dana L. et al. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *The AAPS Journal*, Vol.18 No1, January 2016. DOI: 10.1208/S12248-015-9821-X.
19. Carrillo et al. Omalizumab vs placebo in the management of chronic idiopathic urticarial: a systematic review. *World Allergy Organization Journal* (2014)7:72 DOI 10.1186/s40413-0140-0050-Z.
20. McCormack L. Paul. Omalizumab: A review of Its Use in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Drugs*(2014) 74:1693-1699 DOI 10.1007/s40625-014-0290-9.
21. Urgert, M.C. et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assesment. *British Journal of Dermatology* (2015) 173, pp404-415.
22. Kaplan et al. Timing and duration of Omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin Immunol* 2016; 137:474-81.
23. Casale Thomas B. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/ Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:743-50.
24. Silva P.M. et al. Long-term efficacy of Omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticarial. *Allergol Immunopathol* 2015;43 (2):168-173.
25. Tsabouri Sophia et al. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:332-40.
- 26 .Stokes Jeffrey R. The use of Anti IgE Therapy Beyond Allergic Asthma. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:162-6

## 7) ANEXOS

### 9.1) Test de control del asma (ACT)

Cuestionario de control del asma (ACQ). El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan del 0 al 6. Se suman los puntos y se divide entre 5

- |  |  |
|--|--|
| 1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?                       | 0 : Nunca<br>1 : Casi nunca<br>2 : Unas pocas veces<br>3 : Varias veces<br>4 : Muchas veces<br>5 : Muchísimas veces<br>6 : Incapaz de dormir, debido al asma                         |
| 2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas<br>1 : Síntomas muy ligeros<br>2 : Síntomas ligeros<br>3 : Síntomas moderados<br>4 : Síntomas bastante graves<br>5 : Síntomas graves<br>6 : Síntomas muy graves |
| 3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?                             | 0 : Nada limitado<br>1 : Muy poco limitado<br>2 : Poco limitado<br>3 : Moderadamente limitado<br>4 : Muy limitado<br>5 : Extremadamente limitado<br>6 : Totalmente limitado          |
| 4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?                       | 0 : Nada en absoluto<br>1 : Muy poco<br>2 : Un poco<br>3 : Moderadamente<br>4 : Bastante<br>5 : Mucho<br>6 : Muchísimo   |
| 5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?                                | 0 : Nunca<br>1 : Casi nunca<br>2 : Poco tiempo<br>3 : Parte del tiempo<br>4 : Mucho tiempo<br>5 : Casi siempre<br>6 : Siempre  |

## 9.2) Escala semanal de la actividad de la Urticaria.

Puntaje	Número de ronchas	Prurito
0	0	No
1	Leve (menos de 20 ronchas / 24 horas)	Leve (presente, pero no genera problemas)
2	Moderada (20-50 ronchas / 24 horas)	Moderada (problemático, pero no interfiere con las actividades de la vida diaria o el sueño)
3	Severa (más de 50 ronchas / 24 horas o ronchas confluentes)	Intenso (intenso y suficientemente molesto para afectar la calidad de vida del paciente)

UAS 7	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Total
Ronchas (puntaje)								
Prurito (puntaje)								

### 9.3) Cuestionario DLQI para la calidad de vida en pacientes con Urticaria

#### La escala DLQI<sup>1</sup>

##### 10 elementos DLQI

---

Picor, molestias o dolor en las lesiones

---

Sentimientos de vergüenza

---

Interferencia en actividades cotidianas

---

Influencia de lesiones en la elección de ropa

---

Ocio social afectado

---

La Piel como causa de dificultades en actividades deportivas

---

Dificultades con el trabajo o el estudio

---

Problemas con la pareja

---

Dificultades sexuales

---

Tratamiento causante de problemas en la vida doméstica

---