



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Uso de Omalizumab en condiciones
diferentes a las autorizadas**

Autor: SARA GARCÍA GÁZQUEZ

D.N.I.: 11863362P

Tutor: PEDRO GUTIÉRREZ RÍOS

Convocatoria: JUNIO

RESUMEN

El uso de medicamentos fuera de indicación (uso *off-label*) hace referencia al uso en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. Está avalado por estudios clínicos del fármaco con resultado satisfactorio para ese uso no aprobado.

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma no controlada por otros tratamientos. En la práctica clínica actual se está usando también en patologías en las que la IgE está implicada, tales como la dermatitis atópica, la urticaria crónica, las alergias alimentarias y los casos de mastocitosis.

Palabras clave

Fuera de indicación, Omalizumab, anticuerpo monoclonal, IgE, dermatitis atópica, urticaria, alergia alimentaria, mastocitosis.

ABSTRACT

The out of purpose use of medications (off-label) predispose to the use of those in different conditions than the ones approved in the licensed indication. It is underpinned by clinic trials of the medication with a satisfactory outcome for that unlicensed use.

Omalizumab is a monoclonal antibody anti-IgE approved for the asthmatic treatment which is not controlled by other treatments. In the actual clinical practice, it is also used for IgE implicated pathologies, such as atopic dermatitis, chronic urticaria, food allergies and mastocytosis.

Key words

Off-label, Omalizumab, monoclonal antibody, IgE, atopic dermatitis, urticaria, food allergy, mastocytosis

INDICE

1. Resumen, palabras clave. Abstract, key words	Pág 2
2. Introducción y antecedentes	Pág 4
Omalizumab fuera de indicación	Pág 5
Concepto y legislación de uso fuera de indicación	Pág 5
Uso fuera de indicación del Omalizumab	Pág 7
3. Hipótesis y Objetivos	Pág 7
4. Material y métodos	Pág 7
5. Discusión	Pág 8
Uso de Xolair en Dermatitis atópica severa	Pág 8
Uso de Xolair en Urticaria crónica	Pág 10
Uso de Xolair en Alergias alimentarias	Pág 12
Uso de Xolair en Angioedema	Pág 15
6. Conclusiones	Pág 17
7. Bibliografía.....	Pág 18

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante. Se une de forma selectiva a la inmunoglobulina E humana (IgE) (Figura 1). Esta unión impide que la IgE se una al receptor de alta afinidad Fc y por tanto se reducirá la cantidad de IgE libre. La importancia de este hecho reside en que disminuirá la IgE con posibilidad de unirse a mastocitos y otras células que intervienen en la respuesta inflamatoria, dificultándose de este modo el desencadenamiento de la cascada alérgica.

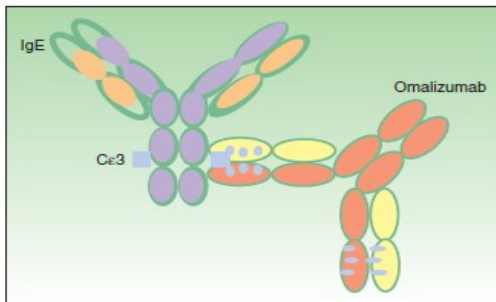


Figura 1. Unión del Omalizumab al receptor de IgE

Este anticuerpo está comercializado en nuestro país bajo el nombre comercial de Xolair®, cuya presentación farmacéutica es en forma de polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable, todo ello bajo una jeringa precargada con dicha solución.

La indicación del fármaco Xolair® contemplada en su ficha técnica es el tratamiento del asma alérgica grave persistente mediada por IgE, haciéndose especificaciones

según el rango de edad ¹:

- En adultos, adolescentes mayores de 12 años: aquellos que además presenten test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista β 2 inhalado de larga duración.
- En niños entre 6 y 12 años: está indicado en aquellos que además presenten test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista β 2 inhalado de larga duración.

Esta indicación responde a los acontecimientos que se producen en el organismo cuando se desencadena una reacción de tipo alérgica. Cuando un alérgeno ambiental entra en el organismo de una persona alérgica, ésta produce IgE que se une a los mastocitos en las vías respiratorias. Éstos liberan histamina que causa prurito, estornudos, congestión, sibilancias, dificultad respiratoria y tos. Por esta razón la administración de Omalizumab, como un anti-IgE, que elimina la IgE de la circulación, reduce las exacerbaciones del asma y permite disminuir e incluso retirar en algunos casos, el uso de corticoides inhalados.²

Son necesarias mínimo 12 – 16 semanas para conseguir efectividad, siendo necesaria una

reevaluación a las 16 semanas tras el inicio del tratamiento para decidir si se administran más inyecciones. Para determinar la dosis, es necesario conocer las concentraciones plasmáticas basales de IgE total medida antes del inicio del tratamiento y el peso del paciente (kg).

Su administración debe realizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en mujeres embarazadas y en población pediátrica (por falta de datos). No debe usarse durante la lactancia.

Como reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) se pueden producir reacciones en el lugar de inyección como dolor, tumefacción, eritema, prurito... cefalea, pirexia y dolor abdominal superior.

Omalizumab fuera de indicación

Concepto y legislación de uso fuera de indicación

Cuando hablamos de la indicación terapéutica de un medicamento, nos referimos a aquella que figura en su ficha técnica y que ha sido autorizada por la AEMPS. Además de la indicación, la ficha técnica refleja el tipo de tratamiento, el tipo de paciente sobre el que se puede llevar a cabo, la posología... todo ello avalado por los ensayos clínicos realizados previamente y que aseguran que, en estas condiciones, la relación beneficio-riesgo para dicho fármaco es favorable.

Pero existen una serie de situaciones en las que la práctica clínica diverge de lo estipulado en la ficha técnica, a fin de llegar a obtener un beneficio en un caso concreto. Estas situaciones están recogidas en el Real Decreto 1015/2009, el cual trata de regular la disponibilidad de los medicamentos en las llamadas situaciones especiales (BOE 20 de Julio de 2009). Así pues se puede hablar de:

- Uso compasivo.

Esta denominación abarca aquellas situaciones en las que el medicamento es usado antes de haber terminado su proceso de evaluación, es decir, se usa un medicamento en investigación al margen de un ensayo clínico.

Este tipo de uso de medicamentos surge de un beneficio potencial para un paciente en un momento concreto y con una patología y características determinadas, que suele corresponder a una enfermedad crónica o gravemente debilitante que puede poner en peligro su vida, para la que no hay un tratamiento satisfactorio dentro del grupo de medicamentos autorizados.

- Uso fuera de indicación

Esta situación, conocida de forma general como uso en condiciones diferentes a las autorizadas o en inglés *off-label*, se refiere al uso de un medicamento autorizado previamente pero para otras condiciones distintas (otras patologías diferentes, otro tipo de pacientes, en diferente asociación

farmacológica...).

Este tipo de uso tiene lugar cuando en la experiencia clínica se obtienen resultados satisfactorios en el uso de un fármaco para una situación concreta no contemplada aún en la ficha técnica. Las razones de que no aparezca dicha indicación pueden ser diversas, o bien porque la investigación o la evaluación aún no hayan terminado, o bien porque haya intereses justificados por parte del laboratorio farmacéutico para no realizarlos.

- Uso de medicamentos extranjeros

Se trata del uso de medicamentos no autorizados en España; pero sí en otros países, cuya utilización se justifica en una situación no cubierta por los medicamentos aquí registrados.

De las tres situaciones esta es la menos frecuente.

En el caso del uso compasivo y de los medicamentos extranjeros, es necesaria la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso, compartiendo ambas situaciones el mismo procedimiento de solicitud en el cual se justificará, entre otras cosas, la necesidad del medicamento para el paciente. Por el contrario en el uso de medicamentos fuera de indicación, no es necesaria la autorización de la AEMPS, ya que se trata de un medicamento previamente autorizado; aunque ésta puede realizar recomendaciones sobre ese uso fuera de indicación (que se tendrán en cuenta para elaborar protocolos terapéuticos en el centro sanitario).

En estas situaciones en las que el facultativo considere oportuna la utilización de un medicamento concreto para una indicación no incluida en la ficha técnica, el acceso a ese medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas estará precedido del cumplimiento de una serie de requisitos ³:

- El uso del medicamento *off-label* tendrá carácter excepcional, debiendo justificar el médico prescriptor la necesidad de dicho uso mediante la historia clínica del paciente.
- El médico deberá informar al paciente de forma clara sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, del modo en el que se va llevar a cabo, su importancia...
- Será indispensable que el paciente cumplimente un consentimiento informado para poder beneficiarse de dicho tratamiento.
- Deberán respetarse las condiciones especiales de prescripción y/o dispensación.

En el documentos del consentimiento informado deberán figurar los datos del paciente, los datos del médico, los datos del medicamento, las declaraciones (ej: "*Declaro que se me ha explicado la naturaleza y el propósito del tratamiento que voy a recibir. Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído convenientes y me han aclarado*

todas las dudas planteadas, habiéndose discutido conmigo los riesgos, beneficios, alternativas y limitaciones del tratamiento. He comprendido que el medicamento no ha sido aprobado para el tratamiento en mi situación clínica. A pesar de ello doy mi consentimiento para que me apliquen el tratamiento durante el tiempo propuesto y la pauta utilizada habitualmente para esta indicación, pudiendo en todo momento retirarme del tratamiento voluntariamente.”), las firmas de ambos, incluyendo DNI del paciente y el número de colegiado del médico y por último la fecha.

Una vez justificado el uso por parte del médico y habiendo sido informado el paciente en lo que respecta al tratamiento, con su consiguiente consentimiento firmado, podrá gestionarse a través del servicio de farmacia del centro, la inclusión o no del paciente en un tratamiento con dicho uso *off-label* del fármaco.

Uso fuera de indicación del Omalizumab

En la actualidad el uso de Omalizumab fuera de indicación se ha extendido a diversas patologías, obteniéndose buenos resultados. El uso del fármaco en indicaciones diferentes a las aprobadas ha estado motivado por distintas causas justificadas, de modo que en la práctica clínica se pueden encontrar pacientes tratados con Omalizumab en casos de dermatitis atópica severa, urticaria crónica, alergias alimentarias y angioedema, entre otros.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Este trabajo se basa en la hipótesis de que el Omalizumab fuera de indicación está reportando buenos resultados en distintas patologías en el panorama médico actual.

Como principal objetivo se ha establecido el evaluar en qué tipo de situaciones se está realizando un uso *off-label* del fármaco. Dentro de este contexto se han establecido una serie de objetivos específicos:

- Conocer algunas enfermedades en las que el uso de Omalizumab puede reportar beneficio
- Conocer las características patológicas concretas de los pacientes que llevan a un inicio del tratamiento del Omalizumab fuera de indicación

MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder alcanzar los objetivos propuestos, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura existente en cuanto al uso de Omalizumab en distintas patologías, los ensayos clínicos publicados al respecto y la información disponible en cuanto a dichas enfermedades. Para ello se ha

recurrido a distintas bases de datos como Pubmed, Scielo, MedlinePlus... y a diversas revistas científicas. Además para evaluar los diferentes usos de Omalizumab fuera de indicación, se han revisado historias de diferentes pacientes de los servicios de Alergología y Dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid), seleccionándose algunas de ellas.

Dado que el estudio del uso fuera de indicación del Omalizumab se ha centrado en un número concreto de enfermedades, estas serán expuestas detallando en primer lugar las características que engloba la patología y a continuación la historia clínica del paciente que ha motivado el uso del fármaco hasta el momento de su prescripción.

DISCUSIÓN

Uso de Xolair en Dermatitis atópica severa

Cuando se habla de dermatitis atópica se hace referencia a una enfermedad inflamatoria crónica o recidivante de la piel, hereditaria, de etiología desconocida y que supone una hipersensibilidad frente a algunos estímulos ambientales. Está caracterizada por picor paroxístico, es decir, que se produce en oleadas y se acompaña de piel seca, extremadamente sensible e irritable. Toda esta fisiopatología suele verse acompañada de un aumento en la producción de IgE y/o una reactividad inespecífica alterada⁴ (figura 2), lo que justifica el uso del Omalizumab para su tratamiento.

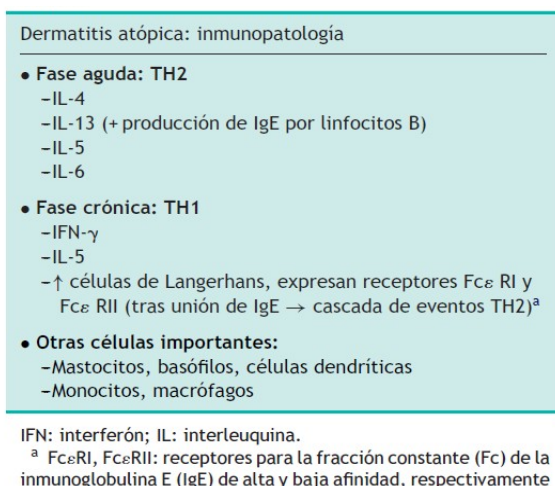


Figura 2. Inmunopatología de la dermatitis atópica

El mecanismo de actuación del Omalizumab se basa en una inmunomodulación. Por un lado disminuye las concentraciones de IgE, la degranulación de mastocitos y basófilos, la concentración de mediadores de la inflamación y la cascada desencadenada por TH2. Por otro lado al tratarse de un anticuerpo monoclonal anti-IgE inhibe la presentación de los antígenos, evitando la respuesta

inmune y con ello la hipersensibilidad desencadenada por ciertos estímulos propia de esta enfermedad ⁵ (Figura 3).

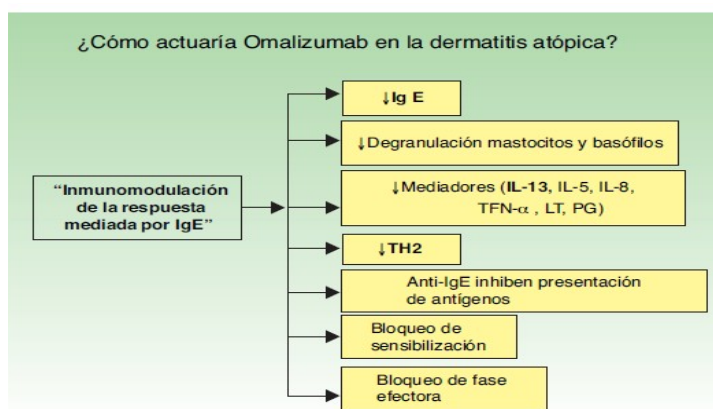


Figura 3. Mecanismo de acción de Omalizumab en dermatitis atópica

A pesar de esto algunos estudios recogen casos en los que el fármaco no ha demostrado eficacia en algunos pacientes afectados de esta patología, lo que relacionan con la incapacidad del Omalizumab de neutralizar niveles de IgE excesivamente altos⁶.

Basándose en lo anteriormente explicado se planteó el uso *off-label* del fármaco en una serie de pacientes.

- **PACIENTE T**

Se trata de un varón de 28 años con antecedentes familiares de dermatitis atópica que desde la infancia presentaba crisis de rinitis y asma controladas simplemente con tratamiento sintomático. Acudió al servicio de alergología del hospital Severo Ochoa (remitido por el servicio de dermatología) debido a una mala evolución de la dermatitis atópica que presentaba desde los 7 años. Durante todo ese tiempo presentó brotes generalizados con lesiones eritematoescamosas pruriginosas, reagudizándose de forma cada vez más continua con intensos picos y extendiéndose por su anatomía.

Durante toda su vida había seguido tratamientos con antihistamínicos, corticoides tópicos, (llegando a desarrollar cushing iatrogénico secundario) y posteriormente orales. Se le prescribieron además inmunosupresores como metotrexato y ciclosporina; pero presentó gran cantidad de efectos secundarios.

Por su mala evolución y por la resistencia a los tratamientos convencionales se estudió la posibilidad de tratarlo con un anticuerpo anti-IgE. Para ello se observaron sus niveles plásmaticos para dicha inmunoglobulina.

A los 7 años presentaba niveles de IgE total = 1353 kU/l

A los 28 años, niveles de IgE total = 2949 kU/l

Edad	Media geométrica (kU IgE/L)	+ 1 Desvío estándar (kU IgE/L)
6 semanas	0,6	2,3
3 meses	1,0	4,1
6 meses	1,8	7,3
9 meses	2,6	10,0
1 año	3,2	13,0
2 años	5,7	23,0
3 años	8,0	32,0
4 años	10,0	40,0
5 años	12,0	48,0
6 años	14,0	56,0
7 años	18,0	63,0
8 años	18,0	71,0
9 años	20,0	78,0
10 años	22,0	85,0

En adultos los valores por encima de 115 kU/L se consideran fuera de la normalidad

Figura 4. Valores de referencia para IgE total

Dado que los valores plasmáticos de IgE eran muy elevados desde la infancia, se reafirmó la viabilidad de tratar al paciente con Omalizumab.

Se contactó con el servicio de farmacia del hospital para valorarlo y se realizó una solicitud de uso fuera de indicación apoyando la petición con bibliografía que avalaba el éxito del uso de este fármaco para la patología del paciente.

Se propuso una pauta de tratamiento de 600 mg cada 15 días (siendo la dosis máxima recomendada contemplada en la ficha técnica del Xolair®), en principio durante un periodo mínimo de 3 meses hasta que se valorase la respuesta.

Uso de Xolair en Urticaria crónica

Al hablar de urticaria crónica se hace referencia a una enfermedad muy heterogénea y multifactorial en la que hay aparición de habones pruriginosos que pueden ir acompañados o no, de angioedema, con una persistencia de más de 6 semanas⁷. Su desencadenamiento puede deberse a alérgenos, estímulos físicos, mecanismos autoinmunes... o incluso por un factor desconocido. Sea cual sea la etiología, el tratamiento es similar y está basado en antihistamínicos orales de segunda generación. Sin embargo, debido al alto porcentaje de pacientes en los que no es posible controlar la sintomatología con este tipo de terapéutica, se plantearon otras opciones como los inhibidores de leucotrienos, corticoides orales o inmunomoduladores. Debido a la falta de control con este tipo de terapéutica y a la alta presencia del factor inmunológico en este tipo de patología, comenzó a plantearse el uso de Omalizumab en el 2005⁸, por su acción anti-IgE y tras años de uso, en 2008, se incluyó en una guía de consenso del tratamiento de la urticaria crónica, situando al Omalizumab como fármaco de tercera línea para el tratamiento de la urticaria en este tipo de situaciones.

La actuación del Omalizumab en estos casos, está basada en el mismo mecanismo de acción que en los anteriores usos del fármaco ya expuestos, es decir, la reducción de la IgE libre gracias a la unión a su receptor FcR, formando complejos que no pueden activar el complemento. Esto reduce además el número de receptores en la superficie de los mastocitos y de los basófilos.

Toda esta experiencia avalada por ensayos llevó a la AEMPS a evaluar y autorizar una nueva

indicación para el Xolair® en 2014, el uso de Omalizumab en urticaria crónica espontánea: “Xolair está indicado como tratamiento adicional de la urticaria crónica espontánea en adultos y adolescentes (a partir de 12 años) que tienen una respuesta insuficiente al tratamiento con antihistamínicos H1”⁹.

En relación a esta nueva indicación se realizó una solicitud de uso *off-label* en un paciente que presentaba urticaria vasculitis. Dicha solicitud fue finalmente denegada.

- **PACIENTE J**

Se trata de un varón de 34 años diagnosticado de Urticaria vasculitis normocomplementémica que desde hacía 10 años presentaba brotes de lesiones eritematoescamosas, urticarianas, pruriginosas, diseminadas, con episodios de angioedema en párpados, cara, dorso de pies y manos. No relacionaba estas lesiones jabonosas diseminadas con la ingesta de ningún alimento y tampoco tomaba fármacos. Durante los 9 años de seguimiento en el hospital Severo Ochoa, el paciente presentó este tipo de cuadros cursando con brotes prolongados que llegaban a durar meses.

Durante todo ese tiempo había seguido tratamientos con antihistamínicos a dosis altas, varios ciclos de prednisona a dosis máxima sin poder disminuirse por aparición de rebrotes, varios ciclos con inmunosupresores como ciclosporina, que produjo un cuadro de temblores en reposo y tuvo que suspenderse, Imurel (Azatioprina) que se administró a dosis errónea y produjo elevación de transaminasas transitoria e intolerancia digestiva, micofenolato mofetil a dosis máxima y Dolquine (Hidroxicloroquina).

En el estudio de su caso se evaluó el hemograma, la bioquímica, el electroencefalograma, los anticuerpos antitiroideos y los valores del complemento (C1q inh.; C3-C4), resultando todos ellos normales. También lo fueron los niveles de IgG, IgM, IgA e IgE y los de la enzima G6PDH, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCAS), las crioglobulinas y la serología para las hepatitis B y C, dieron un resultado negativo. Una biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de urticaria con signos de vasculitis.

Dado que a pesar del tratamiento se produjeron nuevos brotes y una mala evolución, se estudió la posibilidad de tratarlo con un anticuerpo anti-IgE, por lo cual el servicio de farmacia del hospital realizó una solicitud de uso fuera de indicación apoyando la petición con la extensa bibliografía existente para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea con Omalizumab y en el hecho de que esta está reconocida como indicación del fármaco en su ficha técnica.

Teniendo en cuenta que la aprobación en ficha técnica para la urticaria crónica espontánea es

para la presentación de Xolair 150 mg polvo y disolvente para solución inyectable y a una dosis recomendada de 300 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas, fue esta la pauta que se propuso, especificando que si la respuesta fuese adecuada, se reevaluaría y trataría de disminuirse a una dosis de 150 mg cada 4 semanas o a una menor frecuencia de administración (por ej. cada 6 semanas).

Como ya se ha citado esta solicitud fue denegada porque la indicación del Xolair en urticaria crónica espontánea aprobada por la AEMPS, no está financiada por el Sistema Nacional de Salud. La solicitud de uso *off-label* se fundamentó en la diferencia existente entre la urticaria crónica espontánea y la urticaria vasculitis normocomplementémica. Este tipo de urticaria se caracteriza



Figura 5. Ejemplo de lesiones eritematoedematosas con borde purpúrico.

por una vasculitis de pequeños vasos que puede cursar con niveles normales del complemento, como es el caso de este paciente y que se caracteriza por lesiones tipo urticariales cuya evolución es más prolongada (más de 24 horas). Estas placas pueden dar lugar a sensación de quemazón, prurito y pueden ser dolorosas, además se resuelven con púrpura o hiperpigmentación residual.

Puede asociarse a angioedema (como en el caso expuesto), artralgias, dolor abdominal, dolor torácico, fiebre, enfermedad pulmonar o renal, epiescleritis y uveítis.¹⁰

La patogénesis de esta urticaria vasculitis normocomplementémica está relacionada con una reacción de hipersensibilidad tipo III en la que se forman complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) en la luz vascular y se depositan en las paredes de los vasos. El antígeno endógeno es una región similar al colágeno del C1q y el anticuerpo contra el autoantígeno es una IgG con afinidad por el C1q, lo cual da lugar a la formación de estos Ag-Ac que activan el complemento (en este caso concreto de urticaria en un porcentaje muy bajo) y la quimiotaxis de los neutrófilos con liberación de enzimas que causan daño tisular y con ello la inflamación del vaso.¹¹

Uso de Xolair en Alergias alimentarias

La alergia alimentaria es una respuesta inmune exagerada que se desencadena por el consumo de un alimento. Aunque en principio cualquier alimento es susceptible de producir una reacción alérgica, existen una serie de ellos que la desencadenan con mayor frecuencia, siendo la leche, el huevo (en nuestro país fundamentalmente estos dos), los frutos secos, la soja, los crustáceos y el pescado, ciertos cereales (como el trigo) y algunas frutas frescas. Afecta en un porcentaje más alto a la población infantil y sus síntomas son muy variados: dolor abdominal,

calambres, diarrea, difícil deglución y respiración, enrojecimiento y/o prurito en cualquier zona, mareo, náuseas, vómitos, congestión nasal, angioedema... siendo fundamentales la urticaria, voz ronca y sibilancias pudiendo llegar, en los casos más graves, al shock anafiláctico.¹²

Toda esta sintomatología aparece inmediatamente en la mayoría de los casos, correspondiendo a una reacción de hipersensibilidad tipo I (inmediata). Este tipo de reacciones se caracterizan por estar mediadas por IgE, es decir, son una respuesta de tipo humoral. A pesar de ello existen también casos de respuesta celular; aunque son respuestas poco frecuentes.

Cuando un alérgeno alimentario entra en el organismo se encuentra con diferentes sistemas barrera. En primer lugar existe una barrera física (pasiva), el tejido epitelial del sistema digestivo. Esta barrera tiene además un componente inmunológico que permitirá determinar la naturaleza de

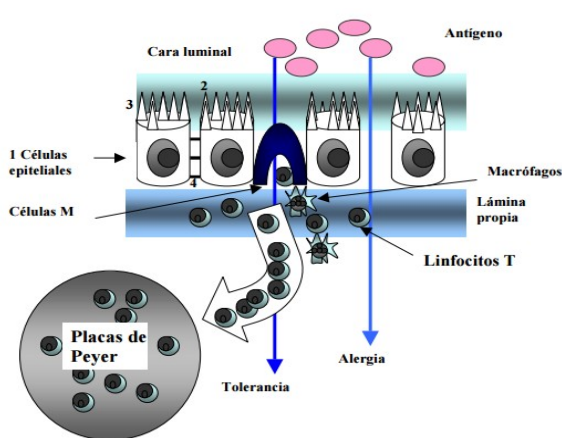


Figura 6. Barrera digestiva

las sustancias, llevando a la destrucción aquello que se considere tóxico y tolerando aquellas sustancias que sean normales y necesarias. Este proceso se realiza gracias a linfocitos situados en las placas de Peyer, en la zona intraepitelial y en la lámina propia. Así pues, un tipo de células epiteliales, las células M, transportan al antígeno a un bolsillo con linfocitos y macrófagos.

Tras la interacción los linfocitos migran a diferentes tejidos. Esta exposición genera una respuesta inmunitaria mediada por interleucinas de tipo IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 que dan lugar en última instancia a un aumento del título de IgE.¹³

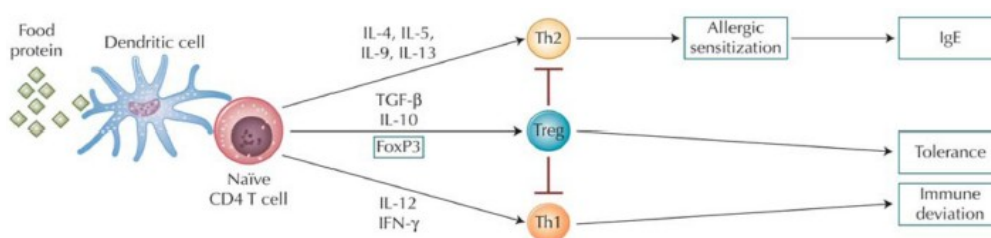


Figura 7. Mecanismos inmunológicos de la alergia alimentaria

Esta IgE es capaz de fijarse a los receptores de membrana del mastocito lo que lleva a la liberación de histamina y otros mediadores que son los responsables de los síntomas de la alergia.

Dado que el aparato digestivo va madurando poco a poco, los niños presentan mayor permeabilidad a los antígenos, lo que explicaría el mayor porcentaje de alergias alimentarias en la población infantil.

El tratamiento de la alergia alimentaria consiste en gran medida en la dieta de exclusión, es decir, evitar el consumo del alimento/s que desencadenan la respuesta alérgica. Esto es eficaz y económico; pero no supone un tratamiento en sí ya que no cura y además de suponer un esfuerzo muy grande por parte del paciente, que tiene que estar alerta constantemente, es difícil de cumplir con ciertos alimentos como la leche o el huevo, lo que supone un riesgo tanto de anafilaxia como de carencias nutricionales. Por esta razón en muchos casos se intenta el tratamiento con antihistamínicos, corticoides, inmunoterapia y desensibilización.

La desensibilización consiste en inducir la tolerancia mediante la administración oral del alérgeno correspondiente. Se realiza con cantidades ínfimas que van aumentando poco a poco hasta los valores de consumo normales. A pesar de tratarse de un proceso controlado en todo momento por los facultativos, supone un riesgo de desarrollo de anafilaxia o reacciones graves. Para disminuirlo se está utilizando el Omalizumab, ya que al tratarse de un fármaco anti-IgE, minimiza los efectos adversos. Existe evidencia clínica documentada para este uso fuera de indicación, consiguiendo resultados exitosos.

En este sentido se planteó el uso *off-label* del Omalizumab en un niño con alergia alimentaria grave al huevo.

- **PACIENTE A**

Se trata de un varón de 9 años en seguimiento por los servicios de Neumología/Alergia infantil por asma polínica y alergia alimentaria, que presentaba además dermatitis atópica y que desde los 6 meses de edad presentó alergia a las proteínas de la leche de vaca, precisando hidrolizado de proteínas.

Recibió tratamiento con Montelukast (antagonista de receptor de leucotrienos), Fluticasona (glucocorticoide) y Salmeterol (agonista β 2-adrenérgico) controlándose el asma hasta conseguir asintomatología entre crisis y permitiendo actividad física normal.

Durante todo el seguimiento aparecieron nuevas alergias alimentarias al huevo, calamar, plátano, garbanzo y lenteja, frente a las que se realizaron pruebas de provocación oral, superándose todas ellas excepto al huevo. Dado que con 3 años la alergia a las proteínas de la leche de vaca persistía y además había sufrido el paciente varias reacciones anafilácticas graves con el alimento precisando en varias de ellas tratamiento con adrenalina intramuscular, se inició una inducción de tolerancia oral con leche de vaca consiguiéndose finalmente la tolerancia sin problemas.

Sin embargo la alergia grave al huevo no desapareció, teniendo lugar varias anafilaxias graves e iniciándose la sintomatología simplemente con entrar en una sala donde se estuviese cocinando el alimento, precisando incluso adrenalina intramuscular en alguna ocasión.

Debido a la gravedad de la alergia y observándose valores de IgE de 171 KU/l, se planteó el tratamiento con Omalizumab previo al inicio de la inducción de tolerancia oral con clara de huevo. Para ello se propuso el uso fuera de indicación de este fármaco a una dosis de 150 mg cada 4 semanas vía subcutánea durante los 6 meses previos a la realización de la inducción de tolerancia oral, manteniéndose el tratamiento durante la provocación oral y los 6 meses siguientes (en total 17-18 meses de tratamiento).

Uso de Xolair en Angioedema

La aparición de angioedema no se entiende como patología en sí misma, si no como resultado de un desorden inmunológico. En muchos casos estos cuadros de angioedema aparecen debidos a una mastocitosis a pesar del tratamiento base que se aplique para ella.

El término mastocitosis se refiere a un conjunto de desórdenes mieloproliferativos caracterizados por una exacerbada proliferación de mastocitos y su acumulación en tejidos. Así pues la mastocitosis pueden presentarse en diferentes formas clínicas tales como cutánea, sistémica o maligna (leucemia mastocítica).¹⁴

Aunque su etiología es desconocida y la patogenia no está bien definida, la OMS proporcionó una serie de criterios diagnósticos que permiten reconocer estos casos de activación mastocitaria, siendo fundamentales la existencia de densos agregados de mastocitos en médula de huesos y otros tejidos y la variación de los niveles de triptasa¹⁵. Además puede haber elevación de las concentraciones plasmáticas y/o urinarias de histamina, consecuencia del aumento mastocitario.

Los mastocitos tras el reconocimiento del antígeno, sufren una degranulación. Este proceso es el que da lugar a la liberación de los mediadores inflamatorios que se almacenaban en el interior.

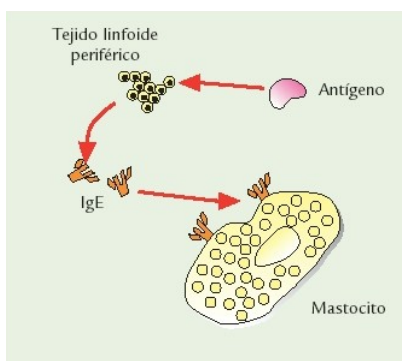
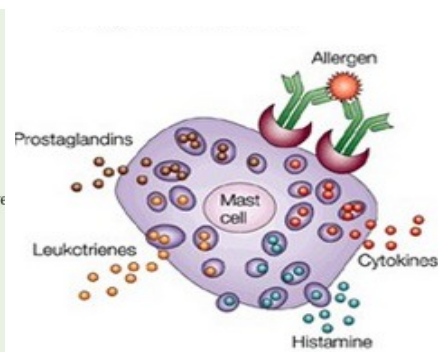
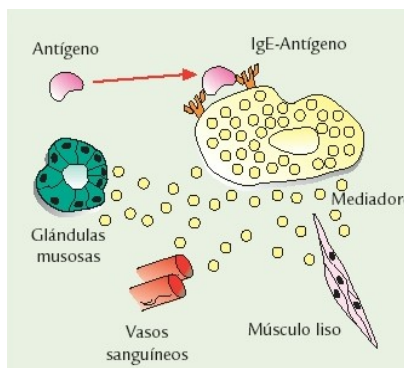


Figura 8. Fase de producción de IgE (fase de sensibilización)



Figuras 9 y 10. Fase efectora

Estos agentes liberados, son los responsables del aumento de la permeabilidad vascular y la

consiguiente extravasación, lo que deriva finalmente en la aparición del angioedema. Por tanto el uso del Omalizumab, evitaría la activación mastocitaria por la capacidad de unirse a la IgE y evitar así que esta lo haga a la superficie mastocitaria.

- **PACIENTE P**

Se trata de una mujer de 69 años con antecedentes de urticaria crónica y estudio de posible mastocitosis, que una vez estudiada no se confirmó; pero que presentaba síndrome de activación mastocitaria monoclonal que le producía cuadros de repetición de angioedema facial.

Acudió en un primer momento al servicio de alergología del Hospital de Toledo por presentar prurito cutáneo y conjuntival además de edema facial. No presentó lesiones cutáneas aparentes, pero sí picos de cuadro catarral con tos seca sin ruidos torácicos sin relación alguna con los cambios estacionales o el medio ambiente. Durante los últimos años había presentado distintos episodios de edema facial en un lado de la cara, con hinchazón de lengua, sin disfagia ni disnea ni tampoco flemón dentario, ni relación con alimentos o medicamentos. Tras unas primeras pruebas todos los valores obtenidos estuvieron dentro de la normalidad, excepto el valor de IgE total que fue alto (IgE total = 200KU/l). Esto condujo a un diagnóstico de prurito inespecífico por xerosis cutánea y angioedema idiopático con nivel de triptasa alto y complemento normal.

Dado que tras este diagnóstico y durante los 6 meses siguientes se produjeron 3 nuevos episodios manteniéndose en todo momento el complemento normal, se planteó la posibilidad de que se tratase de una activación inespecífica de mastocitos liberadores de triptasa como señal de su respuesta alterada.

Tras varios años de tratamiento con Cromoglicato sódico (agente antialérgico inhibidor de la degranulación de los mastocitos), Zasten (Ketotifeno. Antihistamínico de uso sistémico) y corticoides a dosis bajas, acudió al Hospital Severo Ochoa de Leganés por tos y dificultad respiratoria, parecido a un cuadro catarral, refiriendo además desde 7 meses atrás 7 episodios de angioedema, afectando a la cara y lengua y presentando abones en las ingles. Tras realizarse pruebas se observaron niveles de triptasa de 17.8 µg/L (rango normal 0- 15 µg/L¹⁶), un descenso de la fracción de gamma globulinas y una elevación de los neutrófilos (80 % (normalidad: 40-70%)).

Dado que la paciente sufría episodios de angioedema frecuentes y precisaba dosis mantenidas de corticoides, se pidió una valoración al Instituto de estudios de mastocitos de Castilla la Mancha (CLMast) el cual precisó que según la clínica y evolución presentadas y con los valores de triptasa de la paciente, resultaba poco probable que los mastocitos tuviesen características monoclonales, es decir, que la paciente sufriese mastocitosis. El juicio clínico fue síndrome de activación mastocitaria que cursaba con episodios de angioedema recidivante idiopático.

Debido al fracaso del tratamiento antimedador convencional para controlar los síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, los facultativos del centro junto con los del hospital Severo Ochoa decidieron iniciar un tratamiento con Omalizumab a fin de beneficiarse de su acción estabilizadora mastocitaria. Para ello se hizo una solicitud de uso fuera de indicación para el fármaco con una pauta de tratamiento de 150 mg al mes con reevaluación a los 3 meses para valorar la respuesta, siguiendo como mínimo hasta los 6 meses y luego manteniendo la dosis cada 2-3 meses.

CONCLUSIONES

El uso fuera de indicación permite obtener un alto beneficio en diferentes casos en los que la terapéutica convencional no está dando buenos resultados. Este uso puede no estar basado en estudios de calidad y la información al respecto puede ser, en muchos casos, muy limitada. A pesar de ello en base a los estudios clínicos revisados y a la bibliografía presente hasta este momento, se puede concluir que el tratamiento con Omalizumab en las patologías revisadas en este trabajo, dermatitis atópica, urticaria crónica, alergias alimentarias y angioedema por mastocitosis, supone un gran beneficio en la mejoría del paciente. Dado que se trata de enfermedades en las que la terapéutica convencional suele resultar útil y en casos muy excepcionales es necesario recurrir a una terapia con anti-IgE, es esperable que el uso que se siga haciendo de este anticuerpo monoclonal sea de forma *off-label*, es decir, que harían falta muchos más estudios de los que se realizan en la actualidad, que avalasen este uso para poder ser incluido en ficha técnica como parte de la indicación del fármaco.

En el caso de las alergias alimentarias, debido a la existencia de un alto riesgo de shock anafiláctico que puede poner en peligro la vida del paciente, deberían hacerse estudios más intensivos para el Omalizumab en este tipo de situaciones. Dado que los pacientes son, en la mayoría de los casos niños, el beneficio que supone este tipo de tratamiento previo a las desensibilizaciones y tras ellas, justificaría el coste de la realización de ensayos clínicos para poder incluir una nueva indicación para el fármaco. Puesto que no solo es capaz de inducir una tolerancia al alimento, tal y como han demostrado diferentes estudios, sino que además puede disminuir la intensidad de las reacciones adversas ligadas al consumo del alimento, el Omalizumab debería tener una mayor presencia en este campo.

Todas estas situaciones revelan la necesidad de llevar a cabo más estudios en relación al uso del fármaco. La amplia intervención de la IgE en diferentes procesos, permite una posible extensión del Omalizumab a muchas otras patologías en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aemps.gob.es. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. 2015 [cited 7 June 2015]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson T, Walters E. Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños. *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007;(1).
3. Ministerio de Sanidad y política social. Real Decreto 1015/2009.
4. Fernández-Antón Martínez M, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103(7):624-628.
5. Fernández-Antón Martínez M, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103(7):624-628.
6. Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Uso de fármacos biológicos en dermatosis fuera de la indicación aprobada. Segunda parte: etanercept, efalizumab, alefacept, rituximab, daclizumab, basiliximab, omalizumab y cetuximab. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008;99(1):5-33.
7. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre J. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(1):45-52.
8. Diez L, Tamayo L, Cardona R. Omalizumab: opción terapéutica en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea de difícil control con vasculitis asociada. Reporte de tres casos. *Biomedica*. 2013;33(4).
9. AEMPS. Boletín mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Enero 2014
10. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticaria vasculitis: estudio retrospectivo de 15 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013;104(7):579-585.
11. Rivas González A, Velásquez Franco C, Fernando Pinto Peñaranda L, Márquez J. Urticaria vasculítica. *Revista colombiana de reumatología*. 2009;16(2).
12. Medlineplus
13. Audicana Berastegui, M^a Teresa. Alergia alimentaria. Jornadas 2005 Servicio de Alergología e Inmunología Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz
14. Fábrega Sabaté J, Moraga Llop F.A. Mastocitosis
15. Lieberoth S, Thomsen S. Cutaneous and Gastrointestinal Symptoms in Two Patients with

- Systemic Mastocytosis Successfully Treated with Omalizumab. *Case Reports in Medicine*. 2015;2015:1-3.
16. Douglass J, Carroll K, Voskamp A, Bourke P, Wei A, O’Hehir R. Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a nonatopic patient. *Allergy*. 2009;65(7):926-927.
 17. Normansell R, Walker S, Milan S, Walters E, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;.
 18. González Jiménez D, Larrea Tamayo E, Díaz Martín J, Molinos Norniella C, Pérez Solís D, Menéndez Arias C et al. Eficacia y seguridad de una pauta rush de inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca: evolución clínica e inmunológica. *Anales de Pediatría*. 2013;79(6):346-351.
 19. Vennera M, Picado C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología*. 2012;31(4):119-126.
 20. Montero D, Vargas E, Cruz C, Andrés-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Medicina Clínica*. 2009;133(11):427-432.
 21. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab - an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2010;66(2):303-305.
 22. Molderings G, Raithel M, Kratz F, Azemar M, Haenisch B, Harzer S et al. Omalizumab Treatment of Systemic Mast Cell Activation Disease: Experiences from Four Cases. *Intern Med*. 2011;50(6):611-615.
 23. Rodríguez-Rodríguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González M, Alvarez-Mon M. Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab. *Allergologia et Immunopathologia*. 2014;42(1):78-80.
 24. Máspero J, Parisi C, De Gennaro M, Benhabib O, Lampert M. Urticaria crónica autoinmunitaria: tratamiento con omalizumab. *Comunicaciones breves. Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):449-458
 25. Košnik M, Kopač P, Eržen R, Bajrović N, Adamič K, Lalek N et al. Omalizumab in chronic urticaria: our experience and literature review. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2014;23(3).
 26. Saavedra M, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9(1):2.
 27. Serna J, Vitales M, López M, Molina A. *Dermatología* [Internet]. Biblioteca virtual sefh. Available from: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP04.pdf>

Figura 1. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre J. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(1):45-52.

Figuras 2 y 3 . Fernández-Antón Martínez M, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103(7):624-628.

Figura 4. Martínez Quesada J. El papel del laboratorio en el diagnóstico de la alergia. *SEQC Educación continuada en el laboratorio clínico*. 2006;.

Figura 5. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticaria vasculitis: estudio retrospectivo de 15 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013;104(7):579-585.

Figura 6. Audicana Berastegui, M^a Teresa. Alergia alimentaria. Jornadas 2005 Servicio de Alergología e Inmunología Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz

Figura 7. Bosque García, Montserrat. Nuevos tratamientos farmacológicos en la alergia alimentaria. Trabajo de la Unidad de alergia y neumología pediátrica. Hospital de Sabadell

Figura 8,9. Subiza J, Rodríguez R, Subiza J. Fisiopatología de la reacción alérgica.

Figura 10. Degranulación mastocitos internet.