

Anafilaxia a omalizumab: ¿qué hacer?

Luz Elena Martínez Velázquez,* Mónica Rodríguez González,**
Giovanni Sorcia Ramírez,** Rodrigo Villaverde Rosas,** David Mendoza Hernández***

RESUMEN

Antecedentes: El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE recombinante humanizado. Se ha establecido su uso como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades como asma alérgica moderada a grave y urticaria crónica espontánea. Los pacientes tratados con omalizumab presentan un beneficio clínico, con pocos y leves efectos adversos. Aunque se trata de un agente biológico con un alto perfil de seguridad, existen reportes de reacciones alérgicas graves como anafilaxia. En el contexto de reacciones adversas graves a fármacos está justificada la premedicación para no discontinuar el uso del mismo cuando no existe una mejor alternativa en tratamiento. La queratoconjuntivitis vernal es una entidad alérgica poco frecuente que se caracteriza por inflamación crónica a nivel de conjuntiva con la subsecuente formación de papilas. Es mediado por IgE (hipersensibilidad tipo I con perfil de sensibilización positiva a aeroalérgenos o alérgenos intradomiciliarios) y mediado por respuesta celular (hipersensibilidad tipo IV). El diagnóstico es clínico. El tratamiento de primera línea son medidas preventivas y farmacoterapia. Se ha demostrado el beneficio de inmunoterapia en casos particulares, así como el papel de fármacos biológicos como omalizumab. El curso clínico es reservado, por lo que el pronóstico depende del daño crónico. **Caso clínico:** Se reporta el caso de un adolescente masculino mexicano de 15 años de edad. Es referido al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría por presentar queratoconjuntivitis vernal, rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria (gluten), con mala respuesta a tratamiento de primera línea. Por la comorbilidad alérgica y los altos niveles IgE total, se propuso a tratamiento con omalizumab. Tras la administración de la primera dosis presentó datos de anafilaxia (involucro respiratorio y cutáneo) y ameritó manejo en el Servicio de Urgencias. Se consideró por un lado la suspensión del agente biológico; sin embargo, al no existir una mejor opción terapéutica, se optó por continuar con la administración del mismo previa premedicación y vigilancia. Se citó de forma quincenal para administración de omalizumab subcutáneo, se administró con antihistamínico y esteroide sistémico, se vigilaron datos de anafilaxia. Al momento se han completado ocho dosis del medicamento (cuatro meses) con adecuada tolerancia. Con mejoría clínica notable y con impacto positivo en su calidad de vida. **Conclusiones:** El uso de omalizumab debe ser considerado en enfermedades alérgicas graves o cuando exista comorbilidad alérgica y deterioro de la calidad de vida por mala respuesta al tratamiento. Aunque infrecuentes, siempre deben ser consideradas las reacciones alérgicas graves con el uso de dicho medicamento. Deben valorarse ventajas y desventajas de continuar o suspender un fármaco cuando se ha presentado anafilaxia. También se demostró el beneficio clínico con el uso de omalizumab en queratoconjuntivitis vernal y en el caso presentado se consideró la mejor alternativa de tratamiento optando por premedicación y vigilancia, con lo que se ha logrado administrar y completar las primeras ocho dosis del medicamento. Es indispensable individualizar cada caso pero el impacto en la calidad de vida es notable.

Palabras clave: Queratoconjuntivitis vernal, omalizumab, anafilaxia, premedicación, calidad de vida.

* Pediatra.

** Pediatra, Médico Alergólogo e Inmunólogo Clínico.

*** Médico adscrito al Servicio de Alergia Pediátrica.

ABSTRACT

Background: Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody anti-IgE antibody. It has been effective for the treatment of certain allergic diseases such as moderate and severe allergic asthma and chronic spontaneous urticaria. Patients present clinical benefit with few or no adverse effects. Although its high security profile as a biological agent, omalizumab administration can cause serious or life-threatening allergic reactions such as anaphylaxis. Drug adverse reactions may lead to the use of premedication so that the drug does not have to be discontinued if there is not an available alternative for the treatment of a particular disease. Vernal keratoconjunctivitis is a rare allergic ocular disease. Its pathophysiology involves chronic inflammation and the formation of papillae. It can be either IgE-mediated (type I hypersensitivity reaction with a positive sensitization profile for environmental allergens) and cellular mediated (type IV hypersensitivity reaction) have been involved. The diagnosis is made out of clinical manifestations. First line treatment is preventive measures and pharmacotherapy. Immunotherapy has a role in particular cases as well as novel therapies with biological agents such as omalizumab. Clinical outcome varies due to the persistence and progression of chronic inflammation and sequelae. **Clinical case:** We present the case of a male teenager (14 years old). He was accepted at the Outdoor Allergy Clinic Unit within National Institute of Pediatrics as he presented a wide spectrum of allergic diseases (vernal keratoconjunctivitis, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, food allergy) and had not responded well to first and second line pharmacotherapy. Due to various allergic comorbidities and high levels of IgE, he was proposed for administration of omalizumab. After the administration of the first subcutaneous dose, he presented anaphylaxis (respiratory and skin symptoms) and was treated at the Emergency Department. A two way approach was considered after the severe allergic reaction: either discontinue omalizumab or continue its administration with premedication or desensitization with close follow up. We chose to continue omalizumab as it was considered the best therapeutic option. The patient was given premedication with systemic H2 antihistaminic and systemic steroid and was given subcutaneous administration of omalizumab every two weeks. He has currently received eight doses four months without adverse effects. Very good clinical status and a much better quality of life have been achieved. **Conclusions:** Use of omalizumab should be considered in severe allergic diseases or when there is comorbidity with different allergic diseases as well as poor quality of life and bad response to first line treatment. Although infrequent, severe allergic reactions must be considered with the use of omalizumab, and if these happen drug removal should be considered whether there is or not any treatment alternative or considering pros and cons: in this particular case we considered to do not discontinue omalizumab use and the patient was premedicated and has successfully received the first e doses. We also demonstrate a clinical benefit for the use of omalizumab in vernal keratoconjunctivitis. Every case must be considered individual and it is extremely important to consider the impact on quality of life.

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, omalizumab, anaphylaxis, premedication, quality of life.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la IgE se atribuye a los hermanos Ishizaka, quienes reportan que con un antisuero se podía neutralizar la actividad reagínica que produce síntomas alérgicos. Simultáneamente, Bennich y Johansson descubrieron una nueva inmunoglobulina en la sangre de un paciente con un tipo peculiar de mieloma múltiple y lograron identificarla con el antisuero de Ishizaka. Así nace una nueva inmunoglobulina: la IgE. Uno de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades alérgicas es precisamente mediado por IgE, donde ésta reconoce epítomos específicos de los alérgenos y posteriormente se une a los receptores de alta afinidad para IgE en las células efectoras (principalmente célula cebada y basófilos) lográndose una activación de las mismas que consiste en liberación de sustancias preformadas y formadas *de novo* que impactan en los distintos signos y síntomas de la alergia.

En 1975 Köhler y Milstein fusionaron por primera vez linfocitos con células derivadas de un mieloma y obtuvieron un hibridoma: una línea celular inmortal capaz de producir anticuerpos específicos (monoclonales). Recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984. Los anticuerpos monoclonales son agentes biológicos capaces de modificar la respuesta inmune y modificar la historia natural de las enfermedades tanto inmunológicas/alérgicas. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 anti-IgE, dirigido contra el dominio C3 ϵ de la inmunoglobulina E (IgE) que es el sitio de unión al receptor de alta afinidad de la IgE. Omalizumab disminuye los niveles de IgE séricos y condiciona una regulación a la baja en la expresión de receptores de alta afinidad para IgE en célula cebada y basófilos. Asimismo disminuye cuantitativa y funcionalmente a células efectoras en tejidos (célula cebada y eosinófilo), por lo que engloba

un espectro de mecanismos tanto antialérgicos como antiinflamatorios.¹

Los pacientes con asma alérgico moderado o severo y urticaria crónica espontánea tratados con omalizumab por vía subcutánea presentan un claro beneficio clínico.^{1,2} Recientemente se ha establecido la eficacia de su uso en otras enfermedades alérgicas³ como dermatitis atópica, anafilaxia idiopática, alergia a látex, alergia a picadura de insectos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, alergia alimentaria, alergia a fármacos, conjuntivitis vernal y no alérgicas como pólipos nasales, otitis media eosinofílica, síndrome de Churg-Strauss.^{4,5} Dicha utilización «fuera de lo establecido» por organismos reguladores internacionales plantea, por un lado, un potencial efecto benéfico de casos reportados pero por otro lado, una menor regulación de su uso y mayor propensión a efectos adversos.^{1,6} La dosis de omalizumab depende del peso corporal y de los niveles basales de IgE total, la administración es vía subcutánea y el tiempo de administración puede ser quincenal o mensual; la dosis máxima para aplicarse en un solo sitio es de 150 mg. El tiempo de duración depende de la indicación y de la respuesta al tratamiento.

La queratoconjuntivitis es una enfermedad crónica de etiología alérgica. No se conoce con exactitud su prevalencia, sin embargo, se estima que el 4% de los pacientes con alergias oculares cursan con queratoconjuntivitis.⁷ El manejo consiste en medidas generales, como evitar rascado, compresas frías y uso continuo de lágrimas artificiales. Como parte del manejo farmacológico se ha establecido la utilidad de estabilizadores de célula cebada y antihistamínicos tópicos, si los síntomas persisten se puede escalar el manejo con esteroide tópico oftálmico o inhibidores de calcineurina tópicos. En casos refractarios a tratamiento se puede usar tanto esteroide como inmunosupresores sistémicos, inmunoterapia específica y recientemente se ha visto la utilidad de agentes biológicos como el omalizumab en población pediátrica.⁸ Una de las principales ventajas de su uso es reducir la cantidad de medicamento previamente mencionado y evitar efectos adversos de éstos.

El efecto adverso más común reportado tras la administración de omalizumab es eritema y dolor en el sitio de aplicación. Como el omalizumab bloquea el efecto de la IgE, se ha establecido la asociación de uso de omalizumab y presencia de procesos infecciosos parasitarios, existe evidencia de un ligero incremento en riesgo de infecciones por helmintos intestinales en pacientes recibiendo omalizumab, sin embargo, en un estudio controlado este riesgo no fue clínicamente significativo.⁹ Las reacciones alérgicas graves tras la administración de omalizumab han sido reportadas en casos esporádicos y se estiman en 0.1%,¹⁰ pero de estos casos el 39% se ha reportado tras la primera administración.¹¹

Cuando se presentan reacciones adversas a medicamentos, inmunológicas graves como en el caso de ana-

filaxia, la conducta a seguir recomendada es suspensión permanente del medicamento, administración con previa premedicación y vigilancia estrecha y/o desensibilización. Se justifican las últimas dos posturas cuando el medicamento a administrarse representa la mejor opción de tratamiento.

La premedicación no previene las reacciones adversas, su uso es controversial, sin embargo, ha demostrado disminuir la severidad de las reacciones adversas una vez que se presentan, por lo que su uso está justificado.

La calidad de vida es uno de los factores más importantes a considerar en el manejo como parámetro subjetivo antes, durante y después de los esquemas de tratamiento. En el contexto de enfermedades alérgicas, la calidad de vida se ve afectada.

OBJETIVO DE TRABAJO

Mostrar el caso clínico de un paciente donde se presentó una reacción alérgica grave (anafilaxia) tras la administración subcutánea de la primera dosis de omalizumab. Al evaluar las opciones terapéuticas, se decidió no suspender el tratamiento, sino administrar premedicación previo a siguientes dosis y así lograr la administración quincenal del medicamento, demostrando seguridad en las aplicaciones subsecuentes. Se ha establecido beneficio clínico y en calidad de vida dentro del escenario de la queratoconjuntivitis vernal, lo que da lugar a una indicación prometedora del omalizumab.

CASO CLÍNICO

Adolescente masculino de 15 años de edad, proveniente del estado de Veracruz. Antecedente de atopía en familiares. Producto de la primera gesta de madre de 27 años. Nace de término, peso adecuado para edad gestacional. Operado de hernioplastia inguinal bilateral y abdominal al mes de edad. A los 10 meses de edad se diagnosticó estenosis supra valvular aórtica en asociación con facies dismórfica, por lo que se aborda síndrome genético y se diagnostica síndrome Williams (FISH del 7q11.23). Corrección quirúrgica de cardiopatía. Presentó retraso global de desarrollo leve y los parámetros de crecimiento son adecuados para la edad. Vacunación de acuerdo con la edad.

A los dos años presenta datos de dermatitis atópica y alergia alimentaria. A los cinco años presenta síntomas compatibles con rinoconjuntivitis alérgica y asma. Control irregular de síntomas respiratorios y nasales. A los 11 años con notable progresión en síntomas oculares: padeció dolor ocular, inyección conjuntival, fotofobia leve, sensación de cuerpo extraño y prurito intenso. Se manejó de forma ambulatoria con diferentes esquemas antiinflamatorios, antihistamínicos, con pobre respues-

ta al tratamiento. A la exploración oftalmológica en ojo derecho conjuntiva tarsal superior, presencia de papila gigante, hiperemia, papilas, pigmento perilimbar, córnea clara, cristalino claro; en ojo izquierdo: conjuntiva tarsal con papilas, hiperemia, nódulos de Trantas en zona temporal perilimbar, córnea clara, cristalino claro (Figuras 1 a 4). Se dejó manejo con olopatadina y ciclosporina oftálmicos, pero persistió la sintomatología. Fue sometido a intervención quirúrgica para resección de papila gigante. Conocido en Servicio de Alergias a los 14 años. Se identificó descontrol de asma, con sintomatología tanto diurna como nocturna, afección de actividad física, se demostró sensibilización a ácaros de polvo (IgE específica para *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*) y se determinó IgE total > 2,000 UI/mL. Se inició inmunoterapia específica subcutánea. Comorbilidad alérgica importante (asma, rinitis, conjuntivitis vernal, dermatitis atópica y alergia alimentaria). Se consideró candidato a omalizumab (600 µg/quincenal). Tras la aplicación de la primera dosis, presenta dificultad respiratoria, disnea, y angioedema, manejo en Servicio de Urgencias por anafilaxia. Se consideró la suspensión del tratamiento y mantener manejo tópico ocular;



Figura 1. Ojo derecho.



Figura 2. Ojo izquierdo.

sin embargo, se estableció el beneficio del tratamiento biológico como la mejor opción, además del tratamiento farmacológico en el escenario de un paciente con múltiple comorbilidad alérgica. Se decidió premedicar previo a administración con esteroide sistémico y antihistamínico sistémico. Con buena respuesta, ha tolerado la administración de ocho dosis (16 semanas de tratamiento) hasta el momento sin presentar reacciones locales ni sistémicas. La mejoría clínica ha sido notable, con control de síntomas nasales, respiratorios, en piel y en oculares: se refiere asintomático y en último examen oftalmológico con: hiperemia leve, papilas pequeñas, córnea clara, cristalino claro.

DISCUSIÓN

El omalizumab es un agente biológico con un potencial terapéutico que incluye a aquellas enfermedades mediadas por IgE (con niveles incrementados de IgE total). Cada vez se describe un mayor número de casos



Figura 3. Ojo derecho.



Figura 4. Ojo izquierdo.

con distintos escenarios clínicos y un beneficio clínico notable. Al mismo tiempo se han descrito las distintas reacciones adversas presentadas, que si bien, no son muchas, han llegado a ser muy graves y ponen en riesgo la vida, como la anafilaxia.

Las reacciones graves a medicamentos se consideran contraindicación para una futura administración; sin embargo, existen indicaciones donde no hay una alternativa terapéutica y el riesgo de no administrar el medicamento por la patología de base es mayor que administrarlo de forma vigilada y con un plan de acción óptimo para el tratamiento de una nueva reacción alérgica grave o para disminuir la gravedad de la misma, en caso de que se presente. Así es el caso de medicamentos como quimioterápicos, agentes biológicos, agentes antimicrobianos, cuando la sensibilidad del agente patógeno no permite otra alternativa y algunos casos de antiinflamatorios no esteroideos. Se han estandarizado protocolos de desensibilización rápida y se consideran costo-efectivos y seguros.¹²

La tolerancia transitoria puede lograrse mediante desensibilización, donde se administra el medicamento en dosis incrementada de forma gradual, bajo vigilancia médica estrecha y se logra completar la dosis en un periodo mucho mayor de tiempo. Con esta intervención se disminuye el riesgo de una reacción alérgica grave, pero no se evita por completo y se logra administrar la dosis total del medicamento (como se ha descrito para este agente biológico en particular). Por otro lado, existe controversia en la utilidad de premedicación para las reacciones alérgicas, tanto leves como graves. Los medicamentos utilizados como parte del esquema de premedicación incluyen antihistamínicos H1 y H2, aunque el papel en la prevención de reacciones alérgicas graves no ha sido demostrado, y esteroide sistémico. Recientemente se ha establecido el papel puntual de los antagonistas de receptores de leucotrienos y del ácido acetilsalicílico y se ha demostrado que reducen los síntomas asociados a la administración de fármacos discretamente mejor que el esteroide sistémico.¹³ El mecanismo de acción de éstos incluye evitar la activación y degranulación del mastocito y en la formación y función de mediadores alérgicos sintetizados *de novo*, como los leucotrienos y prostaglandinas, evitando síntomas sistémicos respiratorios. Se ha considerado que es efectivo para disminuir la gravedad de la reacción, si es que se presenta, disminuyendo el riesgo de una reacción alérgica grave sin evitarla del todo.

Este caso ejemplifica la utilidad clínica y el papel de omalizumab como la mejor opción terapéutica en el manejo de conjuntivitis vernal cuando existe comorbilidad con enfermedades alérgicas.

En las últimas décadas se han validado cuestionarios para medir la calidad de vida en pacientes con enfermedades alérgicas, particularmente asma. Además de brin-

dar información sobre el impacto de la enfermedad en su vida cotidiana, son una herramienta útil para evaluar las intervenciones terapéuticas. En este caso se demostró que hubo una mejoría, tanto subjetiva como objetiva, para el paciente bastante significativa con la herramienta KIDSCREEN-52, estudio de salud y bienestar de niños/as y adolescentes.^{14,15}

Por lo tanto el uso de omalizumab es seguro en un contexto clínico individualizado. Existen por supuesto efectos adversos que deben detectarse a tiempo para poder brindar la terapéutica necesaria durante los primeros minutos y deben considerarse alternativas (como en este caso la premedicación) para poder seguir administrando el medicamento. A pesar de que el uso del omalizumab, así como de nuevos agentes biológicos, han representado un cambio muy trascendental, teniendo un perfil de seguridad adecuado, pueden presentarse casos con anafilaxia. El paciente ha tolerado otras siete dosis del mismo y ha demostrado una mejoría notable.

Conflicto de intereses: El autor niega conflicto de intereses.

Consentimiento informado: La madre consintió por escrito y el paciente asintió por escrito para la publicación del caso clínico, así como de fotografías clínicas.

Fotografías clínicas
(Ver anexo 1)

BIBLIOGRAFÍA

- Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (4): 408-416.
- Genentech Inc. Xolair (omalizumab). Full prescribing information warning: Anaphylaxis. Anaphylaxis presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue, has been reported to occur after administration of Xolair. Anaphylaxis has occurred. 2003.
- Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M et al. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40 (5): 306-315.
- Sánchez J, Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40 (5): 319-320.
- de Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS*. 2013; 17 (3): 305-306.
- El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50 (1): 84-96.
- Uchio E, Kimura R, Migita H, Kozawa M, Kadonosono K. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246 (2): 291-296.
- Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in

- children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2017; 6 (1): 195-206.
9. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (2): 197-207.
 10. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (6): 788-797.
 11. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1378-1381.
 12. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4 (3): 497-504.
 13. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (2): 155-160.
 14. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W et al. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005; 5 (3): 353-364.
 15. Hidalgo-Rasmussen CA, Rajmil L, Espinoza RM. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir calidad de vida relacionada con la salud en población mexicana de 8 a 18 años. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2014; 19 (7): 2215-2224.

Dirección para correspondencia:
David Mendoza Hernández
Instituto Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes Sur 3700 C,
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530,
Del. Coyoacán, Ciudad de México, México.
Teléfono: +5215525601389
E-mail: drdmendoz@hotmail.com

ANEXO 1.



Paciente a los 9 años de edad.



Paciente a los 12 años de edad.



Paciente a los 14 años de edad.