

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

OMALIZUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA DERMATOLÓGICA. INDICACIONES, MECANISMO DE ACCIÓN Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Autores:

Eva Fernández Gutiérrez

Íñigo García-Peñuela Arrechea

Tutores:

Dr. Jesús Vega Gutiérrez

Dr. Antonio Dueñas Laita

Departamento de Dermatología

Hospital Universitario Río Hortega

Curso 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5
1. Diseño.....	5
2. Pacientes	5
3. Muestreo y tamaño muestral	5
4. Variables	5
5. Plan de análisis.....	6
6. Aspectos éticos.....	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES.....	16
AGRADECIMIENTOS	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXO	20

RESUMEN

Introducción: El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma y de la urticaria crónica idiopática refractaria al tratamiento con antihistamínicos H1. La necesidad de encontrar nuevos tratamientos en otras enfermedades IgE mediadas ha llevado a su utilización “off label” en diversas patologías.

Objetivos: Describir el uso de Omalizumab en pacientes con diferentes dermatosis, incluyendo múltiples variantes epidemiológicas, clínicas y de patrones de respuesta.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo en el que se analizó el total de pacientes que iniciaron Omalizumab por patología dermatológica en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid hasta el 31/12/2018. La recogida de datos abarcó dos fuentes principales, los datos recogidos en las historias clínicas médicas y los datos de enfermería del Hospital de día, recogiendo un total de 25 variables.

Resultados: Tras el tratamiento con Omalizumab, obtuvimos una respuesta parcial en el 12,5% los casos, una respuesta total en el 67,5% y ausencia de respuesta en el 20%. En los casos de dermatitis atópica no se obtuvo una respuesta valorable, mientras que en todos los casos de urticaria vasculitis se obtuvo una respuesta total. En las urticarias crónicas idiopáticas y en las urticarias físicas predominó la respuesta total. Un 70% de los pacientes se ajustaron a la ficha técnica durante los 6 primeros meses mientras que únicamente el 22,5% mantuvo esa pauta posológica tras ese periodo de tiempo.

Conclusiones: El Omalizumab es un fármaco novedoso y eficaz en la urticaria crónica idiopática resistente al tratamiento clásico con un buen perfil de seguridad pero con la principal limitación de su elevado coste económico. Este fármaco también se ha empleado en pacientes con urticaria física y urticaria vasculitis con excelentes resultados; sin embargo no encontramos mejoría en casos de dermatitis atópica. El ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses es elevado, no existiendo experiencia en tratamientos a largo plazo, donde se ha de buscar la concentración mínima eficaz capaz de controlar la patología. Actualmente se ha aprobado el Omalizumab en jeringas precargadas para su autoadministración en pacientes sin historial de anafilaxia conocido.

Palabras clave: Omalizumab, Anticuerpo monoclonal, Urticaria crónica idiopática, Anti-inmunoglobulina E.

INTRODUCCIÓN

La irrupción de los fármacos biológicos, cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él, ha supuesto un gran avance en el manejo de múltiples enfermedades. Este tipo de fármacos cada vez más específicos y selectivos, tienen un precio más elevado que los de síntesis química porque su complejidad estructural es mucho más elevada.

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado elaborado mediante técnicas de ADN recombinante a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino¹. Se une a la IgE en el mismo dominio mediante el cual la IgE se une a FcεRI de mastocitos y basófilos, lo que impide la unión de la IgE libre a este receptor². Durante mucho tiempo se aceptó que este era el único mecanismo de acción, sin embargo, este anticuerpo monoclonal también acelera la disociación cuando la IgE ya está unida al FcεRI lo que produce la desaparición de la cascada de señalización inflamatoria relacionada con IgE. También se ha descrito como mecanismo de acción la unión de antígenos a los complejos formados por Omalizumab-IgE, lo que hace que se comporte como inhibidor competitivo. Por último, el Omalizumab es capaz de inducir la anergia de linfocitos B uniéndose a la IgE de membrana de estas células, lo que produce la reducción de expresión de IL4R y la anergia de estas células^{2,3}

(Figura 1).

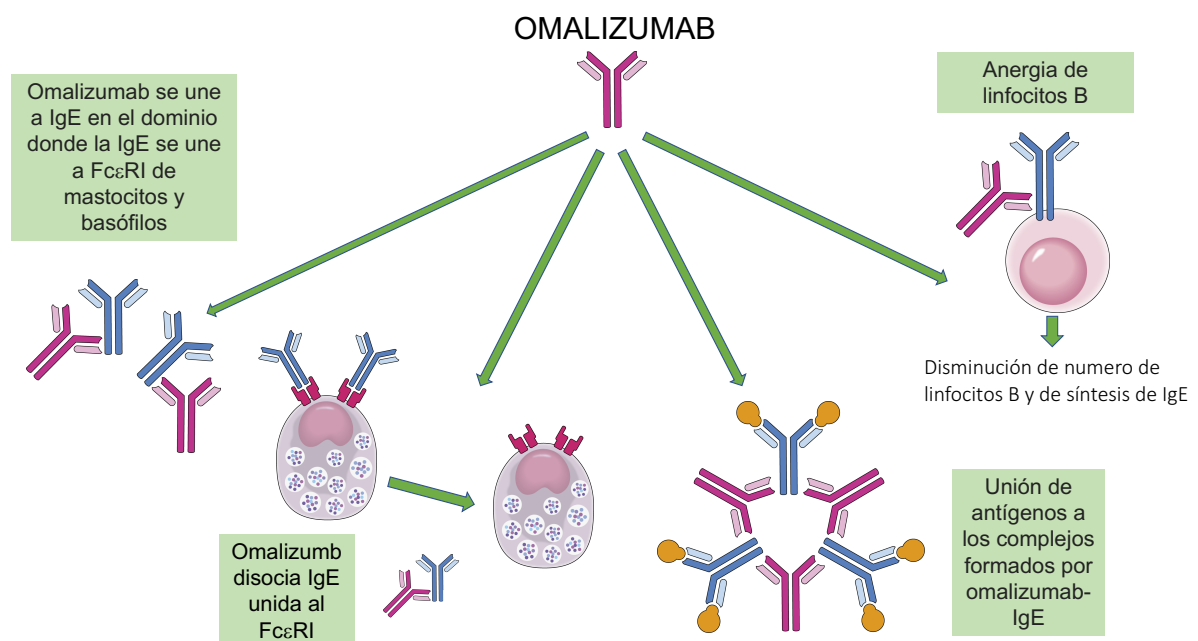


Figura 1: Mecanismos de acción del Omalizumab.

Este fármaco está actualmente indicado y aprobado según ficha técnica para el tratamiento de dos enfermedades¹. La primera de ellas corresponde al tratamiento del asma alérgica en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. La segunda de ellas corresponde al tratamiento de la urticaria crónica idiopática o espontánea (UCI) en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1.

La necesidad de encontrar nuevos tratamientos de las enfermedades refractarias IgE mediadas llevó a probar Omalizumab bajo autorización por uso compasivo en este tipo de pacientes. Estos usos “off-label” incluyen diversas patologías entre las que destacamos: asma intrínseca, asma ocupacional, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide ampolloso, dermatitis atópica y otras formas de urticaria: urticaria solar, urticaria colinérgica, urticaria facticia y urticaria vasculitis⁴.

En nuestro estudio hemos recogido los pacientes de la consulta de dermatología en tratamiento con Omalizumab. Este grupo de pacientes presentaba distintas enfermedades dermatológicas, entre las que destacaba la urticaria crónica idiopática seguida de otros tipos de urticaria y de la dermatitis atópica, patologías todas ellas en las que se presupone una acción de la IgE en su patogenia³.

La urticaria crónica idiopática se caracteriza por la aparición espontánea y reiterada de habones y/o angioedema durante un periodo mínimo de 6 semanas sin causa conocida⁵. Los habones evanescentes que duran menos de 24 horas y desaparecen sin dejar lesiones residuales⁶. En su tratamiento tendremos que realizar un correcto abordaje higiénico-dietético destacando la evitación de factores agravantes de esta patología como son los AINES, el alcohol, el estrés, el calor local y la fricción o el roce de la piel. A continuación, las guías recomiendan un tratamiento escalonado^{7,8}. En primera línea de tratamiento encontramos los antihistamínicos H1 de segunda generación en monoterapia. Si el paciente no responde podemos aumentar la dosis de antihistamínicos H1 hasta 4 veces como segunda medida terapéutica para intentar controlar los síntomas. Si el control sigue siendo insuficiente pasaríamos a la tercera línea de tratamiento, donde actualmente se contempla el Omalizumab en dosis de 300mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas^{9,10}. Si el paciente no responde a Omalizumab se podrán utilizar inhibidores de la calcineurina orales como la ciclosporina, siendo su eficacia menor que la del Omalizumab.

En las exacerbaciones se pueden administrar ciclos cortos de corticosteroides. Actualmente ya existe otro fármaco biológico anti IgE con mayor afinidad que el Omalizumab, llamado Ligelizumab^{11,12}. Aunque aún no está comercializado, los estudios indican una mayor eficacia en la urticaria crónica y una excelente tolerancia.

La urticaria física incluye un conjunto de urticarias cuyo factor causal es uno o más estímulos físicos. Dentro de esta agrupación englobamos diferentes tipos de urticaria como la urticaria facticia o dermatográfica, urticaria retardada por presión, urticaria por frío, urticaria por calor y urticaria solar entre otras. Este grupo de urticarias constituyen la mayor parte de urticarias crónicas de causa conocida. Si bien responde al mismo tratamiento farmacológico que la UCI, la evitación de los factores desencadenantes es de gran importancia, en la medida de lo posible, en estos enfermos.

La urticaria vasculitis es un trastorno caracterizado por lesiones recurrentes de tipo urticarial y vasculitis leucocitoclástica necrotizante o vasculitis de pequeño vaso en su histopatología. Puede cursar sin alteración del complemento (normocomplementémica) y con afectación limitada a la piel o cursar con hipocomplementemia y afectación sistémica (fiebre, artralgias, uveítis o glomerulonefritis). Esta enfermedad es comúnmente idiopática, pero puede estar relacionada con otras enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas. Su tratamiento es más complejo, incluyendo fármacos antihistamínicos, antiinflamatorios, corticoesteroides e inmunosupresores que en casos graves y refractarios no son eficaces, proponiendo el Omalizumab como posible nueva terapia^{13,14}.

Se conoce como dermatitis atópica un trastorno inflamatorio cutáneo crónico recurrente, de mecanismo inmunológico y con componente altamente pruriginoso. Comúnmente es una enfermedad que aparece en edad infantil pero puede persistir o iniciarse en edad adulta. El tratamiento convencional de esta enfermedad incluye para las formas más leves las cremas de corticosteroides e inhibidores de la calcineurina y los antihistamínicos orales. En las formas moderadas se puede emplear la fototerapia y los ciclos de corticoides orales y para las formas más graves son necesarios fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, el metotrexato o la azatioprina. En casos de dermatitis atópica grave y refractaria a los tratamientos anteriores, se está estudiando el empleo de Omalizumab como nueva medida terapéutica con resultados controvertidos¹⁵. Recientemente se ha introducido un fármaco biológico específico, el Dupilumab, con resultados de eficacia y seguridad muy superiores a los anteriores^{16,17}.

Con este trabajo queremos comprender mejor el uso de Omalizumab en diferentes patologías dermatológicas con el fin de seleccionar mejor al candidato a este tratamiento, para así llevar a cabo un uso lo más eficaz y eficiente del fármaco tanto para el paciente como para la gestión económica sanitaria.

OBJETIVOS

Principal:

Describir el uso de Omalizumab en diferentes patologías dermatológicas incluyendo múltiples variantes epidemiológicas, clínicas y los patrones de respuesta de los pacientes que iniciaron Omalizumab.

Secundarios:

- Analizar las diferencias por diagnóstico.
- Analizar las diferencias por tipo de respuesta.
- Analizar las diferencias por ajuste a ficha técnica.
- Actualizar el protocolo de administración en Hospital de día.
- Describir costes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño: se realizó un estudio unicéntrico, observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo.

2. Pacientes: los criterios de inclusión de este estudio fueron pacientes de la Consulta de Dermatología del Hospital Universitario Río Hortega tratados con Omalizumab hasta el 31/12/18 sin criterios de exclusión. Este Hospital atiende al Área de Salud Oeste de Valladolid, con una población aproximada de 250.000 habitantes.

3. Muestreo y tamaño muestral: se analizaron un total de 40 pacientes con diferentes diagnósticos, entre los que se encuentran la urticaria crónica idiopática, urticaria física, urticaria vasculitis y dermatitis atópica.

4. Variables: se recogieron de forma protocolizada cerrada una serie de variables: sexo, edad, unidades dispensadas del fármaco, importe (€), antecedentes personales y familiares de alergias, diagnóstico, angioedema asociado, grado de severidad,

eosinófilos (x1000 microlitro y %), IgE (U/mL(N), tiempo de evolución de la patología y duración del tratamiento, tipo de respuesta al Omalizumab (parcial, total, sin respuesta), tiempo de respuesta, ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses (ajustado a ficha técnica, desintensificación, intensificación, interrupción del tratamiento), tratamiento tras 6 meses (cada 4 semanas, desintensificación, intensificación, interrupción del tratamiento) y fármacos asociados (antihistamínicos y/o corticoides).

También se evaluaron las recidivas (reaparición de síntomas tras un periodo de remisión completa de enfermedad sin tratamiento), las recaídas (reaparición de la enfermedad tras un periodo de mejoría durante el tiempo de tratamiento) y los efectos secundarios. Además, en hospital de día recogimos datos de enfermería como la pauta de tratamiento (300 mg inyección subcutánea), premedicación con dexclorfeniramina (Polaramine®) y las posibles reacciones adversas.

5. Plan de análisis

a. Recogida y tratamiento de datos

Los datos se recogieron y organizaron en una base de datos diseñada al efecto en el programa Excel, con doble introducción para disminuir los errores de grabación. Posteriormente, se exportaron al programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), con el que se realizó el análisis estadístico tras su depuración. Los análisis estadísticos son de naturaleza exploratoria y descriptiva. El estudio no está concebido para confirmar ni refutar hipótesis predefinidas.

b. Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas fue establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal fueron descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Por su parte, las variables cualitativas fueron descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías.

c. Análisis bivalente

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación.

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos. El nivel de significación ha sido informado en todos los casos y se ha establecido, para todas las pruebas, en una $p < 0,05$.

6. Aspectos éticos: este trabajo se llevó a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas de la ICH (International Conference of Harmonization).

Todos los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código y los datos fueron tratados con absoluta confidencialidad, según la la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

El estudio se realizó según lo establecido en el correspondiente protocolo evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste.

Dado el carácter retrospectivo del estudio y la dificultad para obtener consentimiento informado de todos los participantes se solicitó la exención del mismo.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

RESULTADOS

El número total de casos registrados fue de 40 pacientes, con edades comprendidas entre 22 y 82 años, siendo la media de edad los 51 años (DS±15 años). El 42,5% eran varones y el 57,5% mujeres.

Entre los antecedentes personales y familiares de cada paciente, encontramos que un 52,5% (n=21) habían tenido procesos alérgicos previos y un 12,5% (n=5) tenían antecedentes familiares de alergias.

En cuanto a las variables de laboratorio que estudiamos se encuentran los eosinófilos y la IgE. En el caso de los eosinófilos, obtuvimos una mediana de 3,52% x1000 μ L (RIC, 1,5-4) y en la IgE la mediana fue de 84,50 U/mL (RIC, 22,5-538,75).

De todos los pacientes tratados con Omalizumab, el 75% (n=30) presentaban urticaria crónica idiopática, 12,5% (n=5) urticaria física, 7,5% (n=3) dermatitis atópica y 5% (n=2) urticaria vasculitis. Dentro de los síntomas asociados a la clínica de los pacientes, un 30% (n=12) padecieron angioedema. Clasificando a los pacientes según el grado de severidad de la enfermedad, un 45% (n=18) presentaban un grado moderado, mientras que un 55% (n=22) presentaban un grado grave. Tras el tratamiento con Omalizumab, obtuvimos una respuesta parcial en el 12,5% (n=5) los casos, una respuesta total en el 67,5% (n=27) y ausencia de respuesta en el 20% (n=8) (Figura 2).

La mediana del tiempo de duración del tratamiento fue de 12 meses (RIC 5,25-23,75). La mediana del tiempo de respuesta al Omalizumab fue de 1 mes (RIC 0,5-2). En cuanto al tiempo de inicio del tratamiento desde el diagnóstico de la patología, su mediana fue de 17,33 meses (RIC 6,69-47,86) (Figura 3).

Según la posología del Omalizumab en ficha técnica, se debe administrar 300 mg subcutáneos cada 4 semanas durante los primeros 6 meses. En nuestro estudio un 70%(n=28) se ajustaron a la ficha técnica, un 7,5% (n=3) desintensificó el tratamiento en los primeros 6 meses y un 22,5% (n=9) interrumpió el tratamiento. Tras los primeros 6 meses el 22,5%(n=9) mantuvo el tratamiento cada 4 semanas, un 32,5% (n=13) desintensificó la pauta de tratamiento, un 7,5%(n=3) intensificó la pauta de tratamiento y un 17,5% (n=7) interrumpió el tratamiento (Figura 4). El 10% (n=4) de los

pacientes presentaron recidivas, frente a un 12,5% (n=5) de los pacientes que presentaron recaídas.

En el hospital de día, con ayuda del personal de enfermería, estudiamos los efectos secundarios inmediatos durante el periodo de administración del fármaco, siendo el 12,5% (n=5) de los pacientes los que presentaron alguno de estos episodios, entre los que se encuentran: reacción cutánea en el sitio de inyección, mareo y posible reacción anafiláctica, requiriendo en este último caso tratamiento intravenoso con metilprednisolona (Urbason® 40 mg), representando el 5% (n=2) de los pacientes. Por último, en hospital de día también estudiamos los pacientes que necesitaron premedicación con dexclorfeniramina (Polaramine®) siendo estos un 5% (n=2).

La mediana de las unidades dispensadas fue de 18 viales (RIC 12-48). El precio medio de un vial de Omalizumab es de 319,70€, siendo la mediana del importe de cada paciente de 5.754, 80 € (RIC 3.864,22-15.453,75 €) (Figura 5).

Realizamos tablas de contingencia cruzando la variable tipo de diagnóstico con el resto de variables, encontrándose diferencias significativas en el sexo ($p=0,037$), siendo mujeres el 56,7% de los pacientes con urticaria crónica idiopática, el 20% de los pacientes con urticaria física y el 100% de los pacientes con urticaria vasculitis y dermatitis atópica. También obtuvimos resultados significativos relacionando la IgE (U/mL) con el tipo de diagnóstico ($p=0,005$). Los pacientes con urticaria crónica presentaban una media de 456,13 (DS±991,0) y los de urticaria física de 80,5 (DS±91,2), obteniendo solo un valor de IgE de un paciente con urticaria vasculitis que fue de 4270,0 U/mL.

Relacionando la variable tipo de diagnóstico con el tipo de respuesta ($p=0,054$), en los pacientes con UCI, el 73,3% (n=22) obtuvieron una respuesta total, el 13,3% (n=4) obtuvieron una respuesta parcial y el otro 13,3% (n=4) no tuvieron ningún tipo de respuesta. En el caso de los pacientes con urticaria física, el 60% (n=3) obtuvieron una respuesta total, el 20% (n=1) obtuvieron una respuesta parcial y el otro 20% (n=1) no obtuvieron respuesta. El 100% de las urticarias vasculitis (n=2) tuvieron una respuesta total y el 100% de las dermatitis atópicas (n=3) no obtuvieron ningún tipo de respuesta. El resto de variables se pueden observar en la tabla 1.

		Urticaria crónica idiopática	Urticaria física	Urticaria vasculitis	Dermatitis atópica	P valor
Edad		52,3±15,5	45,8±18,5	57,5±12,0	49,0±18,2	0,783
Sexo Mujer		17(56,7%)	1(20%)	2(100%)	3(100%)	0,037
Antecedentes personales (alergias)		17(56,7%)	3(60%)	0(0%)	1(33,3%)	0,290
Antecedentes familiares (alergias)		5(16,7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0,375
Eosinofilos (%)		3,6±3,6	4,0±1,8	2,9±2,0	2,9±2,8	0,959
IgE (U/mL)		456,13±991,0	80,5±91,2	-	4270,0	0,005
Angioedema asociado		11(36,7%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	0,083
Grado	Moderado	13(43,3%)	2(40%)	2(100%)	1(33,3%)	0,328
	Grave	17(56,7%)	3(60%)	0(0%)	2(66,7%)	
Respuesta	Ausencia de respuesta	4(13,3%)	1(20,0%)	0(0%)	3(100,0%)	0,054
	Parcial	4(13,3%)	1(20,0%)	0(0%)	0(0%)	
	Total	22(73,3%)	3(60,0%)	2(100,0%)	0(0%)	
Tiempo de duración del tratamiento (meses)		18,4±14,3	15±12,4	7,5± 2,1	3±2,0	0,224
Tiempo de respuesta		1,7±1,7	1,4±1,5	2,0±1,4	1,2±1,6	0,929
Tiempo de inicio del tratamiento		34,0±44,3	43,0±40,1	32,3±38,8	20,5±17,6	0,912
Ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses	Ajuste a ficha técnica	23(76,7%)	3(60%)	2(100%)	0(0%)	0,064
	Desintensificación	2(6,7%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	
	Interrupción del tratamiento	5(16,7%)	1(20%)	0(0%)	3(100%)	
Tratamiento tras 6 meses	Tratamiento cada 4 semanas	7(26,9%)	1(25%)	1(50%)	0(0%)	0,690
	Desintensificación	11(42,3%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	
	Intensificación	3(11,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
	Interrupción del tratamiento	5(19,2%)	1(25%)	1(50%)	0(0%)	
Antihistamínico asociado		14(46,7%)	0(0%)	1(50%)	1(33,3%)	0,122
Corticoide asociado		9(30%)	0(0%)	1(50%)	2(66,7%)	0,131
Recidiva		3(10%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0,683
Recaída		4(13,3%)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	0,430
Efectos secundarios inmediatos		3(10%)	2(40%)	0(0%)	0(0%)	0,272
Premedicación con polaramine iv		1(3,3%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0,550
Evolución: tratamiento con Urbasón		1(3,3%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0,550
Unidades dispensadas		30,4±24,4	26,4±21,9	13,0±1,4	11,3±9,4	0,448
Importe (€)		9782,6±7944,0	8490,7±7064,6	4156,9±451,1	3920,0±3426,6	0,481

Tabla 1. Tabla de contingencia: tipo de diagnóstico y resto de variables.

Se realizó una segunda tabla de contingencia donde cruzamos la variable tipo de respuesta con las diferentes variables que figuran en la tabla 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables cuantitativas: valor de IgE ($p=0,030$), tiempo de duración del tratamiento ($p=0,006$), unidades dispensadas ($p=0,032$) e importe ($p=0,037$).

En cuanto al valor de IgE (U/mL) obtuvimos que los pacientes que no responden al fármaco presentaban una media de $2051 \pm 2342,6$ U/mL, los que presentaban una respuesta parcial una media de $42,5 \pm 26,2$ U/mL y los pacientes con respuesta total una media de $248,7 \pm 314,5$ U/mL. La relación entre el tiempo de duración del tratamiento, unidades dispensadas e importe aumentan conforme al grado de respuesta al fármaco, obteniendo el mayor importe ($10780,8 \pm 7925,6€$), unidades dispensadas ($33,4 \pm 24,3$ ud) y tiempo de duración de tratamiento ($20,4 \pm 14$ meses) en los casos de respuesta total.

Por otro lado, también encontramos diferencias significativas entre el tipo de respuesta y dos variables cualitativas: el grado de enfermedad ($p=0,023$) y el ajuste a ficha técnica los primeros 6 meses ($p < 0,001$). Valorando el grado de enfermedad encontramos que de los pacientes que no responden al Omalizumab un 87,5% ($n=7$) corresponden a un grado grave y un 12,5% ($n=1$) un grado moderado. De los pacientes que responden parcialmente el 80% ($n=4$) presentan grado grave y el 20% ($n=1$) restante grado moderado. Por último, del conjunto de pacientes que respondieron de manera total, un 40,7 % ($n=11$) presentaron un grado grave, mientras que el 59,3 % ($n=16$) presentaron un grado moderado.

Con respecto al ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses encontramos que en los casos de ausencia de respuesta el 87,5% ($n=7$) interrumpió el tratamiento en los primeros 6 meses y solamente un 12% ($n=1$) se ajustó a la ficha técnica. En los casos de respuesta parcial, el 80% ($n=4$) se ajustó a ficha técnica, mientras que un 20% ($n=1$) interrumpió el tratamiento. En los casos de respuesta total, el 85,2% ($n=23$) se ajustó a ficha técnica en los primeros 6 meses, en el 11,1 % ($n=3$) se realizó una desintensificación del tratamiento debido a una mejoría clínica importante y tan solo en un 3,7 % ($n=1$) de los casos se interrumpió el tratamiento. El resto de variables analizadas se pueden encontrar en la tabla 2.

Tipo de Respuesta		NO Respuesta	Respuesta Parcial	Respuesta Total	P valor
Edad		53,3±15,8	59,4±20,9	49,5±14,5	0,409
Sexo Mujer		4(50%)	2(40%)	17(63%)	0,567
Antecedentes personales (alergias)		5(62,5%)	4(80%)	12(44,4%)	0,264
Antecedentes familiares (alergias)		0(0%)	0(0%)	5(18,5%)	0,118
Eosinófilos (%)		4,5±5,8	4,9±3,4	3±2	0,352
IgE (U/mL)		2051±2342,6	42,5±26,2	248,7±314,5	0,030
Angioedema asociado		2(25%)	1(20%)	9(33,3%)	0,780
Grado	Moderado	1(12,5%)	1(20%)	16(59,3%)	0,023
	Grave	7(87,5%)	4(80%)	11(40,7%)	
Tiempo de duración del tratamiento (meses)		3,5±1,5	14,8±11,1	20,4±14	0,006
Tiempo de respuesta		0,6±1,1	1,2±0,8	2±1,7	0,063
Tiempo de inicio del tratamiento		35,1±48,2	31,5±32	34,2±42,1	0,988
Ajuste a ficha técnica primeros 6 meses	Ajustado a ficha técnica	1(12,5%)	4(80%)	23(85,2%)	<0,001
	Desintensificación	0(0%)	0(0%)	3(11,1%)	
	Intensificación	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
	Interrupción tratamiento	7(87,5%)	1(20%)	1(3,7%)	
Tratamiento tras los 6 primeros meses	Tratamiento cada 4 semanas	0(0%)	2(50%)	7(26,9%)	0,200
	Desintensificación	0(0%)	1(25%)	12(46,2%)	
	Intensificación	0(0%)	0(0%)	3(11,5%)	
	Interrupción tratamiento	2(100%)	1(25%)	4(15,4%)	
Antihistamínico asociado		3(37,5%)	2(40%)	11(40,7%)	0,987
Corticoide asociado		3(37,5%)	1(20%)	8(29,6%)	0,793
Recidiva		0(0%)	0(0%)	4(14,8%)	0,187
Recaída		1(12,5%)	0(0%)	4(14,8%)	0,482
Efectos secundarios inmediatos		0(0%)	2(40%)	3(11,1%)	0,102
Premedicación con polaramine iv		1(12,5%)	0(0%)	1(3,7%)	0,522
Evolución: tratamiento con Urbasón		0(0%)	1(20%)	1(3,7%)	0,313
Unidades dispensadas		9,8±6,6	24,4±20,1	33,4±24,3	0,032
Importe(€)		3228,4±2325,5	7819±6470,1	10780,8±7925,6	0,037

Tabla 2: Tabla de contingencia: tipo de respuesta y resto de variables.

DISCUSIÓN

El Omalizumab es un fármaco que ha demostrado ser eficaz para algunas enfermedades mediadas por IgE, como es el caso de la urticaria crónica idiopática^{18,19}. En nuestro estudio se observa que, en los casos de dermatitis atópica, no se obtuvo respuesta en ninguno de ellos, mientras que en todos los casos de urticarias vasculitis se obtuvo una respuesta total. En el caso de la urticaria crónica idiopática y de urticarias físicas se observaron casos tanto de no respuesta, como de respuesta parcial y total, predominando en ambos casos esta última. Por ello no solamente comprobamos que es útil en la urticaria crónica idiopática, sino que en urticarias vasculitis y urticarias físicas también muestran respuesta, no siendo así en la dermatitis atópica, siendo necesarios más estudios con mayores tamaños muestrales para comprobar su eficacia.

En cuanto a la presencia de angioedema hemos podido comprobar que el 75% de los pacientes que asociaban angioedema presentan una respuesta total al fármaco. Este 75% corresponde en su totalidad a casos de urticaria crónica idiopática con angioedema. Sin embargo, un 16% de los pacientes no responden al mismo encontrando un caso de urticaria vasculitis y otro de urticaria física. En estos casos podrían utilizarse tratamientos alternativos como la ciclosporina o los antagonistas de los leucotrienos y en un futuro cercano el Ligelizumab, fármaco biológico anti IgE con mayor afinidad y potencia según los estudios preliminares, en proceso de comercialización¹¹. Tras estos resultados podemos confirmar las conclusiones obtenidas en otros estudios en el que aseguran que el Omalizumab está especialmente indicado en pacientes con urticaria crónica idiopática asociado a angioedema resistentes a dosis altas de antihistamínicos H1^{20,21,22}.

En estudios realizados anteriormente en urticaria crónica idiopática se muestra una relación entre la respuesta del Omalizumab en relación a los niveles basales de IgE, encontrándose que unos valores menores de 43 UI/mL se asocian con una peor respuesta, y unos niveles superiores a 43 UI/mL asocian una mejor respuesta⁷. En nuestro estudio solo disponíamos de los niveles basales de IgE de un 45% (n=18) de los pacientes, en los cuales se observa que los que obtuvieron una respuesta total tenían una mayor cantidad de IgE que los que obtuvieron una respuesta parcial, no siendo así en los casos de ausencia de respuesta debido a que en este grupo se encuentran valores muy elevados de IgE de pacientes con otros diagnósticos aparte de UCI, como es el caso de dermatitis atópica. En relación a esta enfermedad, en

otros estudios se ha visto que los mayores beneficios terapéuticos se obtienen en los pacientes con menores concentraciones séricas de IgE⁴. Dado los resultados obtenidos anteriormente, sería útil determinar los niveles de IgE previos a iniciar el tratamiento, ya que nos puede ayudar a predecir la respuesta de los pacientes.

El Omalizumab se administra de forma subcutánea (Xolair® 150 mg solución inyectable) y se absorbe de forma lenta hasta obtener a los 7-8 días de su administración el pico de concentración. Es un fármaco que tiene una vida media de unos 26 días y se elimina por el retículo endotelial¹. Además, presenta un perfil de seguridad elevado como hemos podido comprobar en nuestro estudio tras recoger los datos de las reacciones adversas inmediatas graves en hospital de día. Estas reacciones graves se han dado en un 5% de todos los pacientes tratados, requiriendo en estos casos tratamiento con metilprednisolona (Urbason®) 40 mg intravenoso, y desapareciendo inmediatamente los síntomas. En estos pacientes en infusiones posteriores se les administró dexclorfeniramina (Polaramine®) como premedicación, sin posteriores efectos adversos.

Actualmente, dado la buena tolerancia del fármaco en los pacientes, la Comisión Europea (CE) ha aprobado el Omalizumab en jeringas precargadas (PFS) para su auto-administración en pacientes sin un historial de anafilaxia conocido. Esto permite que tras la tercera dosis administrada en Hospital de día con supervisión por parte del personal de enfermería, se pueda autoinyectar, o bien recibir la inyección de un cuidador calificado, de forma ambulatoria. Previamente, el paciente o el cuidador deberán recibir información sobre la técnica de inyección subcutánea adecuada y el reconocimiento de signos y síntomas tempranos de reacciones alérgicas graves. Esta aprobación supone un gran avance para los pacientes ya que reduce el número de visitas clínicas aportando una mayor flexibilidad para adaptar el tratamiento a la vida de los pacientes y ayudando a reducir la carga asistencial de dichas enfermedades²³.

En cuanto a la posología del Omalizumab, en la ficha técnica se recomienda la administración de una dosis de 300mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas. En nuestro estudio, el 70% de pacientes se ajustaron a la ficha técnica en los primeros 6 meses y un 7,5% de pacientes desintensificaron el tratamiento debido a la buena respuesta y tolerancia del fármaco. El ajuste a ficha técnica es elevado en los primeros 6 meses en el caso de UCI, urticaria física y urticaria vasculitis, no ocurriendo así en ningún caso de dermatitis atópica debido a la falta de respuesta de esta

patología. Además, el ajuste a ficha técnica se relaciona con respuestas parciales o totales, mientras que la interrupción del tratamiento se asocia más con falta de respuesta y la desintensificación solamente a respuestas totales.

A largo plazo, durante más de 6 meses, la experiencia en la indicación de la posología del Omalizumab en la ficha técnica es limitada. En nuestro estudio el porcentaje de desintensificación aumentó a un 32,5% de los pacientes llegando incluso a espaciar las dosis cada 10 semanas. En el caso de la UCI un gran porcentaje de pacientes (42,3%), desintensificó el tratamiento, siendo en este caso el grupo predominante, al igual que en la urticaria física. Además, como en el caso anterior la desintensificación se asoció sobre todo a respuestas totales. El objetivo es llegar a la mínima dosis eficaz con la que el paciente esté asintomático. Este proceso se realiza bajo la experiencia clínica del especialista, sin existir evidencia de cuál es la mejor pauta de dicha desintensificación²⁴.

La evolución y pronóstico de la urticaria crónica idiopática es variable. Esta enfermedad suele persistir de 1 a 5 años de media, exceptuando casos donde puede llegar a persistir 25 años o más. En nuestro estudio hemos observado que la mediana de tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la patología hasta la administración del Omalizumab fue de 17,33 meses. La mediana de tiempo de respuesta al Omalizumab fue de 1 mes por lo que podemos afirmar la rápida actuación de este fármaco y nos plantea la duda de si el tiempo que se tardó en prescribir el Omalizumab es el adecuado²⁵. De hecho, actualmente las guías de tratamiento de la UCI recomiendan que tras pautar antiH1 se debe volver a evaluar al paciente en un mes y si no se observa respuesta, se debería aumentar la dosis de antiH1 hasta 4 veces la dosis inicial volviendo a evaluar a las 2-4 semanas²⁶. Si tras este periodo de tiempo el paciente continúa con síntomas y no responde a las medidas terapéuticas anteriores se ha de pautar el Omalizumab, iniciándose con una dosis de 300mg en inyección subcutánea cada 4 semanas (Figura 6).

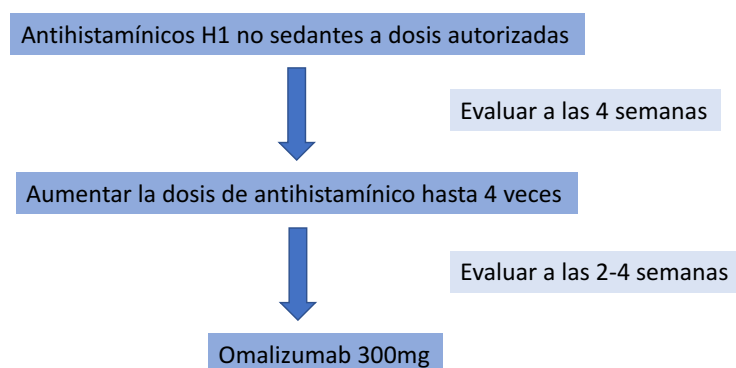


Figura 6: Algoritmo de tratamiento de la Urticaria crónica idiopática.

El precio medio de un vial de Omalizumab es de 319, 70€ siendo la mediana del importe de cada paciente de 5.754, 80 €. Este tipo de fármacos generan un impacto económico que demanda un volumen creciente de recursos financieros, por lo que es importante la necesidad de tomar acciones para su uso racional y suministro²⁷. Por otro lado, la rápida mejora de la sintomatología que proporciona el tratamiento con Omalizumab podría reducir el uso de ciertos recursos sanitarios ya que disminuirían el número de visitas al servicio de urgencias, así como la duración de las bajas por enfermedad y la pérdida de productividad laboral. Con la introducción del nuevo protocolo de administración disminuyen también estos gastos sanitarios al disminuir a tres el número de visitas al hospital de día, continuando posteriormente el tratamiento de forma ambulatoria con la utilización de las jeringas precargadas con el fármaco para su autoadministración.

CONCLUSIONES

- El Omalizumab es un fármaco novedoso, eficaz y seguro en el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.
- Fuera de ficha técnica se ha descrito su utilidad en múltiples patologías, de las que ya hay abundante bibliografía. Nosotros hemos podido comprobar su gran eficacia en otro tipo de urticarias como las urticarias físicas y la urticaria vasculitis.
- El ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses es elevado. Posteriormente no hay consenso y se realiza según criterio del especialista.
- Planteamos la opción de solicitar IgE previa al tratamiento para predecir mejor el tipo de respuesta esperada.

- El principal problema del Omalizumab es su elevado coste económico, por ello es de gran importancia seleccionar de la mejor manera a los pacientes candidatos a recibir este tipo de tratamiento.
- La aprobación de Omalizumab en jeringas precargadas (PFS) para su auto-administración, supone un gran avance sobre todo para la calidad de vida de los pacientes y el ahorro de recursos sanitarios.

AGRADECIMIENTOS

Por su paciencia y dedicación al Dr. Vega Gutiérrez y el Dr. Manuel González Sagrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Xolair® (Omalizumab). CIMA-AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. España: AEMPS; 2005 [actualizado 22 jun 2015; citado 20 feb 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.html.pdf
2. Del Carmen Vennera M, Picado C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología*, 2012; 31 (4): 119-126.
3. Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments. *J Immunol Res*. 2016, 2016.
4. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50(1): 84-96.
5. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: a comprehensive review: treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (4): 617-633.
6. Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, Jáuregui I, Labrador Horrillo M, Ortiz de Frutos J, Silvestre JF et al. Tratamiento de la urticaria: ni tan complicado, ni tan sencillo. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(4): 731-743.
7. Tonacci, A, Billeci, L, Pioggia, G, Navarra, M, Gangemi, S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(4): 464-480.
8. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(1): 45-52.
9. Larenas-Linnemann DE, Parisi CA, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, Ensina LF et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(5):33.
10. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticarial. *Eur J Dermatol*. 2017; 27 (5): 455-463.
11. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1108-1117.

12. Kocatürk E, Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(5):425-431.
13. Fueyo-Casado A, Campos-Munoz L, Gonzalez-Guerra E, Pedraz-Munoz J, Cortes-Toro JA, Lopez-Bran E. Effectiveness of omalizumab in a case of urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 2017; 42:403-05.
14. Rattananukrom T, Svetvilas P, Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: A report of three cases and literature review. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2019/02/AP-050918-0402.pdf>
15. Hsiao-Han W, Yu-Chuan L, Yu-Chen H. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(6): 1719.
16. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(3):S28-S36.
17. De Wijs LEM, Bosma AL, Eler NS, Hollestein LM, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2019.
18. Finlay A Y, Kaplan A P, Beck L A, Antonova E N, Balp MM, Zazzali J et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(10): 1715-1721.
19. Casale TB, Win PH, Bernstein J A, Rosén K, Holden M, Iqbal A et al. Omalizumab response in patients with chronic idiopathic urticaria: insights from the XTEND-CIU study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (4): 793-795.
20. Zazzali JL, Kaplan A, Maurer M, Raimundo K, Trzaskoma B, Solari PG et al. Angioedema in the omalizumab chronic idiopathic/spontaneous urticaria pivotal studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117(4): 370-377.
21. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M et al. Omalizumab mejora rápidamente la calidad de vida relacionada con el angioedema en adultos con urticaria crónica espontánea: datos del estudio X-ACT. *Allergy*. 2018; 73:576-584.

22. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(6): 1056-1063.
23. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10(3): 463–71.
24. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int*. 2018; 67(1): 85-89.
25. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(10): 1761-1767.
26. Spertino J, Barredo LC, Muñoz ER, Nart IF, Arnau AG, Baldrich ES et al. Algoritmo de tratamiento con omalizumab en urticaria crónica espontánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109(9): 771-776.
27. Walpen JS, Juan Santiago; Vich F, Claudia M. Farm. Análisis de utilización y costos de tratamiento de los anticuerpos monoclonales.

ANEXO:

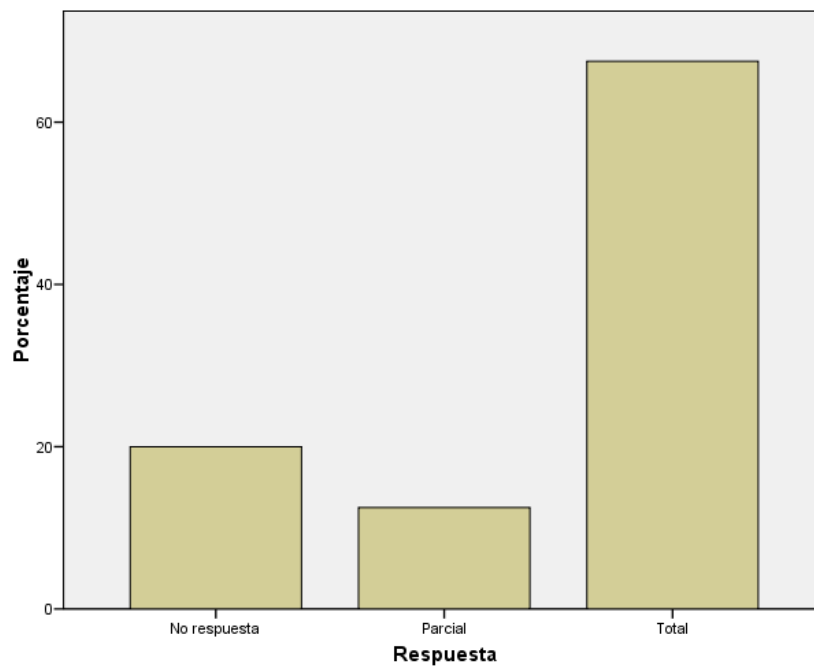
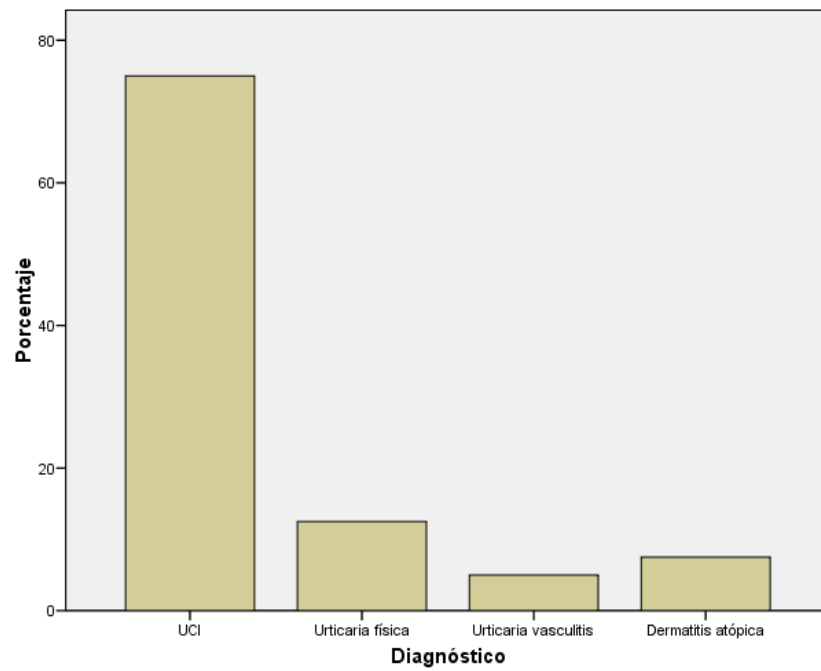


Figura 2. A) Tipo de diagnóstico (UCI, urticaria física, urticaria vasculitis, dermatitis atópica).
B) Respuesta al Omalizumab (no respuesta, respuesta parcial y respuesta total).

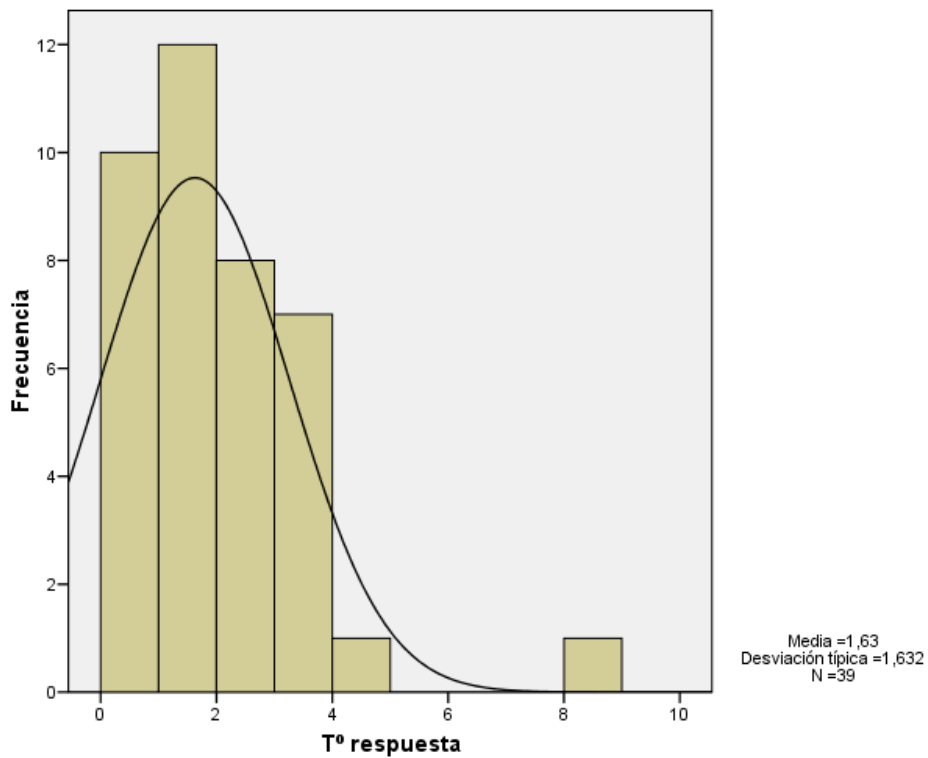
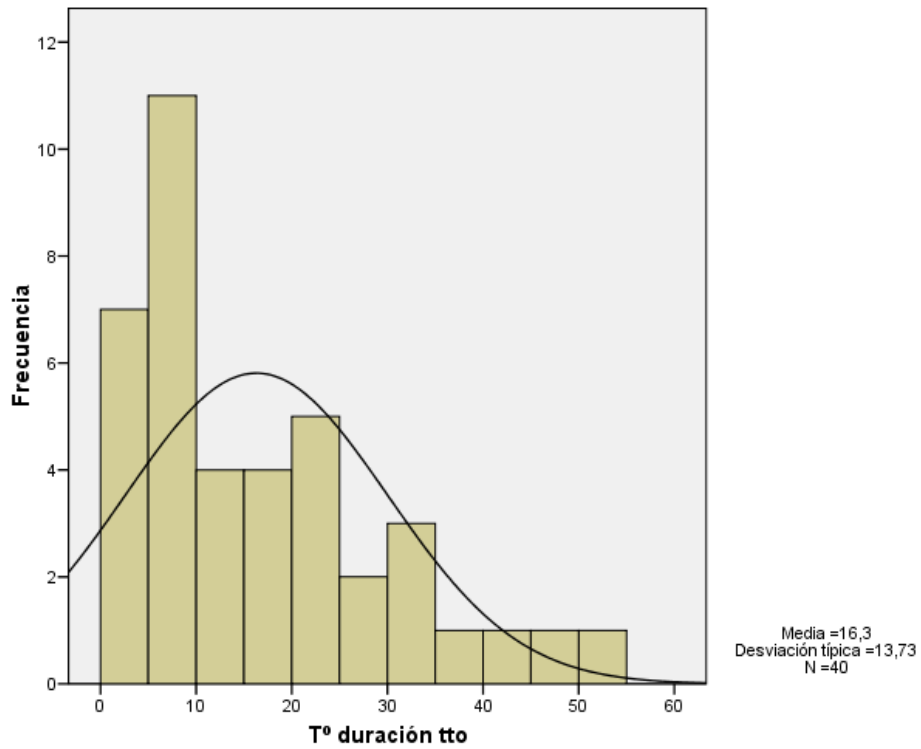


Figura 3. A) Tiempo de duración del tratamiento con Omalizumab en meses.
 B) Tiempo de respuesta en meses.

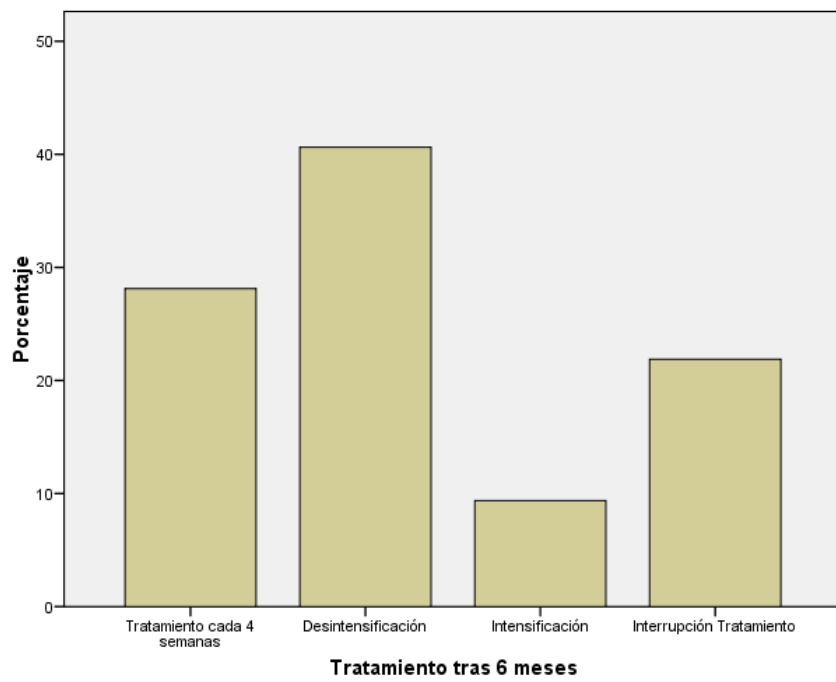
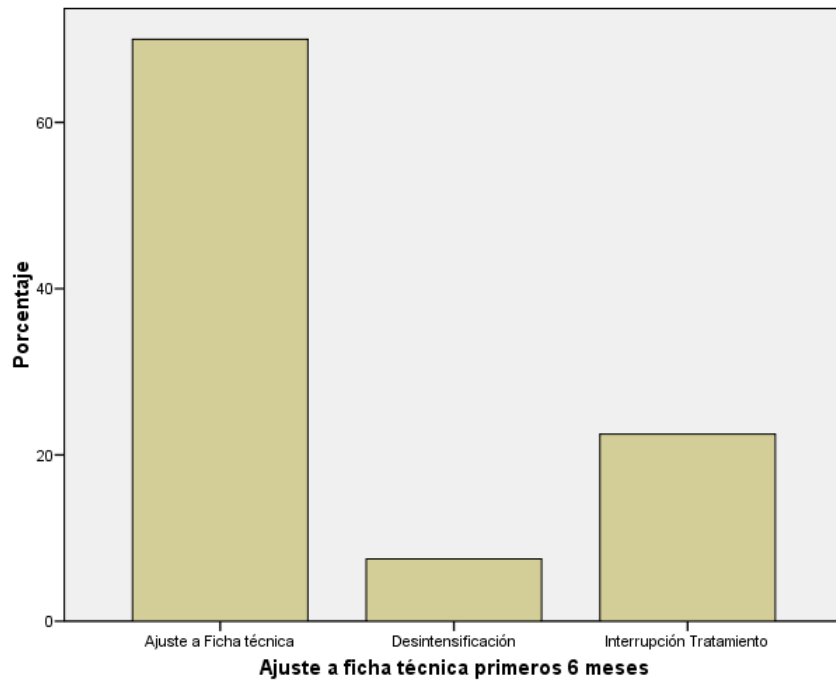


Figura 4. A) Ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses (300 mg subcutáneos cada 4 semanas) B) Pauta posológica tras 6 meses de tratamiento.

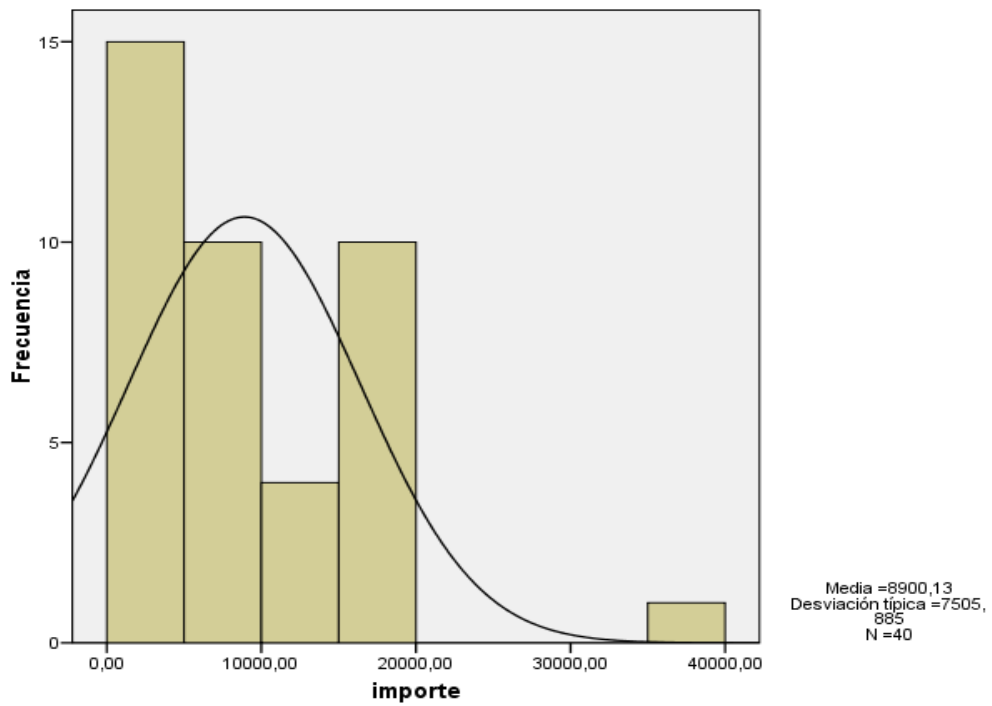
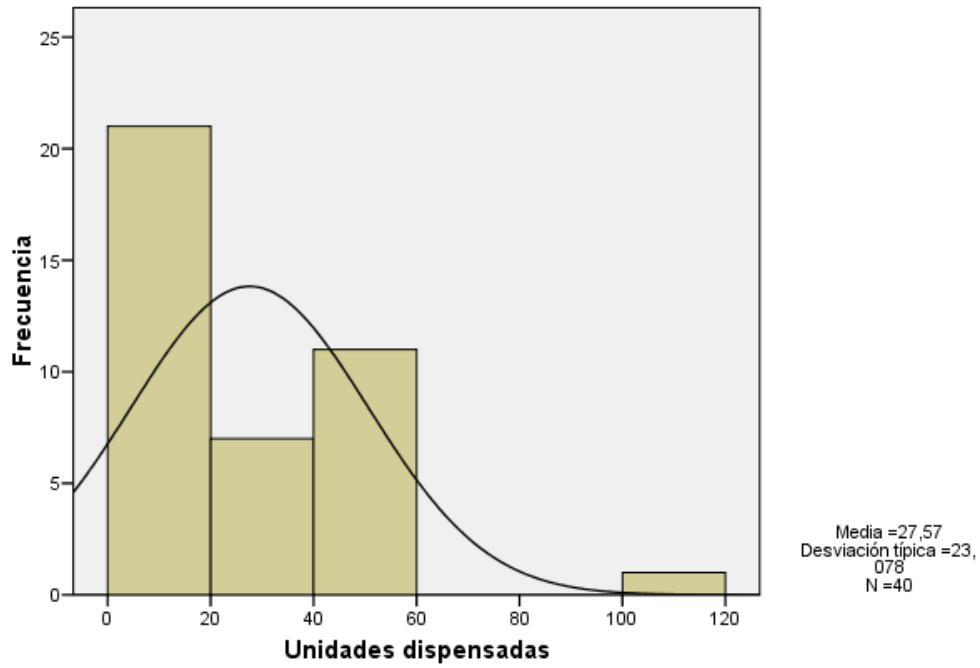


Figura 5. A) Unidades dispensadas.
B) Importe (€).

OMALIZUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA DERMATOLÓGICA. INDICACIONES, MECANISMO DE ACCIÓN Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA



Presentado por: Eva Fernández Gutiérrez e Iñigo García-Peñuela Arrechea.
 Tutelado por: Dr. Jesús Vega Gutiérrez y Dr. Antonio Dueñas Laita.
 Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
 Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Río Hortega



INTRODUCCIÓN

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma y de la urticaria crónica espontánea refractaria al tratamiento con antihistamínicos H1. La necesidad de encontrar nuevos tratamientos en otras enfermedades IgE mediadas ha llevado a su utilización "fuera de indicación" en diversas patologías.

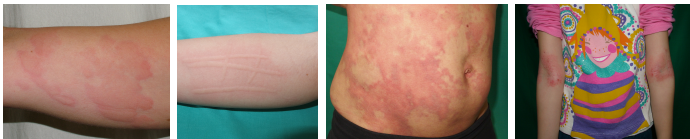


Figura 1. Urticaria crónica idiopática. Figura 2. Urticaria física. Figura 3. Urticaria vasculitis. Figura 4. Dermatitis atópica.

Su principal mecanismo de acción es el bloqueo de la IgE en el dominio en el que esta se une a FcεRI de mastocitos y basófilos.

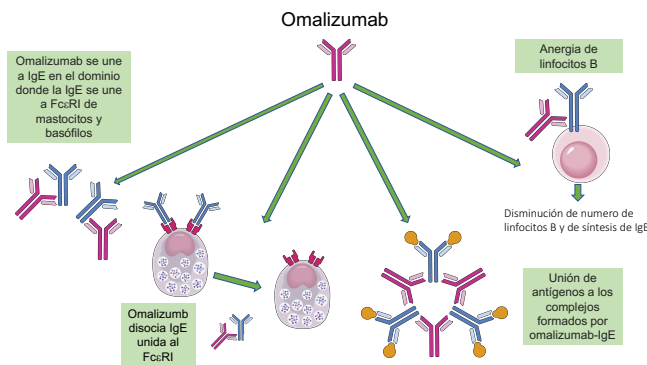


Figura 1: Mecanismo de acción del Omalizumab

OBJETIVOS

- Describir el uso de Omalizumab en pacientes con diferentes dermatosis, incluyendo múltiples variantes epidemiológicas, clínicas y de patrones de respuesta.
- Analizar las diferencias por tipo de diagnóstico y tipo de respuesta.
- Actualizar el protocolo de administración del hospital de día.
- Describir costes.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se realizó un estudio unicéntrico, observacional descriptivo transversal de carácter retrospectivo.
- Se analizaron todos los pacientes que iniciaron Omalizumab por patología dermatológica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Se obtuvieron un total de 40 pacientes con diferentes diagnósticos, predominando entre todos ellos la urticaria crónica idiopática.
- La recogida de datos abarcó dos fuentes principales, los datos recogidos en las historias clínicas médicas y los datos de enfermería de hospital de día.

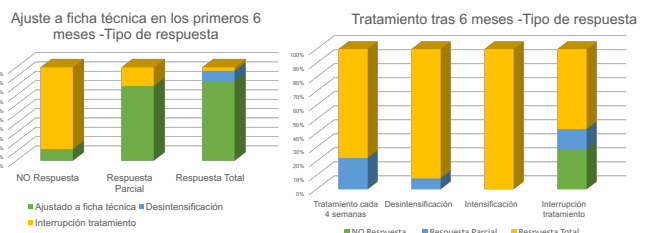
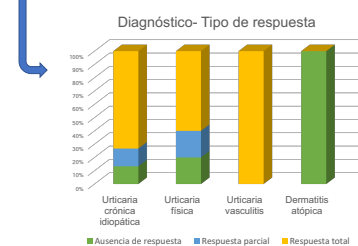
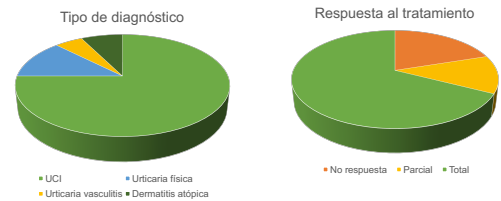
RESULTADOS

Edad	51±15
Sexo Mujer	57,5%
Antecedentes personales alérgicos	52,5%
Antecedentes familiares alérgicos	12,5%
Angioedema asociado	30%

Duración del tratamiento	12 meses (RIC 5,25-23,75).
Tiempo de respuesta	1 mes (RIC 0,5-2).
Tiempo de inicio del tratamiento desde el diagnóstico	17,33 meses (RIC 6,69-47,86).

Antihistamínico asociado	37,5%
Corticoide asociado	37,5%
Recidiva	10%
Recaída	12,5%
Efectos secundarios inmediatos	12,5%
Premedicación con Polaramine®	5%
Evolución: tratamiento con Urbasón®	5%

Unidades dispensadas	30,4±24,4
Importe (€)	9782,6±7944,0



CONCLUSIÓN

- El Omalizumab es un fármaco novedoso, eficaz y seguro en el tratamiento de la urticaria crónica idiopática. Este fármaco también se ha probado en la urticaria física y en la urticaria vasculitis con excelentes resultados avalados por la bibliografía actual, sin encontrar mejoría en dermatitis atópica.
- El ajuste a ficha técnica en los primeros 6 meses es elevado. Posteriormente no hay consenso y se realiza según criterio del especialista.
- La aprobación de Omalizumab en jeringas precargadas (PFS) para su auto-administración, supone un gran avance sobre todo para la calidad de vida de los pacientes y el ahorro de recursos sanitarios.
- El principal problema del Omalizumab es su elevado coste económico, por ello es de gran importancia seleccionar de la mejor manera a los pacientes candidatos a recibir este tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Tonacci, A, Billeci, L, Ploggia, G, Navarra, M, Gangemi, S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(4): 464-480.
- 2) Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments. *J Immunol Res*. 2016, 2016.
- 3) Larenas-Linnemann DE, Parisi CA, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherez-Ojeda I, Cherez A, Ensina LF et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(5):33.
- 4) Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M et al. Omalizumab mejora rápidamente la calidad de vida relacionada con el angioedema en adultos con urticaria crónica espontánea: datos del estudio X-ACT. *Allergy*. 2018; 73:576-584.
- 5) Deza G, Rickett PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1108-1117.