



Urticaria aguda asociada con el tratamiento con omalizumab en pacientes con asma infantil. Análisis de un caso clínico

Tomas Velarde-Domínguez,* Nancy P Martínez-Sáenz,** J Manuel Pantoja-Alcántar***

RESUMEN

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE indicado para el tratamiento de pacientes con asma alérgica moderada persistente. A partir del 2009 la Agencia Europea de Medicamentos incluyó la indicación de su administración a partir de los seis años de edad. En la práctica clínica se considera un fármaco seguro. Las únicas reacciones locales frecuentes son en el sitio de la inyección; las reacciones graves, como la anafilaxia, son raras. Se han reportado algunas otras reacciones, como retraso en el diagnóstico del síndrome de Churg-Strauss. Se comunica el caso de una paciente de ocho años de edad, con diagnóstico de asma moderada alérgica persistente, que cumplió los criterios para tratamiento con omalizumab. Durante la primera aplicación (300 mg) la paciente tuvo eritema y roncha en el sitio de la aplicación, y urticaria fluctuante, universal durante las siguientes 24 horas, con respuesta parcial a los antihistamínicos. Durante la segunda aplicación se disminuyó la dosis (150 mg) y le apareció una roncha y eritema en el sitio de inyección, acompañadas de cefalea, mareo, sudoración, palidez, sin pérdida del estado de alerta. La aplicación de este medicamento se ha continuado, sin reacciones adversas. Es importante investigar las moléculas y excipientes del omalizumab porque algunos, como la histidina, podrían ser causantes de los efectos adversos.

Palabras clave: omalizumab, terapia anti IgE, urticaria aguda, asma

ABSTRACT

Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody indicated as an adjuvant therapy in moderate persistent allergic asthma in the United States or severe asthma in Europe. In 2009 the European Medicine Agency approved its indication in patients older than six years. In clinical practice, it is considered a safe drug, however local reactions at the injection site, anaphylaxis, or delayed diagnosis of Churg-Strauss syndrome are warned. We report the case of an 8 year-old female patient diagnosed with moderate persistent allergic asthma, who met the criteria for treatment with omalizumab. During the initial injection the patient had erythema and wheal at the site of injection, and presented generalized and fluctuating urticarial within 24 hrs, with partial response to antihistamines. During her second injection, a half of the initial dose was given, and she presented a wheal and flare locally, accompanied by headache, dizziness, sweating, pallor, without loss of consciousness. She has continued receiving this medication, without adverse reactions. It is important to evaluate other substances included in the omalizumab vial, since some of them, as histidine, may be the causative factor of adverse effects.

Key words: Omalizumab, anti-IgE therapy, acute urticaria, asthma

* Jefe de la Subsección de Alergología Pediátrica de la Unidad de Especialidades Médicas.

** Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. México, D. F. México.

*** Asesor científico Novartis

Correspondencia: Dr. Tomás Velarde Domínguez. Unidad de Especialidades Médicas. Av. Industria Militar 1088. Naucalpan 53960, Estado de México. Correo electrónico: velarde1964@hotmail.com.

Recibido: 19 de abril 2012. Aceptado: 25 de agosto de 2012

Declaración de conflicto de intereses: el Dr. Juan Manuel Pantoja Alcántar es asesor científico de Novartis.

Este artículo debe citarse como: Velarde-Domínguez T, Martínez-Sáenz NP, Pantoja-Alcántar JM. Urticaria aguda asociada con el tratamiento con omalizumab en pacientes con asma infantil. Análisis de un caso clínico. Rev Alergia México 2012;59(4):209-213.

En Estados Unidos, el omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE) está indicado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente moderada y en Europa para casos de asma grave. En 2009, la Agencia Europea de Medicamentos incluyó la indicación a partir de los seis años de edad.¹ En el año 2009 la FDA publicó una advertencia de los posibles efectos vasculares del fármaco, detectados en el estudio EXCELS que evaluó la seguridad del omalizumab durante cinco años.² En las guías de práctica clínica aparece como un fármaco seguro, con la advertencia de posibles reacciones locales en el lugar de la inyección, anafilaxia o retraso en el diagnóstico del síndrome de Churg-Strauss.^{3,4} Existen diversas revisiones acerca de la seguridad de omalizumab y se ha encontrado que los efectos adversos son similares a los del placebo (más frecuentes: cefalea, IVRA y sinusitis). Además, en un análisis post-lanzamiento de junio a diciembre de 2006 se observó una frecuencia de anafilaxia de 0.2% (124 casos de 57,300 pacientes que recibieron omalizumab).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se comunica el caso de una niña de ocho años de edad, con asma persistente moderada alérgica, polisensibilizada, con IgE sérica total >1000 UI/mL, quien reunió criterios para tratamiento con omalizumab. De acuerdo con los datos clínicos, el peso y las concentraciones de IgE total, se consideró una dosis inicial de 300 mg por vía subcutánea. La dosis inicial se aplicó en dos inyecciones, una en cada brazo, de acuerdo con las indicaciones actuales de preparación y aplicación del biológico. En los primeros 15 minutos después de la inyección apareció una roncha, con eritema, de 7.3 cm en el brazo izquierdo y otra de 5.8 cm en el brazo derecho (Figura 1). No hubo reacción sistémica después de 90 minutos de su aplicación, por lo que se egresó a su domicilio. En las siguientes 24 horas tuvo urticaria fluctuante, universal, sin angioedema, con respuesta parcial a los antihistamínicos. El episodio duró seis días, y no requirió otros medicamentos. Dos semanas después de la primera inyección se le aplicaron 150 mg, diluidos en 2.6 mL, y durante la aplicación apareció una roncha con eritema de 4.6 cm de diámetro (Figura 2). Veinte minutos después

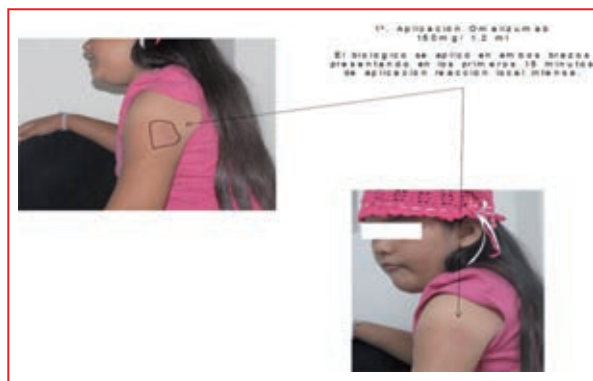


Figura 1. Primera aplicación de omalizumab.



Figura 2. Segunda aplicación de omalizumab.

tuvo cefalea, mareo, diaforesis, palidez y sensación de desvanecimiento, sin pérdida del estado de alerta y con signos vitales normales; los síntomas remitieron en los siguientes 20 minutos y se egresó a su domicilio.

DISCUSIÓN

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que se desarrolló para el tratamiento del asma alérgica persistente moderada-grave. Este anticuerpo monoclonal se une a la IgE libre, en la misma región que se une al receptor,² una vez administrado, forma inmunocomplejos que pueden tener la capacidad de capturar alérgenos, lo que puede ser otra ventaja clínica importante.¹⁰ Al bloquear la IgE libre previene la unión de ésta con los receptores de alta y baja afinidad para la IgE (FcεRI, FcεRII) en las células efectoras, células cebadas y basófilos. Esto lleva a una regulación supresora de los receptores, lo que se refleja como la mayor ventaja a largo plazo con omalizumab.¹¹

Como toda terapia inmunomoduladora, omalizumab no está exento de riesgos, y el más importante, aunque muy raro, es la anafilaxia y urticaria.^{6,7} Sin embargo, la mayor información de eventos adversos agudos posterior a la aplicación de omalizumab está descrita en pacientes adultos; en niños hay dos estudios que reportan urticaria leve a moderada, como efecto adverso, con una proporción similar a la de pacientes tratados con placebo. Un aspecto poco considerado es evaluar la molécula y los excipientes que la componen. En el caso de omalizumab, los componentes del excipiente son: sorbitol, histidina, sacarosa, hidrócloruro de L-histidina, hidrócloruro de L-arginina monohidrato, polisorbato 20 y agua inyectable como disolvente.⁸

La histidina es un aminoácido esencial, que se convierte a histamina al eliminarse el grupo COOH por la enzima histidina descarboxilasa, una enzima que se encuentra en el intestino y en los gránulos basófilos de las células del sistema reticuloendotelial.⁹ La histamina es un poderoso vasodilatador, y es fundamental en reacciones alérgicas, como la urticaria y la inflamación; además, estimula la secreción de pepsina y ácido clorhídrico por el estómago.⁹ Se encuentra elevada en el plasma y cerebro durante deficiencias de proteínas y en algunas condiciones patológicas, y podría provocar efectos directos en el sistema nervioso central.

En nuestra experiencia con 38 pacientes pediátricos hemos aplicado 1368 dosis, este es el primer caso con una reacción local intensa y urticaria aguda generalizada. En niños, el riesgo de reacción local en el sitio de aplicación o reacción sistémica es de 0.07%.

En nuestro caso, una posible causa de la reacción adversa fue la idiosincrasia o intolerancia a los excipientes, quizá a la histidina, precursor de la histamina; lo que explicaría la cefalea y urticaria. Es menos probable que se desencadenara una respuesta de anticuerpos IgE vs la IgG del omalizumab, debido a que era la primera dosis administrada; es decir, la paciente no tenía antecedentes de exposición previa que la sensibilizara.

Como cualquier biológico, omalizumab sólo deben administrarla médicos con experiencia en enfermedades respiratorias y alérgicas, y en el tratamiento de la anafilaxia. Antes de su aplicación debe obtenerse el consentimiento informado del paciente, o de los padres o tutores de niños o menores de edad (Figura 3); contar con equipo y medicamentos (antihistamínicos, líquidos, esteroides, etc.) para tratar una potencial reacción anafiláctica. El médico debe considerar la premedicación con antihistamínicos y esteroides sistémicos, y aplicar omalizumab de manera diluida o fraccionada.

PROCEDIMIENTO CONSENTADO INFORMADO

Unidad de Especialidades Médicas (Alergia de Pediatría)

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB (XOLAIR®) EN LA UNIDAD DE ESPECIALIDADES MÉDICAS (ALERGIA DE PEDIATRÍA)

Por medio de la presente yo, _____ PADRE, MADRE O TUTOR (CUALQUIERA ESTABLECIDO EN LA LEY),

ADIRTO que se trata el tratamiento de la enfermedad alérgica con inmunoterapia a base de extractos alergénicos (terapia anti-igE). El objetivo es lograr el equilibrio del sistema inmunológico para que no reaccione de manera intensa a aquellos alérgenos a los cuales es alérgico. Se me ha informado que es un tratamiento que funciona promedio entre 4 a 6 meses, y que consiste en la aplicación subcutánea de un extracto alergénico preparado con el nombre de PROLACTIN. Formado que se aplicará cada 2 a 4 semanas de acuerdo a las indicaciones de Dr. Francisco Javier Domínguez, alergólogo certificado (CAG-2015-001).

Como todos los tratamientos farmacológicos y dependiendo de la susceptibilidad de cada paciente se pueden presentar reacciones adversas locales, de intolerancia o hipersensibilidad. No todos pueden presentar en:

1. Dolor y enrojecimiento en el sitio de aplicación, acompañado de prurito (comarzo) de intensidad variable.
2. Dolor de cabeza en intensidad variable.
3. Reacciones de hipersensibilidad con exacerbación de los síntomas alérgicos.
4. Dolor de la presión arterial, sudoración profusa, náuseas, vómito o menor permeabilidad (para anestesia).

Los beneficios esperados para este tipo de tratamiento son:

1. Reducir la sintomatología alérgica, así como el uso de medicamentos.
2. Continuar el curso de otros medicamentos, así como de antibióticos, analgésicos, esteroides, inmunosupresores, antiepilépticos.
3. Continuar con la vida normal en los servicios de urgencia, otros períodos con médicos en diversas especialidades.
4. Lograr notablemente la calidad de vida.
5. Continuar el crecimiento escolar, laboral y familiar un mayor desarrollo personal de la vida.
6. Reducir el número de reacciones adversas por intolerancia alérgica, por efectos de medio ambiente.

El médico tratante Dr. Francisco Javier Domínguez, se ha comprometido a dar una información completa y oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser beneficioso para el tratamiento de la enfermedad, así como a responder cualquier pregunta y atender cualquier duda que le plantee acerca de este consentimiento informado, que se firmó a las _____, o cualquier otro suceso relacionado con este documento.

Entiendo que he comprendido el beneficio, los riesgos y los efectos secundarios en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que esto afecte la atención médica que recibo en la Unidad de Especialidades Médicas, así como el médico tratante no ha dado la seguridad de que no habrá divulgación personal en las presentaciones o publicaciones que deriven de este, y que los datos serán manejados en forma absolutamente confidencial.

PADRE, MADRE, TUTOR LEGAL: _____

MINISTERIO DE SALUD: _____

TESTIGO (1): _____

TESTIGO (2): _____

Firma: _____

Figura 3. Hoja de consentimiento válidamente informado.

Ante la posibilidad de una reacción pseudoalérgica o tóxica se propone un flujograma para indicación de omalizumab para su aplicación en menores de seis años de edad, que por la severidad y repercusión de la enfermedad alérgica sea una alternativa terapéutica al uso concomitante o no de inmunosupresores. (Figura 4)

CONCLUSIONES

El omalizumab ha demostrado ser un fármaco seguro en niños. Se comunica un caso de reacción adversa local y sistémica en un grupo de pacientes, con incidencia de 0.07%, que es menor a la reportada en la bibliografía internacional. En la actualidad no existe un marcador predictivo del riesgo de reacciones adversas por omalizumab.

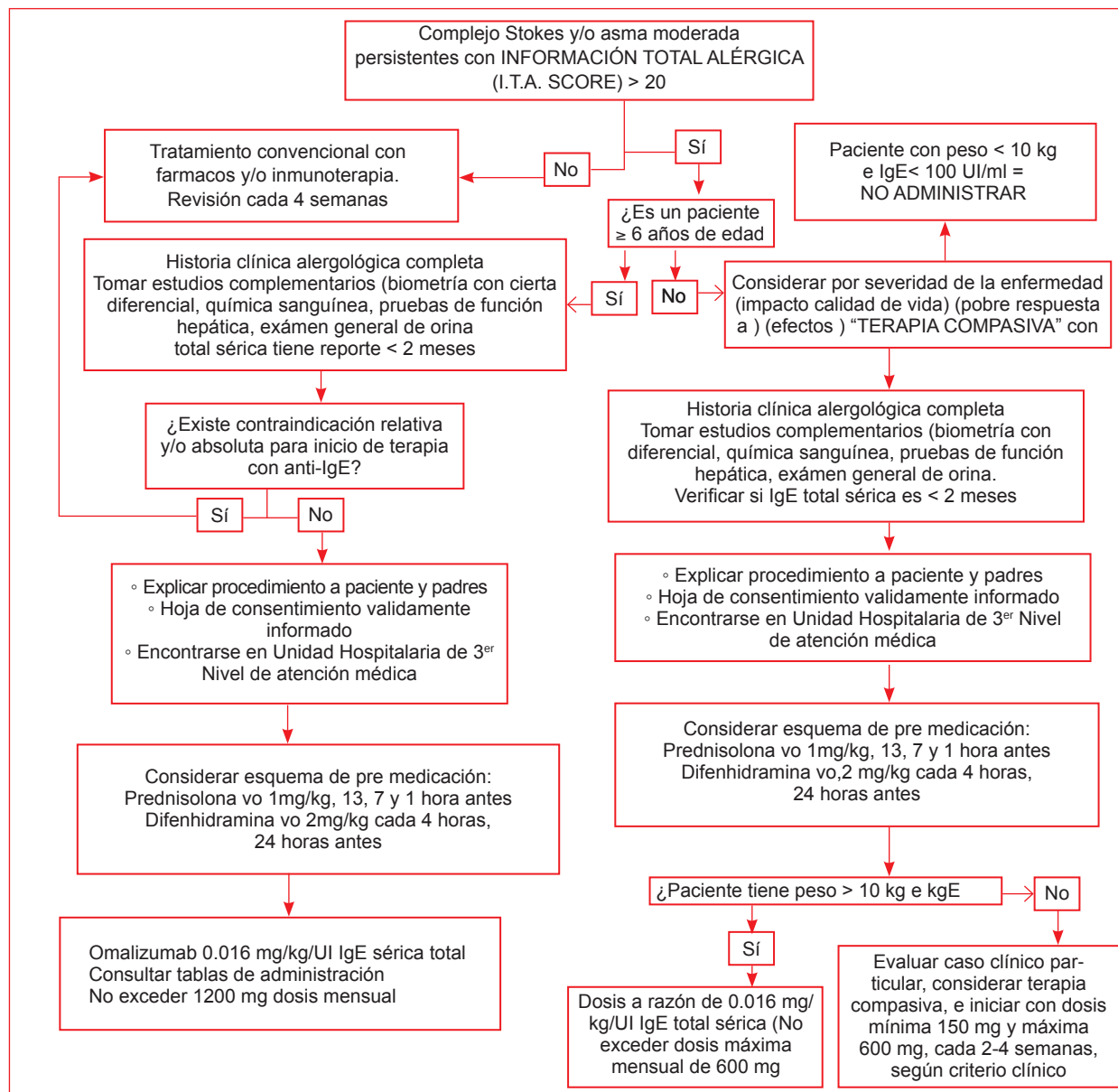


Figura 4. Flujograma para aplicación de omalizumab.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Xolair. EMEA/493707/2009. London: EMA ;2009.
2. US Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of omalizumab (marketed as Xolair)-. Federal Drug Administration advisory for omalizumab.2009. Available at :http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm?sms_ss=email&at_xt=4d91ffc721cf3461%2C0: [Last accessed: 8 May 2011].
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Actualization 2010. Available from: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=60>: [Last accessed: 8 May 2011].
4. NICE technology appraisal guidance 133 2010. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. Actualization 2010. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11894/38392/38392.pdf>: [Last accessed: 8 May 2011].
5. Tan R, Corren J. Safety of omalizumab in asthma; Expert Opin Drug Saf 2011;3:463-71.
6. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006,19;(2):CD003559.
7. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:265-9
8. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
9. <http://www.americaalimentos.com/pdf/aminoacidos/LHisti-dina%20HCL%20AMI0005.pdf>
10. Chuan-Long Hsu a, Yu-Yu Shiung b, Bai-Ling Lin c, Hwan-You Chang a, Tse Wen Chang. Accumulated immune complexes of IgE and omalizumab trap allergens in an in vitro model. Int Immunopharmacol 2010; 10: 533–539
11. Pascal Chanez, Cecile Contin-Bordes, Gilles Garcia, et al. Omalizumab-induced decrease of Fc3RI expression in patients with severe allergic asthma: Respir Med 2010; 104, 1608-1617