



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

“ANAFILAXIA A OMALIZUMAB”

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. LUZ ELENA MARTINEZ VELAZQUEZ

TUTOR:

DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ



CIUDAD DE MEXICO.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



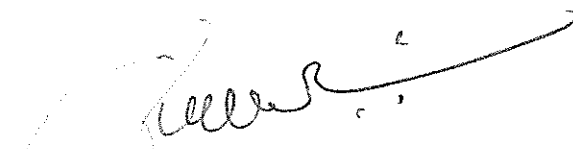
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“ANAFILAXIA A OMALIZUMAB”



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

Objetivo General

Objetivos específicos

Introducción

Caso Clínico

Discusión

Conclusiones

Referencias bibliográficas

Anexo

OBJETIVO GENERAL

- Presentar la reacción alérgica grave (anafilaxia) por la administración subcutánea de la primera dosis de omalizumab.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Demostrar el beneficio de la aplicación de premedicación previo a la administración quincenal de. omalizumab
2. Evidenciar el beneficio clínico, del omalizumab, así como en la calidad de vida del paciente con queratoconjuntivitis vernal.

INTRODUCCIÓN

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 anti IgE, dirigido contra el dominio C3ε de la Inmunoglobulina E (IgE) que es el sitio de unión al receptor de alta afinidad de la IgE. Disminuye los niveles de IgE séricos y condiciona una regulación a la baja de receptores IgE en basófilos circulantes y células dendríticas, así como el número y activación de mastocitos y eosinófilos en tejidos por lo que engloba un espectro de mecanismos tanto antialérgicos como antiinflamatorios. (1)

Los pacientes con asma alérgico moderado o severo y rinitis alérgica estacional(1)(2), tratados con omalizumab por vía intravenosa o subcutánea presentan un claro beneficio clínico. Recientemente se ha establecido la eficacia de su uso fuera de lo indicado en otras enfermedades alérgicas(3) como dermatitis atópica, urticaria crónica y angioedema, anafilaxia idiopática, alergia a látex, alergia a picadura de insectos, aspergillosis 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).

El efecto adverso más común reportado es eritema y dolor en el sitio de aplicación. Las reacciones alérgicas graves tras la administración de omalizumab han sido reportadas en casos esporádicos y se estiman en 0.1%(7) pero de estos casos el 39% se ha reportado tras la primera administración (8).

Cuando se presentan reacciones adversas a medicamentos, inmunológicas graves como en el caso de anafilaxia, 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.

CASO CLÍNICO

Adolescente masculino de quince años de edad. Proveniente del Estado de Veracruz. Antecedente de atopia 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 edad. Vacunación de acuerdo a edad.

A los 2 años presenta datos de dermatitis atópica y alergia alimentaria. A los 5 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: cursó con 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 respuesta 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. 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, afeción de actividad física, se demostró sensibilización a ácaros de polvo (IgE específica para (Der f, Der p) y se determinó IgE total > 2000 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 mcg/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, 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, antihistamínico, antagonista de receptor de leucotrienos y ácido acetil salicílico. Con buena respuesta, ha tolerado la administración de 8 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 con distintos escenarios clínicos y una 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 que pongan 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 existe 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 (9).

La inducción de una tolerancia transitoria puede lograrse mediante de desensibilización donde se administra el medicamento en dosis en incremento 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 acetil salicílico y se ha demostrado que reducen los síntomas asociados a la administración del fármacos discretamente mejor que el esteroide sistémico(10). El mecanismo de acción de éstos incluye evita la activación y degranulación del mastocito y en la formación y función de mediadores alérgicos sintetizadas *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 sinevitaria del todo.

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

En la últimas décadas se han validado cuestionarios para medir la calidad de vida en pacientes con enfermedades alérgicas particularmente asma. Además de brindar información sobre el impacto de la enfermedad en su vida cotidiana son una herramienta útil para evaluar la 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(11)(12).

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 7 dosis del mismo y ha demostrado una mejoría notable.

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 han 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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):408–16.
2. 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 occur. 2003.
3. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M, et al. Omalizumab beyond asthma. *Allergologia et Immunopathologia*. 2012. p. 306–15.
4. Sánchez J, Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(5):319–20.
5. De Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS*. 2013;17(3):305–6.
6. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26048266>
7. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009. p. 788–97.
8. 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):1378–81.
9. 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* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Feb 25]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219816000118>

10. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2009;102(2):155–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60247-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60247-5)
11. 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):353–64.
12. 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. *Cien Saude Colet* [Internet]. ABRASCO, RUA HESPERIA, 16-PARTE MANGUINHOS, RIO DE JANEIRO, 21050-040, BRAZIL; 2014;19(7):2215–24. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=CombineSearches&qid=5&SID=X2FRQRgidaur6RNUHtj&excludeEventConfig=ExcludelfFromFullRecPage&page=1&doc=11

ANEXO

Paciente a los 9 años de edad.

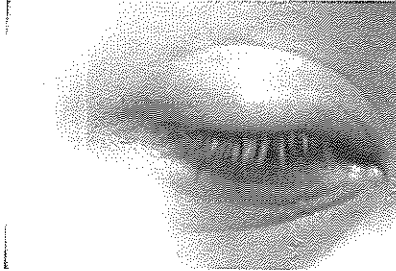


Imagen 1: Ojo derecho

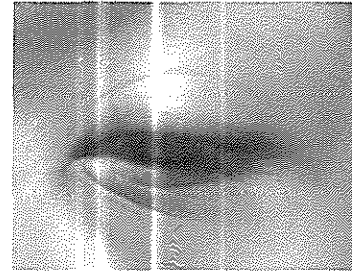


Imagen 2: Ojo izquierdo

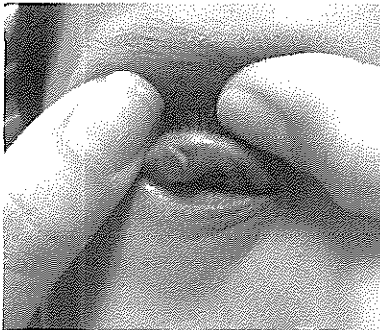


Imagen 3: Ojo derecho

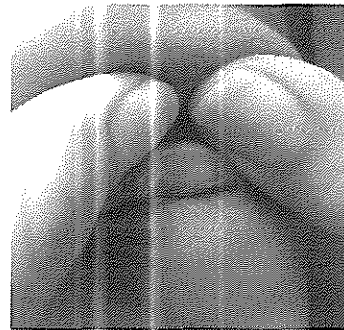


Imagen 4: Ojo izquierdo

Paciente a los 9 años de edad.



Imagen 5.



Imagen 6.



Imagen 7.

Paciente a los 12 años de edad



Imagen 8.



Imagen 9.

Paciente a los 14 años de edad

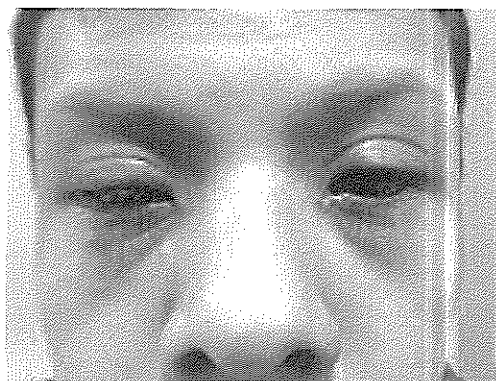


Imagen 10.

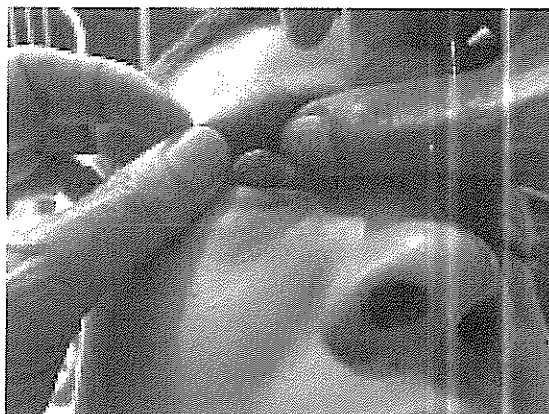


Imagen 11



Imagen 12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Pediatría

ANAFILAXIA A OMALIZUMAB:

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. LUZ ELENA MARTINEZ VELAZQUEZ

TUTOR DE TESIS
DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ



Ciudad de México, 2019