

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica

M.C. Fernández-Antón Martínez^{a,*}, V. Leis-Dosil^b, F. Alfageme-Roldán^c,
A. Paravisini^d, S. Sánchez-Ramón^d y R. Suárez Fernández^a

^a Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Hospital Infanta Sofía, Madrid, España

^c Hospital del Sureste, Madrid, España

^d Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Atopia;
Inmunoglobulina E;
Omalizumab;
Dermatitis atópica;
Tratamiento

KEYWORDS

Atopy;
Immunoglobulin E;
Omalizumab;
Atopic dermatitis;
Treatment

Resumen La atopia se acompaña de forma casi constante de una producción elevada de inmunoglobulina E (IgE). Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que actualmente está indicado en pacientes con asma que cumplen determinados criterios. Se han publicado algunos estudios sobre la utilidad del omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA), con resultados variables.

Presentamos nuestra experiencia en 9 pacientes con dermatitis atópica grave, refractaria al menos a dos fármacos sistémicos. Todos los pacientes tratados referían una disminución del prurito y una mejoría en su calidad de vida. Los que presentaban asma consiguieron un buen control desde el punto de vista respiratorio, sin precisar otros tratamientos adicionales. En dos casos se consiguió un buen control en monoterapia, apreciándose una discreta mejoría de las lesiones de eccema en 4 de ellos.

El omalizumab es un fármaco bien tolerado y seguro. Puede ser útil en el tratamiento de pacientes con DA grave, refractaria a otros tratamientos sistémicos. Este anticuerpo monoclonal anti-IgE abre la puerta a los tratamientos inmunomoduladores sistémicos para el manejo de la DA, lo que supone un gran avance terapéutico.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Omalizumab for the Treatment of Atopic Dermatitis

Abstract Atopy is almost always associated with an elevated immunoglobulin (Ig) E production. Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody that is currently indicated for the treatment of cases of asthma that satisfy certain criteria. A number of studies have been published on the usefulness of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis, and the results have been variable. We present our experience in the treatment of 9 patients with severe atopic dermatitis refractory to at least 2 systemic drugs. All patients reported a decrease in pruritus and an improvement in quality of life. Good control of the skin disease was achieved with omalizumab in monotherapy in 2 patients, and there was a slight improvement in the eczematous lesions in 4 patients. Those patients who also had asthma achieved good control of their respiratory

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenfernandezanton@hotmail.com (M.C. Fernández-Antón Martínez).

symptoms and did not require additional therapy. Omalizumab is a well-tolerated and safe drug that can be useful for the treatment of severe atopic dermatitis refractory to other systemic therapies. This monoclonal anti-IgE antibody is a major therapeutic advance as it opens the door to the management of atopic dermatitis using systemic immunomodulating therapies.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La atopía se define como un conjunto de enfermedades crónicas con un fuerte componente hereditario (asma, rinoconjuntivitis, eccema), basadas en una hipersensibilidad cutánea y/o de mucosas frente a determinadas sustancias ambientales, junto a una producción elevada de inmunoglobulina E (IgE) y/o una reactividad inespecífica alterada¹. (tabla 1).

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico, humanizado, constituido en un 95% por IgG1 humana, siendo el 5% un epítipo específico de la IgE murina. Se une al receptor de alta afinidad de la IgE (FcεR1) evitando su unión a la superficie de los mastocitos y los basófilos, con lo que bloquea la degranulación de los mastocitos, con la siguiente inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios. Además, se ha objetivado que la respuesta al tratamiento con omalizumab se produce por un fenómeno de regulación a la baja (*downregulation*) y una disminución cuantitativa de los receptores FcεR1 expresados en la superficie de los basófilos y células dendríticas^{2,3}. Actualmente el tratamiento con omalizumab está indicado en pacientes mayores de 12 años con asma alérgico moderado-grave persistente, que cumplen ciertos criterios (volumen espiratorio forzado en el primer segundo menor al 80%, test cutáneo positivo o reactividad *in vitro*, síntomas diarios y/o despertares), presentan una clínica no controlada con el tratamiento convencional (corticoides inhalados asociados a β2-agonistas inhalados) y una IgE en suero entre 30 y 700 UI/ml. Si la IgE se halla

por encima de esta cifra no supone una contraindicación. Su aplicación se realiza en forma de inyección subcutánea, ajustando la dosis en función del peso del paciente y de los niveles de IgE pretratamiento. Se presenta en viales de 150 mg, por lo que la dosis aplicada habitualmente es múltiplo de esta cantidad, con un intervalo de dos a tres semanas entre ellas. Los efectos adversos más frecuentes son leves e incluyen la reacción local en la zona de inyección (45% de los casos), las infecciones (infección vírica en el 23%, infección de vías respiratorias altas en el 20%, sinusitis en el 16%, faringitis en el 11%) y la cefalea (15% de los casos). La anafilaxia es excepcional, aunque los estudios poscomercialización indican que puede presentarse hasta en el 0,1% de los casos. No se ha demostrado un aumento de riesgo de neoplasias, ni la aparición de otros síndromes inmunológicos en relación con el tratamiento⁴.

Desde su comercialización se ha comunicado su posible aplicación en otras indicaciones, entre las que se incluyen la rinoconjuntivitis alérgica, las alergias alimentarias, la urticaria crónica, el síndrome hiper-IgE (síndrome de Job) y la dermatitis atópica⁵.

Casos clínicos

Presentamos 9 pacientes con dermatitis atópica (DA) grave tratados con omalizumab en nuestro centro desde enero de 2007 hasta octubre de 2009. Todos los pacientes eran mayores de 18 años de edad y presentaban DA grave y refractaria, al menos a dos fármacos sistémicos. Omalizumab fue pautado como tratamiento de uso compasivo. Los pacientes fueron informados con detalle de las opciones terapéuticas disponibles y firmaron el correspondiente consentimiento informado.

De los 9 pacientes 5 eran mujeres y 4 varones, con edades comprendidas entre 26 y 42 años. Tres de los 9 casos presentaban además asma. En todos los pacientes se objetivaron cifras elevadas de IgE y habían recibido tratamiento con corticoides orales y ciclosporina, 8 de los 9 con fototerapia y 5 con azatioprina. La dosis de omalizumab fue de 450 mg cada tres semanas en 7 de los 9 pacientes, realizándose ajuste de dosis según el peso en los dos casos restantes. El número de infusiones fue variable, entre 2 y 24. Con respecto a los resultados obtenidos todos los pacientes tratados con omalizumab refirieron una disminución del prurito y una mejoría en su calidad de vida. Aquellos que presentaron asma consiguieron un buen control de la misma, sin precisar otros tratamientos adicionales. En dos casos se consiguió un buen control de la DA en monoterapia con omalizumab (fig. 1), apreciándose una discreta mejoría de las lesiones de eccema en 4 de ellos (tabla 2). En uno de los casos hubo una buena respuesta clínica inicial, pero progresivamente se objetivó una pérdida de eficacia. Una de

Tabla 1 Resumen de la inmunopatología de la dermatitis atópica

Dermatitis atópica: inmunopatología

- **Fase aguda: TH2**
 - IL-4
 - IL-13 (+ producción de IgE por linfocitos B)
 - IL-5
 - IL-6
- **Fase crónica: TH1**
 - IFN-γ
 - IL-5
 - ↑ células de Langerhans, expresan receptores Fcε RI y Fcε RII (tras unión de IgE → cascada de eventos TH2)^a
- **Otras células importantes:**
 - Mastocitos, basófilos, células dendríticas
 - Monocitos, macrófagos

IFN: interferón; IL: interleuquina.

^a FcεRI, FcεRII: receptores para la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina E (IgE) de alta y baja afinidad, respectivamente

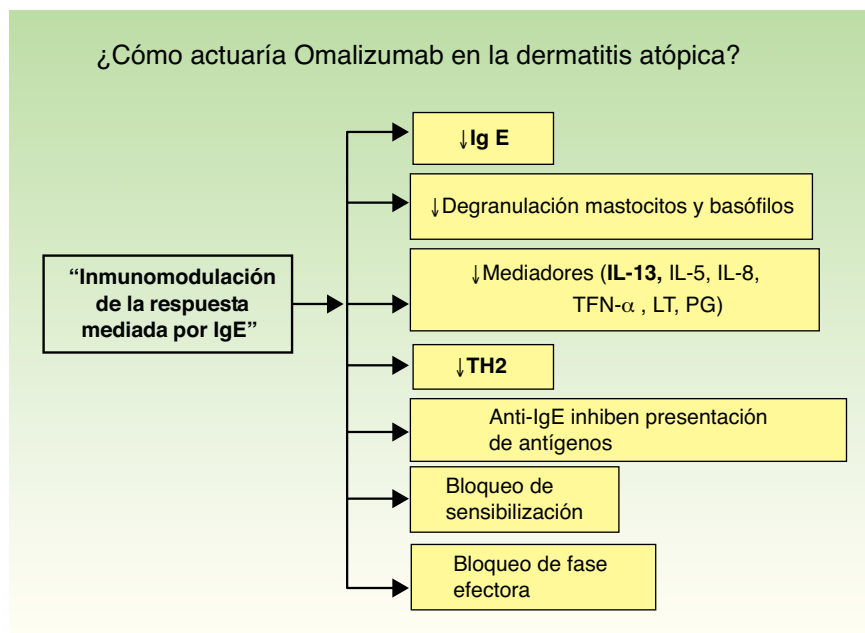


Figura 1 Mecanismo de acción de omalizumab en la dermatitis atópica.

las pacientes continúa en tratamiento, con casi ausencia de lesiones (fig. 2). El motivo de la interrupción del tratamiento fue variado, como se describe en la tabla 1. Una paciente presentó un carcinoma ductal mamario, por lo que se decidió interrumpir el tratamiento con omalizumab, a pesar de la buena respuesta clínica.



Figura 2 Imagen clínica de uno de nuestros casos antes y después del tratamiento con omalizumab en monoterapia (a los dos meses del inicio).

Discusión

La inmunopatología de la DA varía en función del momento evolutivo de la enfermedad (fig. 1). El mecanismo de acción de omalizumab en la atopia es multifactorial y se traduce en una inmunomodulación global. En primer lugar disminuye la IgE y la degranulación de los mastocitos y los macrófagos, así como una gran cantidad de mediadores de la inflamación implicados en la DA (IL-13, IL-5, IL-8, TFN- α , leucotrienos, prostaglandinas). Además bloquea la cascada de eventos TH2, punto clave en la fisiopatología de la atopia. Por último, y no menos importante, destaca que los anticuerpos anti-IgE inhiben el proceso de presentación de antígenos. Todo lo anterior se traduce en un bloqueo, tanto de la sensibilización como de la fase efectora, lo que supone un enfoque terapéutico novedoso (fig. 2)⁶.

La utilidad real de omalizumab en la DA plantea algunos problemas. En primer lugar, la IgE no es el único factor etiológico de esta enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes atópicos tienen niveles de IgE elevados, muy por encima del límite recomendado en el tratamiento del asma (700 UI/ml), por lo que cabe preguntarse si sería adecuado dar una dosis mayor de omalizumab a estos pacientes. Algunos estudios han señalado esta posibilidad, pero el principal problema sería un posible mayor riesgo de anafilaxia⁷. Un aspecto que resulta interesante es la posible relación entre los niveles de IgE pre y post-omalizumab y la respuesta al tratamiento⁸. En nuestro caso las cifras de IgE no se monitorizaron de rutina durante el tratamiento con omalizumab, por la interferencia existente en su determinación en estos casos (la técnica de nefelometría que se utiliza en nuestro medio no discierne entre IgE y anti-IgE). Otro punto controvertido a destacar es el coste tan elevado del tratamiento y la valoración coste-efectividad debe ser sopesada⁹.

Con respecto a los datos actuales de la respuesta de la dermatitis atópica, los resultados son muy

Tabla 2 Características epidemiológicas, datos de laboratorio y de tratamiento de nuestra serie de pacientes

Caso	Sexo	Edad	Asma	IgE total (UI/ml)	CCO	CsA	AZA	Fototerapia	Otros	Dosis omalizumab	Nº infusiones	Motivo de suspensión	Prurito	Calidad de vida	Eccema	Asma
1	V	26	No	2.827	Sí	Sí	Sí	PUVA	Efalizumab	450 mg/3 sem.	2	Reacción infusional	No valorable ^a	No valorable ^a	No valorable ^a	No valorable ^a
2	M	32	No	2.687	Sí	Sí	Sí	PUVA, UVB	-	450 mg/3 sem.	4	Síncope vasovagal	Mejoría	Mejoría	No mejoría	-
3	M	29	No	10.970	Sí	Sí	Sí	PUVA, UVB	-	450 mg/3 sem.	9	Falta de eficacia	Mejoría	Mejoría	Discreta mejoría	-
4	M	35	Sí	15.810	Sí	Sí	No	UVB	-	450 mg/3 sem.	7	Falta de eficacia	Mejoría	Mejoría	Discreta mejoría	Mejoría
5	V	30	Sí (infancia)	4.790	Sí	Sí	No	UVA	-	450 mg/3 sem.	4	Falta de eficacia	Mejoría	Mejoría	Discreta mejoría	-
6	M	31	No	1.600	Sí	Sí	No	PUVA, UVB	-	450 mg/3 sem.	8	Falta de eficacia	Mejoría	Mejoría	Discreta mejoría	-
7	V	28	No	3.276	Sí	Sí	Sí	PUVA, UVB	-	600 mg/3 sem.	24	Rebrote de lesiones	Mejoría	Mejoría	Discreta mejoría	-
8	M	42	Sí	9.440	Sí	Sí	Sí	PUVA, UVB	MTX, MF	450 mg/3 sem.	20	Ca. mama concomitante	Mejoría	Mejoría	Control en monoterapia	Mejoría
9	V	26	Sí	24.780	Sí	Sí	No	No	-	300 mg/2 sem.	22	Sigue en tratamiento	Mejoría	Mejoría	Control en monoterapia	Mejoría

AZA: azatioprina; CCO: corticoide oral; CsA: ciclosporina A; M: Mujer; MF: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato; PUVA: fototerapia con ultravioleta A asociada a psoralenos orales; sem: semana; UVA: fototerapia con ultravioleta A; UVB: fototerapia con ultravioleta B; V: Varón;

^a El caso 1 no se incluye en la evaluación de los resultados, pues al haber recibido solo dos infusiones, los resultados no son.

variables. Krathen y Shu comunicaron su experiencia en tres pacientes adultos con dermatitis atópica grave tratados con omalizumab, a dosis de 450 mg, cada dos semanas durante 4 meses, sin respuesta clínica alguna. Estos pacientes tenían unos niveles de IgE pretratamiento muy elevados, con un rango de 5.440 a 24.000 UI/ml y los autores indicaban que probablemente niveles tan elevados de IgE requerirían mayores dosis de omalizumab para obtener respuesta¹⁰. Lane publicó mejoría de la gravedad de la DA refractaria a tratamientos convencionales en tres pacientes no asmáticos con edades entre los 10 y los 13 años, cuyos niveles de IgE pretratamiento oscilaban entre 1.990 y 6.120 UI/ml. El tratamiento con omalizumab se mantuvo durante un periodo de 22 semanas, a dosis de hasta 450 mg cada dos semanas¹¹. Vigo et al. estudiaron 7 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y los 58 años, con asma y DA, y tratados con omalizumab. Los niveles máximos de IgE en estos pacientes fueron de 2.020 UI/ml y la dosis máxima de omalizumab utilizada de 375 mg cada dos semanas. Objetivaron mejoría clínica tras tres meses de tratamiento, siendo estadísticamente significativa entre los meses 0 y 7¹². Lee et al. realizaron un estudio piloto que reunió 21 pacientes, todos ellos con asma moderada-grave persistente y con dermatitis atópica de variable intensidad. Los niveles de IgE pretratamiento de estos pacientes oscilaban entre 18,2 y 8.396 UI/ml, y todos mostraron mejoría clínica estadísticamente significativa¹³. Amrol presentó tres pacientes con dermatitis atópica grave, resistente al tratamiento, cuyos síntomas cutáneos mejoraron significativamente con el tratamiento con omalizumab¹⁴. Recientemente, Park et al. comunicaron un caso de DA recalcitrante también tratado con omalizumab, en Corea. Se trataba de un hombre de 34 años de edad con DA grave, refractaria a varios agentes tópicos y orales, con niveles de IgE sérica muy altos. Después de 8 meses de tratamiento con omalizumab sus síntomas mejoraron notablemente y el índice de medición de la gravedad de la DA, SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) disminuyó¹⁵.

De los resultados de nuestra serie podemos concluir que omalizumab es un fármaco bien tolerado y seguro, que puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con DA grave refractarios a otros tratamientos sistémicos. Este anticuerpo monoclonal anti-IgE abre la puerta a los tratamientos inmunomoduladores para el manejo de la DA, lo que supone un gran avance terapéutico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simpson E, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:115–28.
2. Valenta R, Maurer D, Steiner R, Seiberler S, Sperr WR, Science P. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol.* 1996;107:203–8.
3. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεR1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:1147–54.
4. Morjaria JB, Polosa R. Off-label use of omalizumab in non-asthma conditions: new opportunities. *Expert Rev Respir Med.* 2009;3:299–308.
5. Rambasek T, Kavuru MS. Omalizumab dosing via the recommended card versus use of the published formula. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:708–9.
6. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. From IgE to anti-IgE: Where do we stand? *Allergy.* 2002;57:983–94.
7. Lieberman P. The unusual suspects: a surprise regarding reactions to omalizumab. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:259–61.
8. Johansson SGO, Öman H, Nopp A, Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment. *Allergy.* 2006;61:1216–9.
9. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. Revisiting the cost-effectiveness of omalizumab. *Allergy.* 2007;62:1469.
10. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:338–40.
11. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2005;54:68–72.
12. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:168–70.
13. Lee E, Sheinkopf, Asif WR, LanAnh T, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:530–7.
14. Amrol D. Anti-immunoglobulin e in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J.* 2010;103:554–8.
15. Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol.* 2010;22:349–52.