



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica

L. Francés*, M. Leiva-Salinas y J.F. Silvestre

Sección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 22 de octubre de 2012; aceptado el 9 de junio de 2013

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica;
Omalizumab;
Anti-inmunoglobulina
E;
Tratamiento

KEYWORDS

Chronic urticaria;
Omalizumab;
Anti-immunoglobulin
E;
Treatment

Resumen Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE únicamente aprobado para su uso en el asma grave refractario. En los últimos años han sido publicados un gran número de casos clínicos de urticaria crónica de difícil manejo terapéutico que han respondido de forma adecuada al tratamiento con omalizumab. Por ese motivo, se han puesto en marcha ensayos clínicos para ampliar la indicación a esta enfermedad, y recientemente el fármaco ha sido incluido en una guía de consenso para el tratamiento de la urticaria crónica como fármaco de tercera línea después de los antihistamínicos selectivos a dosis altas. El objetivo de este artículo es realizar una actualización integral de la aplicación de omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica: revisaremos su estructura, discutiremos los hipotéticos mecanismos de acción en esta enfermedad y expondremos su modo de empleo y las diferentes posologías empleadas en las series de casos publicados hasta el momento. Por otro lado, también enumeraremos sus efectos secundarios y daremos las pautas de prevención a seguir para minimizar su efecto secundario más temible, la anafilaxia. En definitiva, y según la experiencia de muchos investigadores, omalizumab se perfila como un fármaco novedoso que ha mostrado resultados prometedores en algunos tipos de urticaria crónica espontánea resistente con un buen perfil de seguridad, aunque con la principal limitación de su elevado coste económico.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Omalizumab in the Treatment of Chronic Urticaria

Abstract Omalizumab is a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody currently only approved for use in severe, refractory asthma. In recent years, many authors have reported satisfactory results with omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic urticaria. As a result, clinical trials were undertaken to broaden the indication of omalizumab to include chronic urticaria, and the drug was recently cited as a third-line treatment after selective anti-histamines at high doses in a consensus document on the treatment of chronic urticaria. In this article our aim is to provide a comprehensive update on the use of omalizumab in the treatment of chronic urticaria. The structure of this biologic agent and its possible mechanisms of actions in this setting will be presented. Treatment strategies and the different dosage regimens used in the series of cases published to date will also be reviewed. Finally, we will discuss the adverse effects that may arise with treatment and the recommended strategies for minimizing

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.frances@hotmail.com (L. Francés).

the most feared effect, anaphylaxis. Based on the experience of many researchers, omalizumab is emerging as a novel treatment for certain types of spontaneous refractory chronic urticaria and has shown promising results in this setting. The drug has a good safety profile and the main limitation is its high cost.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La urticaria crónica se caracteriza por la aparición de habones acompañados o no de angioedema durante un periodo superior a 6 semanas¹. Es una entidad cutánea de diagnóstico clínico sencillo, pero de etiología multifactorial, curso impredecible y difícil manejo terapéutico. Puede afectar al 0,5-1% de la población en algún momento de su vida² y produce un gran impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, que puede equipararse al producido por una enfermedad arterial coronaria grave³.

En 2008 se celebró en Berlín una reunión conjunta de la Sección de Dermatología de la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, la *Global Allergy and Asthma European Network*, el *European Dermatology Forum* y la *World Allergy Organization* en la que se estableció una guía de consenso para el tratamiento de la urticaria crónica⁴ (fig. 1). Esta guía incluye como fármaco de tercera línea, entre otros, la utilización de omalizumab en aquellos casos refractarios a dosis elevadas de antihistamínicos selectivos.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a la IgE libre circulante y bloquea su acción sobre las células diana. Su uso ha sido aprobado por la FDA (2003) y la EMEA (2005) únicamente para el tratamiento del asma bronquial moderada-grave en pacientes con una edad igual o superior a 6 años. Sin embargo, en los últimos años han aparecido numerosas publicaciones sobre la eficacia del omalizumab en urticaria crónica grave refractaria a otros tratamientos.

Omalizumab: estructura y función

Estructura de omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de 149 kDa obtenido mediante la tecnología de ADN recombinante. Es un anticuerpo de tipo IgG1 compuesto por una fracción murina del 5% y una fracción humana del 95%⁵. La fracción murina es la activa y está minimizada para evitar respuestas de anafilaxia.

El anticuerpo se une al dominio Cε3 de la IgE humana (fig. 2), muy cercano al sitio de unión a los receptores de IgE de alta y baja afinidad (FcεRI y FcεRII, respectivamente). Puede unirse a la IgE que está libre en suero o en el intersticio, pero no a las moléculas de IgE unidas a la superficie de la célula, ya que en este caso el sitio de unión a omalizumab está ocupado por el receptor⁶.

Mecanismo de acción de omalizumab

Omalizumab presenta 2 mecanismos de acción fundamentales:

- Reducción de la IgE libre en plasma: omalizumab se une a la molécula de IgE en la misma región que a su receptor

en las células diana (basófilos y mastocitos), independientemente de su especificidad. Forma complejos pequeños (trímeros o hexámeros de menos de 1000 kDa), biológicamente inertes (no activan el complemento), que son lentamente eliminados por el sistema reticuloendotelial. De este modo, en el caso de los receptores de alta afinidad presentes en basófilos y mastocitos, bloquea la unión IgE- FcεRI e impide la activación celular y la liberación de sustancias vasoactivas como la histamina y otros mediadores inflamatorios como leucotrienos, triptasa, quimasa, prostaglandina D2 y citocinas⁷. Estas sustancias son las responsables de las manifestaciones clínicas características de las reacciones de hiperreactividad nasal, conjuntival, bronquial y cutánea.

- Disminución indirecta del número de receptores FcεRI en las células diana⁸: se considera que este efecto es secundario a la eliminación de la IgE sérica. En estudios previos se ha observado una fuerte correlación entre la concentración sérica total de IgE y la cantidad de FcεRI de basófilos de sangre periférica, puesto que la expresión del receptor se reduce considerablemente cuando estas células se cultivan en ausencia de IgE^{9,10}. Lo mismo ocurre en las células maduras de la médula ósea que están expuestas a una cantidad muy baja de IgE, las cuales tendrán una expresión muy reducida del FcεRI. Un estudio farmacocinético demostró una media de disminución de la expresión de receptores del 73% con un máximo de inhibición a los 14 días de tratamiento con omalizumab¹¹. La reducción en el número de receptores de alta afinidad podría explicar la eficacia del omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica autoinmune con anticuerpos contra dicho receptor, ya que disminuiría su diana.

Sin embargo, existen datos clínicos y de laboratorio que sugieren que el mecanismo del omalizumab es multifactorial y que además podría actuar sobre otras dianas celulares en el sistema inmunitario aún no bien estudiadas. Así, Sanchez-Machín et al. observaron un aumento de actividad de los linfocitos T CD4+ en el suero de un paciente con urticaria crónica no autoinmune que respondió rápidamente a omalizumab 300 mg cada 2 semanas¹². Iemoli et al. encontraron una reducción de la activación de los linfocitos B, disminución de TNF-alfa y de IL4 y aumento de la síntesis de IFN-gamma en el suero de otro paciente con urticaria crónica idiopática tratado con omalizumab¹³.

Posología

Omalizumab está disponible en jeringas precargadas de aplicación subcutánea. Existen 2 presentaciones: 75 y 150 mg. La dosis apropiada y la frecuencia de administración de omalizumab se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg) del paciente, siendo la dosis aprobada

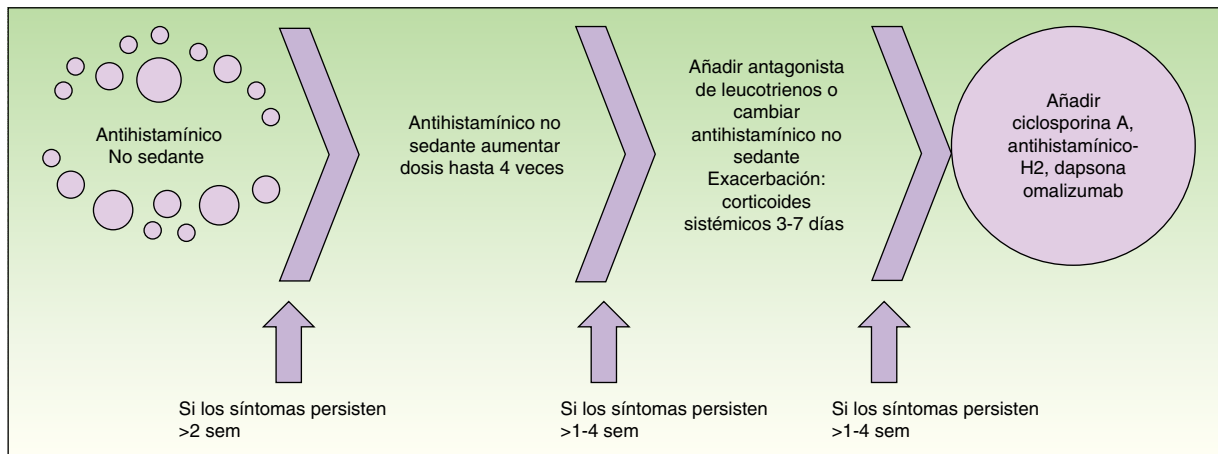


Figura 1 Algoritmo terapéutico recomendado en la EAACI/GA2LEN/EDF/WAO⁴.

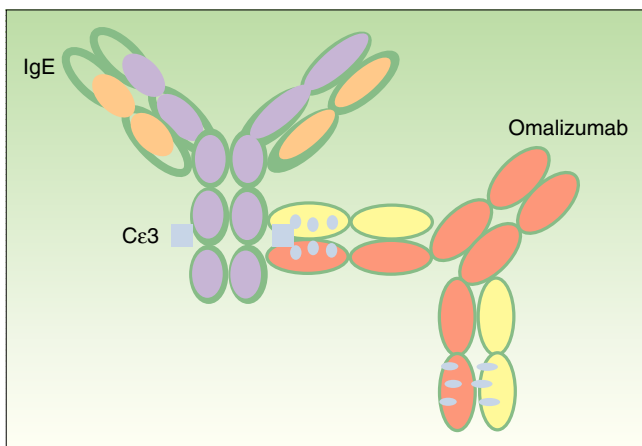


Figura 2 Unión de omalizumab al receptor Cε3 de la IgE.

del fármaco para el tratamiento del asma de 0,016 mg/kg por UI/ml de IgE, teniendo en cuenta que la cuantificación de IgE inicial no debe ser superior a 1.500 UI/ml. La utilización de omalizumab a esta pauta terapéutica se asocia con una reducción de la concentración basal de IgE cercana al 95% en los 3 primeros días de tratamiento¹⁴. Se suele repetir la administración a dosis de 2 o 4 semanas hasta las 16 semanas del inicio. Con la dosis recomendada la IgE sérica decrece rápidamente y alcanza un nadir de < 50 ng/ml (20,8 UI/ml), niveles a los que se ha demostrado beneficios en el asma alérgica y en la rinitis, y los efectos pueden durar hasta meses si se consigue bloquear toda la IgE sérica¹⁵. Respecto a su eliminación, omalizumab tiene una vida media de 26 días con un aclaramiento promedio de 2,4 ± 1,1 ml/kg/día por parte del sistema reticuloendotelial. Se ha observado que el efecto del omalizumab se mantiene durante meses. No es necesario realizar un ajuste de dosis en función de la edad (12-76 años), raza, grupo étnico o sexo.

Seguridad

Omalizumab parece ser un fármaco seguro y bien tolerado. Se han descrito escasos efectos secundarios, y la mayoría

de ellos son de carácter leve. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos fueron reacciones cutáneas en el lugar de la inyección y la urticaria. Las primeras incluyen dolor, tumefacción, eritema y prurito, y ocurren aproximadamente en un 40% de los pacientes¹⁶; la urticaria aparece en un 4,9% de los pacientes¹⁷. En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas registradas en la población tratada con omalizumab en los ensayos clínicos, por sistema de órganos y frecuencia (tabla 1).

La reacción adversa más temible es la anafilaxia. Esta es debida a la fracción murina de la estructura de omalizumab. En 2007 la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología creó la *Omalizumab Joint Task Force* para registrar datos sobre la anafilaxia asociada a omalizumab: observaron una incidencia de anafilaxia del 0,2%. Comprobaron que el 61% de estas reacciones ocurrían dentro de las 2 primeras horas posteriores a las 3 primeras inyecciones y el 14% dentro de los primeros 30 min después de la cuarta o posteriores inyecciones. De acuerdo con estas observaciones se establecieron las siguientes recomendaciones en todos los pacientes en los que se instaura el tratamiento con omalizumab¹⁸ (tabla 2).

Siguiendo las anteriores recomendaciones se pueden detectar precozmente el 77% de las reacciones anafilácticas y ser adecuadamente tratadas¹⁹.

Omalizumab fue evaluado en un extenso programa que incluyó 12 ensayos clínicos en fase IIb/III que seleccionó a más de 5.243 pacientes en tratamiento con omalizumab por asma y rinitis graves IgE mediadas, y se concluyó que omalizumab tenía un perfil de seguridad comparable al del grupo control o las terapias estándar con antihistamínicos antiH¹, no aumentando tampoco el riesgo de cáncer en estos pacientes²⁰. Busse et al., por su parte, han realizado una revisión reciente sobre la incidencia de tumores primarios en 32 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y concluyeron que no había asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con omalizumab y el desarrollo de neoplasias²¹.

Actualmente la FDA está evaluando los resultados provisionales de seguridad de un estudio en curso con omalizumab. Se trata de un estudio observacional de alrededor

Tabla 1 Reacciones adversas descritas con omalizumab

<i>Trastornos de la piel y reacciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección como tumefacción, dolor y prurito
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, <i>rash</i> y prurito
Raras	Angioedema
No conocida	Alopecia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Cefalea ^a
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia y mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Pirexia ^b
Frecuentes	Dolor abdominal superior
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, náuseas y diarrea
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	Reacción anafiláctica y otros procesos alérgicos graves
No conocida	Enfermedad del suero
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
<i>Trastornos de la sangre</i>	
No conocida	Trombocitopenia idiopática grave
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
<i>Trastornos del sistema respiratorio</i>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raras	Laringoedema
No conocida	Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg Strauss)
<i>Trastornos musculoesqueléticos</i>	
No conocidos	Artralgia, mialgia, tumefacción articular
<i>Alteraciones del estado general</i>	
Poco frecuentes	Síndrome pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso y fatiga

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones notificadas en la fase de poscomercialización se enumeran con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Modificado de la ficha técnica de omalizumab.

^a Muy frecuentes en niños de 6 a < 12 años de edad.

^b En niños de 6 a < 12 años de edad.

Tabla 2 Recomendaciones para evitar el riesgo de anafilaxia según la *Omalizumab Joint Task Force*

1. Obtención de consentimiento informado
2. Educación del paciente frente a las reacciones anafilácticas
3. Proporcionar al paciente adrenalina autoinyectable
4. Periodo de observación de 2 h después de las 3 primeras inyecciones
5. Periodo de observación de 30 min a partir de la cuarta inyección

de 5.000 pacientes tratados con omalizumab y unos 2.500 pacientes control, cuyo objetivo principal es evaluar el perfil a largo plazo de omalizumab en pacientes seguidos durante 5 años²².

Omalizumab en urticaria crónica

Omalizumab está siendo utilizado con éxito en el tratamiento de la urticaria crónica. Prueba de ello es la existencia de al menos 105 casos publicados de pacientes con urticaria crónica grave tratados con omalizumab. Además, un total de 139 pacientes han sido incluidos en estudios aleatorizados que comparaban omalizumab con placebo. Los datos más relevantes de estos estudios están reflejados en la [tabla 3](#). Como se puede observar, el fármaco ha demostrado eficacia en casos de urticaria crónica autoinmune y no autoinmune, con resultados variables en los casos de urticaria física y colinérgica.

Posología en urticaria

En la mayoría de artículos publicados se ha utilizado omalizumab en urticaria crónica siguiendo las mismas pautas

Tabla 3 Ensayos clínicos y series de casos publicados de pacientes con urticaria crónica tratados con omalizumab

Primer autor	Año	N.º casos	Tipo urticaria	Dosis	Comentarios
<i>Casos clínicos/series de casos/ensayos clínicos no aleatorizados</i>					
Boyce ²³	2006	1	UCFr	375 mg/2 sem	Respuesta completa en paciente de 12 años
Spector et al. ²⁴	2007	3	2 UCI 1 UCA	Variable	Respuesta completa en los 3 pacientes
Güzelbey et al. ²⁵	2008	1	UCS	150 mg/4 sem	Respuesta completa en urticaria solar
Godse ²⁶	2008	1	UCI	300 mg/4 sem	Mejoría importante en todos los pacientes
Metz et al. ²⁷	2008	1	UCCo	150 mg/4 sem	Respuesta completa
Otto et al. ²⁸	2009	1	UCCo	300 mg/4 sem	Mejoría importante
Magerl et al. ²⁹	2010	8	7 UCI 1UCP	Variable	Respuesta en todos los pacientes, en 6/8 respuesta clínica completa
Vestergaard et al. ³⁰	2010	2	2 UCI	Variable	Respuesta completa
Krause et al. ³¹	2010	1	UCFa	300 mg/2 sem	Respuesta completa
Waibel et al. ³²	2010	1	UCS	400 mg/2 sem	Respuesta parcial
Romano et al. ³³	2010	2	2 UCI	400 mg/2 sem	Respuesta completa
Bullerkotte et al. ³⁴	2010	1	UCS	450 mg/2 sem	Respuesta completa
Sabroe ³⁵	2010	1	UCCo	300 mg/2 sem	No respuesta
Bindslev-Jensen et al. ³⁶	2010	1	UCP	150 mg/2 sem	Respuesta completa asociada a disminución de degranulación del test de basófilo
Al-Ahmad ³⁷	2010	3	3 UCA	300 mg/4 sem	Respuesta en todos los pacientes
Iemoli et al. ¹³	2010	1	UCI	300 mg/2 sem	Respuesta completa asociada a disminución del TNF alfa e IL-4 y aumento de IFN gamma
Saavedra et al. ⁸	2011	1	UCI	300 mg/2 sem	Respuesta satisfactoria asociada a regulación negativa del 80% de FceRI
Groffik et al. ³⁸	2011	9	9 UCI	Variable	Respuesta en todos los pacientes
Metz et al. ³⁹	2011	7	2 UCS 1 UCCal 1 UCFr 1 UCP 1 UCFa	Variable	Respuesta completa en urticaria solar, por frío, por presión retardada y facticia No respuesta en urticaria por calor
Godse ²⁶	2011	5	5 UCI	300 mg/2-4 sem	Mejoría importante en todos los pacientes
Sánchez-Machín et al. ¹²	2011	1	1 UCI	300 mg/2 sem	Respuesta completa asociada al aumento de la actividad de los linfocitos T CD4+
Duchini et al. ⁴⁰	2011	1	UCS	150 mg/4 sem	No respuesta
Büyüköztürk et al. ⁴¹	2012	14	2 AE 12 UCI	Variable	Mejoría importante en la actividad de la urticaria y en la calidad de vida de los pacientes
Ivanskiy et al. ⁴²	2012	19	12 UCI 6 UCA 1 UCP	150 mg/2 sem	11/19 pacientes respuesta completa, 5/19 respuesta parcial y no respuesta en 3/19 pacientes
<i>Estudios observacionales</i>					
Kaplan et al. ⁴³	2008	12	12 UCA	Variable	Respuesta completa en 7/12 pacientes, 4/7 mejoría importante y no respuesta en un paciente

Tabla 3 (continuación)

Primer autor	Año	N.º casos	Tipo urticaria	Dosis	Comentarios
Ferrer et al. ⁴⁴	2011	9	9 UCI	300 mg	Respuesta en todos los pacientes, 7/9 pacientes respuesta clínica completa
<i>Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo</i>					
Maurer et al. ⁴⁵	2011	27 casos 22 control	27 UCA	Variable	IgE + frente a tiroperoxidasa Protección frente al desarrollo de habones en el 70,4% de los pacientes tratados con omalizumab frente al 4,5% con placebo
Saini et al. ⁴⁶	2011	21 UCI 25 UCI 23 UCI 21 placebo	69 UCI	600 mg 300 mg 75 mg placebo	Busqueda de dosis: mejoría importante con 300 mg y 600 mg y falta de respuesta con 75 mg. No se incluye dosis de 150 mg en el estudio

AE: angioedema; UCA: urticaria crónica autoinmune; UCCal: urticaria por calor; UCCo: urticaria crónica colinérgica; UCF: urticaria por frío; UCFa: urticaria crónica facticia; UCI: urticaria crónica idiopática; UCP: urticaria crónica por presión; UCS: urticaria crónica solar.

que para el tratamiento del asma alérgica grave: entre 75 y 375 mg cada 2 o 4 semanas, dependiendo del peso y de la IgE iniciales del paciente. En la bibliografía disponible existe un único ensayo clínico que estudia la dosis de inicio de omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica no autoinmune realizado por Saini et al.⁴⁶, en el que se dividieron un total de 90 pacientes en 4 grupos de tratamiento: se administró una única dosis de 600, 300 y 75 mg y placebo respectivamente a cada grupo. A las 4 semanas de la inyección se evaluó la respuesta, obteniendo un descenso medio del UAS de 14,6 puntos en el grupo que recibió 600 mg de omalizumab, 19,9 puntos en el grupo de 300 mg de omalizumab, 9,8 puntos en el grupo de 75 mg de omalizumab y 6,9 puntos en el grupo que recibió placebo. Se concluyó que la dosis más efectiva podría ser de 300 mg y que la dosis de 75 mg tiene eficacia similar a placebo en el tratamiento de la urticaria. Esta dosis concuerda con la utilizada en la mayoría de estudios experimentales disponibles en los que se ha conseguido una respuesta clínica satisfactoria. Sin embargo, hay que remarcar que en este estudio no se incluyó la dosis de 150 mg de omalizumab, en contraposición con una serie más reciente de 19 casos de pacientes con urticaria crónica (63% idiopática, 32% autoinmune), en la que Ivyanski et al.⁴² utilizaron precisamente una dosis fija de 150 mg cada 2 semanas en todos los pacientes, con una resolución completa en 11/19 pacientes (58%), una resolución parcial en 5/19 (26%) y falta de respuesta en solo 3/19 pacientes (16%), proponiendo por tanto la dosis de 150 mg como dosis mínima efectiva en el tratamiento de la urticaria crónica.

Tampoco se dispone de datos concluyentes sobre dosis de mantenimiento ni intervalos de administración. Romano et al.³³ intentaron aumentar el intervalo entre dosis a más de 4 semanas en 2 casos graves de urticaria crónica con recaída clínica y aparición de los habones tras el éxito terapéutico temprano. Sin embargo, Ferrer et al.⁴⁴ utilizaron intervalos variables de omalizumab a 300 mg en sus pacientes y administraron dosis mensuales a 5 pacientes,

bimensuales a un paciente y hasta trimestrales en 3 pacientes, consiguiendo una respuesta clínica favorable en todos ellos.

Conclusiones

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE aprobado únicamente en la actualidad para el tratamiento del asma grave. Se ha estudiado su aplicación en el tratamiento de otras enfermedades en cuya base fisiopatológica interviene también la elevación del nivel de IgE sérico como la dermatitis atópica⁴⁷ y la alergia alimentaria, pero también ha sido empleado en casos graves de urticaria crónica espontánea refractaria a otros tratamientos, en la que ha mostrado resultados prometedores con gran mejoría clínica, según la experiencia de algunos investigadores. El principal mecanismo de acción de omalizumab en la urticaria crónica se basa en el bloqueo de la unión de la IgE con el receptor FcεRI en las células receptoras, que induce secundariamente una reducción de la IgE libre plasmática, así como del número de receptores FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos. No obstante, se ha demostrado experimentalmente que el fármaco también puede actuar sobre otras dianas como la inmunidad celular por mecanismos todavía no aclarados. Se trata de una molécula con un buen perfil de seguridad según los ensayos clínicos disponibles, siendo la anafilaxia (su efecto adverso más grave) poco frecuente y controlable si se adoptan unas medidas preventivas adecuadas. La posología adecuada en urticaria crónica está aún por determinar, y en la mayoría de casos publicados se han utilizado las dosis correspondientes al tratamiento del asma calculadas a partir del peso y de la IgE sérica del paciente, aunque la dosis óptima podría estar entre 150-300 mg cada 2-4 semanas. Su principal limitación es su elevado coste, pero su uso compasivo puede estar justificado en casos refractarios de urticaria crónica grave con gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

La Dras. Laura Francés y María del Carmen Leiva declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Juan Francisco Silvestre es miembro de una *Advisory Board* de Novartis.

Bibliografía

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417–26.
- Gaig P, Otona M, Muñoz-Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214–20.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Canonica GW, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–30.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1427–43.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 1993;151:2623–32.
- Presta L, Shields R, O'Connell L, Lahr S, Porter J, Gorman C, et al. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:26368–73.
- Mirkin I, Schweighoffer T, Kricek F. Inhibition of human cord blood-derived mast cell responses by anti-Fc epsilon RI mAb 15/1 versus anti-IgE omalizumab. *Immunol Lett*. 2007;109:120–8.
- Saavedra M, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:2.
- Malveaux F, Conroy M, Adkinson N, Lichtenstein L. IgE receptor on human basophils: Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest*. 1978;62:176–81.
- MacGlashan Jr D, McKenzie-White J, Chichester K, Boschner BS, Adelman DC, Jardieu PM, et al. In vitro regulation of Fc (epsilon)RI expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998;91:1633–43.
- Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcepsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:297–302.
- Sánchez-Machín I, Iglesias-Souto J, Franco A, Barrios Y, Gonzalez R, Matheu V. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:11.
- Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: A case report. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20:252–4.
- Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Resp J*. 2001;18:254–61.
- Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: Implications for optimized dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:491–8.
- Stokes J, Casale TB. Anti-IgE therapy. En: Adkinson NFJ, Bochner BS, Busse W, Holgate S, Lemanske RFJ, Simons FER, editores. *Middleton's allergy principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1679–89.
- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:182–8.
- Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1373–7.
- Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology. Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:210–2.
- Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair®), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:31–48.
- Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: Results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:983–9.
- Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: A cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:212–9.
- Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1415–8.
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:190–3.
- Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563–5.
- Godse KV. Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol*. 2011;56:444.
- Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247–9.
- Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: A novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:333–7.
- Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:665–6.
- Vestergaard C, Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:443–4.
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65:1494–5.

32. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:490–1.
33. Romano C, Sellitto A, de Fanis U, Esposito G, Arbo P, Giunta R, et al. Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:95–7.
34. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010;65:931–2.
35. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:e127–9.
36. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report. *Allergy*. 2010;65:138–9.
37. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria. *Ann Saudi Med*. 2010;30:478–81.
38. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab—an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66:303–5.
39. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:177–80.
40. Duchini G, Bäumlner W, Bircher AJ, Scherer K. Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:336–7.
41. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: A real life survey. *J Dermatol*. 2012;39:439–42.
42. Ivyanskiy I, Sand C, Francis ST. Omalizumab for chronic urticaria: A case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:19–26.
43. Kaplan AP, Joseph K, Mayjut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticarial with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569–73.
44. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, et al. Omalizumab is effective in non autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1300–2.
45. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:202–9.
46. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567–73.
47. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:624–8.