



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica inducible



P. Chicharro*, P. Rodríguez y D. de Argila

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2016; aceptado el 26 de julio de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica inducible;
Omalizumab;
Urticaria por frío;
Urticaria solar;
Urticaria por presión retardada;
Urticaria colinérgica;
Urticaria por calor

KEYWORDS

Chronic inducible urticaria;
Omalizumab;
Cold urticaria;
Solar urticaria;
Delayed pressure urticaria;
Cholinergic urticaria;
Heat urticaria

Resumen Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE actualmente aprobado para el tratamiento del asma grave y de la urticaria crónica espontánea refractarios a otros tratamientos. Su empleo en el manejo de las urticarias crónicas inducibles (aquellas que se desencadenan ante determinados estímulos), si bien está contemplado en algunas guías de consenso, sigue siendo un uso «fuera de indicación». El objetivo de esta revisión es reunir los casos y series de casos publicados de este tipo de urticarias tratadas con omalizumab, analizando las características más relevantes y los resultados terapéuticos. Los resultados parecen posicionar a omalizumab como una potencial alternativa eficaz y segura en el tratamiento de algunos casos de urticaria crónica inducible.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria

Abstract Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that inhibits immunoglobulin E. It has been approved for the treatment of severe asthma and chronic spontaneous urticaria refractory to other treatments. Its use in the management of chronic inducible urticaria (a type triggered by certain stimuli) is still considered off-label, although this use has been discussed in some consensus papers. This review brings together case reports and case series describing the use of omalizumab to treat chronic inducible urticaria. We analyze the most important aspects of the cases and the outcomes reported. The results seem to position omalizumab as a potentially effective, safe treatment alternative in some cases of chronic inducible urticaria.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: somniem@gmail.com (P. Chicharro).

Introducción

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE. Ejerce su efecto mediante su unión con la molécula de IgE en la región destinada al receptor de las células diana, reduciendo así la presencia de IgE libre en plasma y disminuyendo de forma indirecta el número de receptores de IgE de alta afinidad del basófilo y del mastocito^{1,2}.

Inicialmente aprobado para tratar el asma bronquial moderada-grave, su uso en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) ha sido aprobado en 2014 por la *U. S. Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency*. En las actuales guías de consenso 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*, omalizumab se incluye como tratamiento de tercera línea de la urticaria crónica en aquellos pacientes sin respuesta a dosis escalada de antihistamínicos³.

En el tratamiento de la UCE ha demostrado una alta eficacia terapéutica con un buen perfil de seguridad. Las reacciones anafilácticas, su efecto adverso más grave, han sido excepcionalmente descritas, existiendo un sistema establecido de vigilancia posterior a su administración para minimizar los riesgos^{1,4}.

El empleo de omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica inducible (UCIn), aquella que aparece en respuesta a determinados estímulos –mayoritariamente físicos–, sigue siendo un empleo «fuera de indicación», pero cada vez hay más casos clínicos publicados en los que se utiliza esta alternativa terapéutica. Los distintos tipos de UCIn se exponen en la [tabla 1](#).

El objetivo de esta revisión es resumir y analizar las características y los resultados de aquellos casos publicados de UCIn tratados con omalizumab. El análisis se realiza individualizado para cada subtipo de UCIn. La búsqueda de casos se realizó utilizando la base de datos MEDLINE mediante el sistema PubMed y el motor de búsqueda ClinicalKey®. La búsqueda de ensayos clínicos en curso se realizó en ClinicalTrials.gov.

Urticaria crónica por frío

La urticaria crónica por frío o urticaria a frígore (UCF) aparece tras la exposición de la piel a bajas temperaturas, pudiendo también aparecer tras la ingesta de alimentos

Tabla 1 Tipos de urticaria crónica inducible

UCIn físicas	UCIn no físicas
Urticaria crónica por frío	Urticaria colinérgica
Urticaria solar	Urticaria acuagénica
Urticaria por presión retardada	Urticaria por contacto
Urticaria dermatográfica o facticia	
Urticaria crónica por calor	
Urticaria vibracional	

UCIn: urticaria crónica inducible.

fríos⁵. Constituye aproximadamente un 3% de los casos de urticaria crónica⁶.

En la [tabla 2](#) aparecen 9 casos publicados de UCF tratados con omalizumab. A estos casos habría que añadir los incluidos en las series de Metz et al.¹³ y Sussman et al.¹⁴, que añaden 5 y 6 casos, respectivamente, con un total de 20 pacientes publicados. De estas series, solo se dispone de datos respecto al tratamiento y la respuesta, salvo por algunos casos aislados presentados previamente por sus autores.

Al analizar los 9 pacientes expuestos en la [tabla 2](#) encontramos que las comorbilidades más frecuentes son el asma y la atopia, sin diferencias aparentes en la posterior respuesta al tratamiento. De igual forma, las cifras de IgE previas al tratamiento son variables y sin una clara correlación con los resultados terapéuticos. Las dosis de omalizumab oscilan entre los 75 mg/mes en un paciente pediátrico y los 375 mg/2 semanas. El 78% (7/9) presentaron una respuesta completa con resolución de la sintomatología. En aquellos casos con recidiva tras la suspensión del tratamiento se adoptaron 2 actitudes: la administración de nuevas dosis aisladas o la reinstauración pautada del tratamiento; ambas obtuvieron la nueva resolución de los síntomas. Como caso anecdótico se incluye la paciente presentada por Zimmer et al.¹², que tenía 2 tipos de UCIn: por frío y solar. En esta paciente, el control de ambos cuadros fue solo parcial, si bien se refiere una importante mejora en su calidad de vida.

En la serie de Metz et al.¹³, que incluye uno de los pacientes de la [tabla 2](#) publicado previamente, un 50% (3/6) de los casos presentaron una respuesta completa al tratamiento con dosis de omalizumab de 150 mg/mes, salvo un paciente, que precisó dosis de 150 mg/semana para alcanzar el mismo efecto. En la serie de Sussman et al.¹⁴, los 6 pacientes tratados presentaron una respuesta completa, con dosis de 150 mg/mes en 4 de ellos y dosis de 300 mg/mes en los 2 restantes.

De la totalidad de los casos publicados, un 75% (15/20) presentaron una respuesta completa al tratamiento con omalizumab.

En ninguno de los casos se refieren efectos adversos relevantes. Solo uno de los publicados por Brodská y Schimd-Grendelmeier⁹ presentó astenia y somnolencia, lo que, asociado a la falta de respuesta, justificó su suspensión.

Urticaria solar

La urticaria solar (US) es un proceso poco común caracterizado por la aparición de habones tras la exposición a la radiación solar, luz visible o radiación ultravioleta. Dada la infrecuencia de la enfermedad no se dispone de datos epidemiológicos^{15,16}. En la [tabla 3](#) aparecen los 14 casos publicados de US tratados con omalizumab. A estos casos, de nuevo, habría que añadir 2 más incluidos en la serie de Metz et al.¹³, de la cual solo se dispone de datos respecto al tratamiento y la respuesta.

En los 14 pacientes expuestos encontramos que la comorbilidad más frecuente, de la misma manera que en otros tipos de UCIn, es la atopia, sin diferencias aparentes en la posterior respuesta al tratamiento. Sin embargo, respecto a las cifras de IgE basales y a pesar de ser variables, parece existir una tendencia en cuanto a una mayor respuesta en pacientes con cifras de IgE basales elevadas, respondiendo de forma completa un 63% (5/8) en este subgrupo. Las dosis

Tabla 2 Urticaria crónica por frío tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Boyce ⁷	12 años Dermatitis atópica, asma, alergia a polen, gato y ácaros	2 años	1.078 UI/mL	375 mg/2 sem > 5 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación, pero con recidiva tras suspensión
Metz et al. ⁸	19 años Ninguna	4 años	64 UI/mL	150 mg/mes > 6 meses	RC, con negativización de las pruebas de provocación
Brodská et al. ⁹	53 años Infección VHB	4 meses	207 UI/mL	300 mg/mes 4 meses	RC mantenida, con negativización de pruebas de provocación
Brodská et al. ⁹	30 años Ninguna	1 año	20,8 UI/mL	300 mg/mes 8 meses	Ausencia de respuesta, suspendiéndose el tratamiento
Le Moing et al. ¹⁰	66 años Ninguna descrita	6 años	89 UI/mL	300 mg/2 sem 2 meses	RC mantenida
Le Moing et al. ¹⁰	42 años Dermatitis atópica, asma	3 años	493 UI/mL	300 mg/2 sem 2 meses	RC, con 2 recidivas controladas con nuevas dosis únicas de 300 mg
Le Moing et al. ¹⁰	21 años Dermatitis atópica, asma	8 años	1.772 UI/mL	300 mg/2 sem 2 meses	RC con una recidiva controlada con dosis única de 300 mg
Alba Marín et al. ¹¹	2 años Ninguna	6 meses	14,9 UI/mL	75 mg/mes > 9 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Zimmer et al. ¹²	71 años Urticaria solar	11 años	740 UI/mL	300 mg/mes > 6 meses	RP, con pruebas de provocación positivas y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; VHB: virus de la hepatitis B.

de omalizumab oscilan entre los 150 y los 800 mg/mes. El 64% (9/14) de los pacientes presentaron una respuesta completa con resolución de la sintomatología. Se mantuvo el tratamiento en 8 de ellos, siendo descrita por Metz et al.⁸ la recidiva de los síntomas en uno de sus casos al suspender el tratamiento, lo que propició la reinstauración del mismo con nuevo control total. El 14% (2/14) presentaron una respuesta parcial y el 21% (3/14) una ausencia total de respuesta al tratamiento. Destaca, de nuevo, la paciente presentada por Zimmer et al.¹², con 2 tipos de UCIn: por frío y solar, y en la que el control de ambos cuadros fue solo parcial.

Por otro lado, los 2 pacientes añadidos por la serie de Metz et al.¹³ presentaron una respuesta completa uno y una respuesta parcial el otro.

De la totalidad de los casos publicados, un 62,5% (10/16) presentaron una respuesta completa al tratamiento con omalizumab, sin referirse ningún efecto adverso importante. Destaca, además, su uso con seguridad en 2 pacientes en edad pediátrica, de 6 y 16 años, a dosis de 300 mg/mes, con respuesta completa en ambos y un tercero, de 16 años, con respuesta parcial.

Recientemente, Aubin et al.²⁶ han publicado un estudio en fase II en el que se trató con omalizumab (300 mg/mes durante 2 meses; 3 dosis en total) a 10 pacientes con US estudiados mediante fototest y fotoprovocación (espectros de acción: ultravioleta A, B y espectro solar policromático). La variable principal fue la proporción de pacientes con control de las lesiones de US tras la provocación con una dosis de radiación ultravioleta 10 veces mayor que la dosis urticarial mínima basal a la semana 12 de tratamiento. Aproximadamente un 40% presentó mejoría clínica inicial,

pero los resultados de eficacia según la variable principal no fueron estadísticamente significativos. No obstante, el estudio tiene las limitaciones derivadas de la ausencia de un grupo placebo y del pequeño número de pacientes incluidos.

Urticaria por presión retardada

La urticaria por presión retardada es una urticaria inducible rara, cuyas lesiones aparecen típicamente entre 4 y 6 h después de aplicar una presión variable sobre la piel, como al permanecer sentado o usar ropa apretada. Hasta en el 37% de los casos puede asociarse a UCE, aunque en ocasiones pase desapercibida dado su inicio retardado^{27,28}. En la [tabla 4](#) aparecen los 9 casos publicados de urticaria por presión retardada tratados con omalizumab. A estos casos, de nuevo, habría que añadir 8 incluidos en la serie de Metz et al.¹³, de la cual solo se dispone de datos parciales.

Respecto a los pacientes expuestos en la [tabla 4](#), encontramos que la comorbilidad más frecuente, de manera superior a lo descrito en la literatura, es la UCE con o sin angioedema, que presentaban un 55% (5/9) de los pacientes, sin diferencias aparentes en la posterior respuesta al tratamiento; y, de nuevo, las cifras de IgE previas al tratamiento son muy variables y tampoco muestran correlación con la respuesta terapéutica. Destaca el caso descrito por Müller et al.³³ al presentar una forma de urticaria ampollosa. Las dosis de omalizumab oscilan entre los 150 mg/6 semanas y los 300 mg/mes, siendo inferiores a las utilizadas en otros tipos de UCIn. El 67% (6/9) de los pacientes presentaron una respuesta completa con resolución de la

Tabla 3 Urticaria solar tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Güzelbey et al. ¹⁷	52 años Ninguna descrita	1 año	22 UI/mL	150 mg/mes > 1 mes	RC, con negativización de pruebas de provocación
Waibel et al. ¹⁸	16 años Ninguna	6 meses	851 UI/mL	400 mg/2 sem 3 meses	RP, con mejoría de pruebas de provocación
Metz et al. ⁸	29 años Ninguna	25 años	322 UI/mL	300 mg/mes Desconocida	RC, con negativización de pruebas de provocación
Metz et al. ⁸	55 años Ninguna	15 años	22 UI/mL	150 mg/2 sem Desconocida	RC, con negativización de pruebas de provocación
Duchini et al. ¹⁹	24 años Ninguna descrita	3 años	77 UI/mL	150 mg/mes 4 meses	Ausencia de respuesta clínica y en pruebas de provocación, suspendiendo el tratamiento
Zimmer et al. ¹²	71 años Urticaria por frío	11 años	740 UI/mL	300 mg/mes > 6 meses	RP con pruebas de provocación positivas y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido
Pérez-Plaza et al. ²⁰	50 años Ninguna descrita	25 años	1.382 UI/mL	150 mg/2sem 1,5 meses	Ausencia de respuesta clínica y en pruebas de provocación, suspendiendo el tratamiento
Baliu-Piqué y Aguilera-Peiró ²¹	43 años Ninguna descrita	6 años	1.500 UI/mL	300 mg/mes 8 meses	RC
Baliu-Piqué y Aguilera-Peiró ²¹	58 años Ninguna descrita	15 años	2.874 UI/mL	450 mg/mes > 3 meses	RC
Baliu-Piqué y Aguilera-Peiró ²¹	49 años Ninguna descrita	3 años	980 UI/mL	300 mg/mes 6 meses	RC
Arasi et al. ²²	16 años Dermatitis atópica	1,5 años	228 UI/mL	300 mg/mes 8 meses	RC mantenida
Levi et al. ²³	6 años Dermatitis atópica	1,5 años	2.004 UI/mL	300 mg/mes 12 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
De Dios-Velázquez et al. ²⁴	41 años Dermatitis atópica, asma, alergia a ácaros y marisco	3 años	186 UI/mL	300 mg/mes 8 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Müller et al. ²⁵	64 años Ninguna descrita	28 años	12 UI/mL	150 mg/mes 3 meses	Ausencia de respuesta clínica y en pruebas de provocación, suspendiendo el tratamiento

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

sintomatología, refiriéndose en casi todos ellos una mejoría completa en solo 48 h tras la primera inyección. En el caso de los pacientes de Kasperska-Zajac et al.³⁴, se espaciaron las dosis de omalizumab hasta la reaparición de la clínica, dada la rapidez del efecto, optimizando así el tratamiento.

Por otro lado, los 8 pacientes de la serie de Metz et al.¹³ presentaron un 88% (7/8) de respuesta completa sin disponerse de más datos.

De la totalidad de casos publicados, un 76% (13/17) presentaron una respuesta completa y un 24% (4/17) una respuesta parcial al tratamiento con omalizumab, sin referirse ningún caso de ausencia total de respuesta ni ningún efecto adverso importante.

Urticaria dermográfica

La urticaria dermográfica, también denominada dermografismo sintomático o urticaria facticia, es una UCIn física

poco frecuente, caracterizada por la aparición de habones pruriginosos al frotar o rascar la piel³⁶.

En la tabla 5 se muestran las características de los 3 casos tratados con omalizumab publicados individualmente. En los 3 pacientes expuestos, hay un 66% (2/3) con respuesta completa. El paciente restante presentó una respuesta parcial y solo tras el incremento de la dosis inicial. Curiosamente, este paciente era el único con una IgE basal no elevada⁸. Las dosis empleadas fueron 300 mg cada 2 o 4 semanas. No se describen efectos adversos.

A los 2 casos descritos por Metz et al.⁸ hay que añadir 5 pacientes publicados en la serie del mismo autor¹³ (los primeros también se incluyen en los resultados finales de dicha serie). Estos 5 casos presentaron todos una respuesta completa.

En resumen, del total de pacientes con urticaria dermográfica un 87,5% (7/8) presentó una respuesta completa al tratamiento, un paciente presentó respuesta parcial y no hay casos publicados de fracaso terapéutico.

Tabla 4 Urticaria por presión retardada tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Bindslev-Jensen y Skov ²⁹	39 años Ninguna descrita	10 años	32 UI/mL	150 mg/2 sem > 3 meses	RC
Magerl et al. ³⁰	37 años UCE	4,7 años	90 UI/mL	150 mg/mes Desconocida	RP
Ivyanskiy et al. ³¹	46 años Ninguna	3 años	98 UI/mL	150 mg/2 sem 12 meses	RP
Rodríguez-Rodríguez et al. ³²	45 años No descritas	11 años	600 UI/mL	300 mg/mes 16 meses	RC, con negativización de prueba de provocación y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido
Müller et al. ³³	61 años Ninguna descrita	1 año	179 UI/mL	300 mg/mes 12 meses	RC y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido
Kasperska-Zajac et al. ³⁴	34 años UCE y AE	3 años	740 UI/mL	150 mg/6 sem 8 meses	RC y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido
Kasperska-Zajac et al. ³⁴	23 años UCE	1 año	43 UI/mL	150 mg/6 sem 5 meses	RC y recidiva tras suspensión, que obligó a tratamiento mantenido
Kasperska-Zajac et al. ³⁴	59 años UCE y AE	20 años	No consta	300 mg/mes 2 meses	RP y suspensión
Geller ³⁵	33 años UCE y AE Hipersensibilidad a fármacos	3 años	488 UI/mL	300 mg/mes 10 meses	RC

AE: angioedema; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; UCE: urticaria crónica espontánea.

Tabla 5 Urticaria dermatográfica tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Krause et al. ³⁶	48 años Ninguna descrita	3 años	341 UI/mL	300 mg/2 sem 3 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación. Recidiva tras suspensión
Metz et al. ⁸	49 años Ninguna	4 años	245 UI/mL	300 mg/mes > 6 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Metz et al. ⁸	46 años Ninguna	2 años	20 UI/mL	300 mg/mes > 6 meses	RP solo tras aumentar de 150 a 300 mg/mes

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Urticaria crónica por calor

La urticaria crónica por calor es una UCIn física rara y de difícil manejo, que se desencadena por la aplicación local de calor en distintas formas: agua caliente, objetos calientes o exposición al calor solar (zonas expuestas y no expuestas) o artificial³⁷.

En la [tabla 6](#) se exponen los 4 únicos casos publicados de urticaria crónica por calor tratada con omalizumab. El 75% (3/4) presentaron una respuesta completa. El paciente restante no presentó ninguna mejoría, salvo por un discreto aumento (2 °C) en la temperatura aplicada necesaria para obtener un test de provocación positivo⁸. Los pacientes no presentaban en este caso comorbilidades destacables, reseñándose solo un caso de hipogonadismo asociado, sin relevancia clínica para los autores³⁸. Las cifras basales de IgE no parecen tener relación con la respuesta. Las

dosis de omalizumab empleadas oscilan entre 300 mg/mes y 450 mg/2 semanas. De nuevo, no se describen efectos adversos relevantes.

Urticaria por vibración

La urticaria por vibración es una de las UCIn físicas menos frecuentes. Se caracteriza por la aparición de habones o angioedema tras la exposición a estímulos vibratorios. Desencadenantes típicos son correr, montar en motocicleta, emplear maquinaria (taladros, etc.) e incluso tocar determinados instrumentos musicales. Solo se encuentra un caso publicado de urticaria por vibración tratado con omalizumab. Se trata de una mujer de 36 años con sintomatología de 20 años de evolución, sin comorbilidades referidas y con una IgE basal de 13 UI/mL. Tras realizar tratamiento durante 3 meses con omalizumab 300 mg/mes no presentó ninguna

Tabla 6 Urticaria crónica por calor tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Bullerkotte et al. ³⁸	42 años Hipogonadismo	3 años	429 UI/mL	450 mg/2 sem > 19 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Metz et al. ⁸	63 años Ninguna	5 años	111 UI/mL	300 mg/2 sem 3 meses	Ausencia de respuesta
Carballada et al. ³⁹	34 años Ninguna descrita	1 año	56,8 UI/mL	300 mg/mes 6 meses	RC con recidiva parcial tras suspensión
Carballada et al. ³⁹	63 años Ninguna descrita	4 años	14,7 UI/mL	300 mg/mes 6 meses	RC con negativización de pruebas de provocación mantenida un mes tras suspensión

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

mejoría clínica. Sin embargo, experimentó una respuesta parcial tanto clínica como en pruebas de provocación (apoyo del antebrazo sobre un mezclador de vórtice durante intervalos progresivos) tras iniciar tratamiento con ketotifeno. No se describen efectos adversos en toda la evolución⁴⁰.

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica es una UCIn considerada no física, causada por el aumento de la temperatura corporal, ya sea por el ejercicio físico, la exposición a un ambiente caluroso o el estrés emocional. Constituye aproximadamente el 5% de las urticarias crónicas⁴¹.

En la [tabla 7](#) se resumen las características de los 5 casos publicados individualmente en la literatura de pacientes con urticaria colinérgica tratados con omalizumab. Siguiendo el patrón de otras urticarias inducibles, las comorbilidades predominantes eran de tipo alérgico (rinitis estacional, alergia a pelo de gato) y las cifras de IgE libre basal eran muy variables, ambos parámetros sin aparente influencia sobre el resultado del tratamiento. El 80% (4/5) de los pacientes tratados con omalizumab presentaron una respuesta completa, con fracaso terapéutico en solo uno de ellos. Las dosis empleadas oscilaban entre los 300 mg/cada 2 o 4 semanas.

La serie publicada por Metz et al.¹³ añade 7 casos, de los cuales 4 presentaron una respuesta completa, uno parcial y 2 no presentaron ninguna mejoría.

En resumen, del total de pacientes con urticaria colinérgica tratados con omalizumab, un 67% (8/12) presentó una respuesta completa al tratamiento sin efectos adversos relevantes referidos.

Urticaria acuagénica

La urticaria acuagénica es una forma infrecuente de UCIn no física. Sus síntomas aparecen tras la exposición al agua, independientemente de su temperatura. Generalmente, no se relaciona con la ingesta de agua. Probablemente debido a la baja prevalencia de esta afección, solo encontramos un caso publicado de urticaria acuagénica tratado con omalizumab. Se trata de una paciente de 34 años, sin comorbilidades, con una historia de esta dolencia de 2 años de evolución, que presentó resolución completa de la sintomatología tras 2 meses de tratamiento a dosis de 300 mg/4 semanas. No se dispone de las cifras previas de IgE en sangre y no se describen efectos adversos⁴⁶.

Discusión

En los últimos años hemos asistido a la ampliación en las indicaciones de omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, incluyendo su reciente aprobación para el tratamiento de la UCE. En relación con el tratamiento de la UCIn,

Tabla 7 Urticaria colinérgica tratada con omalizumab

Autor	Edad comorbilidades	Tiempo de evolución	IgE total inicial	Dosis duración tratamiento	Respuesta
Metz et al. ⁴²	25 años Rinitis estacional	5 años	No consta	300 mg/2 sem > 6 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Otto y Calabria ⁴¹	25 años Rinitis estacional	8 años	103 UI/mL	300 mg/mes > 5 meses	RC, con negativización de pruebas de provocación
Sabroe ⁴³	27 años Alergia al pelo de gato	9 años	1.523 UI/mL	300 mg/2 sem 4 meses	Ausencia de respuesta, suspendiéndose el tratamiento
Bantz et al. ⁴⁴	14 años Ninguna descrita	> 6 meses	54 UI/mL	150 mg/2 sem > 2 meses	RC
Kutlu et al. ⁴⁵	49 años Ninguna descrita	3 años	980 UI/mL	300 mg/mes 6 meses	RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 8 Respuesta a omalizumab en las distintas urticarias crónicas inducibles

Tipo de urticaria	Respuesta completa	Respuesta parcial	Ausencia de respuesta
Urticaria crónica por frío ^a	15/20 (75%)	1/20 (5%)	4/20 (20%)
Urticaria solar ^a	10/16 (62,5%)	3/16 (18,75%)	3/16 (18,75%)
Urticaria por presión retardada ^a	13/17 (76%)	4/17 (24%)	0/17 (0%)
Urticaria dermatográfica ^a	7/8 (87,5%)	1/8 (12,5%)	0/8 (0%)
Urticaria crónica por calor	3/4 (75%)	0/4 (0%)	1/4 (25%)
Urticaria por vibración	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)
Urticaria colinérgica ^a	8/12 (67%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)
Urticaria acuagénica	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

^a A los casos individuales se suman las distintas series descritas en los apartados respectivos.

varios autores han defendido el posible efecto terapéutico de este fármaco basándose en un hipotético papel de la IgE en la patogenia de este tipo de urticaria o en la acción del mismo sobre la inmunidad celular^{1,8}.

Actualmente, solo disponemos de casos aislados y pequeñas series de casos como material publicado para conocer los resultados y las características del tratamiento de la UCIn con omalizumab. Esto plantea serias limitaciones, al poder existir un sesgo de selección en los casos publicados.

Otra limitación fundamental es la falta de parámetros de respuesta objetivos que permitan homogeneizar el análisis del efecto terapéutico. De hecho, hasta hace poco tiempo, y al contrario de lo que ocurría en la UCE, en el seguimiento de la UCIn no existían instrumentos de evaluación clínica como el UAS o el UAS7. En 2014, Weller et al.⁴⁷ diseñaron un cuestionario, el *Urticaria Control Test*, adaptado transculturalmente al castellano⁴⁸, que permite, junto con la determinación de umbrales, un seguimiento clínico y una monitorización del control de la enfermedad más adecuados^{49,50}. Sin embargo, estas herramientas no se emplearon en la gran mayoría de los artículos revisados, lo que supone una limitación en el análisis de las respuestas clínicas.

En nuestra revisión, y como ya ocurría en alguna de las series de casos incluidas¹³, los pacientes que más parecen beneficiarse de este tratamiento son aquellos que padecen urticaria dermatográfica o urticaria por presión retardada, con un 87,5 y un 76%, respectivamente, de respuestas completas al tratamiento y sin casos de ausencia de este. El peor resultado, que corresponde a los casos de US, no deja de ser prometedor, con un 62,5% de respuestas completas. En la [tabla 8](#) se resumen las respuestas al tratamiento con omalizumab en las distintos tipos de UCIn.

Por otra parte, en los casos revisados parece que las cifras de IgE total basal, al contrario de lo que ocurre en el tratamiento del asma, no tienen relación con la respuesta al tratamiento y, de hecho, se objetivan respuestas completas de igual forma en pacientes con cifras de IgE normales o elevadas. Este hecho ya fue destacado por Metz et al.¹³ y parece respaldado por nuestra revisión. Como ya se ha comentado, solo en el caso de la US parece encontrarse una tendencia a la mayor eficacia terapéutica cuando las cifras de IgE están elevadas.

En relación con la dosificación empleada, las pautas son, por lo general, muy variables en todos los subtipos de UCIn. La posología empleada, en ocasiones sigue los esquemas

establecidos en el tratamiento del asma (dependiente de IgE y peso) y, en otros casos, se decide de forma empírica o basándose en las recomendaciones para la UCE. Como señalan Francés et al.¹, la dosis óptima probablemente se encuentre entre 150-300 mg/2-4 semanas.

Respecto a la duración del tratamiento, es imposible por el momento recomendar una pauta concreta debido a la gran variabilidad entre los casos y los factores externos condicionantes en estos, al ser tratamientos «fuera de indicación». No obstante, basándonos en nuestra revisión y en otro análisis retrospectivo que también incluía pacientes con UCE⁵¹, la reintroducción de omalizumab en pacientes que respondieron inicialmente parece segura y mantiene la eficacia.

Es importante destacar la ausencia de efectos adversos relevantes en la totalidad de los casos, encontrando únicamente un caso cuya paciente con UCF refería, como ya hemos reseñado, astenia y somnolencia⁹.

En un futuro cercano, probablemente tendremos mucha más información respecto a resultados del tratamiento con omalizumab en este tipo de urticarias, ya que actualmente hay en curso distintos ensayos clínicos: CUN-OMAL-UCOL⁵², CUTEX⁵³ y UFO⁵⁴, dirigidos a estudiar omalizumab en el tratamiento de urticaria colinérgica, UCF y urticaria dermatográfica, respectivamente. De hecho, recientemente se ha publicado un estudio en fase II referente a la US, como ya se ha comentado al hablar de este tipo de urticaria²⁶. La publicación de estas investigaciones tal vez nos permita establecer de una forma más concreta indicaciones, dosis y duración del tratamiento.

Por el momento, omalizumab se posiciona como una potencial alternativa terapéutica, eficaz y segura, en tercera línea del tratamiento de la UCIn, de igual forma que ya se ha establecido en la UCE.

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

Conflicto de intereses

Los Dres. Chicharro y Rodríguez declaran no tener ningún conflicto de intereses. El Dr. de Argila ha sido *Clinical Advisor* y ha participado en ensayos clínicos promovidos por Novartis.

Bibliografía

- Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:45–52.
- 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.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–87.
- 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. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1373–7.
- Koeppel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R. Urticaria caused by cold: 104 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:627–32.
- Buss YL, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome—An investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol*. 2005;153:440–1.
- Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1415–8.
- 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.
- Brodská P, Schimid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: Case reports. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:275–80.
- Le Moing A, Bécourt C, Pape E, Dejobert Y, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Effective treatment of idiopathic cold urticaria with omalizumab: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e99–101.
- Alba Marín JC, Martorell Aragones A, Satorre Viejo P, Gastaldo Simeon E. Treatment of severe cold-induced urticaria in a child with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:303–4.
- Zimmer S, Peveling-Oberhag A, Weber A, Gilfert TT, Rady-Pizarro U, Staubach P. Unique coexistence of cold and solar urticaria and its efficient treatment. *Br J Dermatol*. 2015;174.
- Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57–62.
- Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:170–4.
- Eguino P, Lasa O, Gardeazabal J, Díaz-Pérez JL. Urticaria solar. Estudio de 20 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:25–9.
- Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:909–20.
- 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.
- Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez R. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:490–1.
- Duchini G, Bäumlér 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.
- Pérez-Plaza A, Concha-Garzón MJ, Solano-López G, de Argila D. Failure of omalizumab in ultraviolet-induced severe solar urticaria. *Immunology*. 2014;33:147–8.
- Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:704–6.
- Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, Guarneri F, Aversa T, Porcaro F, et al. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:583–5.
- Levi A, Tal Y, Dranitzki Z, Shalit M, Claes DE. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:588–90.
- De Dios-Velázquez A, González-de Arriba M, Beteta-Gorriti V, Macías E, Campanón-Toro V, Dávila I. Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:256–64.
- Müller S, Schempp CM, Jakob T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:524–5.
- Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, Adamski H, Peyron JL, Marguery MC, et al. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:574–5.
- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. En: Adkinson NF Jr, Brochner BS, Busse WW, editores. *Middleton's allergy: Principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2009. p. 1071–2.
- Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:954–8.
- Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report. *Allergy*. 2010;65:138–9.
- 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.
- Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen F. Omalizumab for chronic urticaria: A case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:19–26.
- Rodríguez-Rodríguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Alvarez-Mon M. Successful treatment of severe delayed pressure angio-edema with omalizumab. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:78–80.
- Müller S, Rafei-Shamsabadi D, Technau-Hafsi K, Renzel S, Jakob T. Bullous delayed pressure urticaria responding to omalizumab. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:416–7.
- Kasperska-Zajac A, Jarzab J, Żerdzińska A, Bąk K, Grzanka A. Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:320–8.
- Geller M. Successful treatment of occupational delayed pressure urticaria and angioedema with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:81–2.
- 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.
37. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:73-88.
 38. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010;65:931-2.
 39. Carballada F, Nuñez R, Martín-Lázaro J, Juárez Y, Castiñeira I, Fernández L, et al. Omalizumab treatment in 2 cases of refractory heat urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:519-21.
 40. Pressler A, Grosber M, Halle M, Ring J, Brockow K. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:151-3.
 41. 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.
 42. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247-9.
 43. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;122:148-56.
 44. Bantz SK, Calderon JG, Dreyfus DH. Successful treatment of refractory cholinergic urticaria with omalizumab in a pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:AB28.
 45. Kutlu A, Tanoglu A, Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:1559-60.
 46. Rorie A, Gierer S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:547-8.
 47. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-72.
 48. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:746-52.
 49. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64:1715-21.
 50. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing and management of chronic inducible urticarias - Update and revision of the EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV 2009 consensus panel recommendations. *Allergy*. 2016;71:780-802.
 51. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150:288-90.
 52. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial to assess efficacy and safety of omalizumab (Xolair®) in a new indication: Cholinergic urticaria. En: *ClinicalTrials.gov* (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 [consultado 20 Mar 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012387>
 53. A two-center, double blind, placebo-controlled study in parallel design to assess the efficacy and safety of 150 and 300mg omalizumab in subjects with antihistamine-resistant cold contact urticaria (CCU). En: *ClinicalTrials.gov* (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 [consultado 20 Mar 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580592>
 54. Double-blind, placebo-controlled 12-week, parallel-group study with a 6 weeks follow up period to demonstrate efficacy and safety of subcutaneous omalizumab in patients with urticaria factitia refractory to standard treatment. En: *ClinicalTrials.gov* (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 [consultado 20 Mar 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169115>