

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS QUE  
PREDISPONEN AL DESARROLLO DE ANAFILAXIA POR OMALIZUMAB EN  
LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ASMA ALÉRGICA PERSISTENTE  
SEVERA Y URTICARIA IDIOPÁTICA CRÓNICA QUE ASISTEN AL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

ADRIANA SOFIA DELGADO CAICEDO  
CINDY JOHANA PEÑA HERNÁNDEZ  
MARIA ISABEL RUIZ ORTEGA

UNIVERSIDAD SUR COLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2019

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS QUE  
PREDISPONEN AL DESARROLLO DE ANAFILAXIA POR OMALIZUMAB EN  
LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ASMA ALÉRGICA PERSISTENTE  
SEVERA Y URTICARIA IDIOPÁTICA CRÓNICA QUE ASISTEN AL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

ADRIANA SOFIA DELGADO CAICEDO  
CINDY JOHANA PEÑA HERNÁNDEZ  
MARIA ISABEL RUIZ ORTEGA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico (a)

Asesores:

JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Médico, Especialista en Pneumococcal antibodies in recurrent infected- children,  
Alergología clínica, Magister en Microbiología, doctorado en Research program  
PhD

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS

Médico, Especialista en Epidemiología, Magister en Educación y Desarrollo  
Comunitario, Doctorado Interfacultades de Salud Pública

UNIVERSIDAD SUR COLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2019

Nota de aceptación:

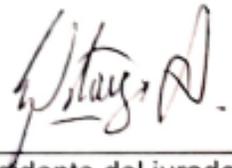
---

---

---

---

---



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, 14 de junio de 2019

## DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido nuestro guía

A nuestros padres quienes nos han brindado un gran apoyo para poder culminar este proyecto

*Adriana Sofia  
Cindy Johana  
Maria Isabel*

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente, damos gracias a Dios por permitirnos tener tan buena experiencia en la universidad

A la universidad por convertirnos en unos profesionales en el área que nos apasiona

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. JUSTIFICACIÓN	14
2. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	15
3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	18
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
5. MARCO TEÓRICO	21
5.1 ANAFILAXIA	23
5.1.1 <i>Anafilaxia mediada por IgE.</i>	23
5.1.2 <i>Anafilaxia inmunológica no mediada por IgE.</i>	24
5.1.3 <i>Anafilaxia no inmunológica.</i>	25
5.2 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE AAAAI / ACAAI OJTF	28
6. HIPÓTESIS	30
6.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	31
7. DISEÑO METODOLÓGICO	33

	Pág.
7.1 TIPO DE ESTUDIO	33
7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO	33
7.3 POBLACIÓN	33
7.4 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
7.5 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	34
7.6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
7.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	35
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
9. RESULTADOS	38
9.1 CASO 1	38
9.2 CASO 2	39
10. ANÁLISIS DE RESULTADOS	40
11. DISCUSIÓN	41
12. CONCLUSIONES	44
13. RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	51

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Operacionalización de las variables	31

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mecanismo de acción del omalizumab	21

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Datos De Historia Clínica	52
Anexo B. Guía de entrevista semiestructurada sobre reacciones adversas de anafilaxia en pacientes tratados con omalizumab	53

## RESUMEN

**Introducción:** La anafilaxia es considerada como una respuesta sistémica inmediata a un agente, es una reacción de hipersensibilidad tipo I potencialmente mortal, que se caracteriza por presentar compromiso de la piel y/o mucosas asociado a compromiso respiratorio o a síntomas de disfunción orgánica. Se han notificado casos de anafilaxia asociados a la administración de omalizumab, un agente monoclonal recombinante, anti IgE, la frecuencia de anafilaxia atribuida al uso de omalizumab se estima en al menos el 0,2%. La mayoría de las reacciones anafilácticas se presentan durante las primeras 3 dosis (72%) y dentro de los primeros 60 minutos siguientes a la administración de omalizumab. Los pacientes que presentan estas reacciones por su grado de severidad requieren de tratamiento específico para revertir los síntomas. El objetivo de este artículo es presentar a dos pacientes que experimentaron anafilaxia, después de la administración de omalizumab.

**Diseño:** Reporte de casos retrospectivo transversal

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de reporte de casos retrospectivo transversal. Revisión documental de historias clínicas de pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de asma alérgica severa o urticaria idiopática crónica que desarrollaron anafilaxia posterior a la administración de omalizumab entre enero de 2017 y junio de 2018. Se utilizó para la tabulación de los datos el programa Excel.

**Resultados:** se describen dos casos de pacientes que presentaron reacción anafiláctica luego de la administración del omalizumab, estas pacientes fueron mujeres, con similares presentaciones clínicas, dosis administradas, un antecedente de anafilaxia previo a la administración de omalizumab, y con un reporte de niveles de IgE por encima de los rangos normales

**Conclusión:** es necesaria la monitorización clínica estricta luego de la administración de omalizumab de los pacientes que han tenido reacciones anafilácticas previas y/o que tienen condiciones de autoinmunidad pues estos podrían tener mayor predisposición a desarrollar reacciones anafilácticas

**Palabras claves:** Omalizumab, Anafilaxia, Molécula, Monoclonal, Reacción.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anaphylaxis is considered a systemic response to an agent immediately, is a hypersensitivity reaction potentially life-threatening I type, which is characterized by commitment of the skin and/or mucous membranes associated with commitment or respiratory symptoms of organ dysfunction. Associated with the administration of omalizumab, an agent recombinant monoclonal, cases have been reported of anaphylaxis anti IgE, the frequency of anaphylaxis attributed to the use of omalizumab is estimated at least 0.2%.The majority of anaphylactic reactions are presented during the first 3 doses (72%) and within the first 60 minutes following administration of omalizumab. Patients who have these reactions by their degree of severity required treatment specific to reverse the symptoms the goal of this article is to present two patients who experienced anaphylaxis, after the administration of omalizumab.

**Design:** Report retrospective case cross Material and methods: descriptive observational study of transversal retrospective report of cases. Document review of medical records of patients over 12 years with a diagnosis of severe allergic asthma or chronic idiopathic urticaria which developed anaphylaxis after administration of omalizumab between January of 2017 and June 2018.The Excel program was used for the tabulation of data.

**Results:** describes two cases of patients who presented anaphylactic reaction after administration of omalizumab, these patients were women, with similar clinical presentations, doses administered, a prior history of anaphylaxis to the omalizumab, and administration with a report of IgE levels above normal ranges.

**Conclusion:** the strict clinical monitoring after administration of omalizumab in patients who have had a previous anaphylactic reaction is required and/or who have autoimmune conditions because they may have increased susceptibility to develop anaphylactic reactions

**Keywords:** Omalizumab, Anaphylaxis, Molecule, Monoclonal, Reaction.

## INTRODUCCIÓN

Omalizumab (Xolair ®) es el primer anticuerpo monoclonal anti- IgE anticuerpo autorizado para el tratamiento del asma alérgica grave (mediada por IgE) y la urticaria idiopática crónica. La eficacia de omalizumab añadido al tratamiento actual del asma se ha demostrado en el asma severa, rinitis alérgica, urticaria idiopática crónica y dermatitis alérgica. El uso de un anticuerpo monoclonal representa un enfoque novedoso en el tratamiento del asma y, aunque más que las intervenciones terapéuticas convencionales, la evaluación del riesgo de efectos adversos asociados con estos agentes es de gran importancia para los prescriptores.

Dado que se dirige a una molécula del sistema inmunitario, debemos tener en cuenta los eventos adversos habituales porque puede tener reacciones anafilácticas como un evento potencialmente mortal. Se ha tratado de estudiar el mecanismo subyacente a la anafilaxia asociada con omalizumab, pero aún sigue sin estar claro.

A pesar de realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura no encontramos ningún estudio realizado en nuestro país y mucho menos en nuestra región que describan casos similares, aunque este evento sea potencialmente fatal y sea necesario el conocimiento de nuestro personal médico para tratar los casos de anafilaxia y dar recomendaciones a los pacientes sobre el uso de este medicamento; por lo que se nos hace interesante discutir y describir los casos de anafilaxia relacionada con omalizumab.

Nuestro estudio es un reporte de casos realizado en el hospital universitario de Neiva durante el periodo de enero de 2017 a Junio de 2018, describimos dos casos de pacientes que presentaron reacción anafiláctica luego de la administración del omalizumab, estas pacientes fueron mujeres, con similares presentaciones clínicas, dosis administradas, un antecedente de anafilaxia previo a la administración de omalizumab, y con un reporte de niveles de IgE por encima de los rangos normales, una de nuestras pacientes tiene anticuerpos antinucleares positivos que se podría relacionar con la severidad del cuadro clínico y con una mayor estancia hospitalaria.

## 1. JUSTIFICACIÓN

Se han notificado informes a la FDA sobre eventos adversos que se presentaron en pacientes a quienes se les prescribió omalizumab entre el 2003 y 2006 en los cuales se evidenció que la frecuencia de anafilaxia (la reacción adversa de hipersensibilidad tipo I más grave), en ese grupo de pacientes fue de 0,2% lo que permitió que en el año 2007 se creara una advertencia sobre esta reacción en la caja de presentación comercial del omalizumab.

En Colombia en el registro INVIMA del medicamento (Xolair) por la frecuencia de reacciones adversas y especialmente por la gravedad de la anafilaxia, se describen los posibles efectos adversos y además se recomienda la observación por el personal médico durante la administración del medicamento, sin embargo, ni en este registro, ni en ningún otro estudio a nivel regional, nacional, o local, se hace mención sobre factores o condiciones clínicas a tener en cuenta en los pacientes a quienes se les va a administrar omalizumab, que los puede hacer más propensos a desarrollar anafilaxia.

Adicional, en Colombia no se han hecho reportes sobre casos de anafilaxia relacionada a omalizumab, por lo tanto, no hay una claridad sobre las características clínicas más frecuentes que se pueden presentar en este tipo de pacientes, lo cual cobra importancia, ya que tener la sospecha clínica de manera precoz, es fundamental para brindarle el tratamiento inmediato y específico que requiere el paciente para su supervivencia.

Cabe mencionar, que este tipo de reacciones no solo se presentan durante la administración del medicamento sino hasta 36 horas posteriores a esta; situaciones en las cuales, los pacientes no serán observados por el personal médico; es por eso que es importante que se conozcan estos síntomas para que así mismo se den recomendaciones e información sobre signos de alarma a los pacientes que reciben omalizumab. En ese sentido, a medida que se generen más datos sobre las características de los pacientes con episodios de anafilaxia asociada a productos biológicos como el omalizumab, se podrían desarrollar un conjunto de recomendaciones para el manejo del riesgo de anafilaxia y adoptar el enfoque correcto para tratar estos casos.

## 2. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

El omalizumab es un anticuerpo anti-inmunoglobulina IgE humanizado recombinante, aprobado como terapia complementaria para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con respuesta inadecuada al tratamiento antihistamínico H1(1) y para mejorar el control del asma persistente grave como complemento al tratamiento en pacientes de 6 años o más(2). El omalizumab fue aprobado como tratamiento de tercera línea para urticaria crónica espontánea basado en los resultados de tres estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo, a saber, ASTERIA I, ASTERIA II y GLACIAL(3–5).

Diferentes estudios han tenido como objetivo caracterizar los pacientes que están siendo manejados por este biológico, e identificar sus efectos adversos, uno de ellos fue un estudio de cohorte prospectivo, observacional realizado en un hospital de la ciudad de México, donde describieron los pacientes asmáticos con indicación para el manejo con omalizumab, y encontraron que durante los tres años que duró el estudio se documentaron eventos adversos a causa del omalizumab como dolor osteoarticular, cefalea leve, y síncope vasovagal, de los cuales ninguno de estos efectos adversos lo consideraron como potencialmente mortal como sí lo es la anafilaxia(6,7); por otro lado, en otro estudio informaron tres casos de anafilaxis, dos de los cuales ocurrieron durante la primera inyección de omalizumab y uno de los cuales ocurrió en la semana 7 del ensayo clínico, no observaron casos más allá de la semana 7 y cada caso ocurrió 90 minutos a 2 horas después de la administración de omalizumab, trataron a los pacientes de manera agresiva obteniendo un resultado favorable(8).

En otro estudio de cohortes encontraron que de 96 casos reportados de anafilaxia relacionada con omalizumab donde el 80% tenían diagnóstico de asma, el 86% fueron mujeres con una edad media de 40,5 años y de estos el 43% habían presentado un episodio anafiláctico previo no relacionado con el omalizumab, dentro de los síntomas más comunes el 95% involucraban el tracto respiratorio, también presentaron síntomas cutáneos/angioedema. En este estudio observaron que la mayoría de las reacciones anafilácticas se presentaron durante las primeras 2 (69%) o 3 (72%) dosis y dentro de los 60 minutos de la administración de omalizumab en la mayoría de los casos (64%). Para el tratamiento de la anafilaxia incluyeron el uso de antihistamínicos (69%), epinefrina (60%), corticosteroides sistémicos (57%) y beta-agonistas inhalados (41%), de los afectados solo el 16% requirió hospitalización (17%) y no necesitaron tratamiento en 2 casos (2%). En este estudio ningún caso de anafilaxia causó la muerte(9). M. Gönül et. Al. publicaron un reporte de caso de anafilaxia trifásica ocurrida pocos minutos después de la primera inyección de omalizumab en una paciente de 37 años de un

hospital de la ciudad de Ankara en Turquía con diagnóstico de urticaria espontánea crónica, describieron el estado clínico de la paciente previo a la administración del agente biológico, los criterios para la administración de dicho agente, las reacciones que presentó después de la administración, las cuales fueron angioedema severo de la cara, lengua y laringe, disnea, taquipnea, hipotensión, taquicardia, inyección conjuntival, enrojecimiento y cianosis, por lo que administraron 0,25 mg de adrenalina por vía intramuscular, 40 mg de metilprednisolona y 45,5 mg de feniramina maleato para su manejo obteniendo remisión de los síntomas a los 30 min, sin embargo, las reacciones anafilácticas se repitieron 24 y 36 horas después de la inyección de omalizumab, administraron el mismo régimen de tratamiento y ambos casos se resolvieron en 20 minutos.

Posteriormente, luego de una revisión de la literatura, llegaron a la conclusión de que la anafilaxia debida al omalizumab puede ocurrir en pacientes con urticaria espontánea crónica, y puede seguir un patrón trifásico durante 36 h después de la administración de omalizumab y sugieren que los dermatólogos deben seguir a sus pacientes durante al menos 48 h para detectar reacciones tardías(10). En Kayseri, Turquía, también se reportaron cuatro casos de pacientes adultos con urticaria crónica que experimentaron anafilaxia y angioedema después de la administración de 300 mg de omalizumab mensual, y fueron tratados con epinefrina subcutánea, antihistamínicos y esteroides sistémicos con la posterior suspensión del tratamiento con omalizumab(11). En un estudio realizado por Limb et al. evaluaron perfiles de anafilaxia y angioedema en 124 pacientes con asma que recibían omalizumab y desarrollaron estos episodios horas después de la administración del fármaco, por lo que atribuyeron estas reacciones retrasadas al hecho de que las concentraciones séricas medias de omalizumab se pueden obtener 7-8 días después de las administraciones del fármaco, también añadieron que la dilución de la forma de polvo liofilizado del fármaco con un fluido menor que el requerido podría haber causado reacciones retardadas ya que se podría obtener una solución viscosa en 15-20 minutos, propusieron que los efectos secundarios pueden aparecer después de la primera o exposición acumulativa a anticuerpos anti-alotípicos o anti-idiopáticos(12).

En ensayos clínicos previos a la comercialización del omalizumab en pacientes con asma, encontraron que el 0,1% de los pacientes presentaba anafilaxia 0,1% y en informes posteriores a la comercialización la frecuencia de anafilaxia atribuida al uso de omalizumab fue al menos del 0,2% de los pacientes basándose en una exposición estimada de aproximadamente 57.300 pacientes entre junio de 2003 y diciembre de 2006(13). En el año 2016, informaron datos de un estudio de casos y controles postmercado que examinó casos de anafilaxia relacionados con el uso de omalizumab en 118 pacientes, donde 30 presentaron reacción anafiláctica, presentando signos clínicos y síntomas cutáneos / subcutáneos / mucosales, respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales, el tiempo transcurrido desde la

última dosis de Omalizumab hasta los síntomas anafilácticos adjudicados los clasificaron en menor a 30 minutos, 30-60 minutos, 60-90 minutos, 90-120 minutos, o más de 120 minutos hasta 360 minutos, y describieron el tratamiento recibido después del evento anafiláctico como antihistamínicos, epinefrina, agonistas beta inhalados, corticosteroides sistémicos y otros, también describieron los resultados atribuidos al evento anafiláctico como muerte, riesgo de vida, hospitalización obligatoria del paciente o su prolongación, discapacidad, anomalía congénita / defecto de nacimiento en la descendencia del participante y otros, además, reportaron el número de participantes que reiniciaron la terapia con Omalizumab después del evento anafiláctico(14).

En otro estudio describieron casos de anafilaxia asociados con la administración de omalizumab en pacientes con asma mediante la revisión de los informes de eventos adversos espontáneos presentados a la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA de los EE. UU e identificaron 124 casos de anafilaxia asociada a la administración de omalizumab en pacientes con asma donde muchos casos presentaron retraso en los síntomas de más de 2 horas después de la administración de la dosis, muchos casos también se caracterizaron por una progresión prolongada, con signos y síntomas individuales de anafilaxia escalonados durante horas, por lo que concluyeron que la anafilaxia inducida por omalizumab podía caracterizarse por un inicio tardío y una progresión prolongada de los síntomas y sugirieron tener en cuenta una demora en la aparición de los síntomas y una progresión prolongada de la anafilaxia al administrar omalizumab(15).

No obstante, se ha reportados casos de pacientes con reacciones anafilácticas a omalizumab que pueden tolerar la medicación si se tratan previamente con antiinflamatorios no esteroideos, pero que pueden desarrollar una enfermedad similar a la del suero y que requiere el uso discontinuo de la medicación, esto se presentó en una paciente de 32 años con asma, rinitis alérgica y urticaria crónica idiopática con reacciones anafilácticas al omalizumab, donde le administraron 600 mg de ibuprofeno mientras era monitorizada en la unidad de cuidados intensivos dando como resultado la tolerancia del omalizumab, pero desarrolló una enfermedad del suero como reacción por lo que requirió la interrupción de la medicación después de la séptima dosis(16).

### 3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I o anafilaxia, secundarias a la administración de omalizumab, se han notificado desde que se empezaron a hacer los estudios iniciales en humanos y después de su aprobación en 2003(14). En ensayos clínicos realizados previamente a la comercialización reportaron anafilaxia en 3 de 3.507 pacientes, es decir en el 0,1% y en los informes que se hicieron posteriores a la comercialización, la frecuencia de anafilaxia atribuida al uso de omalizumab fue en al menos el 0,2% de los pacientes basándose en una exposición al omalizumab estimada de 57.300 pacientes entre los años 2003 y 2006(13).

La anafilaxia por omalizumab es un evento grave que afecta principalmente a la mujer hasta en un 90% con un promedio de edad de 42,7 años(14). La reacción puede ocurrir en los 60 minutos siguientes a la administración de omalizumab en la mayoría de los casos 64%, y en menor cantidad en un tiempo mayor a 24 horas, por lo que puede ser caracterizada como una reacción de inicio tardío y una progresión prolongada de los síntomas, que afecta la piel, mucosas, sistema respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal, donde los síntomas más comunes reportados fueron del tracto respiratorio en un 95% y mucocutáneos en un 75%, requiriendo hospitalización o prologándola (20%) o incluso amenazar la vida en un 40% de los casos(17), los signos y síntomas cardiovasculares (10%) y gastrointestinales (4%) son menos frecuentes(18). Debido a este aumento en la tasa de anafilaxia, se agregó una advertencia de caja negra a la etiqueta de omalizumab en el año 2007(15).

Aún no se tiene conocimiento de informes previos que identifiquen los factores de riesgo de anafilaxia frente a un fármaco o agente biológico específico como el omalizumab, excepto cuando el factor de riesgo incluye la sensibilización de IgE a una sustancia que reacciona de forma cruzada con el fármaco o agente biológico.

Se ha reportado que las mujeres tienen una incidencia mayor de anafilaxia que los hombres, así como los pacientes con asma grave tienen un riesgo 3.3 veces mayor de experimentar anafilaxia que aquellos con asma no grave; por otro lado, los usuarios actuales de antihistamínicos, corticosteroides orales o antibióticos también tienen un riesgo significativamente mayor de anafilaxia(18). Las personas quienes han presentado episodios previos de anafilaxia tienen un riesgo mayor de presentar recurrencia, particularmente aquellos con antecedentes de anafilaxia, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar anafilaxia con cualquier medicamento biológico(17,19,20).

Se sabe que los pacientes que han tenido episodios de anafilaxia, en particular aquellos en los que se puede identificar un agente causal (por ejemplo, con comida o veneno de abeja), tienen un mayor riesgo de episodios recurrentes de anafilaxia(14,21,22), pero el mecanismo por el cual la anafilaxia previa no relacionada con el omalizumab da como resultado una anafilaxia asociada a este, no está dilucidado, especialmente porque la mayoría de los eventos anafilácticos asociados con omalizumab no parecen estar mediados por IgE (no se han detectado anticuerpos IgE antiomalizumab en la anafilaxia asociada al omalizumab en el número limitado de pacientes analizados)(13).

A nivel nacional, regional y local no se han documentado casos de anafilaxia asociada al omalizumab, tampoco estudios en los que se analicen los posibles factores de riesgo o las características específicas de la población que desarrolla este tipo de respuesta al omalizumab. De este modo a medida que se generen más datos sobre las características de los pacientes con episodios de anafilaxia asociada con productos biológicos como el omalizumab, se podrían desarrollar un conjunto de recomendaciones para el manejo del riesgo de anafilaxia y adoptar el enfoque correcto para tratar los casos.

¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas que predisponen al desarrollo de anafilaxia por omalizumab en los pacientes diagnosticados con asma alérgica persistente severa y urticaria idiopática crónica que asisten al hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre enero de 2017 y junio de 2018?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características sociodemográficas y clínicas que predisponen al desarrollo de anafilaxia por omalizumab en los pacientes diagnosticados con asma alérgica persistente severa y urticaria idiopática crónica que asisten al hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre enero de 2017 y junio de 2018

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de pacientes con asma alérgica grave y urticaria idiopática crónica que reciben tratamiento con omalizumab.

Describir las características clínicas previas a la reacción anafiláctica de los pacientes a quienes se les administró omalizumab.

Describir las características clínicas de las reacciones de anafilaxia en este tipo de enfermos que reciban tratamiento con omalizumab.

Describir el manejo de las reacciones de anafilaxia en los pacientes con asma alérgica grave y urticaria idiopática crónica que son tratados con omalizumab.

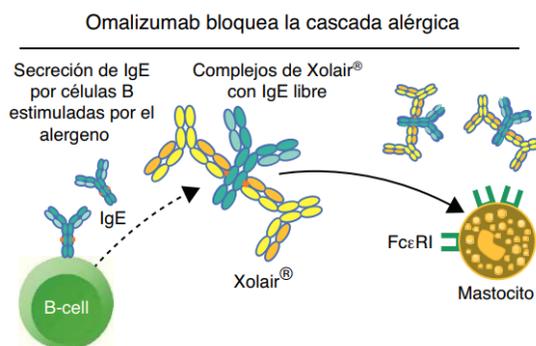
## 5. MARCO TEÓRICO

El Omalizumab (Xolair®) es un anticuerpo monoclonal anti-IgE se combina con receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos a través del dominio nº 3 del fragmento constante (Fc). El enlace cruzado entre dos moléculas de IgE unidas por alérgeno desencadena la activación y degranulación de estas células. Las interacciones entre IgE y FcεRI regulan positivamente la expresión de FcεRI en las células, lo que lleva a la activación rápida de las células efectoras (23).

El omalizumab es un anticuerpo anti-IgE humanizado con una proteína humana, que corresponde al 95% del fármaco, fusionada con un 5% de proteína de ratón en la región Fab. La porción Fab se dirige al dominio nº 3 del fragmento Fc de IgE y, por lo tanto, actúa como un inhibidor competitivo, uniéndose solo a la IgE libre.

Una vez unido a IgE, forma una molécula biológicamente inerte, evitando reacciones adicionales entre IgE y el receptor FcεRI. Se ha demostrado que el omalizumab reduce rápidamente los niveles de IgE libre a casi cero, con el mantenimiento de esta supresión durante al menos 4 meses. Además de la reducción de la IgE libre, se ha demostrado que el omalizumab conduce a una regulación a la baja de FcεRI en las células efectoras, lo que aumenta sus efectos neutralizantes en la IgE (24).

Figura 1. Mecanismo de acción del omalizumab.



Al unirse a la IgE libre, el omalizumab previene la unión de la IgE a sus receptores celulares e inhibe la degranulación de mastocitos y basófilos. En este proceso, los

receptores de IgE se regulan a la baja ayudando a la estabilización de mastocitos y basófilos (25).

El Omalizumab fue aprobado por la FDA por primera vez el 20 de junio de 2003, para su uso en adultos y adolescentes de 12 años o más con asma persistente de moderada a grave que tienen una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno y cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados.

El 21 de marzo de 2014, el omalizumab también fue aprobado para su uso en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con urticaria idiopática crónica (UCI) que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1, además de usarse en alergias a insectos, medicamentos, alimentos y latex(24,26). En Colombia fue aprobado el 26 de julio de 2005 con indicación para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados; y también como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con Urticaria Idiopática Crónica, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos (27).

La administración de omalizumab es en forma de polvo estéril liofilizado en viales de 5 ml de un solo uso, diseñados para deshumidificar 150 o 75 mg en la reconstitución con agua estéril (solución salina no normal) para inyección. El polvo requiere de 15 a 20 minutos o más para disolverse. Hay menos reacciones en el sitio de inyección cuando la solución no se inyecta hasta que esté completamente clara. La solución es viscosa y debe introducirse cuidadosamente en la jeringa antes de administrarla. La inyección en sí puede tardar de 5 a 10 segundos en administrarse. Una vez preparado, el medicamento debe usarse en cuatro horas si está a temperatura ambiente u ocho horas si está refrigerado y debe administrarse únicamente por vía subcutánea(27,28).

Los eventos adversos del omalizumab según FDA son: rash, gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), en menor grado hemorragias (epistaxis, menorragia, hematoma) y como un evento adverso raro (frecuencia de 0.2%) (26), pero potencialmente mortal está la reacción anafilactoide (29).

## 5.1 ANAFILAXIA

La anafilaxia fue descrita en 1902, sin embargo, sigue sin existir una definición de anafilaxia universalmente aceptada. La más utilizada, en la actualidad, es la publicada en el documento de consenso del simposio sobre la definición y el manejo de la anafilaxia del año 2005, que la describe como “una reacción alérgica de inicio rápido que puede producir la muerte”. Actualmente, la anafilaxia se clasifica en inmunológica (IgE dependiente o independiente) y no inmunológica (por ejemplo, la originada por algunos contrastes iodados).

Sus síntomas están causados por una liberación masiva de mediadores, principalmente de mastocitos y basófilos, que pueden tener como diana cualquier órgano(30). Se caracterizará por la aparición de signos y síntomas a nivel cutáneo (eritema, prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos), respiratorio (disnea, broncoespasmo) y/o cardiovascular (mareo, pérdida de consciencia, hipotensión)(31). Entre los factores de riesgo se encuentra: La edad como uno de los factores que más frecuentemente se relaciona con la presentación de la anafilaxia.

En los niños, se ha descrito una mayor prevalencia e incidencia, y se ha puesto en relación con la alergia alimentos en los primeros años de vida(32). El género también parece condicionar la anafilaxia a lo largo de la vida. Se ha descrito, en el Reino Unido, una mayor incidencia en varones hasta la adolescencia, siendo más frecuente en mujeres a partir de los 15 años de edad(33). Por otro lado, la presencia de asma parece aumentar las probabilidades de padecer anafilaxia. Se ha observado una mayor frecuencia de anafilaxia en pacientes asmáticos, tanto en el Reino Unido, como en EEUU (30). En este último, además, se observó que los pacientes con asma grave, tenían un riesgo mayor de padecer anafilaxia por alimentos. El término anafilaxia, tradicionalmente, se ha reservado para las reacciones mediadas por anticuerpos de tipo IgE, utilizándose la denominación “reacción anafilactoide” para el resto de eventos producidos por otros mecanismos, a pesar de que clínicamente son indistinguibles. Se puede hablar de anafilaxia de mecanismo inmunológico (mediada por IgE, IgG o por inmunocomplejos) y de anafilaxia de mecanismos no inmunológicos(34).

*5.1.1 Anafilaxia mediada por IgE.* Se trata de la reacción de hipersensibilidad tipo I, según la clasificación clásica de Gell y Coombs(35), iniciada por la unión de un antígeno (alérgeno), que interactúa con los anticuerpos de tipo IgE específicos, anclados en la superficie celular de los mastocitos y los basófilos. Para la síntesis de IgE específica frente a un alérgeno, es necesario un fenómeno de sensibilización, que se produce en las primeras exposiciones al antígeno. Ante la

re-exposición, cuando un alérgeno se sitúa cerca de un mastocito o un basófilo, puede interactuar con la IgE específica que se encuentra unida a su superficie.

Algunos alérgenos son capaces de interactuar con moléculas de IgE de dos o más receptores, un fenómeno conocido como "entrecruzamiento", que inicia la cascada de señalización intracelular, en el mastocito y basófilo y hace que se degranulen, liberando histamina, leucotrienos (agentes activos de la llamada "sustancia reactiva lenta de la anafilaxia"(SRS-A)) y otros mediadores. Estos mediadores causan la contracción del músculo liso y la vasodilatación, que caracteriza a la anafilaxia. La disnea y los síntomas gastrointestinales, se deben a la contracción del músculo liso; mientras que la vasodilatación y la extravasación de plasma hacia los tejidos causan urticaria y angioedema, ocasionando una disminución en el volumen de plasma efectivo, siendo esta la causa principal del shock. El líquido se extravasa hacia los alveolos y produce edema pulmonar y angioedema obstructivo de vías aéreas superiores, si la reacción es prolongada podría llegar a producir arritmias y shock cardiogénico. La IgE, además, contribuye a intensificar la activación de las células, potenciando la expresión de sus receptores de membrana(34).

*5.1.2 Anafilaxia inmunológica no mediada por IgE.* Los mecanismos inmunológicos no dependientes de IgE que pueden llevar a la anafilaxia en humanos están menos estudiados. En modelos animales, existe una amplia evidencia de la anafilaxia mediada por IgG. Existen indicios de que este isotipo de inmunoglobulina podría activar a mastocitos humanos, con la participación del Factor de Activación Plaquetario (PAF). También se han descrito reacciones de tipo anafiláctico tras la infusión de anticuerpos monoclonales IgG, como el omalizumab, anticuerpo IgG anti-IgE omalizumab; en la que la IgE sería el antígeno, y no el anticuerpo, y el anticuerpo IgG anti-Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  infliximab, frente al que se evidenció una respuesta IgG frente a la inmunoglobulina del ratón(31).

La activación del complemento, tras la formación de inmunocomplejos IgG-medicamento, se ha descrito como el mecanismo subyacente de la anafilaxia producida por múltiples fármacos. Los mastocitos son células efectoras de las reacciones alérgicas inmediatas a través de los receptores de alta afinidad para la IgE, presentes en su membrana, aunque la activación mastocitaria puede inducirse por otros estímulos como la interleuquina 3, interleuquina 4 y la interleuquina 9, el sistema del complemento, ciertas citoquinas, opiáceos, la sustancia P, calor, presión y vibraciones; también el mastocito puede ser activado por el stem cell factor, un mecanismo independiente de la IgE(31).

*5.1.3 Anafilaxia no inmunológica.* Hay factores que pueden activar a los mastocitos y los basófilos, sin que medie una reacción inmunológica. Entre estos, se cuenta el ejercicio físico, el aire frío, la exposición al agua, algunos venenos de origen animal y diversos fármacos, como los contrastes radiológicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides o la vancomicina. Los mecanismos que producen estas reacciones no están totalmente aclarados(36).

La etiología de la anafilaxia varía en función de factores geográficos, culturales y ambientales. En términos generales, se acepta que las causas más frecuentes de anafilaxia son los alimentos y los fármacos, así como las picaduras de himenópteros en las zonas en las que la exposición a estos animales es frecuente.

La importancia relativa de cada uno de ellos varía también según la edad. Se considera que los alimentos son una causa más relevante en la infancia y los fármacos en la edad adulta(31).

Para el diagnóstico, lo más importante es la clínica. En la actualidad, no existe ninguna prueba patognomónica de la enfermedad. Por este motivo, el diagnóstico se basa en la observación y reconocimiento de los signos y síntomas propios de la anafilaxia, que debe hacerse de forma precoz. Existen pocas determinaciones analíticas útiles para complementar el diagnóstico clínico de anafilaxia. En la actualidad, únicamente se dispone de la determinación de los niveles plasmáticos de triptasa total e histamina, o de sus metabolitos en orina. Sin embargo, incluso en las condiciones más favorables, estos niveles pueden ser normales, algo que parece ser más frecuente en la anafilaxia causada por alimentos. La triptasa es el mejor biomarcador para el diagnóstico de la activación mastocitaria en la anafilaxia. Sus niveles aumentan entre 15 minutos y 3 horas tras el inicio de la reacción, alcanzando su pico entre la primera y la segunda hora, disminuyendo de forma progresiva con posterioridad.

Por la severidad de la reacción anafiláctica el Simposio 2006 sobre la Definición y Manejo de Anafilaxis patrocinado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas / Alergia a los Alimentos y la Red de Anafilaxia definieron criterios diagnósticos para la anafilaxia asociada a omalizumab como las siguientes: se requiere que los pacientes tengan compromiso de la piel, tejido de la mucosa o ambos y al menos 1 de los siguientes:

Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia)

Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción del órgano final (hipotonía, síncope, incontinencia) y una relación con la administración de omalizumab sin otras causas identificable(37).

Basados en estos criterios diagnósticos se han realizado estudios que describen que en los casos de anafilaxia por omalizumab la mayoría de pacientes eran mujeres con una edad media de 43 años, ocurre típicamente dentro de las primeras 2 horas de la inyección aunque se han descrito casos adicionales con inicio de anafilaxia fuera de este intervalo hasta de 2 días después de la dosis y la mayoría de reacciones también ocurrieron dentro de las tres primeras inyecciones, sin embargo existe un riesgo continuo de anafilaxia en aquellos pacientes que han tolerado anteriormente el omalizumab(24).

El mecanismo subyacente a la anafilaxia asociada con omalizumab sigue sin estar claro. El polisorbato, un aditivo utilizado para mejorar la solubilidad del fármaco en la formulación de omalizumab, se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad cuando se usa en la formulación de eritropoyetina o darbepoetina. Un informe de un caso de dos episodios anafilácticos asociados con omalizumab también concluyó que la causa probable era el componente de polisorbato de la formulación(38).

La evaluación y el tratamiento precoz son críticos en la anafilaxia, dado que un cuadro aparentemente leve puede evolucionar hacia la afectación cardiovascular y la muerte en minutos. Los puntos principales que se deben tener en cuenta en el manejo inicial son(39):

Inspección del paciente, prestando especial atención al ABC (permeabilidad de la vía aérea, respiración espontánea y circulación sanguínea).

Retirada del antígeno.

Administración intramuscular de adrenalina.

Solicitud de ayuda en caso de que se dé en un entorno extrahospitalario.

Posicionamiento del paciente en decúbito supino o semi-incorporado, con elevación de las extremidades inferiores.

Suplementación de oxígeno y de fluidos, si fuese preciso. En caso de que la anafilaxia haya producido una parada cardiorrespiratoria, será necesario aplicar soporte vital básico y avanzado.

En cuanto al tratamiento farmacológico, no se han realizado ensayos clínicos, randomizados y controlados con placebo, para evaluar el tratamiento de los pacientes con anafilaxia. La evidencia que avala el uso de los diferentes fármacos se basa en estudios observacionales, epidemiológicos, estudios farmacológicos, en modelos animales y post-mortem(39).

Adrenalina: es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia, el retraso en su administración se ha asociado con mayores tasas de mortalidad. Actúa revirtiendo la obstrucción de la vía aérea superior e inferior y el colapso cardiovascular. Lo hace mediante sus efectos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1, beta-1 y beta-2. Se debe administrar por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo (músculo vasto externo), ya que esta vía proporciona un aumento de los niveles plasmáticos y tisulares más rápido y consistente que la vía subcutánea.

Se debe utilizar una preparación de adrenalina en concentración 1:1000. La dosis recomendada para adultos es de 0,3 a 0,5 mg por dosis, que se puede repetir en intervalos de 5 a 15 minutos, en caso de respuesta incompleta. Existen preparados comerciales, en auto inyectores, que ya incluyen pre dosificadas la cantidad de 0,15 mg y 0,3 mg, y que son la forma indicada para su uso extrahospitalario. Los pacientes con riesgo de sufrir nuevos episodios de anafilaxia deben recibir una prescripción de al menos un auto inyector de adrenalina domiciliaria y ser entrenados para su uso(31).

Otros fármacos utilizados frecuentemente son:

Glucagón, cuando se trata de pacientes en tratamiento con fármacos beta-bloqueantes que pueden mostrarse resistentes a los efectos de la adrenalina y presentar hipotensión y bradicardia refractarias.

Antihistamínicos H1, de los cuales no existe evidencia en la literatura que avale el uso de este grupo farmacológico en la anafilaxia. Sin embargo, son los medicamentos más frecuentemente usados. El uso de los antihistamínicos debería acompañar siempre a la adrenalina, con el único propósito de ayudar en el alivio del prurito y de la urticaria, si la hubiese.

Broncodilatadores, que pueden tener lugar en el contexto de una anafilaxia, se puede beneficiar del uso de agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida, como el salbutamol, por vía inhalada.

Glucocorticoides, sus efectos no aparecen inmediatamente tras su administración. Por este motivo, estos fármacos no tienen utilidad en el tratamiento inicial de la

anafilaxia. Se suelen utilizar con la intención de prevenir las reacciones bifásicas y retardadas. En caso de iniciar tratamiento con glucocorticoides, se deben administrar a dosis bioequivalentes de metilprednisolona entre 1 y 2 mg por kilogramo de peso, al día y se puede suspender en tres días, sin necesidad de hacerlo de forma escalonada(31).

Por la severidad del cuadro de anafilaxia, en la Reunión Anual de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) de 2007 en San Diego, California, los Comités Ejecutivos de la AAAAI y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI) formaron la Fuerza de Tarea Conjunta Omalizumab (OJTF) con el propósito de revisar los ensayos clínicos de Genentech Xolair (omalizumab) y los datos de vigilancia posterior a la comercialización de anafilaxia y reacciones anafilactoides. La OJTF revisó los datos y preparó un informe que incluía recomendaciones para los médicos que recetan Xolair (omalizumab)(40).

## 5.2 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE AAAAI / ACAAI OJTF(40)

Se debe obtener el consentimiento informado del paciente después de analizar los riesgos, beneficios y alternativas a Xolair (omalizumab).

El paciente debe ser educado con respecto a los signos, síntomas y tratamiento de la anafilaxia

Se debe prescribir y educar a los pacientes sobre el uso apropiado del auto inyector de epinefrina y se les recomienda llevar esto antes de Xolair (omalizumab) administración y durante las siguientes 24 horas después de la administración de Xolair (omalizumab).

Se debe realizar una evaluación del estado de salud actual del paciente antes de cada inyección para determinar si hubo cambios recientes en la salud que pudieran requerir la suspensión del tratamiento. Esta evaluación debe incluir signos vitales y alguna medida de la función pulmonar (p. Ej., Flujo espiratorio máximo o FEV1).

La OJTF recomienda que los pacientes se mantengan en observación durante 30 minutos después de cada inyección. Este tiempo debe extenderse durante 2 horas para las 3 primeras inyecciones

Se concluye entonces que Xolair (omalizumab) solo debe administrarlo un médico u otro proveedor de atención médica autorizado que haya sido capacitado para reconocer y tratar la anafilaxia y que tenga medicamentos, equipos y personal

adecuados para responder a la anafilaxia. Las recomendaciones de observación durante 2 horas después de los 3 primeros tratamientos con omalizumab podrían modificarse en función del juicio clínico de un médico. Todos los pacientes que toman Xolair (omalizumab) deben ser entrenados en el reconocimiento de los signos y síntomas de la anafilaxia y en el uso del auto inyector de epinefrina. El médico debe asegurarse de que cuando el paciente que ha experimentado una anafilaxia después de la inyección de Xolair (omalizumab) esté listo para abandonar el en la oficina, este individuo no solo tiene un auto inyector de epinefrina disponible de inmediato, sino también que se le ha instruido en su uso(40).

## 6. HIPÓTESIS

El género femenino y haber presentado un episodio de anafilaxia previamente, no relacionada con omalizumab, predispone al paciente a desarrollar este efecto adverso luego de su administración.

## 6.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Subvariable		Indicador	Nivel Medición	
Características demográficas	Conjunto de características biológicas, socioeconómicas y culturales que están presentes en la madre.	Socio-demográficos	Género	Masculino Femenino	Nominal	
			Edad	Numero	Razón	
Antecedentes patológicos	Condición que presenta el usuario por la cual se hace necesaria su consulta al servicio hospitalario	Diagnostico	Urticaria idiopática	Aguda Crónica	Nominal	
			Asma alérgica	Intermitente	Nominal	
				Persistente leve		
				Persistente moderada		
Anafilaxia no asociada a omalizumab	Sí No	Nominal				
Prescripción	Orden escrita emitida por un médico para la administración de Omalizumab, en la cual detalla cómo debe ser administrado	Dosis		70 150 300	Nominal	
			Piel y mucosas	Rash	Sí No	Nominal
				Prurito	Sí No	
Efectos adversos asociados	Problema médico inesperado que sucede producto de una administración de omalizumab	Gastrointestinales	Nauseas	Sí No	Nominal	
			Vómito	Sí No		
			Diarrea	Sí No		
			Dolor abdominal	Sí No		
		Hemorragia	Epistaxis	Sí No	Nominal	
			Hematoma	Sí No		
			Menorragia	Sí No		
		Respiratorios	Disnea	Sí No	Nominal	
			Broncoespasmo	Sí No		
			Estridor	Sí No		

			Hipoxemia	Si		
				No		
		Presión arterial	Hipotensión	Si	Nominal	
				No		
		Disfunción de órgano	Hipotonía	Si	Nominal	
						No
			Sincope	Si		
				No		
		Incontinencia	Si			
				No		
Tratamiento de anafilaxia	Fármacos utilizados como manejo terapéutico de la anafilaxia	Fármacos	Adrenalina	Si	Nominal	
				No		
			Antihistamínicos	Si		
				No		
			Corticoesteroides	Si		
				No		

## 7. DISEÑO METODOLÓGICO

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio observacional descriptivo de reporte de casos retrospectivo transversal, realizado en consulta externa del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Observacional porque en esta investigación el investigador no va a intervenir solo observar; descriptivo porque describe la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otro tipo; de tipo reporte de casos porque describe la respuesta de menos de 10 pacientes a un tratamiento (omalizumab); y de tipo retrospectivo transversal porque se parte desde un punto determinado del tiempo y se reconstruye en el pasado el desenvolvimiento de los casos.

### 7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se desarrolló en el servicio de consulta externa del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, donde se hizo la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

### 7.3 POBLACIÓN

Historias clínicas de los 2 pacientes mayores de 12 años que presentaron reacción anafiláctica posterior a la administración de omalizumab, por su antecedente patológico (asma alérgica o urticaria idiopática crónica) y que fueron atendidos entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de junio de 2018 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

### 7.4 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de los datos del presente estudio se utilizó como técnica la revisión documental que consiste en un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos registrados en fuentes de información, que en nuestro caso son registros de historias clínicas, de la base de datos institucional ÍNDIGO. Se procedió a la revisión documental de las historias clínicas de pacientes que recibieron omalizumab y posteriormente presentaron

anafilaxia, se identificaran las variables en estudio y se procedió a diligenciar la información respectiva en el instrumento correspondiente (anexo 1).

Además, se utilizó la entrevista semiestructurada, la cual es un instrumento técnico que adopta la forma de un diálogo coloquial de comunicación interpersonal establecida entre el investigador y el sujeto de estudio, a fin de obtener respuestas verbales a las interrogantes planteadas sobre el problema propuesto. Mediante llamada telefónica, con previa explicación de lo que se iba a hacer en el presente estudio, se entrevistó a los sujetos y se diligenció la información en el anexo 2.

## 7.5 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó la autorización por parte del comité de bioética del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes. Posteriormente se trabajó en la preparación de los investigadores para unificar conceptos relacionados con las técnicas de recolección de datos o también denominado proceso de estandarización, con el fin de formar una base de datos homogénea. Luego se diseñó un instrumento que contiene variables básicas para la obtención de datos de los pacientes, este instrumento fue la herramienta utilizada para que los investigadores recolectaran los datos pertinentes a la investigación por medio de la historia clínica.

Luego de la aprobación por parte del comité de bioética del HUHMP para la recolección de los datos de las historias clínicas, el investigador principal, quien además es el médico tratante de los pacientes con patología alérgica ya sea asma severa o urticaria idiopática crónica del HUHMP, se encargó de proporcionar los datos generales de los pacientes, como su nombre completo para posteriormente buscarlos en el sistema de historias clínicas “índigo cristal for health care” del hospital, y de ese modo a medida que se leyeron las historias clínicas, las notas médicas de los pacientes, se diligenciaron en el instrumento de historia clínica, con los datos personales y características clínicas de las reacciones de anafilaxia que estaban allí registradas.

Para llevar a cabo la entrevista semiestructurada, nos comunicamos con los pacientes por vía telefónica y se les explicó el objetivo del estudio, y se procedió a realizar las respectivas preguntas y en el transcurso de la llamada se diligenciaron sus respuestas en el instrumento (anexo 2).

Una vez terminado el proceso de recolección de datos se utilizará el programa de EXCEL para realizar la tabulación y análisis de los datos recogidos para realizar la interpretación de los resultados.

## 7.6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El formato que se utilizó como instrumento para recolectar los datos de las historias clínicas, está dividido en tres secciones, la primera corresponde a datos sobre la fecha y el investigador que está diligenciando el formato. En la segunda, se consignarán todos los datos concernientes a la prescripción del omalizumab en ese paciente. Y en la tercera parte la información sobre las reacciones de anafilaxia que estén documentadas en las historias clínicas. (anexo 1)

El formulario guía para la entrevista semiestructurada, cuenta con tres partes, en la primera está lo concerniente con la información espaciotemporal de la entrevista y sobre el investigador que la llevará a cabo. En la segunda parte, datos generales y personales sobre el paciente entrevistado y en la última parte ya está lo concerniente a las preguntas sobre el uso de omalizumab y las reacciones de anafilaxia. (Anexo 2)

## 7.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez revisadas las historias clínicas, se verificó la existencia de las variables requeridas, las cuales están divididas según datos sociodemográficos y clínicos. Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para tabular y guardar los datos recogidos. Y se analizaron los datos obtenidos con la misma herramienta.

## 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se realizó considerando las disposiciones éticas de la Resolución 8430 de 1993, la cual establece las normas científicas, técnicas y Administrativas para la investigación en salud.

Según el Artículo 11. Esta investigación es clasificada como de riesgo mínimo, al ser un estudio prospectivo, se suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo, será suspendida de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten.

El modelo del consentimiento informado empleado para la obtención de aprobación se incluye en “anexos”.

Esta investigación busca beneficiar a la comunidad en general, comunidad científica y universitaria al proporcionar información sobre cuál es el mejor manejo de líquidos endovenosos en los pacientes. Para los pacientes participantes de este proyecto de investigación el costo se limita a autorizar la recolección de información sobre su edad, sexo y estado clínico. Para la institución el costo tampoco es significativo puesto que la totalidad del estudio es autofinanciado por los investigadores. El hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo y la Universidad Surcolombiana se beneficiará al obtener información importante orientada a reconocer las dificultades en el manejo de los líquidos de tal forma que posteriormente sean base para realizar un mejor manejo, que permitan una calidad en la atención del paciente supliendo sus necesidades y sin causar efectos adversos relacionados, de esta manera mejor utilización de los recursos para la institución. Todo esto con riesgos mínimos.

Este estudio se categoriza como de riesgo mínimo se limitará a la extracción de variables establecidas en este proyecto que se encuentran en las historias clínicas y a su oportuno análisis, el manejo de la información es confidencial, los datos que se tomaran de las historias clínicas sólo se utilizaran en este estudio y no serán usadas para otro fin. No se divulgará la información referente a los datos de: identificación del paciente o del profesional de la salud que estuvo en contacto directo o indirecto con los pacientes, entre otros.

El investigador principal y los co-investigadores se comprometen en uno de los formatos anexados a cumplir el compromiso adquirido de la confidencialidad de

todo dato obtenido que corresponda o no a las variables y que este consignado en la historia clínica, bases de datos y demás instrumentos utilizados. Los datos recolectados serán analizados por los investigadores, se organizarán internamente las historias clínicas para conocimiento de los investigadores, para no vulnerar los datos personales que se encuentran en la historia clínica.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 CASO 1

Mujer de 42 años, es ama de casa, proveniente del área urbana de la ciudad de Neiva, a quien le fue diagnosticada urticaria idiopática crónica desde hace 9 años por lo que recibía manejo farmacológico con antihistamínicos (Fexofenadina 180 mg cada 12h) y esteroides sistémicos intermitentes, sin embargo, la paciente no presentó mejoría, por el contrario seguía teniendo exacerbaciones de su patología de base, caracterizadas por sensación de edema laríngeo, que generaba disfonía y rash urticariforme, fue vista por el servicio de otorrinolaringología, quienes realizan estroboscopia laríngea que evidencia inflamación de las cuerdas vocales. Adicional, se toman paraclínicos en los que se evidencia que los recuentos completos de sangre (hemoglobina 12.2 mg/dL) y eosinófilos (2%), función hepática, función renal (creatinina 0.8 mg/dL; BUN 16 mg/dL) y función tiroidea son normales (0,8 mUI). El nivel sérico de IgE fue de 516 UI/ml (normal: 0-87 UI/ml).

Asimismo, ha presentado múltiples episodios de reacción alérgica a diferentes elementos; a alimentos como canela y ajo, y a olores irritantes, que se presentan clínicamente como dificultad respiratoria y rash, estos antecedentes motivan a realizar una prueba cutánea de alergias la cual fue positiva a ácaros *blomai tropicalis*, *dermatophagoides farinae*, a pasto, gato y perro.

Debido a su historia de alergias y la falta de control de su patología de base, el alergólogo decide prescribir tratamiento biológico con omalizumab 150 mg cada 15 días vía subcutánea, no obstante, la paciente en diciembre de 2017 cuando recibió la primera dosis de este medicamento presentó luego de unos minutos: angioedema severo en cara, laringe y extremidades, estridor, disnea y al examen físico se evidenció cianosis del tercio distal de las manos e hipotensión. Inmediatamente la paciente fue trasladada al servicio de urgencias del HUHMP, donde recibió inmediatamente adrenalina 0,25 mg por vía intramuscular, hidrocortisona y fenoxifenadina 180 mg, con lo que fue posible estabilizar y controlar sintomatología. Fue dejada en observación durante 36 horas, tiempo en el cual la paciente no presentó ninguna reacción anafiláctica, tuvo una evolución satisfactoria y se dio egreso indicando los signos de alarma por los cuales acudir inmediatamente a urgencias.

## 9.2 CASO 2

Paciente femenina de 27 años de edad, procedente del área urbana de Neiva, se desempeña laboralmente como bibliotecaria y se le diagnosticó urticaria idiopática crónica desde hace 3 años, tiene antecedente de alergia severa a los ácaros, cucarachas y polvos, para lo cual era manejada con Fexofenadina 60 ml cada 12 horas y prednisolona 10 mg al día, montelukast 10 mg al día, sin presentar respuesta eficaz al tratamiento instaurado, los niveles séricos de IgE estaban en 572 UI/ml.

Tiene como antecedente de importancia que presentó choque anafiláctico en marzo de 2017 posterior al contacto con aeroalérgenos en la prueba cutánea de alergias, este episodio se presentó clínicamente con disnea, tos seca, dolor en miembros inferiores y rigidez muscular, por lo cual fue hospitalizada, sin embargo, evolucionó satisfactoriamente y fue dada de alta.

Teniendo en cuenta el bajo control sintomático de la paciente se decidió prescribirla omalizumab 150 mg cada 15 días vía subcutánea, no obstante, minutos después de la administración de la primera dosis de este medicamento, la paciente desarrollo un cuadro clínico consistente en dificultad respiratoria aguda, episodios recurrentes de laringo broncoespasmo, configurando un cuadro de anafilaxia. Al examen físico se encontró tensión arterial 128/98 mmHg; saturación de oxígeno 96%; signos de angioedema en párpados y boca, a nivel pulmonar se encontraron sibilancias difusas y taquipnea. Se le inició manejo con adrenalina 0,5 mg intramuscular, clemastina 2 mg intravenoso, prednisolona 80 mg al día vía oral y micronebulizaciones con adrenalina racémica, 1 cada 20 minutos (total 3), luego 1 cada hora por 3 horas y finalmente 1 cada 6 horas. Por tener alto riesgo de complicaciones, tales como paro cardíaco falla ventilatoria y muerte, la paciente es trasladada a unidad de cuidados intensivos donde evoluciona favorablemente sin nuevos episodios de dificultad respiratoria por lo cual se le da egreso con corticoide y antihistamínico (prednisolona 50 mg vía oral al día y ketotifeno 10 cc vía oral cada 12 horas) y cita de control por consulta externa con el servicio de inmunología; en esa cita de control la paciente refiere dolores articulares bilaterales en rodillas, codos, interfalángicas de manos y rash malar, por lo que se hace necesario descartar enfermedad autoinmune, por lo que se solicitan anticuerpos antinucleares, test de factor reumatoideo, anticuerpos anticitrulinados, complemento sérico C4, complejos inmunes circulantes, de los cuales solo tiene positivo los anticuerpos antinucleares, se le hace diagnóstica de lupus eritematoso sistémico y se indica no volver a utilizar el inhibidor de la IgE omalizumab.

## 10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El omlizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la IgE, por lo cual es empleado en el manejo del asma alérgica persistente severa y la urticaria idiopática crónica, sin embargo, a pesar de tratarse de un antialérgico en este estudio se evidencia que los dos pacientes a quienes se les administró el fármaco desarrollaron una reacción anafiláctica en la primera media hora posterior a la administración de la primera dosis; en ambos casos se trata de pacientes de género femenino con urticaria idiopática crónica como patología de base, entre los síntomas clínicos que presentaron, ambas pacientes tuvieron compromiso del sistema respiratorio.

Por otro lado, la paciente del caso número 2 tenía un antecedente de anafilaxia previa no relacionada a omalizumab, anticuerpos antinucleares positivos y un cuadro anafiláctico relacionado a la administración de omalizumab clínicamente más severo que el del caso número 1. Los reportes de niveles sérico de IgE, en los dos casos estaban por encima de los rangos normales (516 y 572 UI/ml, normal: 0 - 87 UI/ml).

En cuanto al diagnóstico, este se hizo basado en la clínica de las dos pacientes y el manejo que se les brindó en el servicio de urgencias, coincidió en el uso de adrenalina, sin embargo, las dosis utilizadas fueron distintas, en el caso número 2 la dosis fue el doble al de la primera y además se le administró adrenalina racémica a través de micronebulizaciones; se adicionó al manejo farmacológico, en los dos casos, un antihistamínico y un corticoesteroide sistémico.

Finalmente, la evolución de las pacientes fue favorable ya que respondieron de manera satisfactoria al manejo instaurado en cada una.

## 11. DISCUSIÓN

El Omalizumab (Xolair) ha sido conocido por ser una opción de tratamiento en Colombia bien tolerado para pacientes con asma alérgica persistente severa desde el año 2005 y, para urticaria idiopática crónica desde el año 2015(24). A partir de su comercialización la FDA ha notificado reacciones adversas locales (rash), generales (gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal; en menor grado hemorragias: epistaxis, menorragia, hematoma) y reacciones poco frecuentes como la anafilaxia(27).

La incidencia de anafilaxia asociada a omalizumab es de 0,2%(23), para su diagnóstico se tiene en cuenta que el paciente curse con una afectación en piel y/o mucosa y al menos uno de los siguientes: (1) compromiso respiratorio o (2) disminución de la presión arterial o síntomas asociados a disfunción orgánica(22). En un estudio de control de casos se reportaron 96 casos de anafilaxia relacionados con omalizumab donde el 82% al 86% de estos pacientes correspondían a mujeres, con una edad media de 40.5 años; entre los síntomas más comúnmente reportados se encuentran los que involucran al tracto respiratorio seguido por el angioedema, a diferencia de la anafilaxia no relacionada al omalizumab donde se evidencia que la clínica está dada más frecuentemente por el compromiso de piel y mucosas y en menor medida por el compromiso respiratorio y/o cardiovascular(18).

La mayoría de las reacciones anafilácticas que observaron tuvieron lugar durante las primeras 2 o primeras 3 dosis y la reacción se produjo en los 60 minutos siguientes a la administración, para el tratamiento de estos episodios anafilácticos incluyeron el uso de antihistamínicos, adrenalina, y corticosteroides sistémicos(9–12). Estos datos coinciden con los dos casos reportados en nuestro estudio, en los cuales ambos corresponden a mujeres con edades de 43 y 27 años que presentaron síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo, taquipnea) y angioedema en cara, laringe y extremidades, del mismo modo el inicio de las reacciones ocurrió dentro de los primeros 60 minutos posteriores a la primera dosis.

En el segundo caso, el cual presentó la reacción más severa, se encontraron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, lo cual podría explicar la severidad del episodio anafiláctico pues, el hecho de tener una condición autoinmune (como por ejemplo lupus eritematoso sistémico), implica tener complejos inmunes circulantes que van a producir una activación del sistema del complemento por la vía clásica, lo que a su vez induce la producción de C5a (anafilotoxina), la cual va a actuar sobre los receptores de C5a que se encuentran en la superficie de los mastocitos,

y finalmente conducir a la degradación del mastocito y a la liberación de mediadores activos para el desarrollo de la anafilaxia, esto destaca el hecho de que existen otros factores que pueden contribuir a desencadenar la mastocitosis que caracteriza a la anafilaxia, ya sean mecanismos mediados por IgE (que es lo más común) o mecanismos no mediados por IgE; sin embargo, es necesario hacer más estudios, para determinar si hay relación directa entre el desarrollo de anafilaxia relacionada a la administración de omalizumab y aquellos pacientes con factores de autoinmunidad, pues en la actualidad no hay estudios en los que se tenga en cuenta este mecanismo como posible factor predisponente para desencadenar una reacción más severa que los que no poseen esta característica.<sup>20</sup> El diagnóstico de la anafilaxia asociada a omalizumab generalmente es clínico, aunque existen biomarcadores de laboratorio que sirven para complementar este diagnóstico, en la actualidad el mejor método in vitro para confirmar una reacción anafiláctica es la determinación de niveles de triptasa sérica, la cual es altamente específica de los mastocitos que la almacenan en sus gránulos secretores, aunque también la contienen, en menor medida, los basófilos(41).

La triptasa alcanza su punto máximo entre 60 y 90 minutos después del comienzo de un episodio anafiláctico y pueden persistir durante 5 horas, es por esta razón que no es un método de elección para el diagnóstico agudo de la anafilaxia(42). En el caso de nuestras pacientes, en ninguna se determinó este valor, algo similar se evidencia en otros casos descritos, donde no tienen en cuenta este método diagnóstico(11).

En el tratamiento farmacológico que se les administró a las dos pacientes coincidió con el uso de adrenalina intramuscular; en cuanto a la dosis, en el primer caso se evidencia que está por debajo (0,25 mg por vía IM) de la dosis recomendada por guías de práctica clínica y protocolos internacionales, la cual es de 0,3 a 0,5 mg por vía intramuscular, teniendo en cuenta la severidad del cuadro(43); lo anterior explica por qué a la paciente del caso 2 se le administró el doble de la dosis con respecto a la paciente del caso 1. Además, se ha descrito que no es recomendado el uso de adrenalina por vía subcutánea o por vía inhalada, a excepción de casos en los que se presente estridor por edema laríngeo, situación en la cual podría ser útil el uso de adrenalina nebulizada junto a la adrenalina intramuscular.

En los casos presentados, la adrenalina solo se usó en una de las pacientes, a pesar de que ambas presentaron el compromiso laríngeo. Esta situación de discrepancia en el manejo de la anafilaxia podría ser explicado porque en Colombia no existe una guía de práctica clínica que esté estandarizada para el manejo de los pacientes que presentan anafilaxia, y menos aún una que se enfoque en el manejo de la anafilaxia relacionada a omalizumab(44).

En el caso de las pacientes descritas, desarrollaron anafilaxia con la primera dosis, sin embargo, la anafilaxia no siempre se presenta de esta manera, Limb SL, et al(12). describió que en su estudio la mayoría de las reacciones (68%) ocurrieron en las tres primeras administraciones de omalizumab, el 39% con la primera dosis, el 19% con el segundo y el resto después de la tercera y subsiguientes dosis, así mismo Ertaş, R. et al(11). describió casos clínicos de pacientes que presentaron anafilaxia luego de la quinta y segunda dosis omalizumab, lo que sugiere que tanto las presentaciones tardías como las reacciones agudas al omalizumab pueden presentarse. Del mismo modo, las reacciones suelen desarrollarse luego de la primera hora de administrado el omalizumab y tienden a tener un patrón unifásico, es decir, presentar una sola reacción, sin embargo, se han descrito casos en los que puede haber presentaciones bifásicas que ocurren de manera tardía de 1 a 24 horas después de la primera reacción, e incluso se ha descrito una reacción trifásica a las 36 horas de la administración de omalizumab(10).

Lieberman et al., reportó que de 30 pacientes que habían presentado anafilaxia posterior a la administración de omalizumab, 7 de ellos tenían antecedentes de anafilaxia no relacionada con el uso de omalizumab, lo que sugiere que una subpoblación específica de pacientes puede ser particularmente propensos a desarrollar anafilaxia con la administración de omalizumab. Esto concuerda con uno de nuestros casos, en el que la paciente tenía antecedente de episodio anafiláctico a ácaros y posteriormente desarrolló un episodio anafiláctico al omalizumab.

El mecanismo por el cual la anafilaxia previa no relacionada con omalizumab da como resultado anafilaxia al omalizumab no está dilucidado, especialmente porque la mayoría de eventos anafilácticos asociados a omalizumab no parecen estar mediados por IgE (por ejemplo, no se han detectado anticuerpos IgE anti-omalizumab en la anafilaxia asociada al omalizumab en el número limitado de pacientes analizados)(14). Adicional se tiene que en la formulación de omalizumab, el polisorbato, que es un aditivo utilizado para mejorar la solubilidad del fármaco, se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad cuando se usa en la formulación de eritropoyetina o darbepoetina. Un informe de caso de dos episodios anafilácticos asociados con omalizumab también concluyó que la causa probable era el componente de polisorbato de la formulación(29), sin embargo, en nuestros casos no es posible comprobar dicha relación debido a la falta de información sobre la formulación aplicada en las pacientes.

## 12. CONCLUSIONES

El antecedente de anafilaxia no relacionada con omalizumab y tener una condición autoinmune pueden ser factores que predisponen al paciente a desarrollar una reacción anafiláctica relacionada al uso de omalizumab, e incluso hacer que esta sea más severa que en aquellos que no tienen estas características.

En los dos casos reportados las pacientes tenían más riesgo de presentar anafilaxia por el hecho de ser mujeres y por encontrarse en ese rango de edad.

En la anafilaxia relacionada al uso de omalizumab de las dos pacientes reportadas, la afectación del sistema respiratorio es lo que más relevancia clínica tuvo en ambos casos.

En el manejo farmacológico que se les dio a las pacientes, se basó en la administración inmediata de adrenalina.

### 13. RECOMENDACIONES

El médico que va a prescribir el medicamento omalizumab, debe tener especial cuidado con aquellos pacientes que tienen antecedentes de reacciones anafilácticas a otros alérgenos distintos al omalizumab, y en aquellos que tienen complejos autoinmunes, ya que estos pueden ser factores predisponentes para presentar este tipo de reacciones. Además, debe notificar estos casos, para contribuir con las cifras de incidencia tanto a nivel nacional como internacional.

Es necesario considerar crear una guía de práctica clínica para el manejo de las reacciones anafilácticas a nivel nacional, que esté hecha de acuerdo a los recursos disponibles en el país, y de acuerdo a las manifestaciones clínicas que con más frecuencia se presentan en los pacientes.

Asimismo, es importante ampliar los estudios sobre las reacciones anafilácticas relacionadas al omalizumab, para tratar de dilucidar los factores de riesgo que pueden hacer más susceptibles a los pacientes de generar anafilaxia posterior a la administración de este fármaco, y de ese modo crear un grupo de recomendaciones específicas para este subgrupo de pacientes que presentan anafilaxia que contribuirían a disminuir la morbimortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatology*. 2017;27(5):455–63.
2. European Medicines Agency - Find medicine - Xolair [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human\\_med\\_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
3. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar 7 [cited 2018 Jun 19];368(10):924–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215372>
4. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H 1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jun 19];135(1):67–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046337>
5. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jun 19];132(1):101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810097>
6. López Tiro JJ, Contreras EAC, del Pozo MER, Gómez Vera J, Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Jun 19];43(2):120–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780091>
7. Phillips SM, Walker D, Abdel-Hafez SK, Linette GP, Doughty BL, Perrin PJ, et al. The immune response to *Schistosoma mansoni* infections in inbred rats. VI. Regulation by T cell subpopulations. *J Immunol* [Internet]. 1987 Oct 15 [cited 2018 Jun 19];139(8):2781–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2888824>
8. Chipps BE, Marshik PL. Targeted IgE Therapy for Patients With Moderate to Severe Asthma. *Biotechnol Healthc* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Jun 19];1(3):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390386>

9. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, Rosén K, Umetsu DT. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2018 Jun 3];140(6):1734–1736.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797731>
10. Gönül M, Özenergün Bittacı A, Ergin C. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jun 3];30(11):n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13439>
11. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, Ulaş Y, Turasan A, Avci A. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: Flare up or ineffectiveness? *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2016;15(1):82–6.
12. 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* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jun 3];120(6):1378–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936893>
13. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J* [Internet]. 2016;18(1):115–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-015-9821-x>
14. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Jun 3];138(3):913–915.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236498>
15. 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.
16. Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2006;96(4):624–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63560-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63560-0)
17. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* [Internet]. 1995 Sep 11 [cited 2018 Jun 19];155(16):1749–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654108>
18. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2018

Jun 19];125(5):1098–1104.e1. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392483>

19. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Jun 19];33(8):1033–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911775>
20. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, Rosén K, Umetsu DT. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Jun 19];140(6):1734–1736.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797731>
21. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin <html\_ent glyph="@amp;" ascii="&"/> Exp Allergy* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Jun 4];33(8):1033–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2222.2003.01671.x>
22. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2018 Jun 4];117(2):115–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120616302630>
23. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace D V. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1373–7.
24. Shankar T, Petrov AA. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Jun 3];13(1):19–24. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00130832-201302000-00005>
25. Vennera C. *Inmunología*. 2012;1(4):119–26.
26. Starke P. Application Type Application Number Priority or Standard Letter Date Stamp Date PDUFA Goal Date Reviewer Name Review Completion Date Established Name Trade Name Therapeutic Class Applicants BLA Omalizumab Xolair Recombinant humanized IgG1kappa monoclonal . 2016;
27. Ministerio de Salud y Protección Social. RESOLUCIÓN No 2016012970. 2016.
28. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 22 [cited 2018 Jun 3];354(25):2689–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMct055184>
29. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for asthma drug Xolair

- (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events. [cited 2018 Jun 3]; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>
30. Para M, Al O, De Doctor G, Por P, Álvarez-Perea A, María D, et al. TESIS DOCTORAL Anafilaxia en urgencias: incidencia, diagnóstico y manejo clínico. 2016 [cited 2018 Jun 19]; Available from: <http://eprints.ucm.es/38753/1/T37689.pdf>
  31. Cardona Dahl V, Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. Guía de actuación en anafilaxia. Med Clin (Barc) [Internet]. 2011 Mar 26 [cited 2018 Jun 19];136(8):349–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168172>
  32. Wang J, Bingemann T, Russell AF, Young MC, Sicherer SH. The Allergist's Role in Anaphylaxis and Food Allergy Management in the School and Childcare Setting. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Jun 19];6(2):427–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219817309108>
  33. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Jun 19];133(2):461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144575>
  34. Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Jun 19];125(2):S161–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176258>
  35. Coombs RR. The Jack Pepys Lecture. The hypersensitivity reactions--some personal reflections. Clin Exp Allergy [Internet]. 1992 Jul [cited 2018 Jun 19];22(7):673–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1504889>
  36. Greenberger PA, Ditto AM. Chapter 24: Anaphylaxis. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2012 May 1 [cited 2018 Jun 19];33(3):80–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22794697>
  37. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2018 Jun 3];117(2):391–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461139>
  38. STEELE RH, LIMAYE S, CLELAND B, CHOW J, SURANYI MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant

- erythropoietin and darbepoietin (Case Report). *Nephrology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2018 Jun 3];10(3):317–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1797.2005.00389.x>
39. Ring J, Grosber M, Möhrenschrager M, Brockow K. Anaphylaxis: Acute Treatment and Management. In: *Anaphylaxis* [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [cited 2018 Jun 19]. p. 201–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519892>
  40. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace D V, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2018 Jun 3];120(6):1373–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996286>
  41. Anaphylaxis Workup: Approach Considerations, Lab Studies, Skin Testing and In Vitro IgE Tests [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/135065-workup#c8>
  42. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* [Internet]. 1987 Apr 15 [cited 2018 Jun 19];138(8):2611–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3549903>
  43. LIEBERMAN P, KEMP S, OPPENHEIMER J, LANG D, BERNSTEIN I, NICKLAS R, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2018 Jun 19];115(3):S483–523. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753926>
  44. León N. Artículo original Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 19];64(2):171–7. Available from: <http://www.revistaalergia.mx>

# **ANEXOS**

## Anexo A. Datos De Historia Clínica

Fecha: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_

### A. Prescripción de omalizumab

1. Diagnóstico

\_\_\_\_\_

2. Indicación

\_\_\_\_\_

3. Dosis (mg)

\_\_\_\_\_

### B. EFECTOS ADVERSOS

1. RASH

2. GASTROINTESTINALES: nauseas, emesis, diarrea

3. ANAFILAXIA:

- Compromiso de la piel, tejido de la mucosa o ambos SI\_\_ NO\_\_  
¿Cuáles?
- Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia)  
SI\_\_ NO\_\_ ¿Cuáles?
- Disminución de la presión arterial SI\_\_ NO\_\_ ¿Cuáles?
- Síntomas asociados de disfunción del órgano final (hipotonía, síncope,  
incontinencia) SI\_\_ NO\_\_ ¿Cuáles?

## Anexo B. Guía De Entrevista Semiestructurada Sobre Reacciones Adversas De Anafilaxia En Pacientes Tratados Con Omalizumab

Lugar y fecha:

Nombre del entrevistador:

Información general del paciente:

- Número de historia: \_\_\_\_\_
- Edad: \_\_\_\_ (años)
- Género: M\_\_\_\_ F\_\_\_\_

Saludo cordial

Preguntas:

1. ¿Está recibiendo o ha recibido tratamiento con omalizumab (Xolair)? SÍ\_\_\_\_ NO\_\_\_\_
2. ¿Cuál es la indicación de este medicamento?
  - a. Asma alérgica grave.
  - b. Urticaria idiopática crónica.
3. ¿Cuántas dosis ha recibido?
4. ¿Ha presentado reacciones adversas como rash, náuseas, vómitos, compromiso de piel, dificultad para respirar, hipotensión, después de la administración de una dosis de omalizumab dentro de las 72 horas posteriores a esta? ¿Otras? ¿Cuáles?