



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Fármacos Biológicos en asma bronquial y urticaria
crónica. Experiencia
del Servicio De Alergología del Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla.**

Biological drugs for bronchial asthma and chronic
urticaria.

Allergy Department experience at Marqués
de Valdecilla University Hospital.

Autor: D. Lydia Carbonell Gimeno.

Directores:

**D. Fernando Rodríguez Fernández y
D. Leticia de las Vecillas Sánchez.**

Santander, Junio 2020

FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ASMA BRONQUIAL Y URTICARIA CRÓNICA. EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE ALERGOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA.

1	RESUMEN.	1
2	INTRODUCCIÓN.	2
2.1	ASMA BRONQUIAL:	2
2.1.1	DEFINICIÓN:	2
2.1.2	PATOGENIA:	2
2.1.3	CLASIFICACIÓN: FENOTIPOS DE ASMA:	3
2.1.4	TRATAMIENTO SEGÚN GRAVEDAD DEL ASMA:	6
2.1.5	DEFINICIÓN DE ASMA GRAVE:	7
2.1.6	FENOTIPOS DE ASMA GRAVE:	8
2.1.7	TRATAMIENTO AGNC:	9
2.2	URTICARIA:	14
2.2.1	DEFINICIÓN:	14
2.2.2	CLASIFICACIÓN:	14
2.2.3	DIAGNÓSTICO:	17
2.2.4	PATOGENIA:	17
2.2.5	TRATAMIENTO:	19
3	OBJETIVOS.	24
3.1	OBJETIVOS PRINCIPALES:	24
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS:	24
4	MATERIAL Y MÉTODOS.	25
4.1	Diseño del estudio:	25
4.2	Sujetos a estudio:	25
4.3	Variables:	25
4.4	Pruebas complementarias utilizadas:	25
4.5	Datos oficiales publicados por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la efectividad de los tratamientos biológicos:	26
4.6	Confidencialidad:	26
5	RESULTADOS.	28
1.	Datos demográficos.	28
2.	Patrones terapéuticos previos de los pacientes con urticaria crónica y asma bronquial en tratamiento con anticuerpos monoclonales:	31

3.	Efectos secundarios de los tratamientos biológicos en pacientes tratados con urticaria crónica y asma bronquial:.....	32
4.	Eficacia de los tratamientos biológicos en pacientes con asma bronquial y/o urticaria crónica no controladas con otros medicamentos:	32
5.	Comparación de resultados reales obtenidos en los pacientes del HUMV con los publicados en estudios previos:	36
6.	Datos de variables que pueden afectar a la evolución de los pacientes con tratamiento biológico.....	37
6	DISCUSIÓN.....	41
7	CONCLUSIONES.....	44
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
9	AGRADECIMIENTOS.....	47

1 RESUMEN.

RESUMEN

Un elevado porcentaje de personas asmáticas y/o con urticaria crónica (hasta un 50% de los pacientes, en cada una de ellas) no tienen controlada su enfermedad a pesar de existir una adecuada adherencia terapéutica. Estos enfermos han de someterse a multitud de estudios con fármacos ineficaces sin resultados orientativos ni control de los síntomas, disminuyendo por ello considerablemente su calidad de vida. Son a estas personas a las que se les ofrecen nuevas alternativas, entre las que destacan las terapias biológicas, que tienen la capacidad de actuar sobre vías patogénicas específicas previamente determinadas según el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas, posibilitando la prescripción de un tratamiento personalizado.

Así pues, este estudio es un análisis retrospectivo de 31 pacientes seguidos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con asma grave y/o urticaria crónica que son tratados con fármacos biológicos.

Se ha llevado a cabo el registro y análisis de sus características clínicas y demográficas (buscando patrones comunes y posibles influyentes en el control de la enfermedad), así como los datos fisiopatológicos de cada paciente antes de comenzar la terapia monoclonal, al mes, a los seis meses y al año de haber iniciado el tratamiento biológico, para valorar su respuesta al mismo.

Palabras clave: asma grave; urticaria crónica; estudio retrospectivo; tratamientos biológicos.

ABSTRACT

A high percentage of people with asthma or chronic urticaria or both (up to 50% of patients, in each one of them) can't manage their medical condition despite an adequate therapeutic adherence. These patients have to undergo multiple studies using ineffective drugs without any indicative results or symptom control, thereby considerably reducing their life quality. These people are often offered new alternatives, including biological therapies, which have the capacity to act on specific pathogenic pathways previously determined according to their individual profile of pathophysiological changes, making it possible to prescribe personalized treatments to them.

Therefore, this study is a retrospective analysis of 31 patients followed at the Allergy Service of the Marqués de Valdecilla University Hospital diagnosed with severe asthma or chronic urticaria or both and treated with biological drugs.

The registry and analysis of their clinical and demographic characteristics has been carried out (looking for common patterns and possible influencers in the control of the disease), as well as the pathophysiological data of each patient before starting the monoclonal therapy, and one month, six months and one year after the beginning of the biological treatment, in order to assess their response to it.

Keywords: severe asthma; chronic urticaria; retrospective analysis; biological drugs.

2 INTRODUCCIÓN.

2.1 ASMA BRONQUIAL:

2.1.1 DEFINICIÓN:

Es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, con mecanismos moleculares e inmunológicos muy concretos en cada paciente. Se la podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por los factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente (Murphy, J. F. A., 2000).

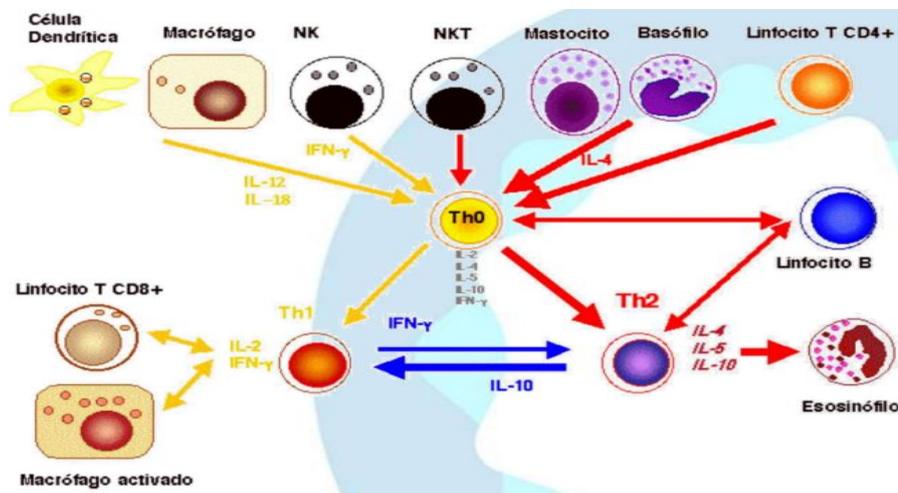
2.1.2 PATOGENIA:

En todos los fenotipos clínicos del asma existe una característica patológica común que es la inflamación de las vías respiratorias (GEMA, 2018).

En la mayoría de los asmáticos, el patrón característico está constituido por el aumento del número de eosinófilos activados, mastocitos, células natural Killers y linfocitos T helper tipo 2, que liberan los mediadores responsables finales de los síntomas. Además, las células estructurales de la vía respiratoria también producen mediadores inflamatorios que condicionan en parte, la persistencia de la inflamación.

Es importante conocer que, a pesar de ser una patología reversible, si no se controla dicha enfermedad se puede llegar a producir la remodelación de las vías respiratorias, la cual se asocia con pérdida progresiva de función pulmonar, siendo irreversible a pesar de tener tratamiento farmacológico adecuado.

Los mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma consisten principalmente en la contracción del músculo liso bronquial, edema de la vía aérea, hipersecreción de moco y cambios estructurales de la vía aérea.



2.1.3 CLASIFICACIÓN: FENOTIPOS DE ASMA

Las clasificaciones de fenotipos se pueden agrupar en grandes bloques, que no son excluyentes entre sí, según aspectos clínicos o fisiológicos, los desencadenantes con los que se relaciona, características fisiopatológicas y la más importante, según su gravedad:

1. Clínicos o fisiológicos:
 - i) Asma grave/ con exacerbaciones graves/ refractaria al tratamiento.
 - ii) Asma de inicio precoz (< 12 años).
 - iii) Asma de inicio tardío (en edad adulta).
 - iv) Asma con limitación fija al flujo aéreo (por remodelación bronquial).
 - v) Asma y obesidad.

2. Relacionados con desencadenantes:
 - i) Asma alérgica.
 - ii) Asma inducida por AINE.
 - iii) Asma inducida por menstruación.
 - iv) Asma inducida por ejercicio.

3. Inflamatorios:
 - i) Asma eosinofílica.
 - ii) Asma neutrofílica.
 - iii) Asma paucigranulocítica.

Para poder aplicar tratamientos personalizados, como son los anticuerpos monoclonales, es fundamental la fisiopatología y diferenciar entre el asma alérgica y no alérgica.

- ❖ Cuando una persona se expone a alérgenos en el **asma alérgica y eosinofílica** (con mecanismos variados de inmunidad tipo 2), estos pasan la barrera formada por el epitelio de la vía aérea (Yanagibashi, T. *et al*, 2017). En el primer contacto con alérgenos, todas sus células dendríticas del árbol bronquial los captan, los internalizan y los transportan hacia los ganglios linfáticos más cercanos y ahí éstas (al exponer dichos alérgenos a LT inmaduros) activan las células t naive, de forma que se diferencian a formas de th2, con mecanismos que dependen principalmente de IL-4. Los LTh2 participan en el cambio de isotipo de la célula B, de forma que se producen anticuerpos IgE específicos frente a estas moléculas alergénicas. Las IgE se anclan en la superficie de mastocitos y basófilos (a través de sus receptores de alta afinidad) y es entonces cuando se dice que el paciente está sensibilizado, teniendo sus células efectoras cargadas de anticuerpos IgE para poder reaccionar frente a ellas en nuevos contactos.

El humo del tabaco, los virus y alérgenos pueden romper la estabilidad estructural de ese epitelio (que juega un papel muy importante en la sensibilización del paciente alérgico), de forma que se compromete esa permeabilidad, penetrando sustancias alergénicas y no alergénicas a la submucosa favoreciendo todos esos procesos de sensibilización, activando el epitelio de tal forma que se producen alarminas (TSLP, IL-33, IL-25) que actúan sobre las células dendríticas favoreciendo la sensibilización

y sobre otras células (como linfocitos innatos tipo 2) activándolas, produciendo sus citoquinas características y cebando todo este proceso.

Cuando se expone de nuevo a estos alérgenos a los que se ha sensibilizado, se activan las reacciones inmediatas en las cuales se induce el sobrecruzamiento de los anticuerpos IgE de las células efectoras, produciéndose la degranulación y liberación de sustancias filactogénicas. Algunas de ellas están preformadas (histamina, proteasas...) y son las causantes de los síntomas inmediatos. Además, a los minutos de iniciarse el proceso de sobrecruzamiento de IgE, se producen una serie de mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos principalmente) que provocan broncoespasmo y la sibilancia aguda.

Todas estas sustancias con el tiempo pueden producir incremento del moco, eosinofilia... Si el contacto con el alérgeno se prolonga aparecen las reacciones de fase tardía donde esa acumulación de mediadores y mecanismos de activación de las células T colaboran, se activan y producen diferentes tipos de mediadores como IL-4, IL-3..., que contribuyen a la activación de células efectoras, incrementan la permeabilidad vascular, aumentando la inflamación e infiltración de células en las vías respiratorias (como aumento de eosinófilos, IgE local). IL-13 actúa al nivel de la contracción del músculo liso y en la producción de moco. Esa contracción del músculo liso está muy relacionada con la hiperreactividad bronquial. En los casos más extendidos temporalmente, se puede producir el remodelado de las vías respiratorias, que se asocian con el asma grave y la cronicidad/ persistencia.

Los linfocitos innatos de tipo 2 activados por las alarminas también producen IL-5 e IL-13 y posiblemente también IL4, que contribuyen a los mecanismos inmunológicos de paciente con asma (Domingo, C. 2017). Por lo tanto, IL-4,5,13 influyen en asma eosinofílica principalmente. En el tipo eosinofílico se produce la eosinopoyesis local, que se produce una constante activación y mantenimiento de eosinófilos en la vía respiratoria y que el tratamiento con corticoides no es capaz de neutralizarlo. Esto ocurre principalmente por la activación de los linfocitos innatos de tipo 2, que producen IL-5 a nivel local, que hace que precursores eosinofílicos y eosinófilos se recluten a la vía respiratoria. Y todo este proceso perpetúa una eosinofilia local en la vía respiratoria que no es controlada por la acción de los corticoides. En estos procesos, las alarminas epiteliales tienen un papel muy importante porque son activadoras de estos linfocitos de tipo 2.

Por lo tanto, podemos resumir las funciones de los mediadores en:

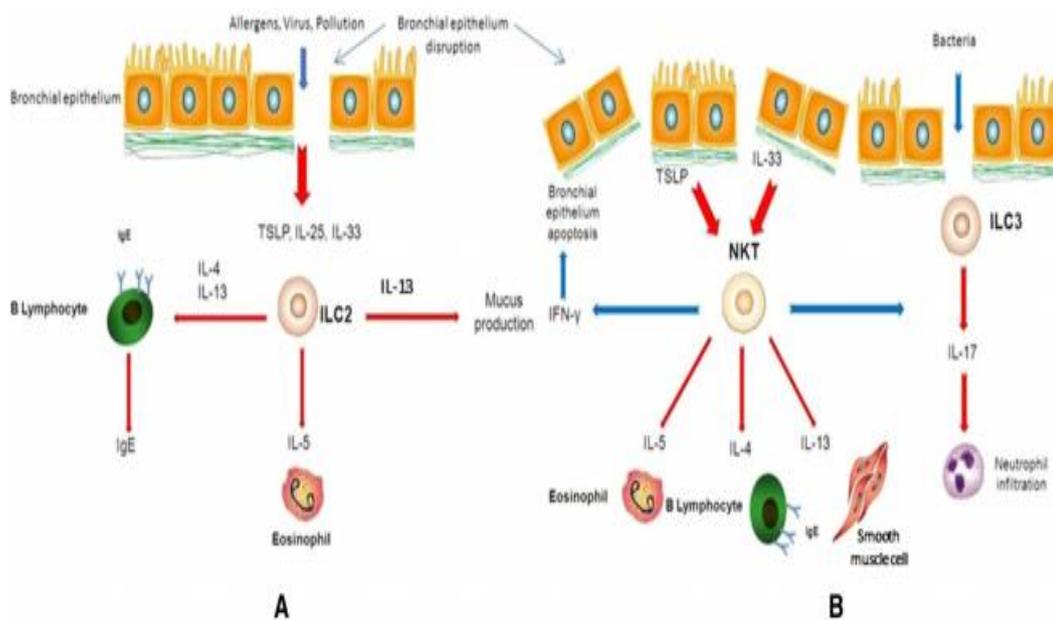
- IL-4: Regulación de respuesta de LTh2, en cambio de isotipo de LB para la síntesis de IgE, e intervención en selección de mastocitos. Producción de IgE. Permite la extravasación de eosinófilos (tanto maduros como precursores) a la vía respiratoria.
- IL-13: Las mismas que IL-4, además de activación de células caliciformes y, en consecuencia, producción de moco.
- IgE: Unión y activación de mastocitos y basófilos, provocándose su degranulación.
- IL-5: Movilización de los eosinófilos desde la médula ósea a la sangre. Promueve la quimiotaxis, activación y desgranulación de eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia.

En estos casos la fisiopatología consiste en disfunción de la barrera epitelial, eosinofilia bronquial, hipersecreción mucosa e hiperreactividad bronquial.

- ❖ El **asma no alérgica** (inmunidad no tipo 2; grupo en el que está incluida el asma neutrofílica y el asma paucigranulocítica) es aquella que está producida por varios factores externos como microbios, contaminación, humo de tabaco, aire frío, ejercicio... En ella también se va a alterar el epitelio, liberando una serie de citoquinas que actúan en otros linfocitos inmaduros, que a su vez van a acabar produciendo IL-5 e IL-13.

Hay pacientes que pueden tener predominio de interferón gamma, asociado a la destrucción del epitelio bronquial o incluso de células Th17, que en ocasiones se asocia con el asma neutrofílica. La IL-17 activa el epitelio que produce interleucina 8 y es esa IL-8 la que contribuye a reclutar los eosinófilos de las vías respiratorias.

Un factor que activa el NTK de forma clara son las infecciones víricas o bacterianas (principalmente). También pueden activarlo la contaminación, el humo... Sin embargo, este subtipo está menos definido y es más difícil su control farmacológico más allá de medidas evitativas de exposición en este momento.



Por lo tanto, la IgE y las citoquinas van a ser las encargadas de dirigir y modificar la respuesta inflamatoria en el asma y determinar su gravedad.

4. Por gravedad de la clínica:

Es la clasificación más utilizada por ser una propiedad intrínseca del asma. Otro aspecto clave en la elección del tratamiento es la gravedad del asma, clasificación que refleja la intensidad de las alteraciones fisiopatológicas y la respuesta total, parcial, escasa o inexistente al tratamiento.

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

2.1.4 TRATAMIENTO SEGÚN GRAVEDAD DEL ASMA:

De forma protocolizada, a la hora de elegir el tratamiento apropiado, es imprescindible analizar cuán grave está el paciente que tenemos delante para comenzar en un escalón terapéutico concreto, que de forma muy resumida se basaría en las siguientes tablas, explicadas a continuación:

GRAVEDAD	INTERMITENTE		PERSISTENTE	
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

		Escalones terapéuticos					
		Bajar			Subir*		
		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	De elección		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina
	Otras opciones		ARLT	GCI a dosis medias ----- GCI a dosis bajas + ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir: - Tiotropio y/o - ARLT y/o - Teofilina Si persiste mal control considerar tratamiento por fenotipos: - Omalizumab: asma alérgica - Azitromicina: asma neutrofílica - Reducción ponderal: obesidad	Si persiste mal control considerar: - Termoplastia y/o - Triamcinolona IM o Glucocorticoides VO
	A demanda	SABA		SABA o GCI a dosis bajas + formoterol			

En aquellos pacientes situados en el **escalón 5** por la gravedad de su enfermedad, daremos corticoides a altas dosis + LABA. Si existe mal control se añade tiotropio (LAMA), teofilina y si no funciona, ANTICUERPOS MONOCLONALES. Para el uso efectivo de este tratamiento, del que abordaremos de forma minuciosa durante este trabajo, será imprescindible detallar el fenotipo de cada paciente, ya que éste es individualizado según las características fisiopatológicas de cada uno. Es un tratamiento además muy útil en pacientes con poca adherencia terapéutica (ya que consiste en un pinchazo cada 1 o 3 meses, según el tratamiento biológico usado).

En este último escalón (**escalón 6**), del mismo modo que en el escalón 5, habrá que buscar soluciones específicas según la persona que tenemos delante. Se va probando para ver qué tratamientos funcionan mejor con ese paciente, incluso se llega a plantear, si no funciona nada, dar corticoides de forma oral de manera permanente (a la dosis mínima eficaz), con los efectos secundarios que esta decisión conlleva. Otras alternativas son: termoplastia bronquial (es un tratamiento mecánico) y triamfilodona (es un tratamiento corticoide intravenoso que se da durante un tiempo determinado).

2.1.5 DEFINICIÓN DE ASMA GRAVE:

El asma grave se podría definir como aquella enfermedad en la que existe la necesidad de precisar múltiples fármacos a altas dosis para su tratamiento de mantenimiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), básicamente corticoides inhalados a altas dosis combinado con otros tratamientos, llegando incluso a usar corticoides sistémicos para mantener el control, no llegando siempre a conseguirlo (García García R., 2018). Incluye tanto a pacientes controlados como no controlados.

El asma grave no controlado (AGNC) es la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides y agonistas B-adrenérgicos de larga duración (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo período. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- 2 ACT < 20 (test de control de asma) o ACQ >1,5.
- 3 ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- 4 ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- 5 Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 70% o FEV1 < 80%, tras broncodilatador), pero que se revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

El término de AGNC aglutina dos variedades:

- ❖ ASMA DIFÍCIL DE TRATAR: Es el AGNC (a pesar de recibir varios fármacos y a dosis elevadas), por causas externas a la propia enfermedad, principalmente baja adherencia al tratamiento o presencia de comorbilidades, agravantes y exposición a desencadenantes.

- ❖ ASMA REFRACTARIA AL TTO: Serían el resto de casos de AGNC en las que, tras descartar los factores externos de un asma de control difícil, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento.

Se constató que la prevalencia de AGNC alcanza hasta un 4% de la población asmática.

Estos pacientes con asma grave suelen presentar comorbilidades similares que es importante tener en cuenta a la hora de dar tratamiento por las posibles interacciones que pueden provocar (Seys, S.F. *et al*, 2019). La más común es la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (que responden a corticoides y terapias destinadas a respuesta inmune T2). Además, muchos pacientes presentan obesidad, que está relacionada con asma severa. Aquellos pacientes asmáticos severos con síndrome metabólico tienen peor sintomatología asmática por discapacidad pulmonar y aumento de inflamación. Las bronquiectasias se encuentran presentes en el 30% de pacientes con asma grave. Es muy importante destacar que en las personas con AGNC existe una alta prevalencia de enfermedades mentales, principalmente ansiedad y depresión. Es en ellos donde hay una peor adherencia terapéutica, además de conductas negativas que disminuyen el efecto del tratamiento, tales como la ingesta de alcohol y el tabaco.

Por ello, se recomienda el control de todas estas patologías concomitantes para mejorar el manejo de la enfermedad a tratar. Por lo tanto, es necesario animarlos a tener una dieta sana y equilibrada, estilos de vida saludables, incluso plantear cirugías bariátricas en los casos que sea necesario; seguimiento desde Psicología y/o Psiquiatría si precisa, rehabilitación pulmonar...

2.1.6 FENOTIPOS DE ASMA GRAVE:

Muy necesario ofrecer un tratamiento específico según la fisiopatología específica de cada paciente.

1. ASMA ALÉRGICA:

Es el subtipo más predominante de todos (hasta un 40-50% de los pacientes con asma grave). Está provocada por la activación de células T helper tipo 2 (Th2) y su producción de IL-4, IL-5 e IL-13; y el cambio de isotipo en linfocitos B hacia la producción de IgE, además de aumento de periostina. Cursa con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. Presenta principalmente síntomas alérgicos. Existe una variante muy peligrosa es la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

2. ASMA EOSINOFÍLICA DE INICIO TARDÍO:

En este subtipo es destacable la persistencia de eosinófilos y neutrófilos en biopsias bronquiales y esputo tras tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (corticorresistencia), presentando como clínica principalmente sinusitis. Un subgrupo de estos desarrolla intolerancia a AINES conocida como Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA).

3. ASMA ASOCIADA A OBESIDAD:

Es propio de mujeres con IMC elevado y se debe a factores hormonales, inmunoinflamatorios, mecánicos, déficit de vitamina D, SAHS, ERGE... Presenta clínica muy sintomática con muchas exacerbaciones, pero con función pulmonar poco alterada. Su patogenia se basa en estrés oxidativo con poca eosinofilia, niveles bajos de FENO y pobre respuesta a glucocorticoides. El tratamiento específico se fundamenta en la reducción ponderal tanto quirúrgica como a través de cambios de vida saludables (en estudio posible utilidad de las terapias antioxidantes).

4. ASMA NEUTROFÍLICA DE INICIO TARDÍO:

Su patogenia consiste en el aumento de metaloproteasa de la matriz MMP-9 en lavado broncoalveolar, con aumento neutrófilos en esputo, activación Th17 e IL-8. Existe limitación crónica del flujo aéreo con importante atrapamiento de aire, y por consiguiente, disminución FEV1. Suele desarrollarse en pacientes con antecedentes de tabaquismo. En ellos los glucocorticoides son poco eficaces. Son útiles azitromicina y terapias anti IL-17.

Ante la sospecha de estar ante un paciente AGNC hay que seguir tres pasos de forma sistemática:

- A. Confirmar el diagnóstico de asma, ya que entre un 12-30% de los pacientes con sospecha de AGNC no tienen asma.
- B. Identificación de factores externos como:
 - Aspectos del paciente: Adhesión al tratamiento (hasta un 50% de estos pacientes tienen pobre adhesión), técnica de inhalación...
 - Comorbilidades y agravantes: Alteraciones hormonales fisiológicas (como menstruaciones/menopausia), disfunción de cuerdas vocales, ansiedad/depresión, fármacos, SAHS, tabaquismo...
 - Desencadenantes a exacerbaciones: Exposición a alérgenos, agentes ocupacionales, patógenos infecciosos, tóxicos, fármacos...
- C. Establecimiento del fenotipo del asma: Es muy importante tener en cuenta los siguientes puntos:
 - Características clínicas: Edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, prick-test.
 - Funciones respiratorias: espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora.
 - Biomarcadores: Eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en esputo inducido, FENO.

2.1.7 TRATAMIENTO AGNC:

- A. Educación del asma.
- B. Tratamiento farmacológico de base.
- C. Tratamiento de las comorbilidades y efectos secundarios de glucocorticoides: En pacientes con corticodependencia se evaluará de forma preventiva el metabolismo osteocálcico (osteoporosis), glucemia (diabetes), salud mental (ansiedad-depresión) y visión (cataratas).

D. Tratamientos específicos según los endotipos de asma grave:

El tratamiento biológico es aquella novedosa alternativa terapéutica, con cada vez más prestigio y utilidad en la práctica diaria, que nos acerca poco a poco a una medicina personalizada y específica de quién tenemos delante. Los fármacos biológicos son aquellos medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos de origen animal o vegetal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes, incluidas las células primarias). Estos se pueden clasificar en: proteínas o citocinas recombinantes, anticuerpos monos o policlonales y proteínas de fusión.

La diferencia entre monoclonal y policlonal varía según la cantidad de determinantes antigénicos o epítomos del antígeno con los que tenga afinidad, y, por lo tanto, a su especificidad. Los anticuerpos monoclonales al reaccionar contra un único epítipo del antígeno son altamente específicos y potentes.

A su vez, pueden ser quiméricos o humanizados. Son quiméricos cuando el anticuerpo está formado por una parte animal y otra humana. La parte animal (también conocida como hipervariable), que normalmente alcanza el 30% del total, es la que permite la afinidad del anticuerpo frente al antígeno. La parte humana (aproximadamente es el 70%) es la que permite la tolerancia inmunitaria del receptor y así evitar el rechazo posterior. Aquellos anticuerpos monoclonales conocidos como humanizados, son aquellos que están formados por un 90% de parte humana. Esta humanización del anticuerpo se realiza obteniendo las regiones estructurales del paratopo (parte que sirve únicamente de soporte estructural del sitio de combinación con el antígeno), manteniendo en ese 10% de anticuerpos de ratón las partes responsables de unión al antígeno.

E. Existen estudios que aprueban la administración de azitromicina de forma prolongada pero aún es una terapia un poco controvertida.

Por lo tanto, podemos clasificar a los pacientes en endotipos comunes, cuyo tratamiento monoclonal actuará contra una vía/molécula fisiopatológica concreta, que principalmente consiste en:

○ **En pacientes con ASMA ALÉRGICA:**

El tratamiento más útil y el que más se usa en la práctica clínica diaria es el **OMALIZUMAB**, que es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado (IgG1k) con capacidad para bloquear la IgE libre, cuya diana es el fragmento de la inmunoglobulina IgE que se une a su receptor (Fc) de baja y alta afinidad (se une con el dominio C3 de la cadena pesada del IgE). Por ello, bloquea la unión a estos receptores de la IgE libre. De esta forma, se une a la IgE libre, secuestrándola en pequeños complejos (trímeros o hexámeros) que se eliminan lentamente a través del sistema hepatobiliar. Su indicación es como tratamiento adicional en mayores de 6 años con AGNC alérgica, sensibilización a alérgenos perennes, exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida, a pesar de recibir tratamiento de

mantenimiento ajustado a su nivel de gravedad. Muchos estudios demuestran que es eficaz y seguro en pacientes con asma alérgica grave, reduciendo exacerbaciones, control de síntomas, aumento de calidad de vida... Actúa frente a mastocitos y basófilos (disminuyendo su capacidad de activación) y disminuyendo la expresión de receptores; actúa frente a las células dendríticas (ya que, al inhibir este proceso, se inhibe el reclutamiento de eosinófilos a las vías respiratoria, de células T y B. Por tanto, omalizumab tiene un efecto antiinflamatorio que es capaz de regular la función de la célula dendrítica, en cuanto a su capacidad de presentar antígenos a la célula T. Hay datos preliminares de que la IgE podría tener un papel activo en la proliferación y estimulación de la hiperreactividad bronquial, en cuanto a acción frente a músculo liso (estudios preliminares).

Existen futuras terapias monoclonales como el **TRALOKINUMAB** que es un anticuerpo anti IL-13 (también es un fármaco anti-Th2) que ha mostrado eficacia en estudios preliminares en pacientes con niveles de periostina elevados en sangre. En el caso de existir aspergilosis broncopulmonar alérgica, ésta tiene buena respuesta a glucocorticoides orales y antifúngicos.

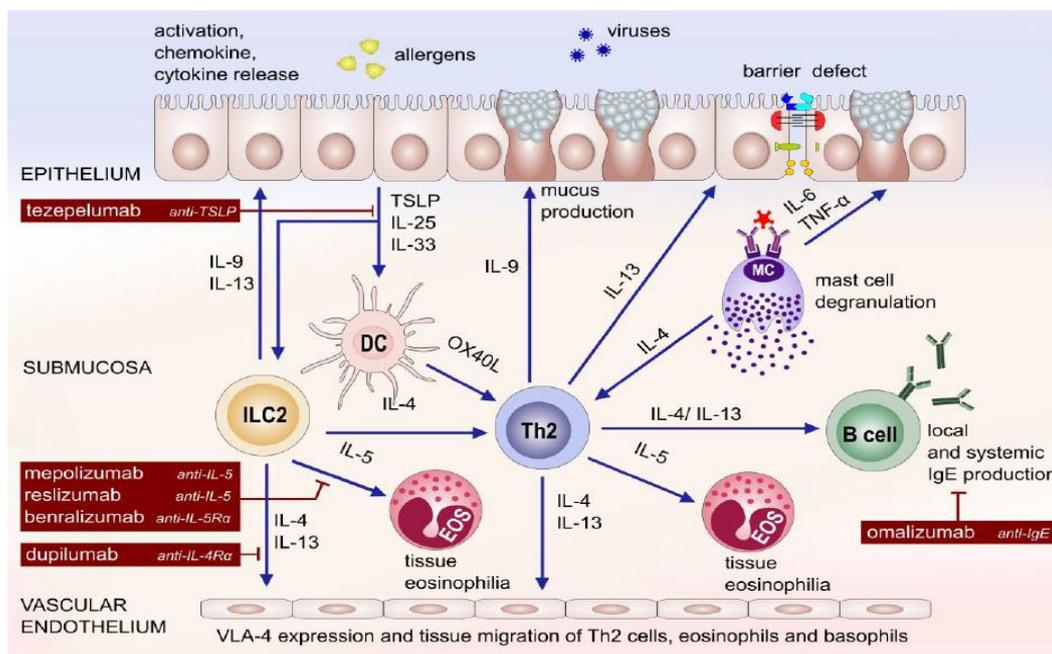
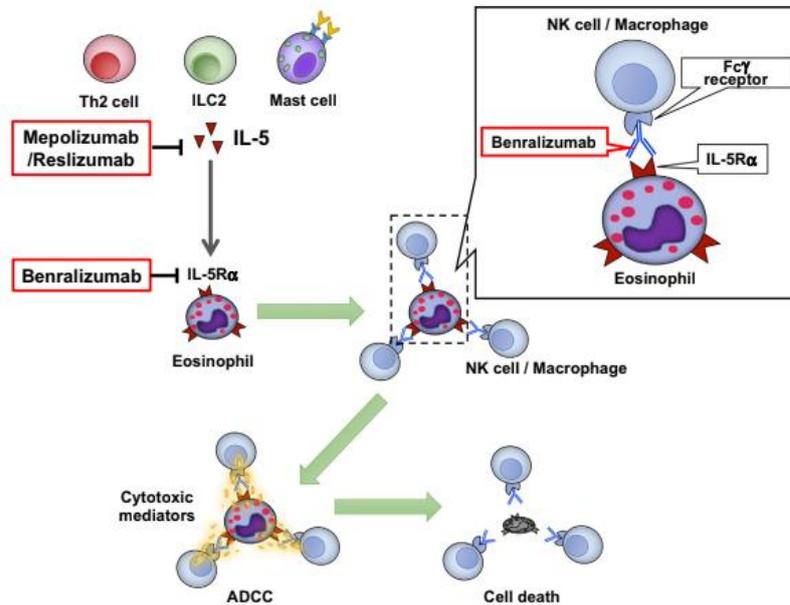
○ **En pacientes con ASMA EOSINOFÍLICA DE INICIO TARDÍO:**

Los tratamientos más destacados en este subtipo de asma son el **MEPOLIZUMAB**, que es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 frente a IL-5, que evita que esta interleucina pueda unirse a su receptor en la superficie de los eosinófilos, reduciendo su número. Existe buena correlación entre eosinofilia en sangre y eficacia clínica con mepolizumab en pacientes con AGNC eosinofílica. Por otro lado, está el **RESLIZUMAB**, que es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 frente a IL-5, que consigue la disminución de número de exacerbaciones y un mejor control en pacientes con asma NO controlada en tratamiento con dosis medias-altas de GCI y un LABA, y que tienen un recuento sanguíneo de eosinófilos mayor o igual de 400. Ambos han sido eficaces para reducir el uso de glucocorticoides orales como base de tratamiento de mantenimiento, además de demostrar disminución de número de eosinófilos, exacerbaciones y posible mejoría de la función pulmonar.

Otra de las opciones terapéuticas es el **BENRALIZUMAB**, que es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une con gran afinidad a la cadena alfa del receptor humano para IL-5 presente en los eosinófilos (IL-5R), con lo que la fracción constante de este anticuerpo es reconocida por macrófagos y células NK que, en procesos dependientes de citotóxicos dependiente de anticuerpo, eliminan a las células que están siendo reconocidas por este anticuerpo. Por lo tanto, inhibe las acciones biológicas de IL-5 en estas células además de estimular la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos sobre los propios eosinófilos y sus precursores, promoviendo su destrucción por las células natural killer, por lo que tiene una marcada acción eosinopénica.

El anticuerpo monoclonal **DUPILUMAB** va dirigido frente a la subunidad alfa del receptor de IL-4, que es compartido por IL-13, inhibe la señalización de ambas interleucinas y también consigue una reducción significativa de exacerbaciones. En

países como Alemania ya se están utilizando y su indicación son aquellos pacientes con asma grave en los que predominan estos mecanismos de inmunidad de tipo 2.



Están en proceso de investigación para todos estos subtipos los fármacos inhibidores del receptor de la prostaglandina D2 como fevipiprant y timapiprant; y los inhibidores de la linfopoyetina estromal tímica tales como **TEZEPELUMAB** (un anticuerpo anti-TSLP, con capacidad de inhibir IL-4 e IL-13). El concepto fisiopatológico de su uso consiste en que para que un eosinófilo llegue al pulmón tiene que ocurrir:

- Que haya IL-5 (que puede venir por la vía IgE dependiente o independientes). La IL-5 actúa en la médula ósea, activa e incrementa la vida de los eosinófilos y los moviliza hacia la sangre.
- Para que esos eosinófilos se puedan reclutar en la vía respiratoria, se necesita la acción de interleucinas, que depende su expresión e IL-13.
- Se necesita que la permeabilidad del vaso endotelial se aumente, y eso se regula mediante IL-4.

Otros tratamientos son glucocorticoides parenterales como triamcinolonadepot IM, termoplastia endobronquial e inmunomoduladores como metotrexato y ciclosporina.

2.2 URTICARIA:

2.2.1 DEFINICIÓN:

La urticaria es una reacción cutáneo-vascular con edema de la dermis cuyo resultado es el habón, que es pápula circunscrita de tamaño variable, casi siempre rodeada de eritema reflejo circundante, con prurito o escozor asociados y de naturaleza transitoria, con duración de 1 a 24 horas tras lo cual la piel vuelve a su apariencia normal (Hernández-Ochoa, C. *et al*, 2013).

El angioedema es un fenómeno similar. Las diferencias se basan en que ocurre en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo y que su resultado es la tumefacción del tejido suprayacente con más sensación de hormigueo o dolor (más que de prurito), con escaso o nulo eritema y de resolución más lenta que la urticaria, de hasta 72 horas. Puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, aunque generalmente afecta a la cara, faringe, laringe o parte de alguna extremidad (Dávila, G. I. *et al*, 2016).

La urticaria cuenta con una prevalencia de hasta un 20% que, aunque no suele poner en riesgo la vida, puede alterar la calidad de ésta. La frecuencia de urticaria/angioedema varía de menos de 1% hasta cifras tan altas como 30% en la población general. Principalmente, el rango de presentación se encuentra entre el 1% y 5%. La urticaria crónica cuenta con una prevalencia del 0,6% y una incidencia acumulada de la urticaria aguda de un 18%.

Aunque la mayoría es idiopática, se acepta que hay posibles factores desencadenantes y/o agravantes: ingesta de AINES (hasta un 30% de los pacientes con urticaria crónica presentan exacerbaciones con la toma de estos, ECEA), de alimentos y aditivos (es importante diferenciar de una manifestación alérgica mediada por IgE), infecciones (virales, bacterianas o parasitosis intestinales por helmintos o protozoos) y factores psicosociales (tienen importancia en el empeoramiento de la enfermedad).

Además, al igual, que el asma grave, repercute mucho en la calidad de vida de estas personas hasta tal punto de que hasta un 40% de las personas con urticaria crónica padecen depresión y/o ansiedad por la dificultad de encontrar un tratamiento que pare los síntomas y evite el desarrollo de la enfermedad. Es muy útil en estos casos el uso de cuestionarios tales como “Urticaria Activity Score” (UAS y UAS7; la diferencia entre ambos reside en que UAS se centra en las últimas 24 horas y UAS7 recoge los datos de la última semana) como herramienta para medir la gravedad y la afectación de la calidad de vida, valorando si hay prurito, su intensidad, presencia y número de habones. Es la forma en la que se puede valorar la gravedad de la urticaria, si ésta responde al tratamiento y su seguimiento. Para el angioedema existe otro con el mismo funcionamiento conocido como “Angioedema Activity Score” (AAS). Existe otros como un cuestionario específico de la urticaria crónica, “Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire” (CU-Q2oL) y el más utilizado en los ensayos clínicos es el “Índice de calidad de vida dermatológico” (Dermatology Life Quality Index o DLQI).

2.2.2 CLASIFICACIÓN:

Atendiendo a aspectos clínicos, la urticaria se en:

- Urticaria espontánea: Cuando el origen es desconocido. Se divide según su duración en:
 - Aguda: Cuando los cuadros de urticaria persisten menos de 6 semanas. Hasta un 30% de ellas acaban siendo crónicas o episódicas. Son idiopáticas hasta en un 50% (El resto: 40% por infecciones respiratorias, 9% por medicamentos, 1% por alimentos). Es una enfermedad benigna autolimitada muy común, ya que hasta un 20% de la población la tiene alguna vez en su vida.
 - Crónica: Urticaria de más de 6 semanas de duración. Aproximadamente el 35% de éstas son urticarias físicas, 5% vasculíticas y el 60% restante forma parte de la **urticaria ordinaria crónica/idiopática/espontánea** (UOC). La urticaria crónica espontánea es el tipo más común de urticaria crónica, afectando a un 1 % de la población, que ve muy condicionada su calidad de vida. Es más prevalente en adultos (de 20 a 40 años) y mujeres (2:1 mujeres vs hombres). Dentro de la ordinaria, las principales causas son origen autoinmune e idiopática y después, infecciones y pseudoalérgicas. Dentro de las de origen autoinmune se pueden clasificar en dos grupos: En el tipo I de CSU autoinmune (autoalérgica) hay IgE contra autoanticuerpos en CSU como IgE antiperoxidasa, IgE factor antitislular y IgE anti-IL-24. En el tipo IIB CSU autoinmune los pacientes tienen IgG contra IgE o FCERI de los mastocitos y basófilos (Guevara-Saldra, L. M. 2017).
 - Episódica: Es aquella urticaria con actividad intermitente o recurrente. Hay días sin presencia de ronchas.

- Urticaria inducible: Es aquella que es precipitada y reproducible por uno o más estímulos físicos. Las lesiones habonosas se encuentran típicamente en el área estimulada minutos después de la provocación y se resuelven dentro de las dos horas; además son reproducibles. Inicialmente, cuando una roncha se resuelve en algo más de una hora, debe ser considerada una urticaria aguda. Se dividen de nuevo, dependiendo de si su desencadenante es físico o no (Sierra Talamantes, C. *et al*, 2017).
 - Mecánica:
 - Dermografismo sintomático: Es la forma más frecuente dentro de las mecánicas. No se encuentra asociada a enfermedad sistémica, atopia, alergia a alimentos o a autoinmunidad. Aparecen un habón inducido por el roce y rascado sobre la zona donde se ha producido y con su misma morfología. Tiene buena evolución.
 - Urticaria por presión retardada: Se produce el desarrollo de edemas inflamatorios profundos en las zonas donde se ejerce una presión sostenida desde más de los 30 minutos hasta las 12 horas. La clínica es de prurito, dolor o ambas durante varios días. Puede acompañarse de malestar general.
 - Angioedema vibratorio: Tras estímulo vibratorio aparecen ronchas localizadas y eritema en minutos, que desvanece a la media hora. Existe una forma adquirida y otra familiar (ésta última mucho más intensa).
 - Térmica:

- Urticaria colinérgica: Es la segunda urticaria física más frecuente. Aparecen múltiples ronchas pequeñas y rodeadas por un halo eritematoso tras 15 minutos después de la exposición del estímulo térmico.
 - Urticaria de contacto por frío: Aparecen ronchas post-exposición al frío (después de haberse abrigado) unos minutos más tarde. La forma primaria/ idiopática representa el 95% de los casos, con clínica de prurito y quemazón, y posibles síntomas sistémicos como enrojecimiento, cefalea, síncope y dolor abdominal. Existen otras formas muy raras como la secundaria, la refleja y la familiar (el síndrome de Muckle-Wells).
 - Urticaria localizada por calor: Aparece prurito en sitio de contacto con agua caliente, energía radiante caliente o luz solar. Se asocia a síntomas sistémicos.
 - Otras:
 - Urticaria acuagénica.
 - Urticaria solar.
- Angioedema sin ronchas:
- Idiopático: Es el más común de los tres.
 - Inducido por fármacos (IECAS, metamizol...).
 - Deficiencia del inhibidor de C1 esterasa.
- Urticaria de contacto: Nunca es espontánea ya que se produce tras el contacto con alérgenos o químicos por la piel o mucosas. Puede ser localizada o sistémica, llegando incluso a producirse una reacción anafiláctica. Existe un tipo inmunológico y no inmunológico (dependiente o no de IgE).
- Urticaria vasculítica: Son ronchas que duran más de 24 horas e histológicamente está definida por vasculitis leucocitoclástica en biopsias de la piel. Se diferencia de la urticaria crónica en la duración de las lesiones y en que frecuentemente, dejan una lesión hiperpigmentada residual que refleja que ha existido una extravasación de eritrocitos.

La clasificación etiológica:

- Urticaria idiopática: La mayoría de los casos.
- Urticaria inmunológica: Está mediada por IgE, que se une al mastocito, induciendo la desgranulación de histamina.
 - Autoinmune: Más de un 30% de los pacientes con UOC tienen autoanticuerpos que liberan histamina y a la vez degranulan a mastocitos y basófilos, por activación directa a los receptores de alta afinidad IgE o por unión a la IgE. Se encuentra asociada a otras enfermedades (por ejemplo, tiroiditis). Su diagnóstico se fundamenta en el test de suero autólogo.
 - Alérgica: Reacción de hipersensibilidad mediada por IgE por medicación y alimentos.
 - Inmunocomplejos: Urticaria vasculítica.

- Dependiente de complemento: Deficiencia del inhibidor C1 esterasa. Síndromes autoinflamatorios (Síndrome de Schnitzler y Síndrome de Muckle-Wells).
- Activación directa mastocitos/basófilos: Los mastocitos y basófilos son degranulados directamente por activación de receptores no IgE después de una exposición a ciertas sustancias químicas.
 - Agentes que activan a los mastocitos directamente.
 - Aspirina, AINE; pseudoalérgenos dietarios.
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

2.2.3 DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico es principalmente clínico. En la urticaria aguda serán necesarias pruebas cutáneas y prueba de inmunoensayo de IgE y de IgE específicas en sangre. La urticaria crónica ordinaria no requiere tampoco estudios de laboratorio excepto en los casos graves y aquellos que no responde a antihistamínicos. En estos casos las pruebas disponibles útiles principales son (se utilizarán unas u otras según las características del paciente y la sospecha diagnóstica que tengamos): hemograma, velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea, pruebas de inyección intradermal de suero autólogo, ASST (es un test no específico que evalúa la presencia de factores liberadores de histamina en suero de cualquier tipo, no solo autoanticuerpos liberadores de histamina; que demuestra que existe un factor sérico en los sueros de los pacientes con urticaria crónica que es capaz de activar los mastocitos. Generalmente, controles sanos y pacientes sin urticaria crónica espontánea no dan positivo en la prueba.), prueba de liberación de histamina de los basófilos. En las urticarias físicas se usan las pruebas de provocación. En el angioedema sin ronchas se utiliza la determinación de C4 sérico. En la urticaria vasculítica es imprescindible una biopsia cutánea. No existe un marcador diagnóstico o de seguimiento de esta enfermedad. En una revisión de casi 6500 casos se apreció la inexistencia de relación entre el número de diagnósticos y el de pruebas realizadas.

2.2.4 PATOGENIA:

Fisiopatológicamente, todos los tipos de urticaria tienen en común un edema intersticial con infiltrado perivascular de intensidad variable de linfocitos CD4+ de perfil Th1 y Th2, monocitos y eosinófilos; y puede contener neutrófilos y basófilos, siendo el mastocito de la piel el efector primario de este proceso fisiopatológico. Éste tiene afinidad por los receptores para IgE de alta afinidad (FCERI), con capacidad de participar en reacciones alérgicas dependientes de IgE. En el interior del mastocito hay gránulos con mediadores vasoactivos (como histamina, bradicina, leucotrieno 4, prostaglandina D2...) que se liberan para actuar en los vasos sanguíneos cuando se une la IgE con FCERI en la superficie del mastocito y forman un complejo que desencadena la desgranulación, la síntesis y secreción de mediadores proinflamatorios.

Además, hay otros estímulos inmunológicos (como la unión con el receptor FCERI de IgE por alérgenos, de anticuerpos anti-FCERI y de anti-IgE) y no inmunológicos (como opioides, neuropéptido de sustancia anafilotoxina C5a...) (Tincopa-Wong, O. W., 2014).

El mediador más importante es la histamina, aunque hay otros de mucha trascendencia biológica como FNT-alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-13 y GM-CSF (factor de

estimulación de las colonias macrófago-granulocítica). La función de la histamina, FNT-alfa y e IL-8 consiste en la regulación de expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales; y la migración de células inflamatorias hasta la roncha (desde la sangre). IL-4 aumenta la producción de IgE, provocando retroalimentación positiva del proceso. Se ha descrito el perfil inmunológico en la urticaria crónica que, aunque se pensaba que sería un perfil más Th1 (propio de las enfermedades autoinmunes), tiene un perfil más Th0. Ferrer et al. afirman que los linfocitos CD4+ de los pacientes con urticaria crónica expresan de modo significativo más citocinas que los controles sanos, sin que haya diferencias a favor de un perfil Th1 o Th2: Sintetizan tanto IL-4 como IFN-gamma, que corresponden a un perfil Th0. Estos datos entran en consonancia con artículos publicados de biopsias de lesiones urticariales crónicas, con un aumento significativo de CD3+, CD4+ y CD8+, con aumento de las citocinas IL-4, IL-5 e IFN-gamma.

Es importante destacar que la IL-5 es liberada por el mastocito para reclutar eosinófilos provocando (junto con otros procesos fisiopatológicos) las lesiones urticariales. Tanto IL-4 como IL-13 contribuyen en la respuesta inmune tipo TH2 sobre sus efectos en la diferenciación de células T y la recombinación de cambio de clase de IgE, encontrándose elevados tanto en suero como en la piel en la urticaria crónica.

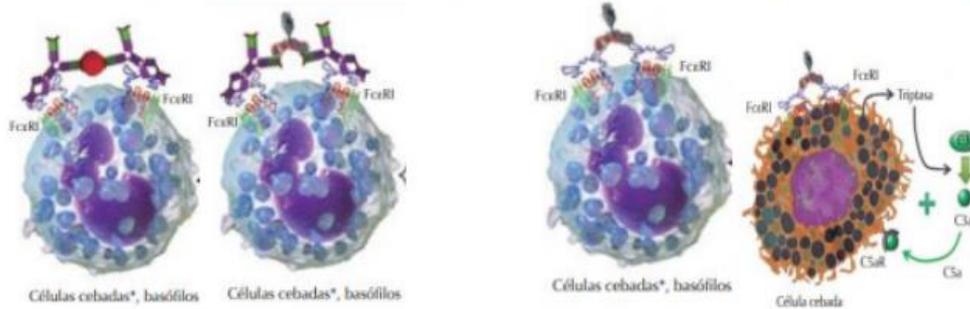
También son destacables los procesos humorales, ya que tras el análisis in vitro se observó que de un 30% hasta un 50% de los pacientes con urticaria crónica tenían anticuerpos IgG funcionales que liberaban histamina de mastocitos y basófilos. Los autoanticuerpos se unen a la subunidad alfa del FCERI extracelular, que tras reconocer el dominio alfa-2, compiten con la IgE por el sitio de unión, mientras que aquellos anticuerpos que son no competitivos reconocen el dominio alfa-1, teniendo capacidad de unirse al receptor aún en presencia de IgE. La unión de los autoanticuerpos al mastocito puede iniciar también la activación del mastocito, con la generación de anafilotoxina C5a, que aumenta y facilita la desgranulación.

En el suero de pacientes con urticaria crónica, existe un anticuerpo IgE dirigido frente a la subunidad alfa del receptor de IgE (FcERIalfa), que provoca la activación de los basófilos. Hasta en un 40% de los pacientes con urticaria crónica se encuentran autoanticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad alfa del receptor de IgE, responsables de la liberación de histamina en estos enfermos y, asimismo, que dicha reacción se ve aumentada por el complemento. Existe una urticaria con un predominio neutrofílico, que suele ser refractaria a tratamiento.

Se ha encontrado asociación entre la autoinmunidad tiroidea y urticaria ordinaria, además de una alta prevalencia de enfermedad celiaca en jóvenes y UC grave, y está asociación también es posible con las infecciones ocultas como abscesos dentales y candidiasis gastrointestinal, pero existen menos estudios que la demuestren.

La liberación de las sustancias vasoactivas produce la extravasación del fluido plasmático hacia la dermis. La histamina se une a los receptores H1 y H2 (en la membrana del mastocito) produciendo la activación por la histamina del receptor H1 sobre el músculo liso y los vasos sanguíneos, aumentando la permeabilidad capilar; y la activación del receptor H2 produciendo la vasodilatación arteriolar y venular.

Activación por IgE puentes por Ag. · Activación por FcεRI puentes por IgG.



Activación por IgE puentes por IgG. · Activación por tripsina y complemento.

En casi todas las enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes se ha postulado una disregulación del eje anti-/pro-inflamatorio. Esto confirma que la urticaria crónica no consiste en una reacción de tipo alérgico (Th2) y aunque morfológicamente sea muy parecida a la aguda, se trata de otra entidad diferente. Además, otra teoría que apoya la etiología autoinmunitaria del proceso fisiopatológico es el hallazgo de que los pacientes con urticaria crónica expresan con mayor frecuencia el alelo HLA DRB*4 y B*14 del complejo principal de histocompatibilidad, altamente asociado a enfermedades autoinmunitarias. Existe una probabilidad muy alta de padecer ciertas enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, en comparación con la población control.

2.2.5 TRATAMIENTO:

Las guías de EAACI/GALEN/EDF/WAO recomiendan un tratamiento escalonado para el manejo de la urticaria crónica espontánea, siendo los antihistamínicos H1 de segunda generación el tratamiento de primera línea, y el aumento de la dosis, el de segunda, además de en todos los casos, evitar los factores desencadenantes (siendo hasta ahora los AINES los únicos demostrados. Curiosamente, al remitir la urticaria, los pacientes suelen tolerar de nuevo los AINES. Sin embargo, no demuestra efectividad las dietas de evitación) (Kolkhir, P. *et al*, 2019).

En los pacientes con urticaria crónica grave o refractaria, que no responden a las dosis estándar de antihistamínicos, se debe aumentar la dosis hasta 2-4 veces antes de pasar a la terapia de segunda línea.

Existen algunos casos en los que puede añadirse antihistamínicos H2 a los antihistamínicos H1 antes de avanzar en escalones terapéuticos igualmente (Morales-Sánchez, M. *et al*, 2014).

A partir de la segunda línea de tratamiento están los antidepresivos tricíclicos, los corticoides, los antagonistas de canales de calcio, los suplementos de levotiroxina, los antagonistas de los receptores de leucotrienos.

Los antidepresivos tienen una potente actividad de antagonistas en los receptores H1 y H2. Tienen utilidad en algunos pacientes con urticaria física y urticaria por presión retardada.

Los antileucotrienos (montelukast) se pueden tomar en conjunto con los antihistamínicos H1 cuando la urticaria no está bien controlada (NO efecto en monoterapia) sobre todo en urticaria ordinaria crónica, con ASST positiva y sensibles a aspirina.

La prednisona se indica en urticaria aguda (durante 3 días de forma oral para disminuir la duración de la urticaria), urticaria vasculítica, por presión retardada grave (en ambas durante más tiempo, pero como máximo 3-4 semanas). No está indicada en la urticaria crónica. En ellos existe como opción el nifedipino (solos o en combinación con antihistamínicos) para disminuir el prurito y las ronchas.

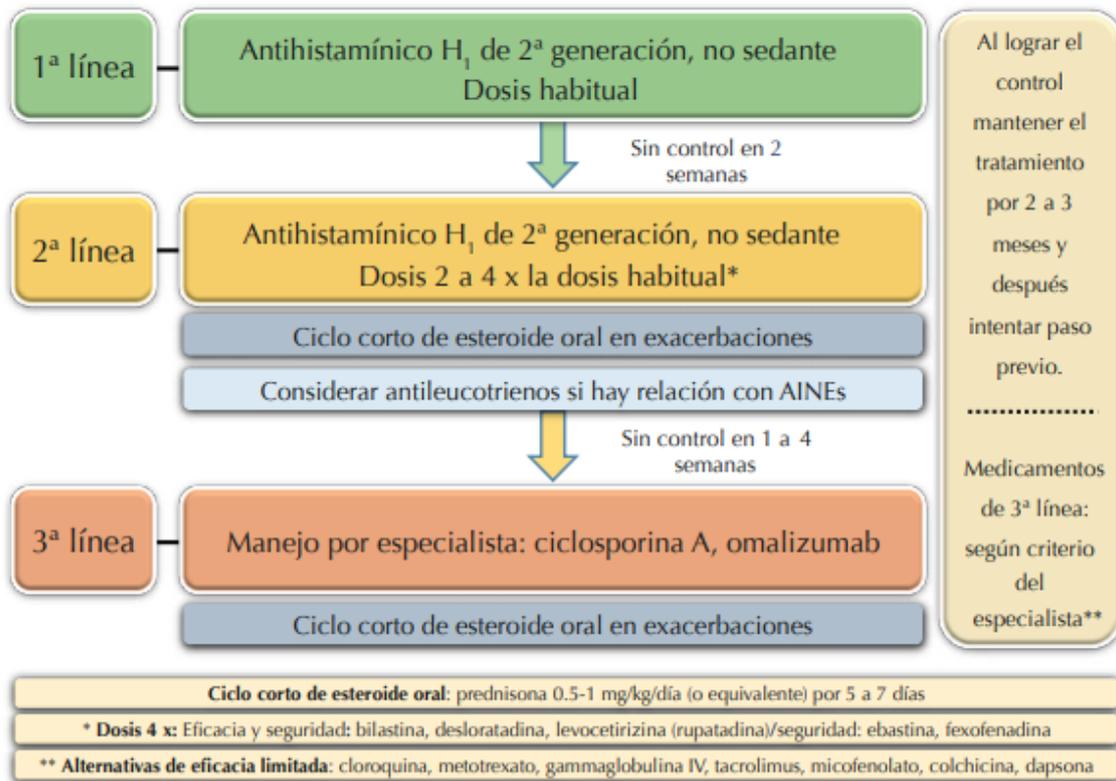
En la tercera línea terapéutica destaca la ciclosporina, muy útil en urticaria autoinmune grave crónica. Otros inmunomoduladores son tacrolimús, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato de mofetil e inmunología intravenosa. Además, son útiles la plasmaféresis, la colchicina, dapsona, albuterol, ácido tranexámico, terbutalina, sulfazalacina, hidroxiclороquina, Warfarina y los anticuerpos monoclonales.

El omalizumab es el único anticuerpo monoclonal con uso estandarizado en la práctica diaria, aunque existen otros ya licenciados. Finalmente, existen terapias biológicas en estudio con posibilidad de usarse en el futuro. A continuación, se explicará detenidamente cada uno de los anticuerpos monoclonales existentes y las vías patogénicas sobre las que actúa.

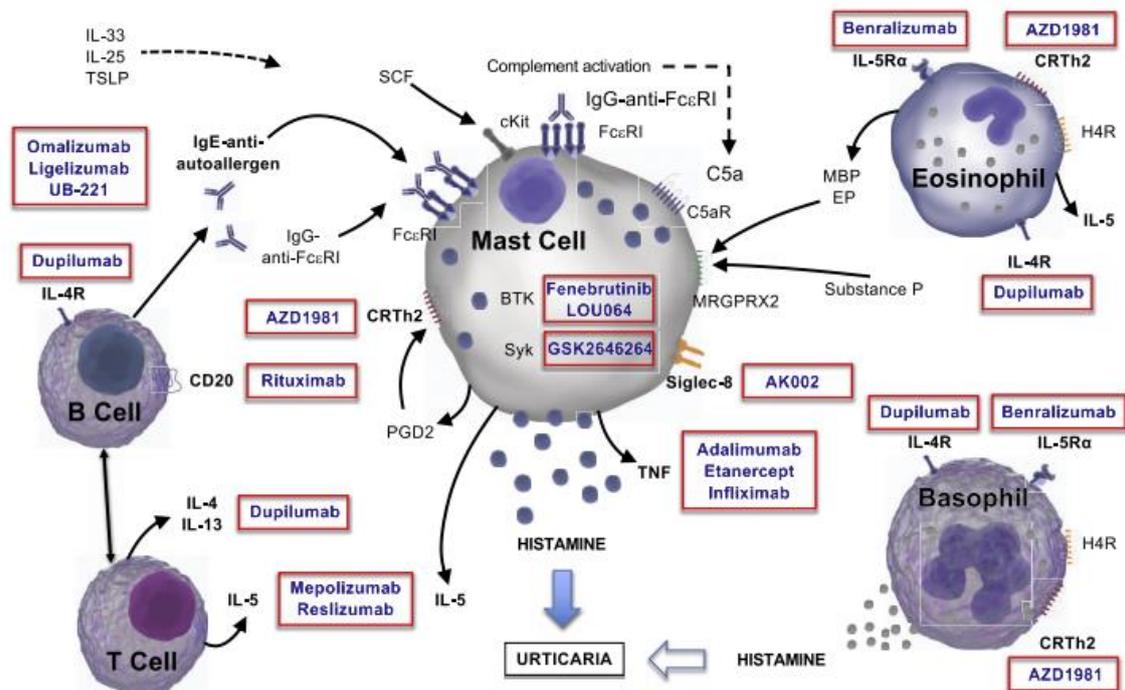
Otras terapias son: Exclusión de aditivos de alimentos, salicilatos naturales, tolerancia por exposición repetida y gradual al factor precipitante, PUVA (fotoquimioterapia).

	Tratamiento sintomático	Tratamiento etiológico
Urticaria aguda	Según gravedad: • Antihistamínicos orales • Corticoides orales Puede ser necesaria adrenalina IM en el momento agudo	Según desencadenantes
Urticaria crónica idiopática	Tratamiento sintomático	Secuencia
	Antihistamínicos: • Sedantes en niños pequeños • No sedantes en escolares y adolescentes	1. Tratamiento inicial
	Antihistamínicos no sedantes aumentando la dosis incluso por cuatro	2. Si persisten síntomas más de dos semanas
	• Corticoides orales 3-7 días • Antagonistas de los leucotrienos y/o cambio de antihistamínico	3. Si con el tratamiento anterior persisten síntomas más de 1-4 semanas o exacerbación
	• Corticoides orales 3-7 días • Ciclosporina A • Anti-H2 • Dapsona	4. Si con el tratamiento anterior persisten síntomas más de 1-4 semanas o exacerbación
Omalizumab	5. Solo en casos de urticaria- angioedema grave y refractario a tratamiento	

Manejo de Urticaria Crónica



Las terapias con anticuerpos monoclonales nos permiten modificar la patogenia de la enfermedad y no sólo controlar los síntomas (como hacen las demás terapias). Dentro de los **fármacos biológicos**, podemos dividirlos en tres grupos según su disponibilidad en la práctica clínica en...



TRATAMIENTOS AUTORIZADOS:

- OMALIZUMAB:

Es el anticuerpo monoclonal más importante además del único tratamiento biológico aprobado para su uso en CSU actualmente de forma protocolizada. Es la recombinación humanizada de un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-IgE, cuya diana es el fragmento de la inmunoglobulina IgE que se une a su receptor (Fc) (se une con el dominio C3 de la cadena pesada del IgE. De esta forma, se une a la IgE libre, secuestrándola en pequeños complejos (trímeros o hexámeros) que se eliminan lentamente a través del sistema hepatobiliar. Su funcionamiento se basa en el hecho de que IgE tiene una gran afinidad por el receptor FcERI, que está implicado la patogénesis de la urticaria, disminuyendo los síntomas principales de CSU y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, disminuye la IgE libre circulante, la expresión de los receptores para la IgE (FcERI) en mastocitos y basófilos, la liberación de mediadores por los mismos y el número de células inflamatorias como eosinófilos y linfocitos (Vollono, L., *et al* 2019).

El omalizumab está aprobado para el tratamiento de CSU resistente a antihistamínicos en pacientes mayores de 12 años. Está demostrado que es efectivo y seguro, incluso en pacientes menores de 12 años (en el tratamiento del asma ya está aprobado su uso en niños mayores de 6 años, por lo que existe seguridad terapéutica y podría plantearse para el tratamiento de la urticaria crónica en personas más jóvenes).

Consigue la remisión completa en más de 2/3 de los pacientes. A diferencia del uso de omalizumab en el asma, en la CSU el uso de este tratamiento no está determinado por los niveles de IgE o peso. Aunque recientes estudios han encontrado que niveles bajos de IgE total pueden predecir una no respuesta al tratamiento, estos datos están todavía en estudio. Es interesante que el 70% de los pacientes que se benefician con omalizumab lo hacen dentro de la primera semana de tratamiento y que una buena respuesta está asociada a nivel alto de IgE autoanticuerpos. En contraste, baja respuesta a omalizumab está asociada a positividad en el test de piel con suero autólogos y liberación de histamina por basófilos, siendo el tipo IIb CSU autoinmune. La no respuesta de CSU se predice en pacientes con bajo nivel de IgE total al inicio, sin cambio en el valor de los valores de IgE durante los 4 meses después de la primera inyección y niveles bajos basales de FCERI en basófilos.

Los pacientes con respuesta parcial o no respuesta a 300 mg de omalizumab pueden llegar a beneficiarse subiendo la dosis a 450 o 600 mg, siguen siendo eficaces y seguros. También se ha demostrado su efectividad en una revisión de 43 estudios en pacientes con Urticaria inducible refractaria a tratamiento de base (CIIndU) (aunque su uso no forma parte de las indicaciones protocolizadas) especialmente en el dermatografismo sintomático, la urticaria al frío y al sol.

En un estudio del Departamento de Dermatología de la Universidad de Roma, se realizó un seguimiento a pacientes mayores de 18 años afectados por urticaria crónica espontánea moderada-grave con un score de actividad de la enfermedad por encima de 16, y con resistencia a antihistamínicos por persistencia de síntomas a pesar de ser tratado hasta 4 veces con la dosis adecuada, fueron tratados con inyecciones de omalizumab 300 mg, una inyección cada cuatro semanas durante seis meses, además de su tratamiento habitual con antihistamínicos H1, seguido de 8 semanas con

interrupción de tratamiento. En caso de recurrencia, se dio un segundo ciclo de 5 dosis adicionales de omalizumab 300 mg cada 4 semanas durante 5 meses. La forma de valorar la respuesta terapéutica se basa en la reducción de UAS-7 completa (valor igual a 0), parcial (valor entre 0 y 28) o sin respuesta (valor mayor de 28) y DLQI completa (menor de 6), parcial (entre 6 y 10) o sin respuesta (mayor de 10). Este estudio tenía la característica de tener como base de estudio población real con diferentes comorbilidades: cardiovasculares, oncológicas, infecciosas, alérgicas, inmunológicas y otras no clasificadas en ningún grupo particular. En estos pacientes se realiza seguimiento con test de score y análisis de sangre al comienzo, a las 12, 24 y 52 semanas de tratamiento. Los objetivos principales del estudio además de valorar su efectividad (que fue notoria), consistía en la búsqueda de efectos secundarios a corto plazo (durante un año), que principalmente fueron efectos cardio y cerebrovasculares serios como trombosis arteriales y venosas, además de hipertensión arterial. Sin embargo, no se vio aumentada la incidencia de tener riesgo cardiovascular, cáncer, infecciones por parásitos. Además, destaca una mejoría de las enfermedades mentales por incremento de la calidad de vida. Por lo tanto, se confirma que es una buena opción terapéutica incluso en aquellos pacientes con otras comorbilidades y pluripatología.

En contra de este tratamiento, hay trabajos que exponen que el omalizumab puede controlar la clínica de la urticaria y (sólo mientras se mantenga el tratamiento) pero no curarla y que una vez que se retira el tratamiento, hay un riesgo aumentado de exacerbaciones en número e intensidad.

- **MEPOLIZUMAB, RESLIZUMAB Y BENRALIZUMAB:**

Otros anticuerpos monoclonales estudiados para el tratamiento de la urticaria crónica, pero sin indicación actual son: los anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) y anti receptor-IL-5 (benralizumab). Todos aportan buenos resultados tanto en pacientes con CSU como CIndU.

- **DUPILUMAB:**

El dupilumab es anticuerpo monoclonal que inhibe IL-4 e IL-13 a través del bloqueo de la subunidad del receptor IL-4alfa, que es compartida por ambas interleucinas. Su uso ha sido aprobado en dermatitis atópica moderada-grave, asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

- **TERAPIAS A ESTUDIO:**

Como tratamiento en proceso de desarrollo se encuentran actualmente el ligelizumab y UB-221, que son nuevos anticuerpos anti-IgE con una afinidad de unión con IgE 40-50 y 8 veces, respectivamente, más potente que el omalizumab.

3 OBJETIVOS.

3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Evaluar la eficacia de los tratamientos biológicos en pacientes con asma bronquial y/o urticaria crónica no controladas con otros medicamentos (siendo pautados correctamente y existiendo buena adherencia terapéutica). Esta evaluación se realizará teniendo en cuenta los siguientes parámetros:
 - En el asma bronquial: Número de exacerbaciones (utilización de corticoides sistémicos durante más de tres días, acudir a Urgencias o Ingreso Hospitalario), resultados de ACT, pruebas de función pulmonar (FVC y FEV1), valores del *Peak Flow*.
 - En la urticaria crónica: Número de brotes, número de veces que se han usado corticoides sistémicos, resultados del UAS y/o UAS 7 y dosis de antihistamínicos usada.
- Evaluar todas las variables que pueden afectar a la evolución de los pacientes con tratamiento biológico.
- Comparar resultados reales obtenidos en los pacientes del HUMV con los publicados en estudios previos.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar los posibles efectos secundarios de los tratamientos biológicos.
- Evaluar los diferentes patrones terapéuticos de los pacientes con urticaria crónica o asma bronquial en tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- Valorar los datos demográficos de la población que se utilizan estos fármacos (ej: rango de edad media, género, fenotipo y endotipos de asma grave/urticaria crónica...).

4 MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 Diseño del estudio:

Es un estudio observacional retrospectivo no intervencionista en el que se realiza la recogida de datos de las historias clínicas (del Altamira) de los pacientes de HUMV en seguimiento por el Servicio de Alergología, diagnosticados de asma grave y/o urticaria crónica. Las variables de los datos recogidos han sido predeterminadas con anterioridad a la lectura de historias, expuestas en una base de datos tipo Excel. A partir de esta, se comenzaría a registrar el seguimiento inicial y la evolución del paciente al mes, 6 meses y al año de comenzar con el tratamiento biológico.

4.2 Sujetos a estudio:

Se incluyen 31 pacientes seguidos por el Servicio de Alergología de HUMV con asma bronquial grave y/o urticaria espontánea crónica con mal control de su clínica (a pesar de buena adherencia terapéutica y tratamiento adecuado dado según su estado de gravedad) que iniciaron tratamiento con fármacos biológicos desde el 28/11/2011 hasta el 29/07/2019.

4.3 Variables:

Las variables se tienen en cuenta desde la primera consulta tras la introducción del anticuerpo monoclonal al tratamiento de base hasta un año después. Estas variables se dividen en categorías, siguiendo el orden lógico de anamnesis y exploración del paciente: Características del paciente (personales, sociales, demográficas), enfermedades alérgicas y relacionadas con éstas, otras enfermedades, tratamiento habitual, características del asma y/ urticaria crónica, datos de exploración física y existencia y resultado de pruebas complementarias generales y específicas de las dos patologías a estudiar.

4.4 Pruebas complementarias utilizadas:

Las pruebas generales básicas de la práctica clínica usadas son: analítica (bioquímica y hemograma), peso (para calcular el IMC), auscultación pulmonar, radiografía de tórax, TAC... (Penderson, S. *et al*, 2018).

Las pruebas específicas más importantes del asma bronquial son:

1. Espirometría: Sirve para valorar la función pulmonar y hacer un diagnóstico diferencial de las grandes patologías respiratorias en obstructivas (como es el asma), restrictivas o mixtas. Valora muchos parámetros diferentes, siendo los más útiles en nuestro estudio FVC (capacidad vital forzada, con valores normales en el asma), FEV1 (flujo máximo espirado en el primer segundo; su valor se ve alterado en el asma no tratado/controlado) y el cociente entre ambas (siendo menor del 70% en los patrones obstructivos). Además, una de las características más importante del asma es su reversibilidad, que se puede valorar con esta prueba al utilizarla antes del tratamiento broncodilatador y después, comparando los resultados entre ambas y valorando si existe modificación (Maestú, J. F. A. 2000).
2. Valores de FeNO: Permite determinar la cantidad de inflamación pulmonar presente y, por lo tanto, valorar la efectividad de los corticoides tras ser usados,

al medir el óxido nítrico exhalado por ambos pulmones (aumentada la cantidad conforme más eosinófilos hay) (Diego Damiá, A. 2010).

3. Peak Flow: Es un medidor portátil de la cantidad total de aire máximo capaz de exhalarse. Es útil para realizar el seguimiento por su comodidad y sencillez.
4. ACT: Test para conocer la gravedad del asma, su evolución tras tratamiento y cómo repercute la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes (Álvarez-Gutiérrez, F. J. *et al*, 2010).

Las pruebas complementarias más importantes de la urticaria crónica son:

1. ASST: Es una prueba cutánea in vivo para valorar la autorreactividad, consistiendo en una inyección de suero autólogo.
2. Prick test: Es una prueba que se realiza en la piel para identificar la(s) sustancia(s) que es capaz de desencadenar una respuesta alérgica en el paciente (Martínez, R. *et al*, 2012).
3. Biopsia cutánea: Consiste en el procedimiento de tomar una parte de piel para ser estudiada por el Servicio de Anatomía Patológica, buscando patrones característicos de cualquier enfermedad a nivel histológico.
4. UAS/UAS7: Test para conocer la gravedad de la urticaria crónica, su evolución tras tratamiento y cómo repercute la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.

4.5 Datos oficiales publicados por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la efectividad de los tratamientos biológicos:

Los resultados publicados en estudios de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) más importantes son:

- Omalizumab:
 - En asma alérgica:
 - En mayores de 12 años:
 - ❖ Reducción a la mitad del número de exacerbaciones.
 - ❖ Disminución del número de pacientes con exacerbaciones.
 - ❖ Mejoría en calidad de vida.
 - ❖ Disminución uso fluticasona oral.
 - En niños entre los 6 y 12 años:
 - ❖ Reducción a la mitad del número de exacerbaciones.
 - En urticaria crónica espontánea:
 - Mejoría de síntomas de picor.
- Mepolizumab:
 - En asma eosinofílica grave:
 - ❖ Reducción a la mitad del número de exacerbaciones.
 - ❖ Disminución uso corticoides orales en 50%.
 - ❖ Reducción de eosinófilos en sangre.

4.6 Confidencialidad:

- **Compromiso por parte del tutor a cumplir con el RPD:** El tutor se compromete a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declara haber leído y comprendido el Reglamento

(UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de la normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

- **Compromiso por parte del estudiante a conocer en profundidad el RPD y a cumplir con todos sus apartados. Por lo que se solicita una descripción personal de dichos apartados:** El estudiante se compromete a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declara haber leído y comprendido el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de la normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Dicho reglamento se centra en el análisis del impacto de privacidad, en el deber de información, el consentimiento, la transparencia, la seguridad y en el hecho de que se deben garantizar los derechos de los ciudadanos en relación con la protección de su privacidad.

5 RESULTADOS.

1. Datos demográficos.

En el estudio fueron analizados 31 pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (omalizumab o mepolizumab) por asma grave o urticaria crónica, no controladas con tratamiento convencional.

Catorce pacientes presentaban asma mal controlada, dieciséis urticaria crónica espontánea de difícil control y una persona ambas patologías sin control de ninguna de ellas a pesar de tener la medicación adecuada (n total=31).

La media de edad de la población total estudiada fue de 46,48 años. Un 19,3% de los pacientes fueron mayores de 65 años.

Tabla 1. Variables demográficas y atopia. Datos en porcentaje de pacientes según patología en tratamiento (asma bronquial o urticaria crónica).

VARIABLES	ASMA BRONQUIAL	URTICARIA CRÓNICA
MEDIA EDAD	41,3	52,1
SEXO (% DE MUJERES)	60%	70,5%
RESIDENCIA EN SANTANDER	26,6%	58,8%
CON ANIMALES DE COMPAÑÍA	20%	17,6%
ALERGIAS	86,6%	81,2%
HÁBITOS TÓXICOS	6,6%	12,5%
DERMATITIS ATÓPICA	33,3%	100%
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	0%	17,6%
ENFERMEDADES MENTALES	26,6%	47%
RINITIS	86,6%	29,4%
CONJUNTIVITS	33,3%	11,7%
POLIPOSIS	33,3%	5%

N asma= 15, N urticaria= 17 (había un paciente incluido en los dos grupos por presentar ambas patologías graves sin control a pesar de tratamiento convencional adecuado).

Se pudo apreciar que, como conjunto, los pacientes con urticaria crónica presentaban una media de edad mayor que los asmáticos. La población estudiada se compuso de 21 mujeres (68%) y 10 hombres.

Tanto en el asma como en la urticaria predominaba el género femenino, pero era más notoria esa diferencia de sexos en el segundo grupo. El porcentaje de personas con urticaria que residían en Santander doblaba el de los asmáticos. Ambos grupos presentaban un porcentaje parecido de alergias y animales de compañía. El doble de pacientes padecía enfermedades autoinmunes, patologías mentales y hábitos tóxicos en el grupo de urticaria crónica; y un valor hasta cuatro veces por encima de dermatitis atópica, en comparación con los asmáticos. Por el contrario, en el grupo de asma bronquial había un porcentaje mayor de rinitis, conjuntivitis y poliposis.

La zona donde residían más pacientes tratados era Santander, con un porcentaje de 45% (n= 14). Otras zonas donde habitaban fueron: Astillero y Camargo con 9%; y Piélagos con 6%. Así mismo, la mayoría de los pacientes vivían en piso (59%). En cuanto a su profesión, tres personas se dedicaban a la peluquería, uno era pintor (posibles factores de riesgo de clínica por exposición a posibles alérgenos), tres estudiantes, cinco sanitarios (tres eran auxiliares de enfermería).

Del total de los enfermos, tenían alergia el 80% de ellos: a medicamentos el 68% (principalmente a AINES el 32% de los alérgicos), a aeroalérgenos el 45% (principalmente a ácaros de polvo y gramíneas) y a alimentos el 32% (el más común, al *Anisakis simplex*). Seis pacientes (el 24% de los pacientes alérgicos) tenían alergia a los tres tipos mencionados arriba. La media de los alérgenos a los que estaban sensibilizados era de 2,16 (mediana=2).

Tenían rinitis el 58% (alérgica 66% de ellos y, por lo tanto, no alérgica 33%), conjuntivitis 19% (todas alérgicas) y poliposis el 19%.

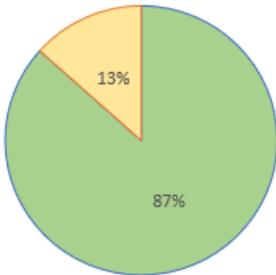
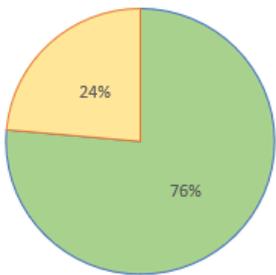
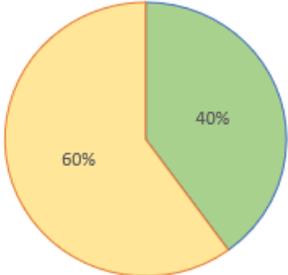
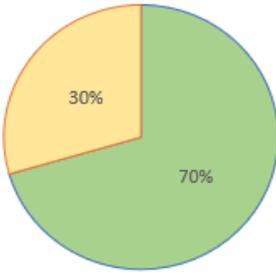
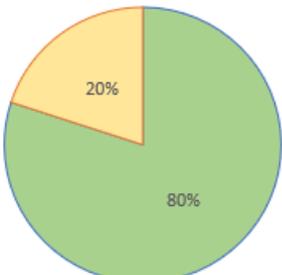
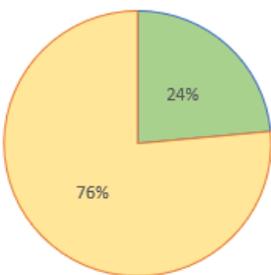
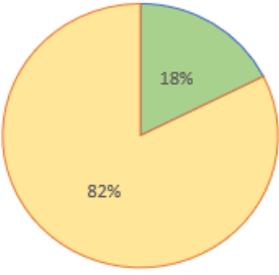
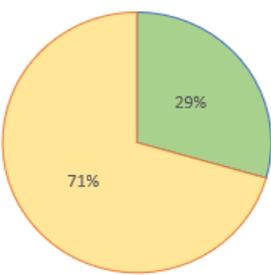
De todos los pacientes, tenían dermatitis el 65% y el 9% enfermedades autoinmunes, en la que destacaba la tiroiditis autoinmune, aunque también otras como hepatitis autoinmune, esclerosis múltiple y enfermedad celiaca.

El 75% del total tenían enfermedades concomitantes, 60% de ellos padecían enfermedades reconocidas como de las más comunes en la sociedad, entre las que destacaban hipercolesterolemia (ocho pacientes), HTA (siete pacientes) y dislipemia (dos pacientes). El 61% sufrían patologías menos comunes, que principalmente eran: hiperplasia benigna de próstata, osteoporosis, patología tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio multinodular normofuncionante), artritis, incontinencia urinaria, migrañas, EPOC, vértigo, patología ORL (como desviación de septum, adenoides hipertróficos, insuficiencia respiratoria nasal, sinusitis, SAOS), alteraciones gastrointestinales (celiaquía, intolerancia a glucosa, colon irritable, diverticulosis), entre otras. Dos pacientes tenían asma concomitante con EPOC. Padecían ansiedad y depresión el 35% de todos ellos.

Dentro de los pacientes que tenían asma, su media de edad de diagnóstico eran los 9,6 años. Además, atendiendo a la clasificación según desencadenantes y/o características inflamatorias (que son compatibles), presentaban asma alérgica once pacientes y asma eosinofílica cuatro.

De los pacientes que tenían patología cutánea, hasta el 25% de los enfermos con urticaria crónica habían presentado en una o más ocasiones cuadros de angioedema

asociados. Además, el 56,2% padecían urticaria inducida además de la espontánea. Dentro del grupo de los pacientes con urticaria inducida, el 25% tenían dermatografismo, el 6% urticaria retardada por presión, el 6% urticaria solar, el 18% urticaria colinérgica, urticaria por calor 6%, urticaria por contacto 12,5% y sólo un paciente sufría más de un tipo de urticaria inducida.

<u>VARIABLES</u>	ASMA BRONQUIAL	URTICARIA CRÓNICA
ALERGIAS		
ALERGIAS MEDICAMENTOSAS		
ALERGIAS A AEROALÉRGENOS		
ALERGIA A ALIMENTOS		

■ Porcentaje de personas que tienen alergias
 ■ Porcentaje de personas que no tiene alergias

Gráfico 1. Distribución de diferentes tipos de alergia en pacientes con asma bronquial y urticaria.

Ambos grupos de pacientes clasificados por las dos patologías principales presentaban un porcentaje parecido de alergias en general y específica a alimentos. Sin embargo, en la urticaria eran mucho más frecuentes las alergias medicamentosas que en el asma, mientras que en este último destacaban las alergias a aeroalérgenos.

2. Patrones terapéuticos previos de los pacientes con urticaria crónica y asma bronquial en tratamiento con anticuerpos monoclonales:

En el caso de los pacientes con asma crónica, el patrón terapéutico que se cumplía en todos era la asociación de glucocorticoides inhalados, beta adrenérgicos de larga duración y beta adrenérgicos de corta duración a demanda. Además, en algunos pacientes, se asociaba fármacos anticolinérgicos, montelukast o prednisona oral (en dos, cuatro y un paciente, respectivamente).

En el caso de los pacientes con urticaria crónica, se utilizaban antihistamínicos orales, en la mayoría combinando dos o más principios activos, sumado en muchos casos corticoides orales y tópicos. Los antihistamínicos más utilizados en la práctica clínica fueron: atarax (hidroxicina), ebastel (ebastina), polaramine (dexclorfeniramina), cetirizina, rinialer (rupatadina), bilaxtén (bilastina), entre otros.

Como se puede observar en el siguiente gráfico, sólo un 25% tomaba un mismo tipo de antihistamínico a diario (cuatro dosis diarias) y el resto estaba en tratamiento con dos o más fármacos distintos (siendo más prevalente la combinación de dos antihistamínicos ó antihistamínicos y corticoides).

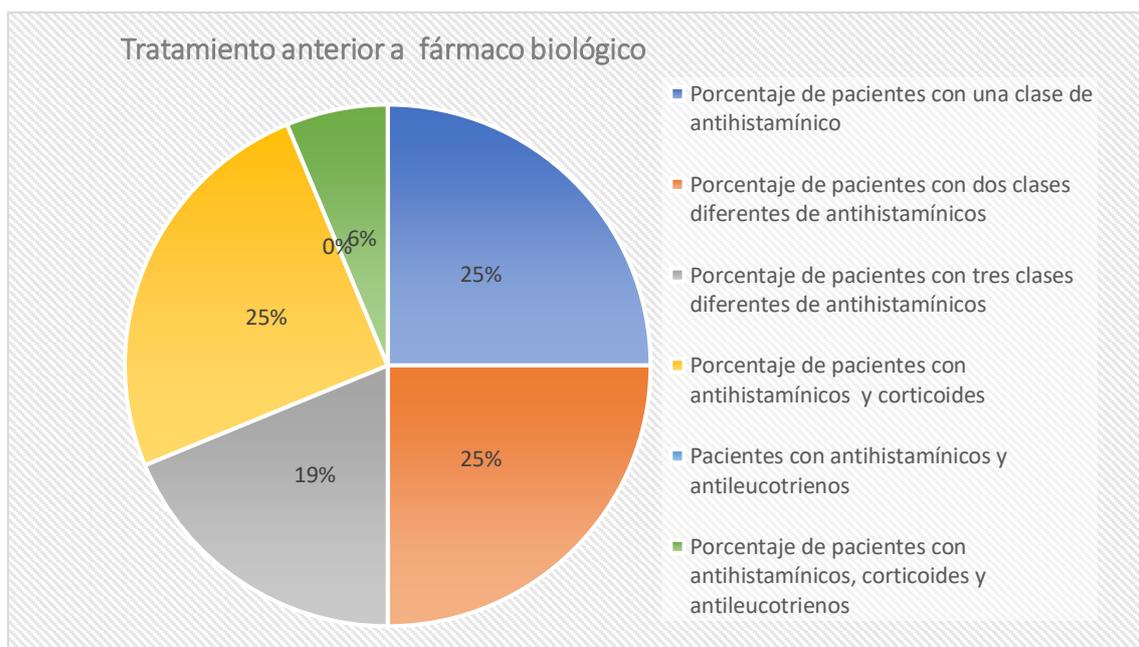


Gráfico 2. Tratamiento de base previo al fármaco biológico. Datos en porcentaje de pacientes con urticaria crónica (n=17) según tratamiento pautado de base.

Existía un mismo porcentaje de pacientes que estaban con tratamiento de base antes del fármaco biológico con una, dos clases diferentes de antihistamínicos y la combinación de antihistamínicos y corticoides.

3. Efectos secundarios de los tratamientos biológicos en pacientes tratados con urticaria crónica y asma bronquial:

La administración de fármacos biológicos indicados en asma bronquial y urticaria crónica tienen una buena tolerancia con pocos efectos secundarios, y cuando aparecen, éstos son en su mayoría leves y autolimitados.

De todos los pacientes tratados en HUMV (n=31), cinco de ellos (16%) presentaron efectos secundarios tras la administración de la dosis.

- Sensación nauseosa (n=1).
- Hipotensión (n=2).
- Cefalea en región frontal (n=1).
- Reacción alérgica medicamentosa a omalizumab de forma tardía, con aumento de urticaria y edema labial (sin afectación orofaríngea) (n=1).
- Empeoramiento urticaria con afectación facial y generalizada (n=1).
- Pérdida de pelo (n=1).
- Vértigo (que se frenó con fisioterapia) (n=1).
- Clínica digestiva con dolor abdominal y diarreas (n=1).

Muchos de los síntomas formaban parte de los más frecuentes. Sin embargo, dos pacientes presentaron aquellos que se agrupan dentro de los más graves: alopecia; y exantema cutáneo y edema labial de forma tardía a su administración. En este último caso, para mantener el tratamiento, se procedió a administrar el fármaco (omalizumab) en pauta de desensibilización.

4. Eficacia de los tratamientos biológicos en pacientes con asma bronquial y/o urticaria crónica no controladas con otros medicamentos:

➤ En el asma bronquial (n=15):

- El 40% de los pacientes asmáticos en tratamiento con omalizumab o mepolizumab (n=15) presentaron exacerbaciones, pero la mayoría, el 83%, se controlaron con tratamiento inhalado a demanda. Los corticoides sistémicos (orales) sólo fueron necesarios en una persona (durante menos de tres días). Cuatro personas fueron a Urgencias durante su primer año de tratamiento con biológicos (acudiendo sólo una vez cada uno). Ningún paciente precisó ingreso hospitalario.

- En cuanto a los resultados de ACT, no existían muchos resultados recogidos sobre la realización de este test, por lo que no se pudo comparar los resultados en cada paciente para valorar su evolución.
- Valorando la clínica, tras haber clasificado a los pacientes en cuanto a su sintomatología (tos, disnea, opresión torácica, sibilantes a la auscultación, limitación para realizar actividades, aparición de exacerbaciones, tratamiento a demanda o la necesidad de acudir a Urgencias) se apreció una caída drástica del porcentaje de pacientes con clínica al mes y a los seis meses del inicio del tratamiento biológico, persistiendo sintomáticos un 8% de los pacientes tras un año de tratamiento.

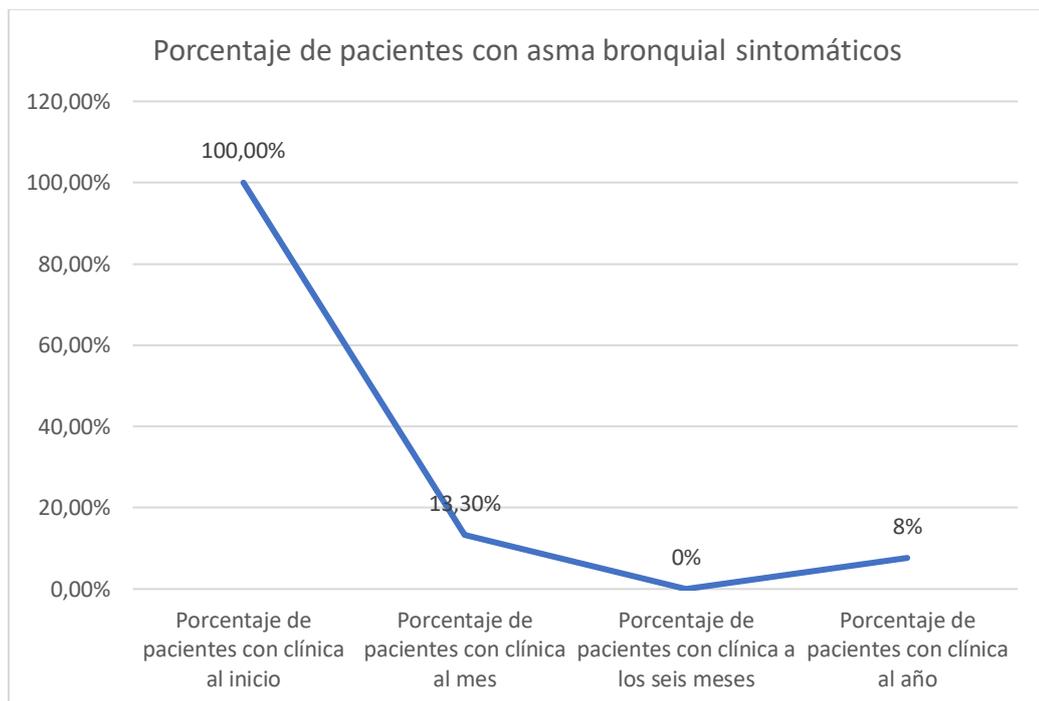


Gráfico 3. Evolución temporal de la clínica de los pacientes con asma bronquial desde el inicio del tratamiento biológico. Datos en porcentaje de pacientes con asma bronquial según presencia o no de sintomatología al inicio, al mes, a los seis meses y al año de tratamiento biológico.

- Pruebas función pulmonar: Al empezar con el tratamiento biológico, la media de FEV1 de todos ellos era de 68,9%, mientras que al año era de 76,7%. El porcentaje medio de mejoría desde el inicio hasta la última dosis recibida previa a la recogida de datos fue del 7,9%.

Además, como se puede ver representado en las siguientes figuras (gráfico 5 y tabla 2), sólo empeoró su función pulmonar en una persona.

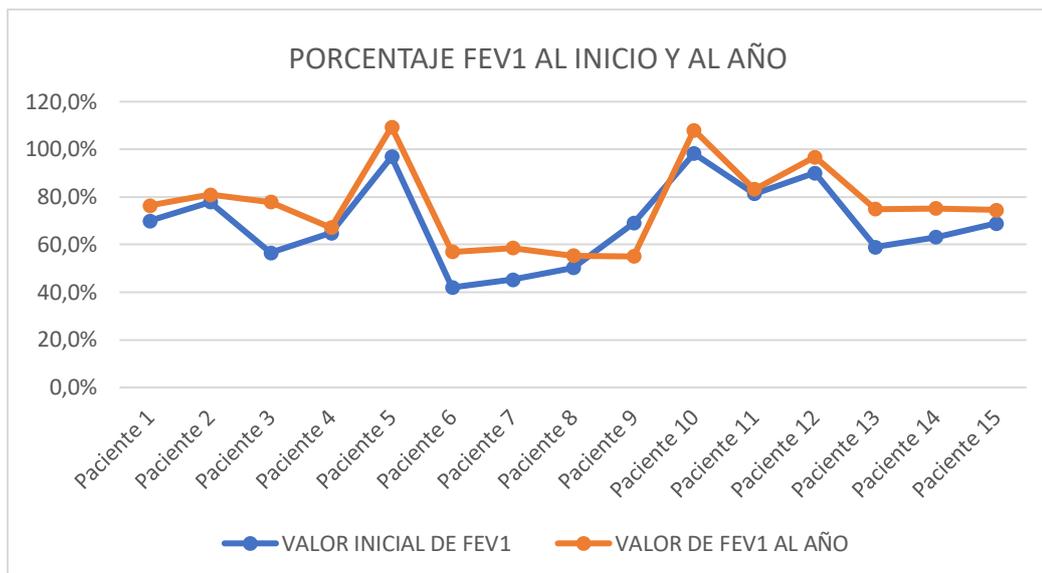


Gráfico 5. Respuesta de pacientes asmáticos a tratamientos biológicos según valores de pruebas de función respiratorias. Datos en porcentaje de FEV1 (volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada) al inicio del tratamiento biológico y al año (n=15).

Tabla 2. Variables de resultados de pruebas respiratorias de pacientes asmáticos tras seguimiento desde el inicio de tratamiento biológico: Datos en porcentaje de valores de FEV1 al inicio de tratamiento, al mes, seis meses y año (n=15).

	FEV1 AL INICIO	FEV1 AL MES	SEIS MESES	FEV1 AL AÑO
Paciente 1	69,9%	74,8%	79,5%	76,4%
Paciente 2	77,9%	77,3%	90,8%	81,0%
Paciente 3	56,5%	83,1%	85,7%	77,9%
Paciente 4	64,9%	74,3%	63,3%	67,1%
Paciente 5	96,9%	94,5%	98,4%	109,4%
Paciente 6	42,0%	58,7%	51,3%	57,0%
Paciente 7	45,3%	50,7%	56,0%	58,6%
Paciente 8	50,2%	58,7%	59,5%	55,3%
Paciente 9	69,0%	69,0%	60,9%	55,0%
Paciente 10	98,2%	83,2%	85,0%	108,0%
Paciente 11	81,3%	92,4%	84,7%	83,2%
Paciente 12	90,0%	96,8%	93,5%	96,8%

Paciente 13	59,0%	65,7%	72,3%	74,9%
Paciente 14	63,1%	83,0%	72,6%	75,2%
Paciente 15	68,9%	72,8%	71%	74,5%

➤ **En la urticaria crónica (n=17):**

- El 47% de los pacientes tuvo brotes durante el primer año de tratamiento. La media fue de 0,82 brotes al año en comparación con 2 brotes de media en el año previo.
- Del total de pacientes con urticaria necesitaron corticoides sistémicos el 29,4%, asociándose la prescripción de antihistamínicos: polaramine, ebastel, atarax, xazal, rinialer, rupatadina, bilastina y cetirizina.
- Sólo existían datos del UAS y/o UAS7 de cinco pacientes (en el cual se apreció como al mes o a los seis meses el 100% estaban asintomáticos).
- La dosis de antihistamínico usada al año por estos pacientes de media fue de 1,35, en comparación con la previa que era de 4. Los fármacos más usados fueron ebastel y cetirizina.
- La mejoría clínica se objetivó valorando la ausencia de angioedema, desaparición total o disminución significativa de número y tamaño de lesiones cutáneas, ausencia de prurito, disminución de dosis de antihistamínicos con estabilidad de la enfermedad, valoración subjetiva por parte de los pacientes de mejoría de calidad de vida y resultados de 0 en UAS7. Al mes sólo el 24% presentaron síntomas, a los seis meses el 17,60% y al año el 45%, como se representa en el siguiente gráfico.

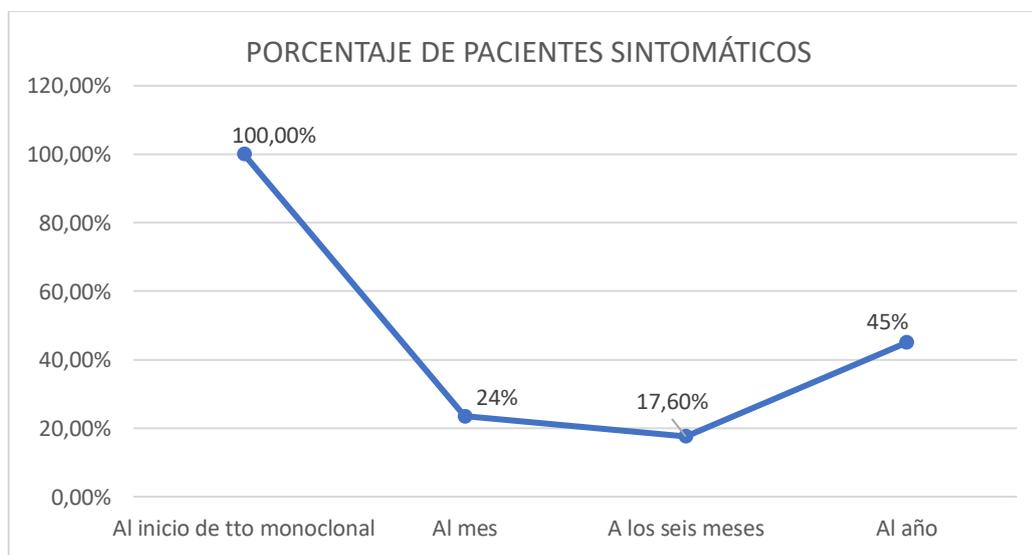


Gráfico 6. Evolución temporal de la clínica de los pacientes con urticaria crónica desde el inicio del tratamiento biológico. Datos en porcentaje de pacientes con urticaria crónica (n=17) según presencia o no de sintomatología al inicio, al mes, a los seis meses y al año de tratamiento biológico.

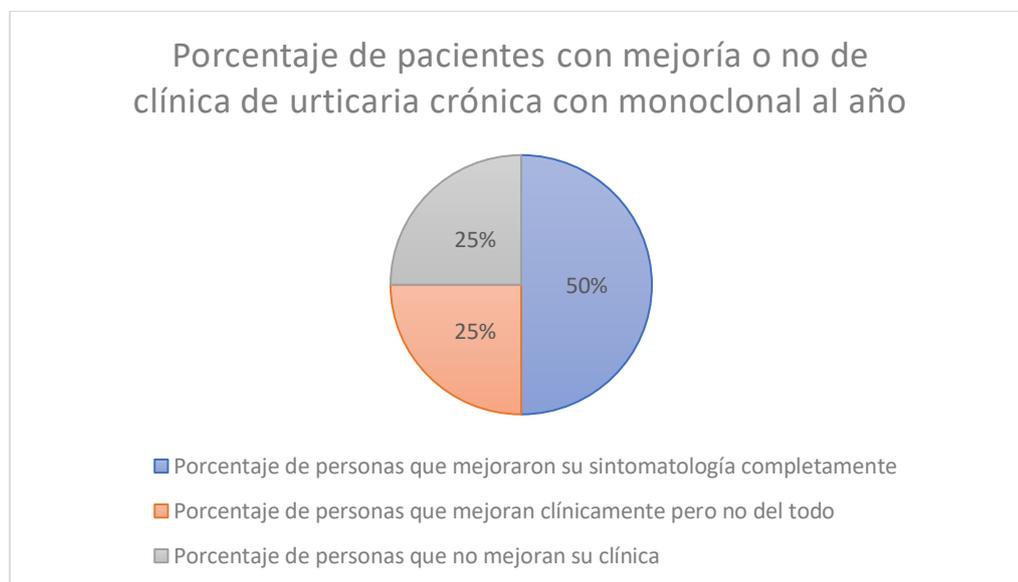


Gráfico 7. Distribución de pacientes con urticaria crónica según tipo de respuesta a fármacos biológicos: Datos en porcentaje de pacientes con urticaria crónica (n=17) según presencia o no de sintomatología al año de tratamiento biológico.

- El promedio de ocasiones en las que se utilizaron corticoides fue de 2,25 veces al año (mediana=1). Hay que destacar, que el empeoramiento objetivado al año se debe a que un paciente presentó diez brotes. Sin él, el promedio hubiera tenido un valor de 1,14, en comparación con la media de corticoides previa que era superior a 3. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con urticaria tomaron entre 0 y 1 corticoides durante ese año.

5. Comparación de resultados reales obtenidos en los pacientes del HUMV con los publicados en estudios previos:

Respecto a los datos publicados en estudios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), mencionados en el apartado de Material y Métodos, en comparación con los obtenidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, se pudo observar:

- o Omalizumab:
 - En **asma alérgica:**
 - En mayores de 12 años:
 - Si con anterioridad al tratamiento sufrieron dos exacerbaciones anuales de media, tras el uso de omalizumab se observó al año una disminución del número de exacerbaciones de hasta un 77,7%, concentrándose las que hubo en 4 de los 4 de los 9 pacientes.

De los 9 pacientes, 7 de ellos llevaban menos de un año de tratamiento y uno de ellos mantenía síntomas precisando corticoides sistémicos durante una exacerbación (mejoría en el 85,7%). De los que llevaban más de un año de tratamiento, (n=2) todos refirieron encontrarse asintomáticos.

- En los menores de 12 años:
En este caso, ambos pacientes (n=2) presentaron una exacerbación cada uno, por lo que por su definición de asma persistente grave (al menos dos exacerbaciones anuales), hubo una disminución de las exacerbaciones del 50%. Además, al año, ambos se encontraban asintomáticos, por lo que la calidad de vida de este grupo mejoró al 100%.
- En **la urticaria crónica**: Se observó una mejoría de la sintomatología totalmente en un 50% de los pacientes (n=17), y parcial o totalmente en un 75%. Se vio una disminución del 53% de las exacerbaciones. Se utilizaron corticoides en un 29,4% del total, por lo que un 71% no lo necesitó.
- Mepolizumab:
 - En **asma eosinofílica grave**:
Se cumplió la reducción a la mitad del número de exacerbaciones, ya que, de ocho crisis previas, no tuvo exacerbaciones ninguno de los pacientes en ese año (n=4). Debido a esto, también se cumplió la disminución de uso corticoides orales en más del 50% (en el 100%). Además, en todos se produjo una reducción de eosinófilos en sangre. Por lo que, en nuestros pacientes del estudio, el mepolizumab presentó una efectividad del 100%.

6. Datos de variables que pueden afectar a la evolución de los pacientes con tratamiento biológico:

En **la urticaria** (n=17), los parámetros objetivos que han sido utilizados para valorar qué variables han podido influir negativamente en el efecto de los fármacos biológicos fueron los brotes o exacerbaciones y la clínica. En ambos, las variables que se han tenido en cuenta han sido: sexo, hábitos tóxicos, existencia alergias y de qué tipo, comorbilidades después del monoclonal, angioedema, asociación con urticaria física (además de la crónica espontánea), presencia de trastornos mentales, asma y urticaria concomitantes, IMC mayor de 25, IgE mayor de 100, eosinófilos por encima del 8%, TSH menor de 0,55 o mayor de 4,78, anticuerpos antitiroideos mayor de 100, prick test positivo, edad mayor de 30 años, uso de otros tratamientos de forma concomitante y si son más de dos fármacos.

En cuanto a la clínica, se dividió la muestra en pacientes con síntomas (n=4) y asintomáticos (n=13) tras el año de tratamiento. Las variables en las que existían diferencias entre ambos grupos fueron las siguientes:

- Fumar: El 50% de los pacientes con clínica fumaban mientras que en los asintomáticos ninguno lo hacía.
- Asociación con urticaria inducida: Un 75% de los que tenían síntomas padecían a la vez urticaria inducida. De los asintomáticos, era un 61,5% de ellos, por lo que a pesar de haber diferencias no eran porcentajes tan dispares.
- IMC: Un 50% de los pacientes con clínica al año tenían un IMC superior a 25 (sobrepeso u obesidad). De los que no tenían clínica, sólo un 38,4%.

En cuanto a la persistencia de brotes, de igual forma se procedió a dividir a la población a estudio en dos grupos según la persistencia (n=8) o no (n=9) de estos. Las variables en las que aparecieron diferencias entre ambos grupos fueron:

- Sexo: En los pacientes con brotes, eran mujeres el 87,5% y en los estables, un 55,5%.
- Fumar: En el grupo de los mal controlados fumaban el 25% mientras que, en los otros, no lo hacía ninguno.
- Alergias: En los dos, aproximadamente el 75% presentaban alergia. Sin embargo, en los que seguían teniendo brotes tenían sensibilización a aeroalérgenos y alimentarios el 12,5%, mientras que, en los otros, a aeroalérgenos 33,3% y a alimentos 44%.
- Comorbilidades: Es llamativo como en el grupo de los sintomáticos, presentaban efectos adversos el 37,5% y en los que estaban sin brotes, sólo el 22%.
- Asociación con urticaria: En los primeros, un 75% tenían además urticaria inducida, mientras que en los asintomáticos esta asociación se daba en un 56% de ellos.
- Trastornos mentales: Curiosamente, en los pacientes con brotes a pesar de los monoclonales, sólo un 37,50% padecían ansiedad o depresión, mientras que, en el grupo de los controlados, un 55,5% las sufrían.
- IMC: En los pacientes con brotes, el 62,50% padecían sobrepeso y sólo el 22% de los que estaban estables.
- IgE: En los que tenían brote, las analíticas de un 37,5% de ellos mostraban una IgE por encima de 100. En los demás, presentaban valores de IgE por encima de 100 el 78%.
- TSH: En los no controlados, mostraban una TSH con valores patológicos en el 37,50%, mientras que en los que no tenían brote, en ninguno de ellos había alteración de TSH. Sucedió lo mismo, aunque en este caso menos marcado, con los anticuerpos antitiroideos 25% contra 0% en el grupo controlado (estos últimos resultados pueden deberse al azar al no haber una diferencia de porcentajes muy amplia).
- Tratamiento concomitante: De los pacientes con brotes tenían un 87,50% además de terapia para la patología que es abordada en este escrito, tratamientos para otras etiologías. Mientras que los que no, tenían más tratamientos unos 78%. No fue una diferencia aparentemente muy significativa.

En el caso del **asma** (n=15), se tuvieron en cuenta a la hora de comparar las variables, la persistencia de clínica, exacerbaciones y cómo repercutía el tratamiento sobre las pruebas respiratorias (si empeoraban, si no alcanzaba FEV1 valores por encima o iguales a 80% y si superaba este porcentaje). Las variables principales fueron: el uso de otros

tratamientos y si eran más de dos medicamentos, el sexo, hábitos tóxicos, alergias (y subtipos), presencia de rinitis, conjuntivitis, poliposis, asma compatible con urticaria, IMC mayor de 25, IgE mayor de 100, eosinófilos por encima de 8%, auscultación pulmonar y radiografías alteradas o normales, TSH y anticuerpos antitiroideos con valores alterados, prick test positivo, edad mayor de 30 años, comorbilidades secundarias monoclonales, angioedema, asma y EPOC concomitantes, dermatitis y valores de FENO por encima de 20 pbb.

En el caso de la existencia de clínica, sólo había un paciente sintomático (n=1). Las variables en las que había diferencias con respecto a la media fueron:

- Alergias medicamentosas: El paciente con clínica las presentaba, cuando en todos los pacientes de nuestra base de datos las tenían sólo un 41,2%. Lo mismo sucedió con la alergia a alimentos, era positiva sólo en un 29,4% de los pacientes con urticaria crónica asintomáticos.
- Conjuntivitis: Era positiva en este paciente, pero de media la padecían sólo el 35,3% del total.
- Edad: Era menor de 30 años, cuando era mayor de esta edad el 76,5% de los pacientes con urticaria controlada con omalizumab o mepolizumab.
- Comorbilidades: A pesar de haber sido una situación muy infrecuente en la muestra (5,9%), esta paciente sí tuvo efectos secundarios post-tratamiento.

En el caso de exacerbación de asma:

- Con tratamiento concomitante: De todos los que seguían con crisis respiratorias a pesar del biológico (n=6), un 83,3% tomaron otros fármacos, mientras que en los que estaban estables (n=9) sólo un 55,6%.
- Sexo: En los exacerbados el 50% eran mujeres y en los no exacerbados, lo eran un 66,7%.
- Alergias a alimentos. Era positiva en 33,3% de los exacerbados y sólo en el 11,1% de los no exacerbados.
- Conjuntivitis: En exacerbados, el 66,7% padecían conjuntivitis y en no exacerbados el 11,1%.
- Asma concomitante con urticaria: Esta situación se daba en el 16,7% en exacerbados mientras que en ninguno de los que no continuaban con crisis.
- Prick test: Positivo en exacerbados en el 83,3% y en no exacerbados 44,4%.
- Edad: En sintomáticos, el 33,3% era mayor de 30 años, mientras que en no exacerbados lo eran todos (el 100%).
- Comorbilidades: En el primer grupo el 16,7% presentaron efectos secundarios a la medicación mientras que en no exacerbados ninguno.

En cuanto a las pruebas respiratorias:

El empeoramiento de FEV1, sólo sucedió en un paciente (n=1), en el que las variables con resultados más interesantes fueron:

- Tratamiento concomitante con más de dos fármacos: Positivo en él, en el resto de la población a estudio sólo en 29,4%.
- Sexo: El enfermo era de género masculino y, sin embargo, en el resto destacaba la presencia femenina en un 61,1%.
- Poliposis: Positiva en él, en la media en 35,3%.
- IMC: Mayor de 25 en él, de media era positivo en el 35,3%.
- Eosinófilos en suero > 8%: Dato muy significativo. En él era positivo, mientras que en la media lo era únicamente en el 11,8%.
- Prick test: Esta prueba dio negativa en él y positiva en el 58,8% de la muestra con urticaria.
- FENO: Positivo en él, de media positivo en un pequeño porcentaje del resto (29,4%).

Pacientes que pudieron alcanzar o no el valor de FEV1 de 80% tras un año de tratamiento:

- Con más de dos tratamientos concomitantes: En los pacientes que no llegaron a FEV1 óptima (n=7), tomaban más de dos fármacos el 75% mientras que en los que lo superaban (n=8), sólo estaban polimedcados el 12,5%.
- Sexo: En las que no llegaban a dicho valor de FEV1, eran mujeres el 28,6% y en las que sí, hasta el 87,5%.
- Poliposis: En el primer grupo, padecían poliposis el 42,9% y en el segundo el 30%. No parece haber una gran diferencia entre dichos valores.
- IMC: El IMC fue mayor de 25 en un 57,1% de los que no alcanzaban el 80% en FEV1 y de los que sí, en un 12,5%.
- Eosinófilos por encima del 8%: En el primer grupo, se encontraban el 28,6% y ninguno de los que no obtuvieron resultados óptimos en las pruebas de función respiratoria.
- TSH: En los que no llegaban FEV1 a 80%, destacaba una alteración de valor de TSH en 14,3% y en los que sí, la hormona TSH permaneció con valores fisiológicos en todos ellos.
- Edad: Dentro del grupo de aquellos con resultados en espirometría por debajo del objetivo, eran mayores de 30 años un 85,7% y en los que demás, un 62,5%.
- Asma y EPOC: No llegaban en 28,6% y sí con 0%.
- FENO mayor de 20: De los que no llegaban a FEV1 80%, contaban con valores de FENO por encima de 20 pbb en 42,9%, en contra del 25% de los que si consiguen mejoría de función pulmonar hasta valores fisiológicos.

Aquellas variables que en cada grupo no son mencionadas se debe a que apenas existía diferencia entre ambos grupos a estudio.

6 DISCUSIÓN.

En cuanto a los datos demográficos y de atopía de la base de datos estudiada (n=31), de los pacientes que requirieron tratamientos biológicos un 68% eran mujeres, con una media de 46 años de edad. La mayoría de ellos, el 80%, tenían alergia de cualquier tipo, destacando en la patología cutánea la sensibilización a medicamentos; y en la respiratoria a los aeroalérgenos. En los pacientes con asma mal controlada destacaba la clínica de rinitis, conjuntivitis y poliposis; mientras que en la urticaria crónica prevalecía la coexistencia de dermatitis atópica, enfermedades mentales y autoinmunes.

Los patrones terapéuticos previos al fármaco monoclonal de los pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla seguían los escalones terapéuticos oficiales de las guías médicas (explicados en el apartado de la introducción): en el asma bronquial principalmente la asociación de glucocorticoides inhalados, beta adrenérgicos de larga duración y beta adrenérgicos de corta, a demanda; y en la urticaria crónica, antihistamínicos orales (en hasta un 70% de los casos, con un fármaco con hasta cuatro dosis diarias, o combinación de dos o tres antihistamínicos diferentes), en un 25% asociados a corticoides orales y tópicos.

A pesar de ser un tratamiento seguro, con buena tolerancia, de los pacientes a estudio presentaron efectos secundarios sólo un 16%, que se correspondían a los considerados como aquellos más frecuentes y con poca relevancia clínica, excepto en dos pacientes que padecieron alopecia y exantema; y edema labial de forma tardía, en una sola ocasión cada uno. Sin embargo, estos pacientes fueron vigilados cuidadosamente después de las consecutivas administraciones y no volvieron a presentar ninguno de los dos síntomas.

Valorando la eficacia, en el asma bronquial (n=15) disminuyeron las exacerbaciones un 60% (además de únicamente requerir un paciente más tratamiento además del de rescate) y presentaron clínica al año sólo un 8% del total de asmáticos. Además, la media de mejoría de FEV1 desde el inicio hasta el año fue del 7,9%. Sin embargo, es llamativo como en tres pacientes (representada esta información en la [tabla 2](#)) existía un descenso bastante acusado de este valor, especialmente al año. Las posibles explicaciones de este resultado es que se deba a la retirada progresiva de otros tratamientos prescritos para controlar el asma (para evitar la polimedicación), a la interacción con otros fármacos con funciones diferentes (presencia de otras enfermedades concomitantes), a la aparición de nuevas patologías prevalentes asociadas a la edad, o la adaptación del organismo al medicamento por un mecanismo desconocido y, en consecuencia, provocando la pérdida de respuesta parcial de éste.

En la urticaria crónica (n=17), se disminuyó a la mitad el número de pacientes con brotes; teniendo de media 0,82 brotes por persona al año. Han requerido corticoides sistémicos el 29,4% del total de ellos. Además, se consiguió que la mayoría de los enfermos no llegaran a tomar ningún antihistamínico al año (siendo la media de antihistamínicos de 1,35 antihistamínico por persona). Al año presentaron sintomatología el 45% del total, posiblemente por el intento de retirar antihistamínicos concomitantes al monoclonal (a

los seis meses sólo el 17,6% sufrían la persistencia de clínica). Durante ese año se utilizaron de media 2,25 corticoides orales por persona, tomando la mayoría entre 0 y 1 corticoides al año.

En comparación con los datos publicados en AEMPS, se cumplieron todos los resultados en los pacientes de nuestra base de datos. Por lo tanto, omalizumab consiguió en los asmáticos reducir a la mitad el número de exacerbaciones, disminuir el número de pacientes con exacerbaciones y el uso de fluticasona oral y mejorar calidad de vida en aquellos enfermos mayores de 12 años (n=9). En los menores (n=2), logró reducir a la mitad el número de exacerbaciones. Además, este tratamiento produjo en la urticaria crónica (n=17) la mejoría de los síntomas de picor. A su vez el mepolizumab redujo a la mitad el número de exacerbaciones, disminuyó a la mitad también el número de exacerbaciones, al 50% el uso de corticoides orales y la concentración de eosinófilos en sangre (n=4). Por lo tanto, ambos fármacos cumplieron todos los resultados expuestos.

En cuanto a los resultados en los que se mostró las posibles variables que pudieron repercutir en la efectividad de los pacientes con tratamientos monoclonales se plantearon las siguientes hipótesis posibles:

En la urticaria:

- Los hábitos tóxicos pudieron repercutir en la efectividad del tratamiento, controlando peor la clínica y desencadenándose más brotes.
- Aunque la diferencia entre los valores de número de enfermos que tenían alergia no fue muy elevada, podría pensarse que, en los pacientes con asma alérgica, controlando la exposición a estos y actuando el fármaco en el mecanismo de acción sobre una vía concreta, pudo regularse mejor la clínica que en aquellos dónde parece que no sólo influyó la alergia sino otros factores desconocidos dónde el monoclonal no pudo actuar.
- La asociación de asma bronquial con urticaria crónica pudo dificultar su control por presentar una patogenia más compleja.
- Podría existir una relación bastante significativa entre el peso y el mal control de la urticaria, sobre todo de cara a la persistencia de brotes más que de clínica continuada. La relación de IMC con el pobre control de los síntomas pudo deberse en nuestro estudio al azar y no intervenir el peso o, sin embargo, consiguió influir en la efectividad del fármaco (quizás habría que plantearse subir ligeramente la dosis en estas personas con sobrepeso y comprobar si aumenta la efectividad).
- Se planteó la posibilidad de que el sexo femenino pudiera haber sido un predisponente de mal control.
- Parece que precisamente aquellos que tuvieron peor control, tuvieron más efectos secundarios. Sería interesante estudiar más a fondo esta cuestión, su posible relación y en el caso de que la haya, profundizar a qué puede deberse.
- Con los datos obtenidos relacionados con la coexistencia de trastornos mentales, sería interesante plantearse qué pudo estar sucediendo en nuestros pacientes y si se puede aplicar al resto de los tratados con esta medicación; si es porque hay menos muestra y es un resultado al azar o si realmente hay una explicación en cuanto a la patogenia.

- Parece que altos valores de IgE tras el año de tratamiento, demostraron buena evolución y estabilidad clínica.
- Las patologías tiroides posiblemente dificultaron el control de los brotes.
- Los datos reflejan que pudo haber interacciones farmacológicas que repercutieran en la función del monoclonal al utilizar otros tratamientos de forma concomitante para otras etiologías.

En el asma:

- Puede que, de alguna forma idiopática, la edad influyera en la persistencia de sintomatología, estando peor controlada en las personas más jóvenes.
- Los efectos secundarios post-tratamiento quizás eran reflejo mal funcionamiento del fármaco en ciertas personas, sin cumplir la función deseada y provocando además efectos indeseados.
- Pudieron desarrollarse interacciones farmacológicas o de diferentes procesos patogénicos previos, que impidieran la estabilización completa por el estado basal del que partían algunos enfermos. Por lo tanto, el tratamiento concomitante dio resultados de parecer tener relación con el mal control del asma.
- El hecho ser hombre pudo influir en peor control por cuestiones desconocidas.
- En cuanto a la diferencia entre pacientes relacionado con la presencia o no de alergias por alimentos, si tuviera relación causal a deficiente efectividad, podría relacionarse con la dificultad de evitación estricta de estos productos, aumentando la probabilidad de desencadenarse exacerbaciones. Este dato se vio apoyado por la diferencia de valores del Prick test entre ambos grupos.
- La asociación de asma concomitante con urticaria pudo dificultar el control de ambas patologías.
- La posible relación de empeoramiento de pruebas funcionales con la poliposis quizás se debería a una cuestión mecánica (física), al resultado de la prueba o a mejoría incompleta a pesar del monoclonal.
- El peso corporal por encima de valores deseados pudo ayudar al empeoramiento del resultado de las pruebas respiratorias.
- Parecía que la eosinofilia en sangre, además de valores positivos de FENO, influyeran en el empeoramiento de la función pulmonar. En el asma eosinofílica la mejoría de la función respiratoria fue menor con el tratamiento instaurado, por lo que sería interesante buscar otros biológicos más específicos para estos pacientes.
- El sobrepeso, además de la patología tiroidea, pudieron repercutir en la eficacia del fármaco.

7 CONCLUSIONES.

Sin duda, los tratamientos biológicos han demostrado ser una medida terapéutica efectiva y segura, especialmente para aquellos pacientes que, dada la inexistencia de medicación capaz de controlar el desarrollo de su enfermedad, sufren un grave deterioro en su calidad de vida.

La medicina personalizada, por lo tanto, abre un abanico de oportunidades para conocer más a fondo cómo funcionan estas dos patologías de manera individualizada. A diferencia de otros tratamientos que se limitan a frenar los síntomas indiscriminadamente, ésta última ofrece la posibilidad de, atendiendo a cada etiología particular, atacar selectivamente la enfermedad sobre las vías y mecanismos de acción que en cada individuo concreto resulten afectados.

A través del presente trabajo, se ha realizado una clasificación de una muestra limitada de pacientes que, tras la aplicación de los anteriores tratamientos personalizados, han mostrado una determinada evolución, siendo en la gran mayoría favorable y muy beneficiosa.

Se ha comprobado que determinadas comorbilidades tienen un papel fundamental en la efectividad del tratamiento biológico. Intentando controlar todas estas variables, se podría mejorar su rendimiento, mejorando la calidad de vida de los pacientes, evitando consecuencias irreversibles en el futuro derivadas de un mal control de la patología, así como los efectos adversos de otros tratamientos utilizados de manera crónica o habitual, para así conseguir resultados aún más prometedores de los actuales.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Alvarez-Gutiérrez, F. J., Medina-Gallardo, J. F., Pérez-Navarro, P., Martín-Villasclaras, J. J., Martín Etchegoren, B., Romero-Romero, B., & Praena-Fernández, J. M. (2010). Relación del test de control del asma (ACT) con la función pulmonar, niveles de óxido nítrico exhalado y grados de control según la Iniciativa Global para el Asma (GINA). *Archivos de Bronconeumología*, 46(7), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.04.003>
- Dávila González, I. J., Jauregui Presa, I., Olaguibel Rivera, J. M., & Zubeldia Ortuño, J. M. (2016). *Tratado de Alergología*. Vol 2, 2ª Ed. Pp. 751-767. Disponible en <http://ergon.es/producto/tratado-de-alergologia-2a-edicion/>
- Diego Damiá, A. de. (2010). Óxido Nítrico En El Asma ¿Para Qué Sirve? *Archivos de Bronconeumología*, 46(4), 157–159. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2009.12.010>
- Domingo, C. (2017). Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs*, 77(16), 1769-1787. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0810-5>.
- García García, R. (2018). Documento de consenso en asma grave en adultos. Foro Autonómico de Asma: FOR-ASMA. *Revista de Patología Respiratoria*, 21(Cc), S126–S128.
- García-río, F., Calle, M., Burgos, F., Casan, P., Galdiz, J. B., Giner, J., ... Puente, L. (2015). *Espirometría*. 49(9), 388–401.
- GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2018). Disponible en: www.gemasma.com.
- Guevara-salda, L. M. (2017). *Urticaria crónica espontánea: revisión de la literatura*. 29, 331–350.
- Hernández-ochoa, C., Gómez-gómez, C., Rodríguez-, I., Riquelme-heras, H. M., Garza-navarro, R. E. De, González-díaz, S. N., & Arias-cruz, A. (2013). *medicina universitaria*. 15(60), 114–117.
- Kolkhir, P., Altrichter, S., Muñoz, M., Hawro, T., & Maurer, M. (2019). New treatments for chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.014>.
- Maestú, L. P. (2019). Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Revista de Patología Respiratoria*, 22(1), S152–S153. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.12.012>
- Martínez, R., Sierra, C., Zaragoza, V., & Olaya, V. (2012). Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enf Dermatol*, (17), 23–33.
- Morales-Sánchez, M., Solorio-Gómez, H., de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón, M., Vargas-Correa, J., Baez-Loyola, C., Blancas-Espinosa, R., Macías-Weinmann, A. (2014). Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. *Revista Alergia de Mexico*, 61, 117–193.
- Murphy, J. F. A. (2000). Global initiative for asthma: 2000. *Irish Medical Journal*, 93(5), 135.
- Pendersen, S., Reddel, H., & Boulet, L.-P. (2018). Asthma GINA 2017. *Global Initiative for Asthma*, 1–29. Retrieved from <http://ginasthma.org/2018-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/><https://ginasthma.org/download/836/>

- Quirce, S., Bobolea, I., Domínguez-Ortega, J., & Barranco, P. (2014). Future Biologic Therapies in Asthma. *Archivos de Bronconeumología*, 50(8), 355-361. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.06.005>.
- Seys, S.F., Quirce, S., Agache, I., Akdis, C. A., Alvaro-Lozano, M., Antolín-Amérigo, D., Diamant, Z. (2019). Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: Highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 0-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.13843>.
- Sierra Talamantes, C., Zaragoza Ninet, V., & Alamar Martínez, R. (2017). *Formación Dermatológica. Aproximación a la clínica, diagnóstico y manejo de la urticaria*. 11(32), 10–23. Retrieved from https://www.anedidic.com/descargas/formacion-dermatologica/32/aproximacion_a_la_clinica.pdf
- Tincopa-Wong, O. W. (2014). Urticaria y angioedema: una visión general Urticaria and angioedema: an overview. *Acta Médica Peruana*, 31(2), 174–179. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172014000200008&lng=es&nrm=iso%0Ahttp://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000300008
- Vollono, L., Piccolo, A., Lanna, C., Esposito, M. Bavetta, M., Campione, E., Dilovio, L (2019). Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: Data from real-life. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214307>.
- Yanagibashi, T., Satoh, M., Nagai, Y., Koike, M., & Takatsu, K. (2017). Allergic diseases: From bench to clinic- Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine*, 98, 59-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.011>.

9 AGRADECIMIENTOS.

Me resulta sorprendente encontrarme escribiendo el texto que cerrará una de las etapas más importantes de mi vida; y más siendo en este contexto. Aun así, me veo con la necesidad de expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han participado en la posibilidad de hacer de este sueño una realidad.

Me gustaría recalcar la participación de mis directores de este proyecto, el Doctor Fernando Rodríguez Fernández y la Doctora Leticia de las Vecillas Sánchez. Por ser grandes docentes, por su paciencia y disponibilidad ilimitadas siempre que lo he precisado. Por el buen trato que he recibido y por todo lo que he disfrutado haciendo este trabajo tan productivo y enriquecedor. Me ha permitido aprender cómo hacer un estudio desde cero, familiarizarme con las páginas que se utilizan en el día a día en el hospital y a no conformarme con el mínimo resultado, sino proyectarme en él al completo. Afortunadamente, tuve la oportunidad de poder elegir mi primera opción de preferencias de posibles temáticas ya que, sin duda, tanto el asma como la urticaria son patologías muy interesantes y desconocidas hasta la fecha.

A todos los sanitarios que debido al SARS-CoV-2, se han visto obligados a actuar como superhéroes sin previo aviso, sin libro de instrucciones y desgraciadamente muchas veces sin protección ni certezas, y, sin embargo, han superado los retos con gran dedicación y valentía.

A los médicos con los que he tenido el placer de rotar durante la carrera y se han esforzado en enseñarme que para ser buen doctor no basta con saber datos sino conectar con personas y sus realidades; y mirar a los ojos, aunque no sobre el tiempo para cumplir con todo el trabajo restante de la mañana.

A los voluntariados que me han dado la vocación que me faltaba cuando me veía sumergida en apuntes y me han enseñado cómo hacer reír a un padre de un hijo enfermo, las habilidades sociales básicas para saber entrar a una habitación de hospital, a respetar los silencios y entender la realidad de una residencia al conectar con la gente mayor, comprendiendo que no son pieles caídas sino sabiduría y sentimientos. Y con una especial mención a mi gran compañera de estas aventuras, Elena. Sin ella, nada de esto hubiera tenido el mismo significado.

A mi familia por darme la oportunidad de vivir la gran experiencia de estudiar fuera de casa. Por enseñarme el significado de las palabras unidad y hogar, sea donde sea mientras ellos estén ahí. A mi padre por darle un toque de humor a todo con su risa contagiosa, por nuestra sensibilidad compartida hacia los que sufren y por no saber callarse ante las injusticias. A mi madre por ser más de los demás que de ella misma y por impregnarlo todo de su bondad y sonrisas en todo momento sin excepciones, aunque lo de fuera no siempre vaya bien. A mi hermana Lola por su lealtad y transparencia a pesar de los escudos y ser el mejor ejemplo de constancia y fortaleza a seguir. A mi hermano Antonio por ser mi mejor amigo, compartir el mismo sentido del humor que yo y confiar ciegamente en mis consejos ante cualquier adversidad. Sin duda,

a toda mi familia sin excluir a nadie, pero resaltando a mi primo Gonzalo y mi tía María Luisa, por quererme con los ojos cerrados y sin puntos suspensivos.

A todos los amigos que me han acompañado durante la Universidad y han facilitado todo el proceso. A mi compañera de piso Marina, por hacer de todas las adversidades una aventura. Por entenderme cuando ni siquiera yo era capaz de hacerlo y por su forma de abrazar la vida, disfrutando de cada día como si fuera el último. A Jesús por decirme lo que no quería escuchar cuando era necesario. A Paula por haber sido mi pilar principal en esta cuarentena, ser aún más de lo que era cuando ya era mucho. A Celia por ser una gran persona incluso en las adversidades. Al resto de mis compañeros de vida, principalmente a Ana, Carmen, Silvia, Carol, Marina, Annick y Fau, por haber construido el camino de la mano. A aquellos que aparecieron a última hora, pero supieron darme consejos perfectos en el momento exacto.

Y, para terminar, sin intención de parecer poco humilde, me doy las gracias a mí misma por no haberme rendido nunca. Por ver el vaso medio lleno, por persistir a pesar las noches en vela rodeada de libros y las mil alarmas a las dos de la mañana. Juntas podemos con todo lo que nos proponemos.