

Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos

Mario Sánchez-Borges¹
Stefano Tassinari²
Adriana Flores³

¹ Servicio de Alergología e Inmunología, Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela.

² Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela.

³ Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad, la información disponible acerca de las características particulares de los pacientes que padecen urticaria crónica espontánea resistente a tratamiento es muy limitada.

Objetivo: investigar las características demográficas y clínicas de los pacientes con urticaria crónica espontánea resistente a tratamiento.

Material y método: estudio descriptivo, retrospectivo, de la información clínica y demográfica de pacientes que consultaron en los servicios de Alergología de dos hospitales de Caracas, Venezuela, que padecían urticaria espontánea de más de seis semanas de evolución y que no habían respondido a por lo menos un curso de tratamiento con antihistamínicos.

Resultados: la urticaria crónica espontánea resistente a tratamiento fue más frecuente en pacientes de sexo femenino, de edades entre 20 y 59 años, de raza caucásica americana, con predominio de síntomas moderados, duración de las lesiones individuales de menos de tres horas y diámetro de los habones entre 1 y 3 cm. El angioedema solo o asociado con urticaria afectó a 14% de los pacientes. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia fueron: asma, rinitis y rinosinusitis, enfermedades tiroideas e hipertensión arterial.

Conclusión: la urticaria crónica espontánea resistente a tratamiento constituye un subgrupo muy frecuente de urticaria crónica y representa un importante desafío terapéutico. En este estudio no se demostraron características diferenciales en comparación con las de los pacientes con urticaria crónica espontánea que responden al tratamiento con antihistamínicos.

Palabras clave: angioedema, antihistamínicos, epidemiología, urticaria crónica.

Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria

ABSTRACT

Background: Current information on the particular features of patients suffering chronic spontaneous urticaria refractory to treatment is limited.

Objective: To investigate demographic and clinical characteristics in patients with refractory chronic spontaneous urticaria.

Recibido: 21 de mayo 2015

Aceptado: 12 de agosto 2015

Correspondencia: Dr. Mario Sánchez Borges
Clínica El Ávila
6ª Transversal Urb. Altamira, piso 8, consultorio 803
1060 Caracas, Venezuela
sanchezbmario@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Borges M, Tassinari S, Flores A. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos. Revista Alergia México 2015;62:279-286.

Material and methods: A retrospective analysis of the clinical and demographic information of patients consulting Allergy services from two hospitals in Caracas, Venezuela, who presented spontaneous urticaria lasting more than 6 weeks and did not respond to, at least, one course of treatment with antihistamines.

Results: Refractory chronic spontaneous urticaria was frequent in Hispanic female patients aged 20 to 59 years, with moderate symptoms, individual lesions lasting less than three hours, and wheal diameters between 1 and 3 cm. Angioedema, alone or associated to urticaria was present in 14% of the patients. Most frequent comorbidities were asthma, rhinitis and rhinosinusitis, thyroid diseases and hypertension.

Conclusion: Refractory chronic spontaneous urticaria constitutes a highly prevalent subgroup of chronic urticaria which represents an important therapeutic challenge. This study did not demonstrate differential characteristics distinguishing refractory chronic spontaneous urticaria from chronic spontaneous urticaria patients who respond to the treatment with antihistamines.

Key words: angioedema, antihistamines, epidemiology, chronic urticaria.

ANTECEDENTES

La urticaria crónica espontánea, definida por la aparición espontánea de habones o angioedema con persistencia igual o mayor de seis semanas, constituye un importante problema de salud pública, debido a su relativa alta prevalencia y sus consecuencias en el paciente, especialmente interferencia en la calidad de vida y las repercusiones económicas, directas e indirectas.¹ La enfermedad se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y afecta a entre 0.5 y 1% de la población.²

Los lineamientos internacionales actuales recomiendan contra la urticaria crónica espontánea tratamiento de primera línea con antihistamínicos de segunda generación, no sedantes, al inicio en dosis convencionales, pero con la posibilidad de incrementar la dosis hasta cuatro veces, si la respuesta no es satisfactoria.^{1,3,4} No obstante, se ha observado que entre 40 y 65% de los pacientes no responden al tratamiento con antihistamínicos,

aun cuando éstos se administran en dosis máximas;⁵ por ese motivo, recientemente se propusieron nuevas modalidades de tratamiento que incluyen antiinflamatorios, inmunomoduladores y productos biológicos.⁶

En Venezuela, y Latinoamérica, existen muy pocos estudios acerca de las características particulares de los pacientes que sufren urticaria crónica espontánea,⁷ lo que constituye un requisito esencial para proponer pautas de manejo diagnóstico y terapéutico adaptadas a las necesidades de los pacientes de la región. El objetivo de este estudio fue investigar las características demográficas y clínicas en pacientes con urticaria crónica espontánea que no respondieron al tratamiento con antihistamínicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo para caracterizar a los pacientes con urticaria crónica

espontánea resistente al tratamiento convencional con antihistamínicos. Se incluyeron pacientes de cualquier edad, sexo o raza que acudieron a consulta por tener urticaria crónica espontánea resistente a por lo menos un tratamiento de antihistamínicos anti-receptores H1, provenientes de las consultas de Alergología e Inmunología de la Clínica El Ávila y del Hospital de Clínicas Caracas, en Caracas, Venezuela, del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2013.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética y la Dirección Médica de ambas instituciones, y fue notificado al Instituto Nacional de Salud del Ministerio del Poder Popular para la Salud y el Desarrollo Social de Venezuela.

Se excluyeron del estudio los casos de urticaria crónica de causa conocida, como pacientes con urticarias físicas, vasculitis urticariana, urticaria pigmentosa, mastocitosis, eritema multiforme, angioedema hereditario o adquirido, así como las embarazadas y pacientes con neoplasias malignas.

Datos demográficos, clínicos y de laboratorio

Los datos demográficos se obtuvieron mediante interrogatorio al paciente, que incluyó edad, sexo y raza. La información clínica incluyó tiempo de evolución de la enfermedad, desde su inicio hasta el momento de la evaluación, existencia y duración de los habones en los últimos siete días, existencia y severidad del prurito en los siete días previos a la consulta, comorbilidades y existencia y frecuencia de angioedema.

En el examen físico se determinó talla y peso del paciente, tamaño y distribución de los habones y existencia de angioedema. Solamente en casos seleccionados se realizaron estudios complementarios de laboratorio, como recuento leucocitario absoluto y diferencial, proteína

C reactiva, IgE total en el suero, coproanálisis, prueba serológica para sífilis, anticuerpos anti-nucleares, componentes de complemento C3 y C4, serología para *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y hepatitis B, examen de la hormona estimulante de la tiroides y anticuerpos antitiroideos; además, las pruebas para investigación de urticarias físicas (frío, calor, presión, vibración) y las pruebas intradérmicas con suero autólogo se realizaron exclusivamente en pacientes seleccionados, de acuerdo con los datos de los antecedentes personales y el examen físico.

Por medio del interrogatorio se obtuvo información acerca de los tratamientos prescritos previamente que incluyeron antihistamínicos de primera y segunda generación, corticoesteroides y antagonistas de receptores de leucotrienos.

RESULTADOS

Datos demográficos, clínicos y de laboratorio

Este estudio incluyó 441 pacientes con urticaria crónica espontánea resistente, 155 (35%) eran del sexo masculino y 286 (65%), del sexo femenino; la edad promedio fue 38.46 años (intervalo 1-85 años). La distribución por edades se comunica en la Figura 1, en la que se observa que la mayoría de los pacientes (72%) estaba en el grupo etario entre 20 y 59 años.

La talla promedio fue de 159.5 ± 14.4 cm (intervalo 89-186 cm) y el peso promedio fue 67.9 ± 20.4 kg (intervalo 11.8-133.7 kg). En la Figura 2 se comunica la distribución de los pacientes de acuerdo con el peso corporal, mientras que la raza se resume en el Cuadro 1; se reportó un predominio del grupo caucasoide americano (hispanico) en 75%.

El Cuadro 2 muestra el tiempo de evolución de la urticaria, desde el inicio de los síntomas

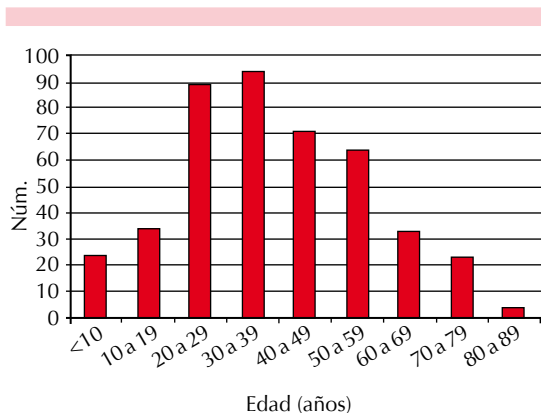


Figura 1. Distribución por edad de los pacientes con urticaria crónica resistente.

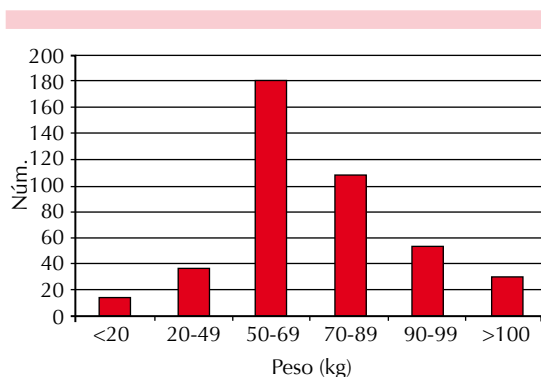


Figura 2. Distribución de los pacientes con urticaria crónica resistente de acuerdo con su peso corporal.

Cuadro 1. Distribución de pacientes con urticaria crónica espontánea resistente según la raza

Raza	Número	%
Caucasoide americano (hispano)	332	75
Caucásico	71	16
Otras	13	3
Mestizo	3	1
No registrado	22	5

hasta el momento de la evaluación. Se observa que en 71% de los casos, la enfermedad tenía

Cuadro 2. Tiempo de evolución de la urticaria crónica espontánea resistente

Tiempo	Número	%
≤ 5 meses	183	42
6-11 meses	76	17
1 año	55	12
2 años	37	8
3 años	27	6
>3 años	56	13
Sin información	7	2
Total	441	100

una duración de 5 meses a 1 año; y en 27%, más de dos años.

Cuadro clínico y severidad de la urticaria

La existencia o no de pápulas y prurito durante los siete días previos a la evaluación se estudió de acuerdo con el puntaje de actividad de la urticaria (UAS 7);⁸ los resultados se resumen en el Cuadro 3, en el que se observa que los habones y el prurito aparecieron en 45 y 50%, respectivamente, de los pacientes. En 31% de los casos se reportaron 10 o más habones por día (urticaria moderada a severa) y en 15%, menos de 10 habones por día (urticaria leve). El prurito fue leve en 15 pacientes, moderado en 145 y grave en 61.

La duración de las pápulas se resume en el Cuadro 4; la más frecuente fue entre una y tres horas. El tamaño más común de los habones fue entre 1 y 3 cm (Cuadro 4). En el Cuadro 5

Cuadro 3. Evaluación de la severidad de la urticaria (UAS 7)

	Pápulas, número (%)	Prurito, número (%)
Ausentes	221 (52)	Ausente 191 (43)
<10	63 (14)	Leve 15 (3)
10-50	115 (26)	Moderado 145 (33)
>50	20 (5)	Grave 61 (14)
No reportado	14 (3)	No reportado 29 (7)

Cuadro 4. Duración y tamaño de las lesiones

Duración (horas)	Número (%)	Tamaño (cm)	Número (%)
<1	13 (3)	<1	6 (1)
1-3	109 (25)	1-3	114 (26)
>3	76 (7)	>3	78 (17)
No reportado	15 (3)	No reportado	15 (3)

Cuadro 5. Aparición de angioedema en los siete días previos a la evaluación

Angioedema	Número	%
Ausente	366	83
Presente	63	14
Una vez por día	49	11
2-3 veces por día	14	3
No reportado	12	3

se comunica la existencia de angioedema, que apareció solo o combinado con urticaria en 14% de los pacientes, con predominio de frecuencia una vez por día.

Comorbilidades

Las enfermedades asociadas más frecuentes en este grupo de pacientes con urticaria crónica espontánea resistente fueron rinitis y rinosinusitis (27%), asma (11%), hipertensión arterial (9%), enfermedades tiroideas (7%), gastritis crónica (6%), nefrolitiasis (3%) hiperinsulinismo (2%), migraña (2%), hiperlipidemia (2%) y diabetes (2%); otras comorbilidades fueron menos frecuentes (Cuadro 6).

Alteraciones de laboratorio

Los estudios complementarios se indicaron de manera selectiva, de acuerdo con los datos del interrogatorio y el examen físico del paciente, como lo recomiendan los lineamientos internacionales actuales.^{1,6} Las alteraciones de laboratorio más frecuentes se resumen en el Cuadro 7 y corresponden a elevación de la hormona

Cuadro 6. Comorbilidades más frecuentes en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente

Comorbilidad	Número	%
Rinitis-rinosinusitis	121	27
Asma	47	11
Hipertensión arterial	41	9
Hipotiroidismo-tiroiditis	32	7
Gastritis	26	6
Nefrolitiasis	15	3.4
Hiperinsulinismo-resistencia a la insulina	14	3.2
Migraña	11	2.5
Hiperlipidemia	11	2.5
Diabetes	11	2.5
Vitíligo	4	0.9
Disritmia cerebral	4	0.9
Dermatitis atópica	4	0.9
Enfermedad celiaca	3	0.8
Psoriasis	3	0.6

Otros (menos de 0.5%): prostatitis, depresión, lupus eritematoso sistémico, virus del papiloma humano cervical, hiperuricemia, accidente cerebro-vascular, déficit de atención, anemia hemolítica, apnea del sueño, carcinoma de tiroides, carcinoma renal, colelitiasis, diverticulosis de colon, mieloma, enfermedad de Berger, enfermedad de Gilbert, fibromialgia, glaucoma, insuficiencia cardiaca congestiva, infección urinaria, insuficiencia renal crónica, linfoma, liposarcoma, onicomycosis, osteoartritis, policitemia, prolapso de válvula mitral, rosácea.

estimulante de la tiroides, de los componentes C3 y C4 del complemento, existencia de anticuerpos antitiroideos, elevación de la proteína C reactiva, parásitos en las heces y serología positiva para *Helicobacter pylori*. En 45 pacientes en los que se midieron las concentraciones de IgE sérica total, el promedio fue elevado: 344.34 ± 393.74 UI/mL, con intervalo entre 2.5 y 1,900 UI/mL.

Otros estudios complementarios

La prueba intradérmica con suero autólogo se practicó a ocho pacientes y resultó positiva en siete. De las pruebas de diagnóstico de urticarias físicas, la prueba del cubo de hielo resultó positiva en 4 de 5 pacientes; la prueba con calor en 4 de 4 pacientes, y la prueba de presión en

Cuadro 7. Alteraciones de laboratorio en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente

Estudio de laboratorio	Número	Positivos	%
Hormona estimulante de la tiroides	82	68	15
Complemento C3	46	43	10
Complemento C4	46	43	10
Anticuerpos antitiroideos	45	17	4
Proteína C reactiva	30	10	2
Parásitos en heces	92	10	2
Serología para <i>H. pylori</i>	11	5	1

66 de 66 pacientes estudiados. En resumen, la urticaria crónica espontánea resistente se asoció con urticaria física en 74 pacientes (17%).

Tratamiento

Todos los pacientes fueron tratados con antihistamínicos, con mayor frecuencia de segunda generación (Cuadro 8). Los más prescritos fueron: fexofenadina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina y loratadina. Los antihistamínicos de primera generación se administraron en 18 pacientes (4%: clorfeniramina, 14; hidroxizina,

Cuadro 8. Tratamientos prescritos en los pacientes con urticaria crónica espontánea resistente

Medicamento	Número	%
Antihistamínicos	441	100
Fexofenadina	175	40
Cetirizina	174	39
Levocetirizina	131	30
Desloratadina	47	11
Loratadina	25	6
Clorfeniramina	14	3
Epinastina	6	1.4
Hidroxizina	3	0.7
Ebastina	2	0.4
Ketotifeno	1	0.2
Antagonistas de leucotrienos	25	6
Corticoesteroides sistémicos	189	43
Corticoesteroides de depósito	3	0.7
Corticoesteroides tópicos	34	7.7

3; ketotifeno, 1); 81% de los pacientes recibió dosis convencionales de antihistamínicos, mientras que 19% se trató con dosis incrementadas. Los antagonistas de receptores de leucotrienos se prescribieron a 25 (6%) pacientes, los corticoesteroides sistémicos a 189 (43%) pacientes, corticoesteroides de depósito a 3 (0.9%) y corticoesteroides tópicos a 34 pacientes (7.7%).

DISCUSIÓN

La urticaria crónica aún constituye un trastorno enigmático que daña la calidad de vida de un importante segmento de la población y es frecuente motivo de consulta en medicina general y en los servicios especializados de Alergología y Dermatología. Estos elementos justifican la realización de estudios epidemiológicos que permitan determinar las características demográficas y clínicas de los individuos afectados, lo que tiene primordial importancia para la administración más adecuada de tratamientos emergentes, entre ellos, los inmunosupresores y los medicamentos biológicos para el control de la enfermedad. Se puede anticipar que en el futuro cercano se definirán nuevos subgrupos, fenotipos y endotipos de urticaria crónica espontánea con características diferenciales que requerirán distintas aproximaciones terapéuticas.

Una proporción sustancial, de más de 50% de los pacientes con urticaria crónica espontánea, no responde favorablemente al tratamiento con antihistamínicos.⁹ En nuestro estudio se investigaron las características demográficas y clínicas de los pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos en dosis recomendadas y en dosis incrementadas. La urticaria crónica espontánea resistente fue más frecuente en mujeres hispanas entre 20 y 59 años, característica que no es diferente a lo reportado previamente en cuanto a la urticaria crónica espontánea en general.

En relación con la gravedad de la urticaria, predominaron los síntomas de intensidad moderada en 26% de los habones y en 33% del prurito (Cuadro 3), con duración más frecuente de las pápulas entre 1 y 3 horas y diámetro promedio entre 1 y 3 cm. El angioedema se reportó en 14% de los casos. La duración de la urticaria fue menor de un año en la mayoría de los pacientes (Cuadro 2).

Las comorbilidades más frecuentes fueron las enfermedades atópicas respiratorias (asma, rinitis y rinosinusitis), las enfermedades tiroideas y la hipertensión arterial. Como alteraciones de laboratorio destacó la elevación de IgE total en el suero, en el subgrupo de pacientes a los que se les practicó la dosificación.

Se propusieron varios elementos clínicos y de laboratorio que indicarían un peor pronóstico de la urticaria crónica espontánea; éstos incluyen: ausencia de respuesta a los medicamentos bloqueadores de los receptores H1 de histamina, duración prolongada de la enfermedad, existencia de angioedema, combinación de urticaria crónica espontánea con urticaria física, positividad de la prueba cutánea con suero autólogo, hipertensión arterial,⁹ activación subclínica de la vía extrínseca de la coagulación o evidencia de fibrinólisis, activación de basófilos (expresión aumentada de CD203c) y enfermedad cutánea exacerbada por aspirina.¹⁰

CONCLUSIONES

Debido a que este estudio se caracterizó por ser descriptivo y contiene datos reales, tuvo ciertas limitaciones. Primero, no se incluyó un grupo comparativo de pacientes con urticaria crónica espontánea que responden a los antihistamínicos, por lo que no se puede calcular cuál es el porcentaje de pacientes de toda la población con urticaria crónica espontánea que son resistentes al tratamiento. También, los estudios comple-

mentarios estuvieron limitados a un subgrupo de la población estudiada; por ello, sus resultados no se pueden extrapolar a todo el grupo. No obstante, el nuestro es el primer estudio que intenta caracterizar a un grupo de urticaria de difícil abordaje que no responde al tratamiento recomendado por los lineamientos nacionales e internacionales, lo que podría contribuir a una mejor orientación en el tratamiento de la urticaria crónica.^{1,2,11}

Investigamos las características demográficas y clínicas de los pacientes con urticaria crónica espontánea resistente, por lo que los hallazgos de este estudio serán útiles para proponer en el futuro nuevas investigaciones que permitan un mejor tratamiento de esta compleja enfermedad.

Agradecimientos

Este estudio se financió parcialmente por Novartis de Venezuela, S. A. El Dr. José Arocha realizó la revisión científica y de estilo del manuscrito, por lo que le estamos muy agradecidos.

REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:1-29.
2. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-1772.
3. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up dosing? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23:141-144.
4. Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, et al. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014;7:33.
5. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-331.
6. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, WAO Scientific and Clinical Issues Council, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-147.

7. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of chronic urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:210-215.
8. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-24.
9. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:407-410.
10. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:698-701.
11. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticaria. *Rev Alerg Mex* 2014;61:118-193.