

**Omalizumab y Ciclosporina en el manejo de
Urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual.**

**Omalizumab and Cyclosporine in the management of chronic urticaria refractory
to usual treatment.**

MASTER EN INICIACION A LA INVESTIGACION EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TRABAJO FIN DE MASTER

Autora: Silvia Karina Carrión Sari

Director: Dr. Carlos Colás Sanz

Zaragoza, agosto 2017

Agradecimientos

A Dios por las nuevas oportunidades que me da para ser cada día mejor.

Al Dr. Carlos Colás, por haber compartido su vasto conocimiento y experiencia conmigo.

A mi esposo, por ser mi apoyo y mi motivación para salir adelante.

A mis padres y hermano, por darme todo su amor y paciencia a pesar de la distancia.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	8
3. Introducción	10
4. Objetivos:	11
4.1. Objetivo general:.....	11
4.2. Objetivos específicos:	11
5. Material y métodos.....	11
5.1. Diseño del estudio:.....	11
5.2. Criterios de inclusión:	11
5.3. Criterios de exclusión:	12
5.4. Variables analizadas:	12
5.5. Análisis estadístico.....	13
6. Definición.....	14
7. Epidemiología	14
8. Histología y fisiopatología de la lesión elemental	15
8.1. Formación del habón.....	15
8.2. Histología de la inflamación	15
8.3. Histología y fisiopatología de la reacción eritemato – habonosa	16
9. Clasificación de los subtipos de Urticaria crónica	17
10. Enfermedades autoinmunes	17
11. Trastornos tiroideos	17
12. Curso clínico e historia natural de la urticaria crónica	18
13. Diagnóstico.....	18
14. Pruebas diagnósticas recomendadas en subtipos frecuentes de urticaria	19
15. Diagnóstico diferencial.....	20
16. Factores desencadenantes	21
16.1. AINES	21
16.2. Alimentos y aditivos.....	21
16.3. Infecciones	21
16.4. Factores psicosociales	21
17. Pronóstico	22
18. Angioedema.....	23
19. Autoreactividad	23

20.	Herramientas para medir la gravedad y la afectación en la calidad de vida.....	24
21.	Tratamiento.....	24
21.1.	Evitación de los factores desencadenantes.....	24
21.2.	Antihistamínicos.....	25
21.3.	Antileucotrienos	25
21.4.	Corticoides	25
21.5.	Metrotexate.....	26
21.6.	Ciclosporina	26
21.6.1.	Mecanismo de acción	26
21.6.2.	Estudios de eficacia	27
21.6.3.	Seguridad	28
21.7.	Otros fármacos	28
21.8.	Tratamiento biológico: omalizumab	28
21.8.1.	Mecanismo de acción	29
21.8.2.	Evaluación de eficacia	29
22.	Resultados.....	32
22.1.	Características demográficas y clínicas basales de los pacientes.....	32
22.2.	Tipo de Urticaria	32
22.3.	Asociación de angioedema.....	32
22.4.	Duración de la enfermedad	33
22.5.	Comorbilidades asociadas	33
22.6.	Tratamiento previo	33
22.7.	Pruebas complementarias previo al tratamiento con omalizumab o ciclosporina.....	34
22.7.1.	Test de suero autólogo	34
22.7.2.	Test cutáneos	34
22.7.3.	Valores analíticos anormales	35
22.8.	Tolerancia AINES	36
22.9.	Uso de servicios sanitarios	37
22.10.	Respuesta terapéutica a omalizumab y ciclosporina	38
22.10.1.	Duración de tratamiento, interrupción y efectos adversos.....	38
22.10.2.	Tasa de respuesta	39
22.10.3.	Tipo de respuesta	40
22.10.3.1.	Herramientas para medir la gravedad y la afectación en la calidad de vida en pacientes tratados con Omalizumab.	41
22.11.	Análisis de supervivencia.....	43

23.	Discusión	45
24.	Bibliografía.....	49

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Subtipos de Urticaria Crónica.....	17
Tabla 2.	Pruebas diagnósticas recomendadas	20
Tabla 3.	Duración de urticaria crónica según estudios.	23
Tabla 4.	Respuesta a omalizumab en ensayos controlados aleatorios en pacientes con UCE	31
Tabla 5.	Respuesta a omalizumab en la vida en pacientes con UCE	31
Tabla 6.	Valores analíticos en pacientes tratados con omalizumab y ciclosporina previo al inicio del tratamiento	36
Tabla 7.	Visitas a Urgencias previo al tratamiento.....	37
Tabla 8.	Tasa y tipo de respuesta terapéutica	39
Tabla 9.	Cuestionarios UAS, DLQI y CUQ2oL en pacientes tratados con Omalizumab.	41
Tabla 10.	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.	43
Tabla 11.	Comparaciones globales.....	43

INDICE DE FIGURAS

Figura I.	Clasificación, diagnóstico y tratamiento de la urticaria.	19
Figura II.	Manejo de urticaria con omalizumab	30
Figura III.	Comorbilidades asociadas	33
Figura IV.	Resultado de positividad de suero autólogo correspondientes	34
Figura V.	Prick test según tipo de tratamiento.....	35
Figura VI.	Tolerancia a AINES según grupo de tratamiento.....	37
Figura VII.	Visitas a Urgencias previo al tratamiento con omalizumab o ciclosporina.....	37
Figura VIII.	Tasa de respuesta según tipo de tratamiento	39
Figura IX.	Tipo de respuesta ciclosporina y omalizumab.	40
Figura X.	Media de puntuación de UAS7 previo y posterior a omalizumab	41
Figura XI.	Medias de los cuestionarios de calidad de vida.....	42
Figura XII.	Análisis de supervivencia omalizumab y ciclosporina.	43

1. RESUMEN

Introducción

La urticaria crónica (UC) tiene una prevalencia de entre el 0.5 y el 1% en la población general. Omalizumab y Ciclosporina constituyen posibles opciones de tratamiento para la UC espontánea (UCE) cuando fracasa el tratamiento anti H1 a dosis supratrapéuticas.

Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínicas y la respuesta terapéutica a Omalizumab y Ciclosporina en de los pacientes con UCE.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo realizado en el servicio de Alergología del Hospital Clínico Lozano Blesa. Incluye pacientes diagnosticados de UC refractaria a dosis altas de antihistamínicos (cuatro veces las recomendadas en ficha técnica) desde mayo del 2010 hasta febrero del 2017. Se recogieron características demográficas, clínicas, tratamientos realizados y respuesta a los mismos.

Resultados

Se incluyeron 33 pacientes con UCE refractaria a tratamiento antihistamínico observándose que era más frecuente en mujeres (81.8 % de los casos). La edad media fue de 52.83 años. El 72.7% asociaron angioedema. El tratamiento farmacológico, previo incluyó antihistamínicos H1 a dosis altas en todos los casos, asociándose a corticoides sistémicos en el 51.5% de los casos. Las puntuaciones medias de DLQI, CU-Q2oL previo al tratamiento fueron de 13.57 y 40.33 respectivamente. El 48.5% de los pacientes fueron tratados con omalizumab y el 51.5% con ciclosporina, de los cuales el 12.12% posteriormente se trataron con omalizumab. El 3.03% de los tratados con omalizumab posteriormente se trataron con ciclosporina. Del grupo tratado con ciclosporina, el 62.5% presentó respuesta completa, 25% parcial y 12.5% sin respuesta. Del grupo tratado con omalizumab, el 81.25 presentó respuesta completa y el 18.75% respuesta parcial. Se ha observado un descenso significativo ($p= 0.008$) del UAS 7 después del tratamiento con Omalizumab. La supervivencia a los 12 meses de los pacientes tratados con omalizumab es de 80.2% y de ciclosporina es de 52.9%. Se ha observado que un mayor número de

pacientes tratados con omalizumab han presentado menor reaparición de síntomas en comparación con ciclosporina, aunque esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa. ($p 0.121$).

La reaparición de los síntomas es menos frecuente en el grupo tratado con omalizumab con respecto a la ciclosporina, sin observarse significación estadística. RR= 0.664 (IC:0.274-1.608).

Conclusión

Se ha observado una mejoría en la sintomatología de los pacientes con UCE tratados tanto con omalizumab como con ciclosporina. Sería necesario realizar nuevos estudios para poder comparar de modo más eficiente estos dos tratamientos.

Palabras clave: urticaria crónica espontánea, omalizumab, ciclosporina, refractario a antihistamínicos, tasa de respuesta.

Palabras clave: urticaria crónica espontánea, omalizumab, ciclosporina, refractariedad a antihistamínicos, tasa de respuesta, tipo de respuesta.

2. ABSTRACT

Introduction

Chronic urticaria (CU) has a prevalence of between 0.5 and 1% in the general population. Omalizumab and Cyclosporine are potential treatment options for spontaneous chronic urticaria (SCU) when anti-H1 treatment fails with suprathreshold doses.

Objective

Describing the epidemiological and clinical characteristics and therapeutic response to Omalizumab and Cyclosporine in patients with SCU.

Material and methods

Retrospective observational study performed at the Allergy Clinic of the “Hospital Clínico Lozano Blesa”. It includes patients diagnosed with refractory CU at high doses of antihistamines (four times those recommended in the datasheet) from May 2010 to February 2017. Demographic, clinical characteristics, treatments performed and response to them were collected.

Results

Thirty-three patients with SCU refractory to antihistamine treatment were included, being observed that it was more frequent in women (81.8% of the cases). The middle age was 52.83 years. 72.7% associated angioedema. Prior pharmacological treatment included H1 antihistamines at high doses in all cases, being associated with systemic corticosteroids in 51.5% of the cases. The mean scores of DLQI, CU-Q2oL prior to treatment were 13.57 and 40.33, respectively. 48.5% of the patients were treated with omalizumab and 51.5% with cyclosporine, of which 12.12% were subsequently treated with omalizumab. 3.03% of those treated with omalizumab were subsequently treated with cyclosporine. Respect to the cyclosporine treated group, 62.5% presented complete response, 25% partial and 12.5% without response. Of the group treated with omalizumab, 81.25 had complete response and 18.75% had partial response. A significant decrease ($p = 0.008$) in UAS 7 has been observed after treatment with Omalizumab. Survival at 12 months of patients treated with omalizumab is 80.2% and cyclosporin is 52.9%. Patients treated with omalizumab have shown less recurrence of symptoms compared with those treated with

cyclosporine, although this difference has not been statistically significant. (p 0.121). Re-emergence of symptoms is less frequent in the omalizumab group than in cyclosporine, with no statistical significance. RR = 0.664 (IC: 0.274-1.608).

Conclusion

An improvement in the symptomatology of patients with UCE treated with both omalizumab and ciclosporin has been observed. Further studies would be necessary to compare these two treatments more efficiently.

Keywords: Spontaneous chronic urticaria, omalizumab, cyclosporine, refractoriness to antihistamines, rate of response, type of response

3. Introducción

La urticaria crónica espontánea (UCE), antes conocida también como urticaria crónica idiopática y urticaria crónica (UC), es más común de lo que se pensaba anteriormente. La urticaria es ampliamente considerada como una de las enfermedades más frecuentes que conduce a una consulta de médicos generalistas, pediatras, dermatólogos, alergólogos e instalaciones de emergencia médica.

En cualquier momento, el 0,5-1% de la población sufre de la enfermedad (punto de prevalencia). Aunque todos los grupos de edad pueden verse afectados, la incidencia máxima se observa entre 20 y 40 años de edad. La duración de la enfermedad es generalmente de 1 a 5 años, pero es probable que sea más larga en los casos más graves o con angioedema concurrente. ⁽¹⁾ La urticaria crónica espontánea tiene efectos perjudiciales importantes sobre la calidad de vida, siendo frecuente la privación del sueño y la comorbilidad psiquiátrica. También tiene un gran impacto en la sociedad en términos de los costes directos e indirectos de la salud, así como un rendimiento reducido en el trabajo y en la vida privada. En la mayoría de los pacientes, no se puede identificar una causa subyacente que dificulte el tratamiento causal y / o curativo. Los antihistamínicos H1 no sedantes son el pilar de la terapia sintomática, pero el tratamiento con dosis autorizadas alivia los síntomas de manera eficaz en menos del 50% de los pacientes. A pesar de aumentar la administración recomendada hasta cuatro veces, un número sustancial de pacientes sólo se benefician poco de los antihistamínicos H1. La aparición de tratamientos como ciclosporina y en la última década de omalizumab y otros tratamientos biológicos en desarrollo, ha contribuido a un cambio paulatino de la actitud terapéutica en la urticaria crónica. Es por todo ello que se hace necesario evaluar el grado de respuesta a nivel de nuestro servicio para contribuir a la evolución del conocimiento científico de esta importante patología que afecta en gran manera la calidad de vida de quienes lo padecen. ⁽¹⁾

4. Objetivos:

4.1. Objetivo general:

Describir las características epidemiológicas, clínicas y la respuesta terapéutica a Omalizumab y Ciclosporina en de los pacientes con UCE.

4.2. Objetivos específicos:

- Identificar diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes con UCE que fueron tratados con Omalizumab y Ciclosporina.
- Evaluar las respuestas terapéuticas de los pacientes con UCE tratados con Omalizumab y Ciclosporina.

5. Material y métodos

5.1. Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo que incluyó a pacientes diagnosticados de UC que no han respondido a tratamiento habitual, tratados con omalizumab o ciclosporina. La información se tomó de las Historias Clínicas tanto física como electrónica de los pacientes atendidos en el servicio de Alergología del Hospital Clínico Lozano Blesa desde mayo del 2010 hasta febrero del 2017 previa autorización de la Dirección del Hospital. (ver anexo). Se recogieron características demográficas, clínicas, tratamientos elegidos por el facultativo y datos de respuesta registrados en las consultas de seguimiento posteriores al inicio del tratamiento. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 23 y Excel 2016.

5.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de UC refractaria a dosis altas de antihistamínicos (cuatro veces las recomendadas en ficha técnica).
- Pacientes que, tras fracaso de tratamiento de segunda línea, han sido tratados con omalizumab o ciclosporina.

5.3. Criterios de exclusión:

- Pacientes con cualquier otra enfermedad de la piel asociada con prurito que podría complicar la interpretación de los resultados del estudio.
- Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad alérgica asociada, para lo cual también usaron omalizumab o ciclosporina.

5.4. Variables analizadas:

A partir de los registros clínicos del HCULB de Zaragoza se obtuvo información sobre las siguientes variables:

Datos epidemiológicos y clínicos descriptivos:

- Edad
- Sexo
- Comorbilidades importantes

Características de la urticaria:

- Tipo de urticaria
- Duración de la enfermedad
- Asociación con angioedema
- Tolerancia a AINES
- Visitas a Urgencias

Pruebas complementarias registradas previamente al inicio del tratamiento:

- Test de suero autólogo
- Test cutáneos frente a alérgenos
- IgE total
- VSG
- TSH
- Anticuerpos contra tiroides microsomal
- Anticuerpos contra Tiroglobulina

Cuestionarios de evaluación de calidad de vida y actividad de la enfermedad

- Puntuación UAS 7 (Urticaria Activity Score)
- Puntuación cuestionario DLQI (Dermatology Quality of Life Index)
- Puntuación CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire)

Tratamiento para urticaria

- Tratamiento previo
- Tipo de tratamiento de tercera línea.

Respuesta al tratamiento

- Tipo de respuesta terapéutica
- Tasa de respuesta
- Reparición de síntomas

5.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software SPSS versión 23

Las variables fueron descritas utilizando medidas descriptivas como porcentajes, medias y desviación estándar o intervalos de confianza al 95%, según sea el caso.

El análisis de las variables que tomen valores cualitativos se realizó aplicando el test de Chi cuadrado y para valores cuantitativos se realizaron pruebas no paramétricas en el caso de no cumplirse la hipótesis de la normalidad, tales como la Prueba de Wilcoxon para muestras apareadas o U de Mann Whitney en muestras independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se realizó un análisis de supervivencia para analizar la reaparición de síntomas tras el inicio de los tratamientos.

Omalizumab y Ciclosporina en el manejo de Urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual.

6. Definición

La urticaria crónica es una entidad caracterizada por episodios de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas (con o sin angioedema asociado). Los habones deben durar menos de 24 horas, y presentarse por un periodo de, al menos, 6 semanas en la que los episodios ocurren diariamente o estar presentes más de dos veces por semana. En un 50 % de los casos de urticaria se asocia angioedema.⁽²⁾

Su prevalencia se estima en torno al 0,1% de la población, aunque algunos estudios consideran que puede llegar al 1%. Es importante resaltar que la urticaria crónica espontánea se asocia en muchas ocasiones con urticaria inducible, principalmente con dermatografismo (también llamada urticaria demográfica o urticaria facticia) y con urticaria retardada por presión⁽⁵⁾

7. Epidemiología

La prevalencia de la UCE se estima en torno al 0,1% de la población, aunque algunos estudios consideran que puede llegar al 1%. La urticaria es una manifestación clínica que puede presentarse a cualquier edad. Se calcula que al menos el 20% de la población general presentará un episodio de urticaria aguda durante su vida, aunque serían necesarios estudios en diferentes países para confirmar esta cifra⁽³⁾. Sin embargo, también hay estudios europeos que apuntan hacia una menor prevalencia de la vida (prevalencia durante toda la vida útil hasta la investigación) de alrededor del 8-10%.⁽⁴⁾ Los primeros datos sobre la prevalencia de la urticaria se publicaron hace más de 60 años. Los autores americanos encontraron que alrededor de cada quinta persona experimentará por lo menos un episodio de cualquier tipo de urticaria durante su vida. Un estudio reciente de España encontró cifras del 0.6% (95% CI: 0.4-0.8) correspondientes a la prevalencia de urticaria crónica. La prevalencia fue significativamente mayor en mujeres que en hombres OR=3.82 (95% CI 1.56-9.37).⁽⁵⁾

Al menos hasta donde sabemos, sólo se ha publicado un estudio que examina la prevalencia de la urticaria espontánea crónica con respecto a la clasificación recomendada. Se encontró una prevalencia del período de un año del 0.8% en Alemania.

Aparte de este trabajo, no tenemos información directa sobre la prevalencia de la urticaria espontánea crónica en la población general. Sin embargo, el análisis estadístico de pacientes con urticaria sugiere que el 66-93% tiene urticaria espontánea crónica, 4-33% urticaria física y 1-7% urticaria colinérgica. Una limitación de muchos estudios es que no proporcionan información sobre cómo evalúan las combinaciones, entre la urticaria crónica espontánea y urticaria física. De hecho, una combinación de urticaria crónica espontánea y otros tipos de urticaria no es infrecuente.

La mayoría de los estudios muestran claramente que las mujeres sufren de urticaria casi dos veces más que los hombres. Esto no sólo es cierto para la urticaria crónica espontánea, sino también para la urticaria en general. Ni los criterios de selección, ni el país observado ni el momento del estudio, parecen alterar estas cifras.⁽¹⁾

En un estudio descriptivo transversal en Alicante realizado con 100 pacientes con UCE se observó que el 62% eran mujeres. La edad media fue de 47.31 años. El 40% asociaba angioedema.⁽⁶⁾

8. Histología y fisiopatología de la lesión elemental

8.1. Formación del habón

Los signos visibles de la urticaria se deben a una vasodilatación local, a un aumento del flujo sanguíneo y al incremento de la permeabilidad vascular. El drenaje linfático modulará el grado de edema local. Cuando el edema se extiende hasta las capas profundas de la dermis y/o subcutáneas, se produce angioedema.

8.2. Histología de la inflamación

La característica histológica de la urticaria es el edema de la dermis y la vasodilatación, incluyendo la dilatación linfática y un infiltrado consistente en células mononucleares, principalmente linfocitos, con un número variable de neutrófilos y eosinófilos. El infiltrado celular que encontramos en la dermis consiste en un número variable de linfocitos CD4 y CD8. ⁽²⁾

8.3.Histología y fisiopatología de la reacción eritemato – habonosa

La lesión anatómo-patológica que encontramos en una biopsia de urticaria crónica consiste en un infiltrado linfocítico perivascular no necrotizante. La celularidad de este infiltrado consiste en edema intersticial con linfocitos, monocitos y eosinófilos que puede contener neutrófilos basófilos. Los linfocitos, generalmente son linfocitos CD4 de perfil Th1 y Th2. El angioedema únicamente se diferencia a nivel macroscópico en que existe un edema intersticial más intenso. Se considera que los mastocitos cutáneos son las células que, a través de su granulación finalmente producen la sintomatología. En un 40-50% se puede demostrar u origen autoinmune.

Se ha descrito el perfil inmunológico presente en la urticaria crónica. Los resultados obtenidos hasta ahora nos dirigen hacia un perfil Th0. Mediante el estudio de citocinas intracelulares de linfocitos de pacientes con urticaria crónica, Ferrer et al encuentran que los linfocitos CD4 se expresan de un modo significativo más citocinas que los controles sanos sin que haya preferencias a favor de perfil Th1 o Th2: sintetizan IL4 e INF-gama, datos que corresponden a un perfil Th0. Este hallazgo confirma que, la urticaria crónica no se trata de una reacción de tipo alérgico (Th2) y que, aunque morfológicamente sea tan similar a la urticaria aguda, sea claramente, otra entidad. Existen datos que apoyan la etiología autoinmune como la demostración que existen anticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad alfa del receptor de IgE responsables de la liberación de histamina o una muy elevada probabilidad para padecer enfermedades autoinmunes (como tiroiditis autoinmune).⁽²⁾

9. Clasificación de los subtipos de Urticaria crónica

Tabla 1. *Subtipos de Urticaria Crónica*

Chronic urticaria subtypes	
Chronic spontaneous urticaria	Inducible urticaria
Spontaneous appearance of wheals, angioedema, or both ≥ 6 weeks due to known or unknown causes	Symptomatic dermographism* Cold urticaria† Delayed pressure urticaria‡ Solar urticaria Heat urticaria§ Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria Aquagenic urticaria

*also called *urticaria factitia*, dermographic urticaria; †also called cold contact urticaria; ‡also called pressure urticaria; §also called heat contact urticaria.

Fuente: EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update *Allergy*. 2009 (7, 8)

10. Enfermedades autoinmunes

Varias condiciones autoinmunes son más frecuentes entre los pacientes con CU. En el mayor estudio hasta la fecha, la prevalencia de trastornos autoinmunes en casi 13.000 pacientes con CU se comparó con más de 10.000 pacientes de control. Los siguientes trastornos autoinmunes fueron más prevalentes en pacientes con CU: trastornos de la tiroides, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo I, con una considerable variabilidad entre hombres y mujeres. Los anticuerpos antinucleares (ANA) también fueron más frecuentes que en la población general. ⁽⁷⁾

11. Trastornos tiroideos

En un estudio se diagnosticó hipotiroidismo en el 9,8 por ciento de los pacientes con CU (frente al 0,6 por ciento de los controles) y el hipertiroidismo en el 2,6 por ciento (frente al 0,5 por ciento de los controles) en el estudio más amplio mencionado anteriormente.

Los autoanticuerpos tiroideos, específicamente los anticuerpos de la peroxidasa tiroidea o anticuerpos antimicrosomales, son más frecuentes entre los pacientes con CU (12 a 30 por ciento), en comparación con los miembros de la población general (5 a 10 por ciento). Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos tiroideos no necesariamente se correlaciona con la función tiroidea anormal, y la mayoría de los pacientes con CU que tienen autoanticuerpos tiroideos demostrables tienen función tiroidea normal. El papel de estos

autoanticuerpos en CU en pacientes con función tiroidea normal no está claro. Su presencia puede reflejar simplemente una tendencia subyacente a desarrollar autoanticuerpos. Sin embargo, incluso en ausencia de hipo o hipertiroidismo, los pacientes con autoanticuerpos tiroideos a menudo son poco sensibles a las terapias estándar para CU y tienen más enfermedad persistente.⁽⁹⁾

12. Curso clínico e historia natural de la urticaria crónica

La urticaria crónica evoluciona en periodos sintomáticos seguidos de etapas prolongadas de varios años sin síntomas, reapareciendo el cuadro en la mayoría de los casos. En un estudio se ha encontrado que, en los pacientes con urticaria más grave, la duración es mayor.

13. Diagnóstico

Las lesiones urticarias son placas circunscritas, eritematosas, a menudo con palidez central. Pueden ser redondos, anulares o serpiginosos y de tamaño variable. Se caracterizan por: hinchazón y eritema, picazón / sensación de ardor y naturaleza transitoria con la piel volver a la normalidad en 1-24 horas. Se resuelven sin marcas residuales. Los pacientes con prurito intenso pueden lesionar ocasionalmente la piel por rascado, lo que resulta en escoriaciones (erosiones superficiales y costras). Cualquier área del cuerpo puede verse afectada⁽¹⁰⁾ El diagnóstico se basa en una historia detallada y en una buena exploración física de las lesiones.

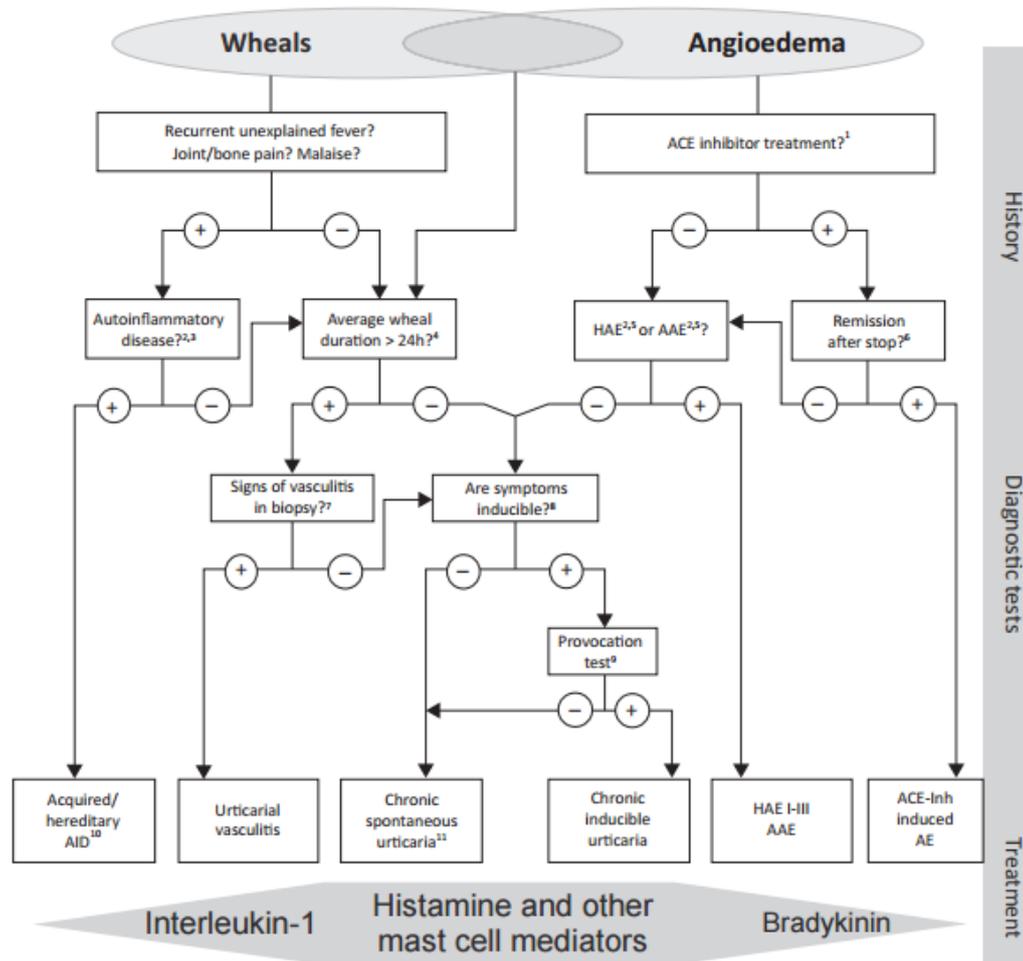


Figura I. Clasificación, diagnóstico y tratamiento de la urticaria.

Fuente: Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update *Allergy*.⁽⁷⁾

14. Pruebas diagnósticas recomendadas en subtipos frecuentes de urticaria

No existe un marcador diagnóstico o de seguimiento de esta enfermedad. La analítica y pruebas que recomiendan las guías más recientes son: hemograma, VSG, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, anticuerpos antitiroideos, IgE total y pruebas cutáneas para descartar sensibilizaciones. Realizar las pruebas adecuadas para diagnosticar urticarias físicas y biopsia cutánea para el caso de que haya sospecha por la historia clínica de una enfermedad concomitante.⁽²⁾

Tabla 2. Pruebas diagnósticas recomendadas

Types	Subtypes	Routine diagnostic tests (recommended)	Extended diagnostic program* (suggested based on history only) For identification of underlying causes or eliciting factors and for ruling out possible differential diagnoses if indicated
Spontaneous urticaria	Acute spontaneous urticaria	None	None†
	Chronic spontaneous urticaria	Differential blood count. ESR or CRP Omission of suspected drugs (e.g., NSAID)	Test for (in no preferred order): (i) infectious diseases (e.g., <i>Helicobacter pylori</i>), (ii) type I allergy, (iii) functional autoantibodies, (iv) thyroid hormones and autoantibodies, (v) skin tests including physical tests, (vi) pseudoallergen-free diet for 3 weeks, (vii) tryptase‡, (viii) autologous serum skin test, and (ix) lesional skin biopsy
Inducible urticaria	Cold urticaria	Cold provocation and threshold test (ice cube, cold water, cold wind)	Differential blood count and ESR or CRP cryoproteins rule out other diseases, especially infections
	Delayed pressure urticaria	Pressure test and threshold test	None
	Heat urticaria	Heat provocation and threshold test	None
	Solar urticaria	UV and visible light of different wavelengths and threshold test	Rule out other light-induced dermatoses
	Symptomatic dermographism	Elicit dermographism and threshold test (dermographometer)	Differential blood count, ESR or CRP None
	Vibratory Angioedema	Test with, for example, vortex	
	Aquagenic urticaria	Wet cloths at body temperature applied for 20 min	None
	Cholinergic urticaria Contact urticaria	Exercise and hot bath provocation Cutaneous provocation test. Skin tests with immediate readings, for example prick test	None None

Fuente: Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update Allergy.2011 ⁽⁷⁾

15. Diagnóstico diferencial

Las enfermedades relacionadas con la urticaria por razones históricas y síndromes que se presentan con urticaria y / o angioedema

- Mastocitosis maculopapular cutánea (urticaria pigmentosa)
- Vasculitis urticaria
- El angioedema mediado por bradiquinina (por ejemplo, HAE)
- Anafilaxia inducida por el ejercicio
- Los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, erupción urticariana,
- Ataques recurrentes de fiebre, artralgia o artritis, inflamación ocular,
- Fatiga y dolores de cabeza), es decir, el autoinflamatorio familiar frío
- (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) o neonatal

- Enfermedad inflamatoria multisistémica (NOMID).
- El síndrome de Schnitzler (erupción urticariana recurrente y
- Gammopatía, ataques recurrentes de fiebre, dolor óseo y muscular,
- Artralgia o artritis y linfadenopatía
- Síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia)
- Síndrome de Well (Dermatitis granulomatosa con eosinofilia)⁽⁷⁾

16. Factores desencadenantes

16.1. AINES

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con urticaria crónica presentan exacerbación de la urticaria en el contexto de la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los inhibidores débiles (paracetamol, tramadol) y los predominantes o selectivos de la COX-2 (coxibs, meloxicam) pueden ser una alternativa terapéutica.⁽¹¹⁾

16.2. Alimentos y aditivos.

La utilidad de la dieta exenta de “pseudoalérgenos” actualmente se considera débil o nula.

16.3. Infecciones

No hay datos convincentes de asociación ni del efecto del tratamiento de las infecciones virales o bacterianas o parasitosis intestinales en la evolución de la urticaria crónica⁽²⁾

16.4. Factores psicosociales

Los factores psicosociales juegan un papel importante en todas las enfermedades dermatológicas crónicas que se asocian con picor, incluida la urticaria, pudiendo tener importancia en el empeoramiento de la enfermedad y en la percepción de la calidad de vida, dado el impacto de la urticaria crónica sobre la esfera emocional y social y en todas las actividades de la vida diaria ⁽¹²⁾

17.Pronóstico

En un estudio prospectivo de 139 pacientes, se encontró únicamente asociación con la gravedad de la urticaria a la duración, la presencia de angioedema y los anticuerpos antitiroideos positivos. Estos factores han sido confirmados por otros estudios como factores pronósticos de gravedad, junto a la presencia de autoanticuerpos. En otros estudios se ha encontrado asociación de test de suero autólogo positivo (ASST) a síntomas más graves, pero no a mayor duración de la urticaria. ⁽²⁾ Debido a que la urticaria espontánea crónica es una enfermedad de larga duración, sería útil conocer los factores pronósticos que hacen posible predecir el curso de la enfermedad. Aunque los resultados de los estudios existentes son inconsistentes, hay cuatro factores que parecen estar asociados con una larga duración de la urticaria:

1. gravedad de la enfermedad
2. angioedema
3. combinación de urticaria espontánea crónica con urticaria física
4. autoreactividad (positividad en la prueba de piel en suero autóloga (ASST))

Algunos médicos creen que la terapia sintomática de los pacientes puede acortar el curso de la enfermedad. Sin embargo, no somos conscientes de ninguna evidencia publicada para apoyar esto.

Los pocos estudios que han correlacionado la gravedad de la enfermedad con el curso natural de la urticaria crónica espontánea coinciden en que los síntomas leves acompañan a una duración más corta de la enfermedad. Si bien todos los pacientes con enfermedad leve presentaron síntomas después de 2 años, casi el 60% de aquellos con enfermedad moderada a grave todavía tenían síntomas. Además, más del 30% de los pacientes con síntomas moderados a severos también parecen sufrir después de 5 años.⁽¹³⁾

Se ha encontrado que la duración global de la enfermedad de la urticaria física es mayor que la de la urticaria crónica espontánea. Por ejemplo, la urticaria en contacto con el frío y la urticaria física en general se ha comprobado que desaparecen en 1 año en <20%.⁽¹⁴⁾

Tabla 3. Duración de urticaria crónica según estudios.

Study	Country	n	Cleared after 1 year (%)	Long-term course
Juhlin (1981)	Sweden	330	20	15% suffer more than 8 years
Humphreys and Hunter (1998)†	UK	365	NR	4% suffer more than 15 years
Kozel et al. (2001)	Netherlands	220	47	NR
Van der Valk et al. (2002)	Netherlands	372	NR	51% suffer more than 10 years
Toubi et al. (2004)	Israel	139	25	14% suffer more than 5 years
Gaig et al. (2004)*†	Spain	5003	80	11% suffer more than 5 years
Kulthanan et al. (2007)	Thailand	337	35	NR

n, number of patients/subjects; NR, not reported.

*Authors examined the total population

†Authors do not distinguish between chronic spontaneous urticaria and other forms of nonacute urticaria.

Fuente: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report, Allergy.2011⁽¹⁾

18. Angioedema

El angioedema en pacientes con urticaria espontánea crónica puede ocurrir como un síntoma aislado o en combinación con pápulas recurrentes. Además, muchos pacientes con urticaria espontánea crónica sufren de ronchas sin angioedema. Curiosamente, el pronóstico parece ser diferente en estos tres grupos. Los pacientes que presentan asociación a angioedema sufren después de 1 año en comparación con los pacientes que presentan sólo ronchas (64-70% vs 43-48%). Además, el pronóstico de la duración de los síntomas parece ser aún peor en pacientes que sólo desarrollan angioedema. Por ejemplo, Kozel et al. demostraron que el 80% de los pacientes con angioedema sin pápulas recurrentes seguían siendo afectados después de 12 meses. En general, la mayoría de los estudios encontraron que alrededor del 30-50% de los pacientes con urticaria espontánea crónica sufren de angioedema con o sin ronchas. Las cifras más bajas (20%) en Japón podrían indicar diferencias culturales y / o étnicas. Aunque las pautas actuales indican que la urticaria crónica espontánea en algunos pacientes se caracteriza por angioedema sin pápulas, algunas observaciones indican que el angioedema solo puede ser otra enfermedad. Estudios futuros tendrán que abordar esta cuestión. ⁽¹³⁾

19. Autoreactividad

Se ha demostrado que alrededor de un tercio de los pacientes con urticaria espontánea crónica muestra una respuesta positiva frente a su propio suero en el ASST y que en algunos de estos pacientes es posible identificar Autoanticuerpos contra el receptor de IgE de alta afinidad. Estos autoanticuerpos funcionales pueden detectarse mediante el ensayo de liberación de histamina basófila. Mientras que un ASST positivo tiene sólo una

especificidad moderada como marcador para estos autoanticuerpos funcionales, un ASST negativo tiene un alto valor predictivo negativo. En general, un ASST positivo proporciona evidencia de un factor circulante o factores que pueden ser relevantes para la comprensión de la patogénesis y el manejo de la enfermedad⁽¹⁵⁾

Todos los pacientes con un ASST positivo pueden sufrir de autoreactividad o urticaria espontánea crónica autoreactiva. Curiosamente, la mayoría de los estudios que investigaron la gravedad de la enfermedad encontró que los pacientes positivos a ASST estaban más gravemente afectados que los sujetos con TAS negativos. Además, Staubach et al. encontró que los pacientes positivos a ASST requieren significativamente más medicación antihistamínica en comparación con los pacientes negativos. ⁽¹⁾

20. Herramientas para medir la gravedad y la afectación en la calidad de vida

Es necesario utilizar varias herramientas disponibles en la actualidad para la medición de la actividad, así como el grado de repercusión en la calidad de vida de pacientes con urticaria crónica. Así diferenciaremos de forma objetiva, cuando es correcto ascender un escalón terapéutico, justificando el gasto que comportan las nuevas terapias biológicas. ⁽²⁾

21. Tratamiento

Existen dos enfoques para abordar el tratamiento de los pacientes. El primero es el intento de identificar y eliminar la(s) causa(s) subyacente(s) y / o el(los) desencadenante(s). La segunda es la farmacoterapia dirigida a aliviar los síntomas. Mientras que la eliminación de la causa es la opción más deseable, esto parece no ser aplicable en muchos casos. En la actualidad, se recomienda un programa de diagnóstico intensivo especialmente para pacientes que sufren de urticaria de larga duración y severa. De todos los procedimientos diagnósticos, una historia completa se considera como la más importante. ⁽¹⁾

21.1. Evitación de los factores desencadenantes

En el momento actual, el único desencadenante realmente demostrado son los analgésicos antiinflamatorios incluyendo la codeína, que pueden exacerbar las lesiones. Curiosamente, al remitir la urticaria, los pacientes suelen tolerar de nuevo los AINEs. Las dietas libres de pseudoalérgenos no se consideran útiles. En el fenotipo de urticaria

crónica asociada a sensibilización a Anisakis, se ha podido constatar en un estudio clínico prospectivo, que la dieta SIN pescado está asociada a un peor pronóstico, por lo que estos pacientes deberían seguir consumiendo pescado con precauciones para prevenir futuras parasitaciones.⁽²⁾

21.2. Antihistamínicos

Las pautas actuales sobre el manejo de los pacientes urticaria recomiendan orientar un alivio completo de los síntomas. La primera generación de antihistamínicos H1 estos fármacos tiene efectos secundarios importantes, como la sedación y los efectos anticolinérgicos, y no debe utilizarse en el tratamiento de la urticaria en la actualidad. En cambio, los antihistamínicos H1 no sedantes modernos son bien tolerados por la mayoría de los pacientes y se recomiendan como tratamiento de primera línea. Su eficacia se ha demostrado convincentemente en muchos estudios clínicos. Sin embargo, muchos pacientes no responden suficientemente a las dosis aprobadas. En este caso, las pautas actuales sugieren aumentar la dosis hasta cuatro veces. Tanto la experiencia clínica como los estudios clínicos apoyan este enfoque con dosis más altas de H1-antihistamínicos que muestran una mayor eficacia en muchos pacientes, pero no en todos ⁽²⁾

21.3. Antileucotrienos

En la urticaria crónica espontánea, el uso de antagonistas de los receptores de leucotrienos muestra falta de ventaja si se administra tanto en monoterapia como en combinación con antihistamínicos⁽¹⁶⁾

Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios no demostró evidencia clínica suficiente para refutar o aceptar la práctica de prescribir LTRA en pacientes con urticaria crónica.⁽¹⁷⁾

21.4. Corticoides

Los consensos internacionales aconsejan únicamente su uso en ciclos cortos y pautas descendentes (prednisona 0.5mg/kg peso/día y reducción progresiva en 10 días). En un estudio se observó que un solo curso corto de prednisona indujo la remisión en casi el 50% de los pacientes con CU, y un segundo curso indujo la remisión en un 9% más. Menos del 15% de los pacientes no respondieron en absoluto a este tratamiento.⁽¹⁸⁾

21.5. Metotrexate

El metotrexate es un agente antiinflamatorio (que también tiene actividad inmunosupresora) con mecanismos de acción poco claros que incluyen aumentar los niveles de adenosina, inducir la apoptosis en células T CD4 + activadas y disminuir la quimiotaxis neutrofílica. La mayor serie de casos con metotrexato es un estudio retrospectivo de 16 pacientes que requirieron esteroides sistémicos diarios o frecuentes y antihistamínicos fallidos, así como un número de agentes alternativos. Doce de los 16 pacientes respondieron al metotrexato con dosis típicamente de 10 a 15 mg por semana. Hubo una gran variedad en el tiempo de respuesta de 3 semanas a > 6 meses. El metotrexato mostró algún efecto ahorrador de esteroides, pero sólo dos pacientes pudieron interrumpir los esteroides. El metotrexato en dosis bajas se asocia frecuentemente con toxicidades, incluyendo trastornos del tracto gastrointestinal, estomatitis, dolor de cabeza, fatiga y anomalías hematológicas. Las complicaciones serias tales como hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, y mielosupresión son menos comunes, pero todavía pueden ocurrir con las dosis usadas típico en CU. El metotrexato requiere un seguimiento extensivo y frecuente del laboratorio. ⁽¹⁹⁾

21.6. Ciclosporina

En 4 estudios aleatorizados se ha demostrado su eficacia en combinación con antihistamínicos no sedantes, sobre todo en urticaria crónica autoinmune. No se recomienda como tratamiento estándar debido a la alta incidencia de efectos adversos. Durante el tratamiento hay que monitorizar la tensión arterial, función renal y niveles plasmáticos de ciclosporina⁽²⁾

21.6.1. Mecanismo de acción

La ciclosporina es un inmunosupresor que se une a la ciclofilina, y este complejo inhibe la calcineurina que tiene potentes efectos supresores sobre la función de los linfocitos T. La ciclosporina también tiene efectos inhibitorios sobre la liberación de histamina inducida por anti-IgE de basófilos y mastocitos de piel.

21.6.2. Estudios de eficacia

Aunque se han publicado varios estudios observacionales y prospectivos de la ciclosporina en CU, sólo existen dos ensayos aleatorios doble ciego controlados con placebo. En el estudio de Grattan et al se incluyó 19 sujetos que fueron tratados con ciclosporina 5 mg / kg / d. Los pacientes que no respondieron inicialmente o los pacientes tratados con placebo se les ofreció ciclosporina abierta durante 8 semanas adicionales, y la tasa de respuesta global para todos los pacientes tratados con ciclosporina fue del 65%. Además, se encontró que el 25% de los sujetos tenían remisión completa con retirada de la ciclosporina. Vena et al compararon dos duraciones de la terapia con ciclosporina, 8 semanas comparadas con 16 semanas, y encontraron mejoría en la gravedad de la urticaria en el 62% de ambos grupos con una mejoría del 23% en el grupo placebo. En este estudio, la ciclosporina se administró inicialmente a 5 mg / kg / día y disminuyó hasta 3 mg / kg / d durante un período de 4 semanas. Ambos estudios informaron una alta tasa de efectos secundarios que oscilaron entre 64% y 97% de los sujetos.

También se han notificado estudios con dosis bajas de ciclosporina. Hollander al 34 informó sobre una experiencia retrospectiva con 68 pacientes tratados inicialmente con 1 mg por kilogramo de ciclosporina y aumentando en 25 a 50 mg por día cada 2 a 4 semanas hasta que se logró la remisión (≤ 1 día de colmenas por mes) o una ciclosporina Nivel mínimo de 100 a 200 ng / mL. Los respondedores se redujeron gradualmente de la ciclosporina después de 6 meses de terapia. Observaron que el 78% se sometió a una remisión con dosis promedio de 1,63 mg / kg / d. Los efectos adversos fueron menores, sólo el 35% informó, y el 6% requirió la interrupción por estos. Con el uso de esta estrategia de dosis baja, la inducción de la remisión requirió 20 semanas en promedio, que es más largo que los estudios de dosis más altas de ciclosporina.

Otros estudios retrospectivos han encontrado que tanto la mejoría de los síntomas como los efectos adversos están relacionados con la dosis. Otro estudio retrospectivo de 20 pacientes con CU que continuaron con dosis bajas de ciclosporina (1-2 mg / kg / d) durante 5 a 10 años no evidenció efectos adversos significativos a largo plazo. En todos los 20 pacientes tratados con Ciclosporina a largo plazo, se evaluó la TFG. En la línea de base se obtuvo una media de FG 106 ± 11 ml / min. Después de 1 año en algunos, y en 5-10 años en los otros, se midió una media de 99 ± 14 ml/min de FG. Ninguno de ellos tenía un filtrado glomerular por debajo de lo normal. La mayoría de los

pacientes se mantuvieron con un nivel de ciclosporina de 50 ng / ml, lo que concuerda con el concepto de que "los niveles terapéuticos de ciclosporina" que se utilizan para el trasplante no son necesarios en pacientes con CU.⁽²⁰⁾

21.6.3. Seguridad

Una de las principales preocupaciones con el uso de ciclosporina está relacionada con la seguridad. Una dosis más alta de ciclosporina > 5 mg / kg / d se ha asociado con un aumento de la malignidad, la infección, la hipertensión y la nefrotoxicidad. Los datos sobre dosis más bajas de ciclosporina en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide son más tranquilizadores, con estudios retrospectivos que no hallaron ningún aumento en las tasas de malignidad después de considerar otros factores de riesgo.

La nefrotoxicidad es otra preocupación con la ciclosporina. Los informes de la ciclosporina en los estudios de CU encontraron aumentos de la creatinina (> 30%) en 0% a 9% de los pacientes con resolución de disfunción renal con la interrupción de la ciclosporina. Los efectos adversos menos graves son más frecuentes e incluyen hirsutismo, dolor de cabeza, parestesias, náuseas, dolor abdominal e hipertensión. Debido a estos efectos adversos, la presión arterial, la función renal y los niveles de ciclosporina deben ser monitoreados frecuentemente con monitoreo periódico analítico debido al potencial de aparición de otros trastornos metabólicos tales como hiperglucemia o hiperlipidemia.⁽²¹⁾

21.7. Otros fármacos

Existen otras alternativas farmacológicas, basados en ensayos clínicos con bajo nivel de evidencia (doxepina, hidroxiclороquina, nifedipino, warfarina). Ensayos no controlados, o series de casos (metotrexato, dapsona, sulfadiazina, colchicina, inmunoglobulinas IV, Micofenolato de mofetilo, interferón, fototerapia, pasmaféresis, hormona tiroidea) y ninguno de ellos tiene una evidencia suficiente.⁽²⁾

21.8. Tratamiento biológico: omalizumab

En los últimos años ha habido un creciente interés en expandir el uso de omalizumab más allá de su uso originalmente aprobado como terapia adyuvante para el asma refractario. Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

(FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la urticaria idiopática crónica. Saini et al. (2014). La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas.

Numerosos informes de casos inicialmente sugirieron la eficacia del omalizumab en la CU. Además de la urticaria crónica espontánea, existen informes de eficacia para otras urticarias físicas, incluyendo presión solar, fría, tardía, dermatografismo y urticaria colinérgica, así como angioedema idiopático.⁽²²⁾ Más recientemente se han realizado ensayos controlados aleatorios para documentar la eficacia de Omalizumab.

21.8.1. Mecanismo de acción

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humanizado que se une a la región cristalizable (Fc) del fragmento de la molécula de IgE que se une a FcεRI. En teoría, esta estructura excluye el potencial anafilactogénico puesto que el fármaco no interactúa directamente con IgE, que ya está unida a las superficies de las células. Por lo tanto, la desgranulación de los mastocitos o basófilos no sería posible. Funcionalmente, el omalizumab se une a la IgE circulante, independientemente de la especificidad del alérgeno. Esto da lugar a complejos de IgE-anti-IgE circulantes, que son biológicamente inertes y se ha demostrado específicamente que no activan el sistema del complemento.

Estos cambios serológicos se observan dentro de las primeras administraciones del fármaco y se mantienen típicamente durante toda la duración del tratamiento. Se ha demostrado que el omalizumab también regula FcεRI en basófilos, mastocitos, y células dendríticas. Una reducción en la expresión de FcεRI en basófilos y mastocitos disminuye la unión de IgE circulante, evitando así la liberación de mediadores inflamatorios.^{(23) (24)}

21.8.2. Evaluación de eficacia

Se han publicado dos ensayos clínicos de fase III sobre omalizumab para el tratamiento de urticaria crónica.

El estudio GLACIAL⁽²⁵⁾ (Kaplan et al, 2013) evaluó la seguridad del omalizumab en pacientes que ya reciben tratamiento típico (tratamiento de segunda línea, dosis cuatro veces aprobadas de antihistamínicos H1, antihistamínicos H2 o antagonistas de los leucotrienos).

El estudio ASTERIA II⁽²⁵⁾ (Maurer et al, 2013) evaluó la eficacia de tres dosis diferentes de omalizumab, en pacientes que permanecieron sintomáticos a pesar de las dosis aprobadas de antihistamínicos H1, durante un tratamiento de 12 semanas y un período de observación de 16 semanas , Y el resultado primario fue el cambio en la puntuación semanal de gravedad de picor (ISS) desde la línea de base hasta la semana 12 del tratamiento.

ASTERIA I⁽²⁵⁾ es un estudio similar, aunque separado, de ASTERIA II, pero con un período de tratamiento que es dos veces más largo (24 semanas frente a 12 semanas); Los períodos de seguimiento fueron los mismos en ambos estudios (16 semanas). Al igual que con ASTERIA II, el resultado primario fue el cambio en la ISS semanal desde la línea base hasta la semana 12. Los tres grupos de tratamiento con omalizumab lograron una ISS semanal más baja en la semana 12 en comparación con placebo (tabla complementaria S2 en línea). Estos resultados fueron consistentes con el punto final primario de ASTERIA II (Maurer et al., 2013). Curiosamente, si bien las mejoras en el ISS se mantienen después de 12 semanas, no parece haber ninguna mejora adicional en este punto final después de este período ⁽²⁵⁾

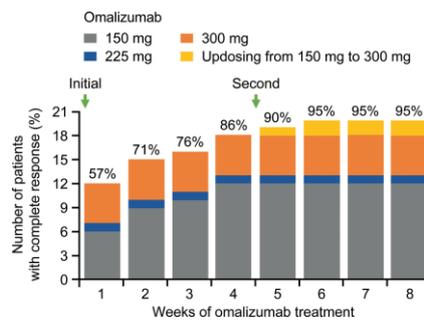


Figura II. Manejo de urticaria con omalizumab

Fuente: Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016(26)

Tabla 4. *Respuesta a omalizumab en ensayos controlados aleatorios en pacientes con UCE*

Randomized controlled trials	Dose (mg)	Responders (%)	Response definition	Duration of treatment (w)
X-CUISITE[12]	75-375	70	UAS7W=0	24
MYSTIQUE[13]	300	40	UAS7 < 90%	4
	300	36	UAS7=0	4
ASTERIA I + III[7, 8, 10]	300	59	UAS7 ≤ 6	12
	150	41	UAS7 ≤ 6	12
GLACIAL[6]	300	52	UAS7 ≤ 6	12
X-ACT[11]	300	50	UAS7=0	28

Fuente: Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria: Evidence and Considerations on Their Selection and Use, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (21)

Tabla 5. *Respuesta a omalizumab en la vida en pacientes con UCE*

Real-world Evidence	Dose (mg)	Responders (%)	Response definition	Duration of treatment
Metz, 2014[14]	150-300	83	UAS7 < 90% + no antihistamines	NS
Rottem, 2014[15]	300	77	Clinical judgement	NS
	150	36	Clinical judgement	NS
Sussman, 2014[16]	150	69	UAS7=0	Various
Labrador-Horrillo, 2013[17]	150-300	82	Clinical judgement	NS

NS, not specified; UAS7, 7-day Urticaria Activity Score; UAS7W, 7-day Urticaria Activity Score: Wheal component; w, weeks.

Fuente: Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria: Evidence and Considerations on Their Selection and Use, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2013 (21)

22.Resultados

22.1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes.

Se estudiaron 33 pacientes con UC refractaria a tratamiento antihistamínico, quienes fueron tratados con Omalizumab o Ciclosporina. Se observó que este grupo de pacientes estaba constituido en su mayor parte por mujeres (81.8 % de los casos). La edad media fue de 52.83 años con una desviación típica de 14.5 años.

22.2. Tipo de Urticaria

Los pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento con antihistamínicos orales presentaron en su mayor parte UCE (69.9%), con un importante porcentaje de urticaria crónica autoinmune (21.21%), como se presenta en la tabla 1

Tabla 1. *Tipo de Urticaria*

Tipo de urticaria	
Urticaria crónica espontánea	30 (69,69%)
Urticaria crónica autoinmune	7 (21,21%)
Urticaria por frío	1 (3,03%)
Urticaria retardada por presión	1 (3,03%)
Dermografismo sintomático	1 (3,03%)
Total	33 (100%)

Fuente: Elaboración propia

22.3. Asociación de angioedema

Del total de pacientes 24 (72.7%) asociaron angioedema previo al tratamiento, de los cuales 12 pertenecían al grupo de omalizumab y 12 a ciclosporina. Se observó independencia de variables, es decir los grupos tratados son iguales, en cuanto a la asociación con angioedema. (P exacta de Fisher $p=1$)

22.4. Duración de la enfermedad

La información sobre la duración de la enfermedad estuvo disponible en 31 pacientes, presentando una media de 24.48 meses con una desviación estándar de 36.94. El número de meses resultó igual en ambos grupos. (U de Mann-Whitney $p=0.303$)

22.5. Comorbilidades asociadas

En el gráfico expuesto se describen las comorbilidades más importantes encontradas en 12 de los 33 pacientes estudiados, donde se observa un importante porcentaje (18.26%) de pacientes con patología tiroidea, seguidos por otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus no insulino dependiente.

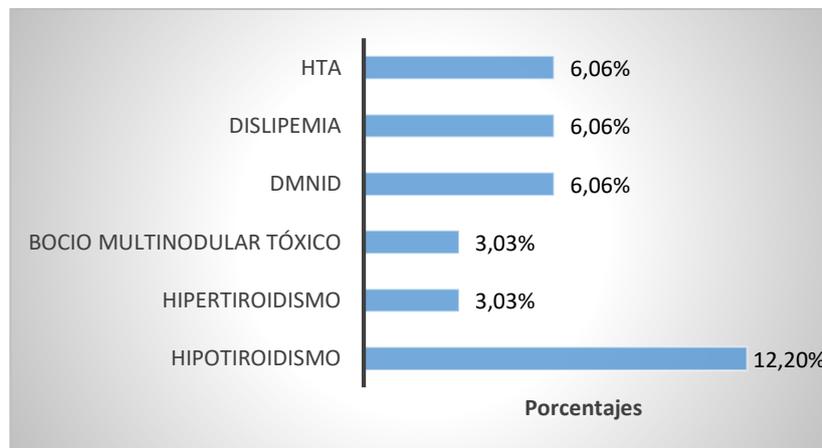


Figura III. Comorbilidades asociadas
Fuente: Elaboración propia

22.6. Tratamiento previo

El tratamiento farmacológico previo incluyó antihistamínicos H1 a dosis altas en todos los pacientes, asociándose a corticoides sistémicos en el 51.5% de los casos.

22.7. Pruebas complementarias previo al tratamiento con omalizumab o ciclosporina

22.7.1. Test de suero autólogo

El test de suero autólogo (TSA) es una metodología diagnóstica in vivo que ha resultado negativa en la mayor parte de pacientes, lo que significa que se excluye la presencia de auto anticuerpos circulantes.

La positividad para el test de suero autólogo se observó en el 13 % de los pacientes que se habían sometido a dicha prueba (n=15), los cuales, en su totalidad pertenecieron al grupo de ciclosporina. Las variables resultaron independientes en los 2 grupos de pacientes. (P exacta de Fisher p 0.49)

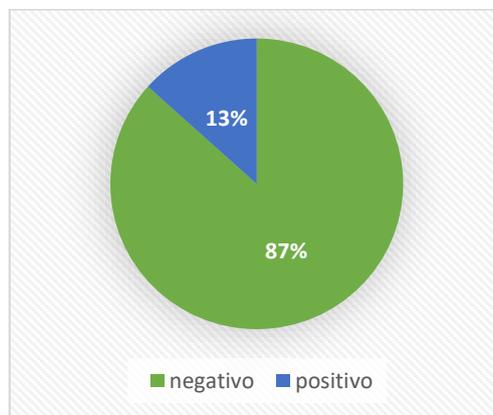


Figura IV. Resultado de positividad de suero autólogo correspondientes sin distinción de grupo de tratamiento.

Fuente: Elaboración propia

22.7.2. Test cutáneos

Las baterías de test cutáneos se corresponden a aeroalergenos y trofoalergenos comunes en nuestro medio. Se realizaron test cutáneos a 11 pacientes previo al tratamiento con omalizumab y a 13 pacientes previo a tratamiento con ciclosporina. De los prick test realizados al grupo de ciclosporina, resultó positivo 1 (6.30%) a la batería de trofoalergenos y 1 (6.30%) a la batería de aeroalergenos. De los prick test realizados al grupo de omalizumab, resultó positivo 1 (7.1%) a la batería de trofoalergenos y 2 (14.30%) a la batería de aeroalergenos. 1 (6.30%) paciente tratado con ciclosporina resultó positivo a trofoalergenos y aeroalergenos simultáneamente. Se observó que las

variables resultaron independientes, es decir no se observó asociación estadística entre el tipo de tratamiento y la positividad a una u otra batería de alérgenos comunes en nuestro medio. (Prueba exacta de Fisher $p=0.88$)

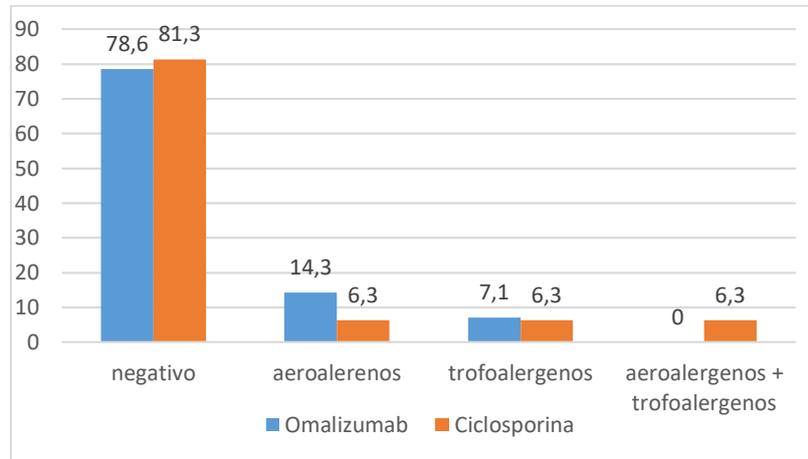


Figura V. Prick test según tipo de tratamiento
Fuente: Elaboración propia

22.7.3. Valores analíticos anormales

A continuación, podemos observar en la tabla 6 algunos marcadores de laboratorio solicitados para determinar de la existencia de un proceso autoinmune o inflamatorio. Se observó que no hay diferencias entre la Ig E y la TSH de los pacientes tratados con omalizumab con los tratados con ciclosporina, mientras que se la VSG, anticuerpo contra tiroides microsomal y anticuerpo tiroglobulina resultaron diferentes entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 6. Valores analíticos en pacientes tratados con omalizumab y ciclosporina previo al inicio del tratamiento

Analítica	Tratamiento		Valor de p
	Ciclosporina	Omalizumab	
IgE previo			0,835*
Media	388,5	192,7	
Mediana	94,1	81,0	
Desviación estándar	837,6	224,2	
Rango	0,01-3216	2,22-751	
VSG			0,041*
Media	35,3	19,2	
Mediana	39,0	13,0	
Desviación estándar	17,7	23,6	
Rango	19.998,0	2,2-89,6	
Ac. Contra tiroides microsomal			0,014*
Media	289,0	15,0	
Mediana	86,8	7,8	
Desviación estándar	346,9	19,7	
Rango	0,05-1000	0,05-77,9	
Ac. Contra Tiroglobulina			0,004*
Media	201,7	35,4	
Mediana	42,1	8,3	
Desviación estándar	411,4	86,6	
Rango	0,05-1334,1	0-332,2	
TSH			0,156*
Media	3,8	1,8	
Mediana	2,4	1,4	
Desviación estándar	3,4	1,9	
Rango	0,12-9,4	0,09-6,7	

* U de Mann-Whitney

Fuente: Elaboración propia.

22.8. Tolerancia AINES

En la anamnesis registrada en las historias clínicas se observó que no toleraron AINES el 24.2% de los pacientes (n=19). Entre los dos grupos de pacientes se observó independencia de variables. (Prueba exacta de Fisher p=1)

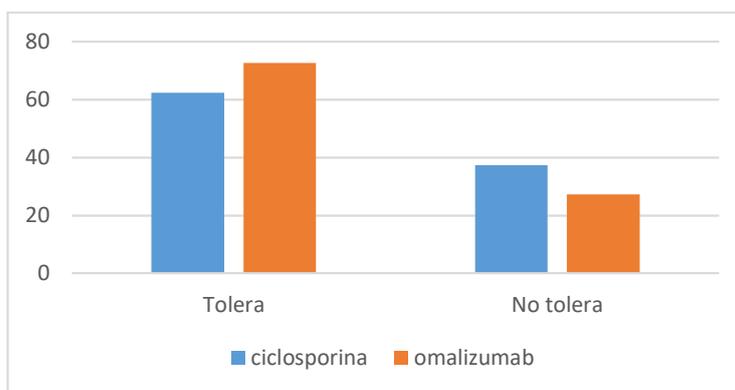


Figura VI. Tolerancia a AINES según grupo de tratamiento.
Fuente: Elaboración propia.

22.9. Uso de servicios sanitarios

El servicio de Urgencias fue frecuentado por 6 pacientes antes del inicio del tratamiento con ciclosporina y por 9 pacientes previo a omalizumab. No se observaron diferencias entre el número de visitas a urgencias entre el grupo tratado con omalizumab en comparación con el grupo tratado con ciclosporina. (*U de Mann-Whitney p=0.903*)

Tabla 7. *Visitas a Urgencias previo al tratamiento*

Visitas a Urgencias	Tratamiento		Valor de p
	Ciclosporina	Omalizumab	
n	6	9	0.903*
media	3,17	3,33	
mediana	3	3	
desviación estándar	2,56	2,291	
rango	1-8	1-7	

*U de Mann-Whitney

Fuente: Elaboración propia

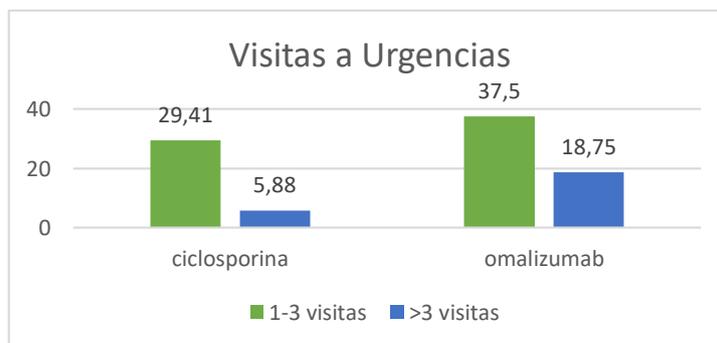


Figura VII. Visitas a Urgencias previo al tratamiento con omalizumab o ciclosporina.
Fuente: Elaboración propia

22.10. Respuesta terapéutica a omalizumab y ciclosporina

El 48.5% de los pacientes fueron tratados con omalizumab y el 51.5% con ciclosporina, de los cuales el 12.12% posteriormente se trataron con Omalizumab. El 3.03% de los tratados con Omalizumab posteriormente se trataron con Ciclosporina.

22.10.1. Duración de tratamiento, interrupción y efectos adversos

De los pacientes tratados con omalizumab, 2 pacientes han terminado el tratamiento, 1 paciente se interrumpió por estudio de Tb y un paciente pasó a ser tratado con ciclosporina por falta de respuesta completa. No se dispone de información sobre la finalización o no de tratamiento con omalizumab de 2 pacientes. 13 pacientes continuaban en tratamiento con omalizumab en el momento de la recolección de los datos, presentando una media de duración del tratamiento de 40 meses con una desviación estándar de 2.12.

De los pacientes tratados con ciclosporina 6 pacientes terminaron el tratamiento con una duración media del tratamiento de 18 meses y una desviación estándar de 4.56. No se dispone de información de la finalización del tratamiento de 6 pacientes y 4 pacientes han tenido que interrumpir el tratamiento por no presentar una buena evolución, por lo que posteriormente fueron tratados con omalizumab con el cual presentaron una buena respuesta terapéutica. 1 paciente continuaba con el tratamiento en el momento de la recolección de los datos.

No se registraron efectos adversos de los pacientes que utilizaron estos dos fármacos.

Tabla 8. Tasa y tipo de respuesta terapéutica

	Tratamiento				Valor p
	Ciclosporina		Omalizumab		
	n	%	n	%	
Tasa de respuesta	16		16	0	0,484*
Respuesta favorable	14	87,5	16	100	
Sin respuesta	2	12,5	0	0	
Tipo de respuesta					
Total	10	62,50	13	81,25	0,411*
Parcial	4	25	3	18,75	
sin respuesta	2	12,5	0	0	

* Prueba exacta de Fisher
Fuente: Elaboración propia

22.10.2. Tasa de respuesta

La totalidad de los pacientes tratados con omalizumab presentaron mejoría sintomática en menor o en mayor cuantía. La tasa de respuesta se tomó de la valoración subjetiva de los adjuntos, quienes hicieron constar en las historias clínicas si hubo mejoría sintomática o si la respuesta fue nula. En el grupo formado por 16 pacientes tratados con ciclosporina se observó una respuesta favorable en 14 pacientes (87.5%) y sin respuesta 2 pacientes (12.5%).

En la tabla 8 se puede observar que no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el uso de un tratamiento en concreto y la tasa de respuesta. (*prueba exacta de Fisher* $p = 0.484$).

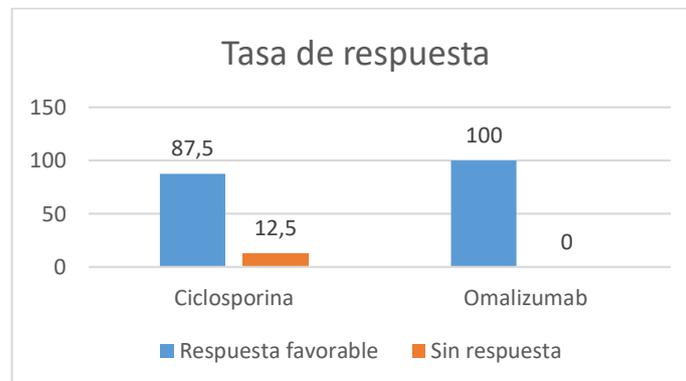


Figura VIII. Tasa de respuesta según tipo de tratamiento
Fuente: Elaboración propia

22.10.3. Tipo de respuesta

El tipo de respuesta se catalogó por la evaluación subjetiva de los facultativos en: sin respuesta, a los pacientes que no habían experimentado ningún cambio, respuesta parcial cuando el paciente describió mejoría sintomática sin llegar a resolución completa de los síntomas y respuesta completa cuando el paciente no presentaba ningún tipo de sintomatología. La tasa y el tipo de respuesta se registraron debido a que con ciclosporina no se disponía de cuestionarios objetivos que indiquen la respuesta al tratamiento a diferencia de omalizumab, donde se contaba con el cuestionario UAS7 que mide la actividad de la enfermedad.

En el grupo tratado con ciclosporina (n=15) se observó respuesta total en 10(62.5%) pacientes, respuesta parcial en 4 (25%) pacientes y sin respuesta en 2 pacientes (12.5%). En el grupo formado por 16 pacientes tratados con omalizumab se observó una respuesta completa en 13 pacientes (81.25%), y una respuesta parcial en 3 (18.75%). En la tabla 8 se puede observar que no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el uso de un tratamiento en concreto y el tipo de respuesta. (*prueba exacta de Fisher* $p = 0.411$).

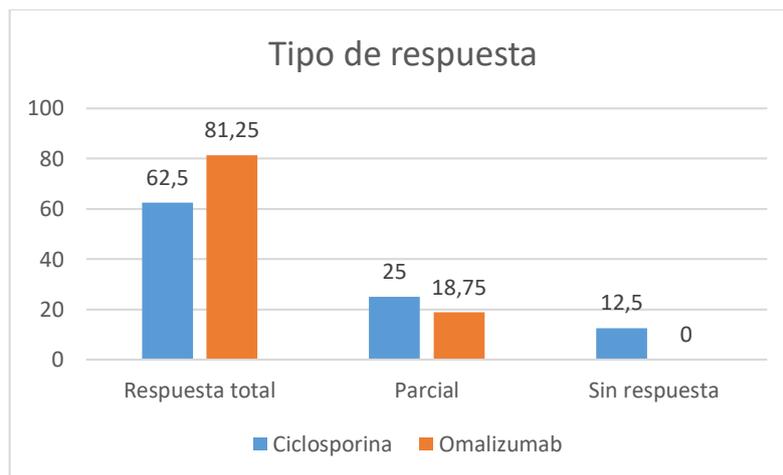


Figura IX. Tipo de respuesta ciclosporina y omalizumab.
Fuente: Elaboración propia

22.10.3.1. Herramientas para medir la gravedad y la afectación en la calidad de vida en pacientes tratados con Omalizumab.

Tabla 9. Cuestionarios UAS, DLQI y CUQ2oL en pacientes tratados con Omalizumab.

	UAS previo	UAS de primera visita tras inicio de Omalizumab	DLQI previo	DLQI posterior a tto	CU-Q2oL previo	CU-Q2oL posterior
N Válido	10	12	6	6	3	8
N Perdidos	6	4	10	10	13	8
Media	30,60	6,50	12,83	1,83	40,33	6,75
Mediana	33,50	1,50	15,50	,50	28,00	0,00
Desviación estándar	11,365	8,361	7,627	3,545	34,210	17,532
Rango	9-42	0-20	1-20	0-9	14-79	0-50

Fuente: Elaboración propia

Medición de la actividad de la enfermedad tras la introducción de los tratamientos

Se recogieron 10 (62.5%) cuestionarios UAS7 cumplimentados previo y 12 (75%) tras inicio de omalizumab.

Se observó que ha existido un descenso significativo (prueba de Wilcoxon: -2.66 $p=0.008$) del UAS 7 después del inicio de Omalizumab. No se disponen datos de UAS 7 del grupo de pacientes tratados con ciclosporina.

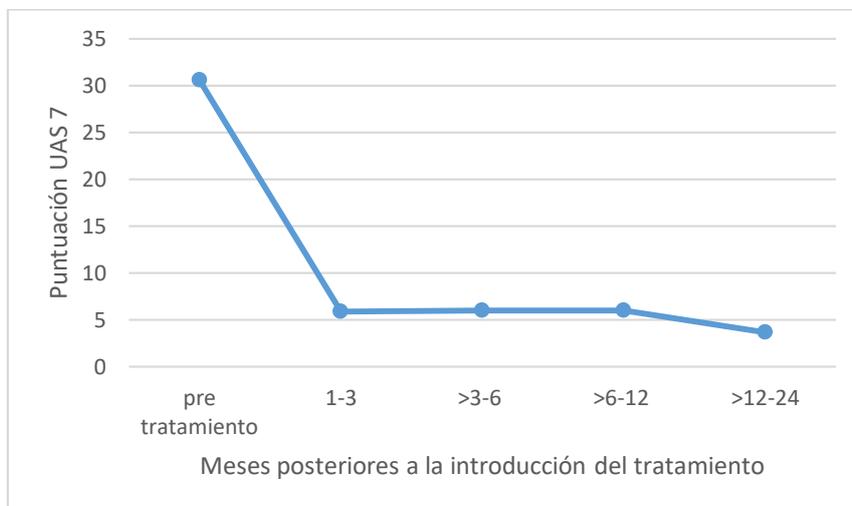


Figura X. Media de puntuación de UAS7 previo y posterior a omalizumab

Fuente: Elaboración propia

DLQI (Dermatology Quality of Life Index) y CU-Q2OI (Cuestionario de calidad de vida para pacientes con urticaria crónica) en pacientes tratados con omalizumab

Se recogieron datos de DLQI de 6 (37.5%) paciente previo al tratamiento con omalizumab y 6 (37.5%) paciente posterior a su inicio. La puntuación media de DLQI previo y posterior al tratamiento fue de 12.83 y 1.83 con una desviación estándar de 7.62 y 3.54 respectivamente.

Previo al inicio de omalizumab el CU-Q2oL se cumplimentó en 3 pacientes (18.75%) y en 8(50%) pacientes se cumplimentó tras su inicio. La puntuación media de CU-Q2oL previo y posterior al tratamiento con omalizumab fue de 40.33 y 6.75 con una desviación estándar de 34.21 y 17.53 respectivamente.

Los pacientes con puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida y UAS7 correspondientes a ciclosporina son muy escasos por lo que no se ha podido evaluar. Esto se debe a que, en el momento de la introducción de este tratamiento, aún no se disponían de estas herramientas.

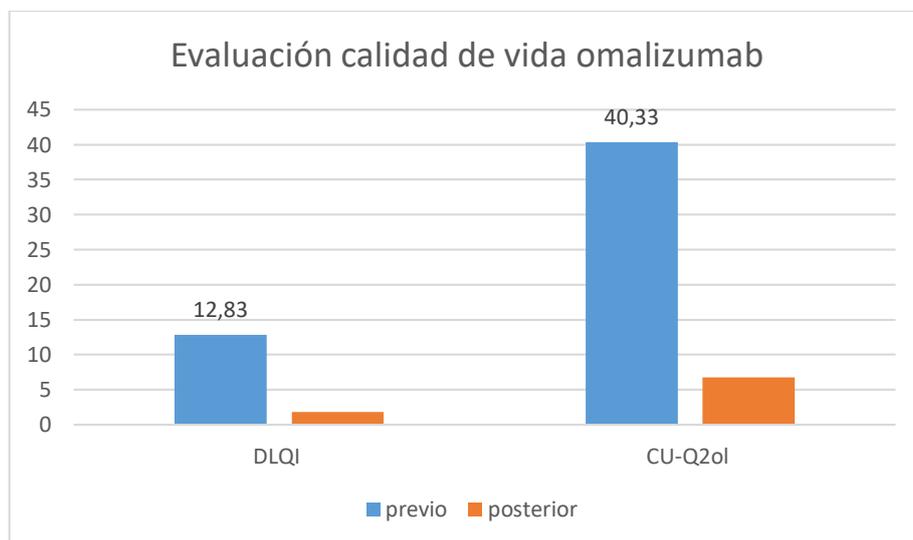


Figura XI. Medias de los cuestionarios de calidad de vida.
Fuente: Elaboración propia.

22.11. Análisis de supervivencia

Tabla 10. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.

Tratamiento	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Omalizumab	13,570	1,244	11,132	16,007	15,400	4,168	7,230	23,570
Ciclosporina	8,767	,995	6,817	10,717
Global	11,963	,979	10,045	13,881	15,400	3,186	9,156	21,644

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 11. Comparaciones globales.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,402	1	,121

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamiento.

Fuente: Elaboración propia

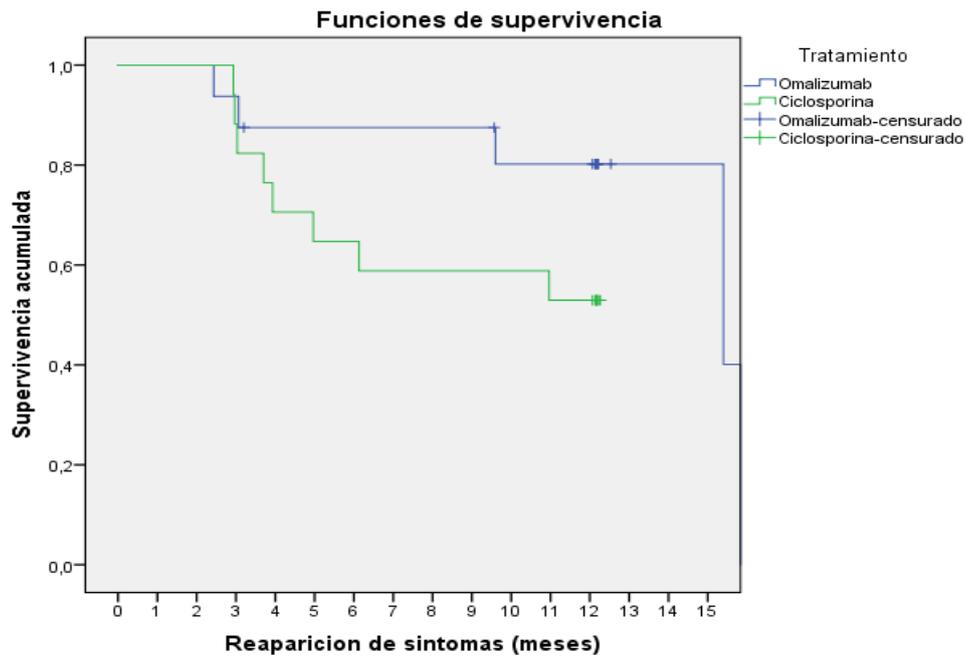


Figura XII. Análisis de supervivencia omalizumab y ciclosporina.

Fuente: Elaboración propia

La supervivencia a los 12 meses de los pacientes tratados con omalizumab es de 80.2% y de ciclosporina es de 52.9%. Se ha observado que un mayor número de pacientes tratados con omalizumab han presentado menor reaparición de síntomas en comparación con ciclosporina, aunque esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa. (p 0.121).

La reaparición de los síntomas es menos frecuente en el grupo tratado con omalizumab con respecto a la ciclosporina, sin observarse significación estadística. RR= 0.664 (IC:0.274-1.608).

23. Discusión

El presente estudio se observó que la UCE refractaria a tratamiento antihistamínico fue más frecuente en mujeres (81.8 % de los casos). La mayoría de los estudios muestran claramente que las mujeres sufren de urticaria casi dos veces más que los hombres. Esto no sólo es cierto para la urticaria crónica espontánea, sino también para la urticaria en general. Ni los criterios de selección, ni el país observado ni el momento del estudio, parecen alterar estas cifras.⁽¹⁾ En un estudio descriptivo trasversal en Alicante realizado con 100 pacientes con UCE se observó que el 62% eran mujeres.⁽⁶⁾ La edad media fue de 47.31 años. La edad media de los pacientes en el presente estudio que fue de 52.83 años.

En el estudio de Alicante se encontró que el 40% de los pacientes asociaba angioedema.⁽⁶⁾ En el presente estudio el 72.7% de los pacientes con UCE asociaron angioedema. En general, la mayoría de los estudios publicados encontraron que alrededor del 30-50% de los pacientes con urticaria espontánea crónica sufren de angioedema. Las cifras más bajas (20%) en Japón podrían indicar diferencias culturales y / o étnicas.⁽¹³⁾ La diferencia importante de este porcentaje con respecto a otros estudios podría deberse al minucioso registro del hallazgo en nuestro servicio, lo que permite recopilar esta información en gran parte de los pacientes. En varios estudios se ha demostrado que los pacientes que presentan asociación a angioedema son más propensos a continuar con la enfermedad después de 1 año en comparación con los pacientes que presentan sólo ronchas (64-70% vs 43-48%).⁽¹³⁾ Es por ello que sería necesario abordar esta cuestión en estudios posteriores debido a la importante prevalencia encontrada.

El análisis estadístico de los estudios actuales sugieren que el 66-93% tiene urticaria crónica espontánea y 4-33% urticaria física⁽¹⁾ lo cual se corresponde con los datos obtenidos en el presente trabajo, donde se encontró un 69.69% de pacientes con UCE y 9.9% de urticaria física

En cuanto a la analítica, sea encontrado en la bibliografía que los anticuerpos antimicrosomales, son más frecuentes entre los pacientes con CU (12-30%), en comparación con los miembros de la población general (5 -10%)⁽⁹⁾. En nuestro estudio se ha encontrado que el 9.09% de los pacientes presentaron positividad para este anticuerpo. Aunque, la presencia de autoanticuerpos tiroideos no necesariamente se correlaciona con la función tiroidea anormal, se ha visto que los pacientes con autoanticuerpos tiroideos a

menudo son poco sensibles a las terapias estándar para CU y tienen más enfermedad persistente.⁽⁹⁾

En cuanto a la tolerancia a AINES, se encontró que el 24.2 % de los pacientes incluidos en el estudio (n=19) no lo toleraban. Se calcula que aproximadamente que el 20-30% de los pacientes con urticaria crónica presentan exacerbación de la urticaria en el contexto de la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)⁽¹¹⁾

Se ha demostrado en otros estudios que alrededor de un tercio de los pacientes con UCE muestra una respuesta positiva frente a su propio suero. En general, un Test de suero autólogo positivo proporciona evidencia de un factor circulante o factores que pueden ser relevantes para la comprensión de la patogénesis y el manejo de la enfermedad⁽¹⁵⁾ Este valor difiere con el porcentaje encontrado en este estudio que es de 13%.

Con respecto a los fármacos, se encontró que del grupo tratado con ciclosporina, el 62.5% presentó respuesta completa, 25% parcial y 12.5% sin respuesta. Estos datos resultan similares a los estudios disponibles. En el estudio de Grattan et al⁽²²⁾ se incluyó 19 sujetos que fueron tratados con ciclosporina 5 mg / kg / d. Los pacientes que no respondieron inicialmente o los pacientes tratados con placebo se les ofreció ciclosporina abierta durante 8 semanas adicionales, y la tasa de respuesta global para todos los pacientes tratados con ciclosporina fue del 65%. Vena et al compararon dos duraciones de la terapia con ciclosporina, 8 semanas comparadas con 16 semanas, y encontraron mejoría en la gravedad de la urticaria en el 62% de ambos grupos con una mejoría del 23% en el grupo placebo.⁽²¹⁾

Numerosos informes de casos inicialmente sugirieron la eficacia del omalizumab en la CU. Además de la urticaria crónica espontánea, existen informes de eficacia para otras urticarias físicas, incluyendo presión solar, fría, tardía, dermatografismo y urticaria colinérgica, así como angioedema idiopático.⁽²²⁾ Curiosamente, si bien las mejoras en el ISS (Itch Severity Score) se mantienen después de 12 semanas, no parece haber ninguna mejora adicional en este punto final después de este período⁽²⁵⁾

En el presente trabajo se encontró que del grupo tratado con omalizumab, el 81.25% presentó respuesta completa y el 18.75% respuesta parcial con un riesgo relativo de 0.531 con respecto a ciclosporina (IC:0.198-1.426). El estudio multicéntrico doble ciego más

reciente aleatorizado evaluó omalizumab en 323 pacientes con CU que eran sintomáticos a pesar de las dosis convencionales de antihistamínicos. Este es el ensayo aleatorio más grande de cualquier terapia alternativa en CU. Los pacientes fueron tratados con omalizumab cada 4 semanas a dosis de 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo, seguido de un período de observación de 16 semanas. El resultado primario fue el cambio en la puntuación de picor semanal. Tanto los grupos de 150 mg como los de 300 mg de omalizumab mostraron mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de picor y número de habones en comparación con el grupo placebo. En el 44% de los 300 mg de omalizumab, 22% de los 150 mg de omalizumab, 16% de los 75 mg de omalizumab y 5% de los tratados con placebo, se observó una resolución completa de urticaria y picazón. Después de la interrupción del omalizumab, las puntuaciones de los síntomas empeoraron y fueron similares al placebo, lo que sugiere que no hubo efecto a largo plazo en la remisión de CU. Los efectos adversos fueron similares a los reportados con asma y la mayoría de los eventos adversos graves ocurrieron en el grupo que recibió la dosis más alta de omalizumab. ^(21, 27)

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de una dosis única de omalizumab en 90 pacientes con CU refractaria a la terapia antihistamínica. Se observó una mejoría estadísticamente significativa con respecto al placebo en los grupos de 300 y 600, Mg de omalizumab pero no en el grupo de 75 mg. La mayor parte del efecto clínico ocurrió dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. La resolución completa de CU se observó en el 36% del grupo de 300 mg de grupo, 28,6% en el grupo de 600 mg de omalizumab, 4,4% en el grupo de 75 mg de y 0% en el grupo placebo. Omalizumab fue bien tolerado en este estudio. ⁽²⁸⁾

Este trabajo de investigación ha presentado una descripción de características del UCE de pacientes de nuestro servicio, así como la respuesta frente a dos de las alternativas de tercera línea. A pesar de estar, en gran parte en concordancia con el conocimiento actual, ha presentado limitaciones propias de un estudio retrospectivo como es la dificultad presentada en la recolección de todos los datos inicialmente planteados, por lo que presenta mayor probabilidad de sesgos.

Se ha observado que omalizumab y ciclosporina resultaron ser muy buenas opciones terapéuticas en el manejo de pacientes con urticaria crónica espontánea que no han respondido a altas dosis de antihistamínicos.

Se sugiere un seguimiento de los pacientes que continúan en tratamiento con omalizumab, así como también recolección de nuevos casos para aumentar el tamaño de la muestra con el fin de obtener estudios con evidencia científica más sólida.

Conclusiones:

- Las personas mayormente afectadas con urticaria crónica resistente a tratamiento son mujeres, con una edad media de 52.83 años.
- No se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las siguientes variables: asociación de angioedema, duración de la enfermedad, tolerancia a AINES, uso de servicios sanitarios y pruebas como test de suero autólogo, prick test, IgE y TSH.
- No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el uso de un tratamiento en concreto y el tipo o tasa de respuesta.
- Se ha observado que un mayor número de pacientes tratados con omalizumab han presentado menor reaparición de síntomas en comparación con ciclosporina, aunque esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa.
- Omalizumab y ciclosporina resultaron ser buenas opciones terapéuticas en el manejo de pacientes con urticaria crónica espontánea que no han respondido a altas dosis de antihistamínicos.

24. Bibliografía

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011. p. 317-30.
2. Dávila I, Jáuregui I, Olagibel J.M, Zubeldia J.M. Tratado de Alergología. Vol 3. 2º edición España: Ergon. 2015. p. 751-3.
3. Garriga-Companys S, Labrador-Horrillo M. Urticaria crónica espontánea. *Medicina Clínica*. 2017;149(2):275-8.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(8):869-73.
5. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2004;14(3):214-20.
6. Marin-Cabanas I, Berbegal-de Gracia L, de Leon-Marrero F, Hispan P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2017;108(4):346-53.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
8. Ruxrungtham K. Chronic Inducible Urticaria (CIndU) versus Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Can new names and new updated information improve our care for patients with urticaria? *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2016;34(2):95-7.
9. Okba A, Sheha D, Moustafa A, El-Sherbeny A, Mohamed N, Aglan M. Association between thyroid autoimmunity and chronic urticaria in patients versus healthy controls. *Egyptian Journal of Obesity, Diabetes and Endocrinology*. 2015;1(2):84-9.
10. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015;6(6):304-13.
11. Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *International archives of allergy and immunology*. 2013;160(2):126-33.
12. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(2):131-41.
13. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.
14. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *The British journal of dermatology*. 2002;146(1):110-3.
15. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-68.
16. Di Lorenzo G, D'Alcamo A, Rizzo M, Leto-Barone MS, Bianco CL, Ditta V, et al. Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. *Journal of asthma and allergy*. 2008;2:9-16.
17. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;10(1):24.

18. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2010;20(5):386-90.
19. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *The British journal of dermatology*. 2010;162(1):191-4.
20. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1478-82.
21. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1(5):433-40.
22. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(4):406-11.
23. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):202-9 e5.
24. Naaman S, Sussman G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab. *Skin therapy letter*. 2014;19(6):1-4.
25. Wu KC, Jabbar-Lopez ZK. Omalizumab, an Anti-IgE mAb, receives approval for the treatment of chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(1):13-5.
26. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30 Suppl 5:25-32.
27. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):924-35.
28. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):567-73 .

ANEXOS

Urticaria Activity Score 7 (UAS7)

A cumplimentar en los 7 días previos a la visita

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	
Fecha	--/--/--	--/--/--	--/--/--	--/--/--	--/--/--	--/--/--	--/--/--	
Ronchas (Habones)	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> <20 ronchas <input type="radio"/> 20-50 ronchas <input type="radio"/> > 50 ronchas
Prurito	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***	<input type="radio"/> Ninguno <input type="radio"/> Leve * <input type="radio"/> Moderado ** <input type="radio"/> Intenso ***

* Prurito presente pero sin resultar irritante o molesto

** Prurito molesto pero sin interferir con mis actividades diarias o con mi sueño

*** Prurito severo, suficientemente molesto como para interferir en mis actividades diarias y mi sueño

ANEXO 1

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

Título del proyecto: Evaluación del Omalizumab en el manejo de la Urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual en el HCLB.

Nombre del solicitante: SILVIA KARINA CARRION SARI	Categoría profesional: MIR 1 ALERGOLOGÍA	
Dirección: SAN ROQUE 37 1 I	Teléfono: 645932259	E-mail: karinacarrions@hotmail.com
Tutor del proyecto: DR. CARLOS COLÁS SANZ	Institución responsable: HOSPITAL CLINICO LOZANO BLESA (HCLB)	

Tipo de proyecto:

- Tesis doctoral Tesina Proyecto FIS o similar
 Comunicación Trabajo de campo Otro

Resumen: (Máximo 300 palabras)

1.- Justificación: Diversos estudios recientes han contribuido considerablemente al entendimiento de la patogenia de la urticaria así como a su tratamiento. Las estrategias de manejo incluyen medidas no farmacológicas y medicamentos, los cuales se encuentran agrupados en drogas de primera línea (antihistamínicos), de segunda línea (corticosteroides y anti leucotrienos) y de tercera línea (inmunomoduladores). La presente investigación busca evaluar la respuesta a tratamiento de Omalizumab y Ciclosporina y conocer el impacto que éste tiene en la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento habitual. Actualmente no se dispone estudios al respecto a nivel local, por lo que se cree necesario realizar esta investigación.

2.- Objetivos:

General: Evaluación de tratamiento de tercera línea en el manejo de la Urticaria crónica refractaria al tratamiento con antihistamínicos.

Objetivos específicos:

- Conocer la prevalencia de la Urticaria Crónica refractaria al tratamiento habitual manejada en el servicio de Alergología del HCLB
- Evaluar las características sociodemográficas y antecedentes relevantes de los pacientes afectados de Urticaria crónica resistentes a tratamiento con antihistamínicos.
- Describir la respuesta a tratamiento con Omalizumab y Ciclosporina mediante escalas como el Itch Severity Score (ISS), UAS (Urticaria Activity Score)
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes tratados con Omalizumab mediante Dermatology Life Quality Index [DLQI]

3.- Metodología:

Posterior a la obtención de los permisos necesarios para el uso de Historias Clínicas se realizará un estudio observacional analítico retrospectivo en todos los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica refractaria en el servicio de Alergología del HCLB durante los años 2015 hasta marzo del 2017. Los datos serán recogidos de la Historia Clínica Electrónica, Intranet e Historia Clínica física (en caso de ser necesario). Se analizarán variables sociodemográficas, tratamiento elegido, evaluación del estado del paciente mediante las escalas UCT (Test de control de la Urticaria), ISS(Itch severity score), UAS (Índice de actividad de Urticaria), DLQI(Cuestionario de calidad de vida) previo y posterior al tratamiento, Nivel de Ig E específica, Prick test, Test de suero autólogo, tratamiento previo, ciclos de corticoides previos, dosis de inicio, tiempo y tipo de respuesta, duración de tratamiento, interrupción , causas de interrupción, necesidad de retratamiento. El análisis estadístico se realizará en el programa SPSS, según las variables del estudio.

Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del proyecto)
Ninguno

4.- Aspectos éticos:

Dado que no se realizará ninguna actuación diagnóstica ni terapéutica, por tratarse de un estudio retrospectivo, no se necesitaría recibir el consentimiento informado de los pacientes. Los datos recogidos seguirán la normativa de confidencialidad y protección de datos específicos de nuestro centro

5.- Conflicto de intereses: ninguno

Recursos solicitados:

Revisión de historias clínicas Uso de bases de datos Aplicación de encuestas
 *Realización de pruebas diagnósticas *Aplicación de tratamientos *Otros:

*Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.

Duración y cronograma de actividades:

Planteamiento del proyecto: 30/03/2017
Recolección de datos: abril- mayo
Análisis estadístico: junio
Descripción de resultados: Julio

Firma del Solicitante:

Fdo:

Firma del Tutor:

Fdo:

Lugar y Fecha

En, Zaragoza, a 30 de Marzo de 2017

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/Dña: SILVIA KARINA CARRION SARI con NIE Y3927342Z domiciliado en, Zaragoza dependiente de la institución Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con título de proyecto "Evaluación de Omalizumab en el manejo de Urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual en el HCLB", asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Solo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera.- El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

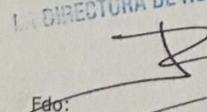
Segunda.- Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera.- En caso de que la información resulte revelada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta.- El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entres ambas partes por cualquier motivo.

Quinta.- El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza a 30 de marzo del 2017

Firma de la Dirección
LA DIRECTORA DE HOSPITAL **salud**
servicio aragonés de salud
Edo: 
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA
Edo.: Isabel Gutiérrez Cía DIRECCIÓN

Firma del Solicitante

Edo: 