

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO DE MEXICO
UNIDAD ACADÉMICA
CLINICA DE MEDICINA FAMILIAR "ORIENTE"
MEXICO, DISTRITO FEDERAL

"URTICARIA CRONICA MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA Y EFECTIVIDAD
DEL TRATAMIENTO COMPARATIVO DE MONTELUKAST O TERAPIA ANTI
IgE EN LA DELEGACION ORIENTE DEL ISSSTE"

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA GUADALUPE LUGO ROJAS.

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR



MEXICO, DF. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“URTICARIA CRONICA MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA Y
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMPARATIVO DE MONTELUKAST
O TERAPIA ANTI IgE EN LA DELEGACION ORIENTE DEL ISSSTE”**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA GUADALUPE LUGO ROJAS.

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. FERNANDO MORENO AGUILERA.

DIRECTOR DE LA
CLINICA DE MEDICINA FAMILIAR ORIENTE ISSSTE

DR. FRANCISCO LIZCANO ESPERON.

DIRECTOR DE LA
CLINICA DE ESPECIALIDADES LEONARDO BRAVO

DR. ULISES ADOLFO SILVA BRISEÑO.

JEFE DE ENSEÑANZA DE LA
CLINICA DE MEDICINA FAMILIAR ORIENTE DEL D.F.

DR. MANUEL BAZAN CASTRO.

PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIAD EN MEDICINA FAMILIAR.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ ARTURO AVILÉS ROMÁN
ASESOR DE TESIS

**“URTICARIA CRONICA MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA Y
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMPARATIVO DE MONTELUKAST
O TERAPIA ANTI IgE EN LA DELEGACION ORIENTE DEL ISSSTE”**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA GUADALUPE LUGO ROJAS.

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. FRIANCISCO JAVIER FULVIO GOMEZ CLAVELINA
JEFE DE LA SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

DR. FELIPE JESUS GARCIA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACION DE LA SUBDIVISION DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES.
COORDINADOR DE DOCENCIA DE LA SUBDIVISION DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

INDICE

I.- INTRODUCCION.....	1
II.- MARCO TEORICO.....	3
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
IV.- JUSTIFICACION.....	18
V.- OBJETIVOS.....	19
VI.- MATERIAL Y METODO.....	20
VII.- RESULTADOS.....	28
VIII.- ANALISIS DE RESULTADOS.....	36
IX.- CONCLUSIONES.....	39
X.- BIBLIOGRAFIA.....	41
XI.- ANEXO.....	44

I

INTRODUCCION

La urticaria es una de las enfermedades más frecuentes de la piel. Se caracteriza por ronchas pruriginosas y reacciones cutáneas tipo habones con o sin angioedema que usualmente desaparecen antes de 24 horas.

La urticaria se caracteriza por lesiones con elevaciones circunscritas de la piel, de tamaño y forma variable, eritematosas y pruriginosas, de consistencia elástica, que palidecen a la presión, de carácter fugaz y cambiante, de menos de 24 horas de evolución y no deja lesiones residuales. Tales lesiones se denominan habones y son el resultado del edema y vasodilatación que tiene lugar en la dermis superficial.

Las causas más frecuentes de urticaria aguda, entre la población general son en primer lugar los medicamentos y con menor incidencia los alimentos, picaduras de insectos y determinados antígenos tanto inhalados, ingeridos o de contacto. Sin embargo, en el ámbito pediátrico son los alimentos los principales responsables de esta patología seguida de los fármacos. (5-8)

Los primeros datos sobre la prevalencia de urticaria se publicaron hace más de 60 años. Los autores estadounidenses encontraron que alrededor de cada cinco personas experimentarán al menos un episodio de cualquier tipo de urticaria durante su vida. Un estudio reciente de España encontró cantidades similares. Sin embargo, existen estudios también europeos que apuntan hacia una prevalencia de vida más baja (prevalencia

durante toda la vida hasta la investigación) de alrededor de 8-10%. Para la urticaria no aguda existe menos información disponible.

Hace cuatro décadas, Hellgren encontró una prevalencia puntual de alrededor del 0.1% en la población total de Suecia, mientras que más recientemente Gaig y colaboradores reportaron una prevalencia puntual del 0.6% en la población española. La razón de las grandes variaciones entre estas cifras no es clara. Las posibles explicaciones incluyen las diferencias en los métodos empleados, así como características geográficas y culturales. Una incidencia creciente de urticaria durante las últimas décadas también podría discutirse. (3,4)

La urticaria es más común de lo que se pensaba y quizá se incremente, hasta uno de cada cuatro del total de la población sufre de urticaria una vez en su vida.

En cualquier momento único (de la vida), 0.5-1.0% de la población sufre de urticaria crónica espontánea. La mayoría de 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 para la selección, ni el país observado o el momento del estudio, parecen alterar estas cifras. El pico de edad de pacientes con urticaria crónica espontánea es entre 20 y 40 años en la mayoría de los estudios. Esto significa que los pacientes se afectan más durante los años importantes de su vida laboral.

II

MARCO TEORICO

La Urticaria se define como un grupo heterogéneo de enfermedades que muestran un patrón cutáneo distintivo común. La urticaria crónica (UC) es una enfermedad frecuente en la práctica médica alergológica. Su incidencia en la población general va del 15%-25%, se presenta con mayor frecuencia en adultos, la prevalencia estimada en niños es del 6-7%, Mayor incidencia entre los 20-40 años, se presenta de forma más frecuente en las mujeres. (1-5)

La urticaria crónica se caracteriza por la presencia de ronchas eritematosas de aparición espontánea, fugaces, recurrentes, pruriginosas, con una duración menor de 24 horas, que puede o no asociarse con angioedema, que se presenta diariamente o la mayoría de los días de la semana, por más de seis semanas. (5-8)

El Angioedema, es una inflamación repentina de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo, que ocasiona más dolor que prurito, con una resolución que puede tardar hasta más de 72 horas; dentro de la UC el 50% de los pacientes cursan simultáneamente con urticaria y Angioedema, el 10% solo con Angioedema y el 40% solo se presenta con urticaria. (6-11)

La última clasificación propuesta de la urticaria crónica es: (3, 4,7)

UC espontánea:

- Aguda: duración menor de 6 semanas
- Crónica: duración mayor de 6 semanas

Urticaria Física:

- Dermografismo o urticaria ficticia
- Por presión retardada
- De contacto por frío
- De contacto por calor
- Vibratoria
- Solar
- Otras:

Acuagénica

Colinérgica

De contacto

Inducida por ejercicio

Es importante señalar que pueden coexistir 2 o más tipos de urticaria, y que puede ser la manifestación inicial de anafilaxia. (2)

La urticaria de tipo inmunológica, se caracteriza por una hipersensibilidad mediada por IgE. El enlace cruzado de 2 moléculas de IgE localizada en la superficie de la célula cebada o basófilo resulta en la liberación de mediadores inflamatorios, donde la histamina es el mediador principal que desencadena el cuadro clínico. Los principales desencadenantes de

esta respuesta son medicamentos, alimentos, picadura de insectos, exposición a látex y Aeroalérgenos.

La urticaria no inmunológica se caracteriza por la activación directa de Células cebadas por otros mecanismo desencadenantes como: estímulos físicos (calor, frío, presión, vibración, agua); químicos (alcohol y material de contraste), medicamentos (morfina, codeína, vancomicina, tiamina, benzoatos, colorantes), ejercicio y estrés. (5, 7,12)

Las urticarias físicas o inducidas comprenden de 20% a 30% de los casos de urticaria crónica. Son reproducibles bajo estímulos físicos específicos, se presentan en el 1% de la población general aunque son más frecuentes en niños. El dermatografismo o urticaria ficticia, es la principal causa de urticaria física, aparece rápidamente después de frotar fuerte la piel, dura un promedio de 6.5 años y afecta de 2% a 5% de la población. La fricción de la piel activa la formación de ronchas que se disponen de forma lineal en unos cuantos minutos posteriores al estímulo y persisten por 30-120 minutos. (3, 7, 13,14)

Por otra parte, la Urticaria Crónica puede ser la manifestación inicial de una enfermedad sistémica como: infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas (ERGE, colecistopatías), autoinmunidad (por activación del complemento mediante inmunocomplejos) y de forma rara en neoplasias. (3, 4, 7,15-19)

Cuando la causa de la urticaria no es identificada, se considera como “espontanea” anteriormente llamada idiopática y esto se presenta hasta en el 80% de los casos. (1, 3, 7, 10,13)

En el 30-45% de los adultos con urticaria crónica espontánea (UCE), muestran una etiología autoinmune; 10-14% presentan auto-anticuerpos anti-tiroglobulina o anti-peroxidasa, esto es significativamente mayor que la incidencia en la población normal que va del 3-6%. También se han encontrado auto-anticuerpos IgG dirigidos contra la IgE en un 5-11% y de frente al receptor alfa de alta afinidad del receptor Epsilon de IgE (FcεRI) en un 35-40%.

Estos auto-anticuerpos son funcionalmente activos, capaces de activar basófilos y células cebadas para liberar mediadores tanto preformados tales como histamina, el factor de necrosis tumoral alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y los de nueva síntesis, a partir del ácido araquidónico que incluyen Prostaglandina D2 y leucotrienos C4, D4 y E4. Estas citoquinas inducen un aumento en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de las vénulas post capilares, lo que puede conducir a pérdidas transitorias y salida de plasma de los vasos sanguíneos y así como al reclutamiento de células inflamatorias agudas en la piel lesionada con la subsiguiente sintomatología. (3-5,13-18)

Estos anticuerpos de clase IgG, son principalmente de la subclase de IgG1, IgG3, reconocen el dominio 2 en el FcεRI y compiten con la IgE por el sitio de unión, mientras que los no competitivos son auto-anticuerpos dirigidos contra el dominio 1 y son capaces de unirse, incluso en la presencia de IgE. (4, 5,13)

El diagnóstico de urticaria crónica es clínico y se solicitan exámenes de laboratorio complementarios para tratar de encontrar el agente etiológico; biometría hemática, examen

general de orina, reacciones febriles, estreptolisinas, exudado vaginal, exudado faríngeo, coproparasitoscópico, panel viral (VHB, VHC) como parte del protocolo de estudio esto en relación a desencadenantes inducidos por infecciones, así como pruebas epicutáneas cuando sospechamos de una urticaria por alergia a alimentos o aereoalérgenos. (19-22).

Cabe señalar que dentro de las Pruebas útiles se encuentran: Velocidad de Sedimentación Globular, Biometría Hemática Completa con diferencial sobre todo para excluir enfermedades graves subyacentes. Además se propuso agregar PCR (proteína C reactiva) según EAACI (Academia europea de asma, alergia e Inmunología) que la última recomendación (2). Se realizó una evaluación de 356 pacientes realizándose 1,872 pruebas de laboratorio en donde solo el 17% fue anormal, y rara vez estos hallazgos conducen a un cambio notable en el manejo o la mejoría clínica. La conclusión fue que la realización de pruebas de laboratorio de rutina en los pacientes con urticaria crónica agudizada es poco probable que descubra la causa subyacente de esta enfermedad. El costo y la carga de esta prueba debe balancearse contra la tasa baja de hallazgos significativos, que resulta en un cambio en el tratamiento que lleva a mejorar los resultados de la atención y el valor de certeza de ofrecer a los pacientes con el conocimiento que la urticaria crónica agudizada no se relaciona con una condición subyacente. (41)

Ante la sospecha clínica de un origen autoinmune se debe solicitar determinación de C3, C4, Células LE, pruebas de función tiroidea, anti-tiroglobulina, ANA, anti-DNA, ANCA, Anti-SM, Anti-RO, Anti-La.(14,22,23).

Para el diagnóstico de urticaria autoinmune, se utiliza la prueba de suero autólogo (PSA) que permite detectar autoanticuerpos circulantes funcionales contra el receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) o contra la IgE. La sangre venosa del paciente, se mantiene en tubos estériles sin anticoagulante y se deja coagular a temperatura ambiente por 30min. Se separa el suero por centrifugación a 2000rpm durante 15min. Basada en la inyección intradérmica de suero (0.05ml) durante la actividad de la enfermedad, con una jeringa de insulina de 1ml y aguja de 27G de calibre en el antebrazo 2 cm por debajo de la fosa del codo y de forma similar 0,05 ml de solución salina 0.9% (control), además, 0,05 ml de la histamina (10mg / ml) se inyectan en la cara palmar del antebrazo. El resultado será valorado después de 30 minutos y se considerará positivo cuando la pápula sea de un diámetro de más de 1.5mm mayor que el control negativo (3, 19,24-30).

Los factores pronósticos de la urticaria crónica espontánea. Debido a que la urticaria crónica espontánea es una enfermedad de larga duración, sería útil conocer los factores de pronóstico que pudieran predecir el curso de la enfermedad. Aunque los resultados de los estudios existentes son incompatibles, hay cuatro factores que parecen asociarse con una duración mayor de la urticaria:

- 1) La gravedad de la enfermedad.
- 2) La presencia de angioedema.
- 3) La combinación de la urticaria crónica espontánea con urticaria física.
- 4) La autorreactividad (positividad en la pruebas cutáneas de suero autólogo [ASST]).

Siempre es importante tratar de establecer la etiología de la urticaria crónica, estadificar su gravedad, las guías de urticaria de EAACI/GA2LEN/EDF, recomiendan determinar la puntuación de la actividad de la urticaria (UAS), considerado actualmente estándar de oro.

Calificación:	Ronchas:	Prurito:
0	Ausentes	Ausente
1	Leves (<20 ronchas/24 hrs)	Leve (leve molestia)
2	Moderadas (20-50 ronchas/24 hrs)	Moderado (molesto sin limitación)
3	Severas (>50 ronchas/24 hrs o áreas grandes confluentes)	Severo (limita actividades)

Y se interpreta de la siguiente manera según el puntaje:

Puntaje	Actividad
Menor de 2	Leve
3 – 5	Moderada
6	Intensa

El UAS, es en la actualidad un instrumento útil, que debe ser aplicado a todos los pacientes con Urticaria Crónica para valorar la gravedad de la misma y la repercusión que puede generar en la calidad de vida de los pacientes. (2,32)

Debido a su carácter crónico muchos pacientes sufren de los efectos negativo importantes en su calidad de vida y experimentan síntomas de depresión o ansiedad. (33-36)

Existe escasa información sobre el impacto de la Urticaria Crónica en la calidad de vida, y los que se encuentran publicados han sido realizados utilizando instrumentos no específicos para urticaria crónico, como; Evaluación de la Organización mundial de vida Breve (WHOQOL-BREF), Profi de Salud de Nottingham, SF-le-36, el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (ICVD) y el Skindex. (33-37)

Estudios previos, muestran un deterioro significativo de la calidad de vida de los pacientes con Urticaria Crónica. En un estudio, empleando el cuestionario QOL en paciente con Urticaria Crónica, muestra que estos pacientes tienen un deterioro de su calidad de vida similar a la de pacientes con acné y peor que la de los pacientes que sufren de vitíligo. Un estudio realizado por O'Donnell et al en 142 pacientes con Urticaria Crónica utilizando un instrumento validado internacionalmente de QOL y los comparados con pacientes con enfermedad arterial coronaria, demostraron que el aislamiento social y las reacciones emocionales fueron similares en ambos grupos, mostrando que el grado de deterioro en la calidad de vida de Urticaria Crónica es comparable a la de la enfermedad arterial coronaria. (33, 37,38)

Hasta ahora el único cuestionario específico para Urticaria Crónica que evalúa la calidad de vida en estos pacientes, es el Cuestionario de Calidad de Vida en Urticaria Crónica (CU-Q2oL), desarrollado en Italia por el Dr. Canonica y que ha demostrado ser reproducible, validado al español por el Dr. Valero. (25, 32,38)

En el Cuestionario de Calidad de Vida en Urticaria Crónica (CU-Q2oL), cada elemento se evalúa en una escala de 5 puntos que van del 1 (nunca) a 5 (mucho). Las preguntas y los resultados fueron formuladas de tal manera que a mayor puntuación, mucho peor es la calidad de vida. Para calcular las puntuaciones, los valores numéricos precodificados para las respuestas, tienen que ser convertidos a una escala de 0-100 puntuaciones, utilizando la siguiente fórmula para cada factor y para el Global. (25,38-40)

$$[(\Sigma \text{ elementos} - \text{min}\Sigma \text{ elementos} / \text{max}\Sigma \text{ elementos} - \text{min}\Sigma \text{ elementos})] \times 100$$

Σ elementos = suma de todos los temas incluidos en el factor.

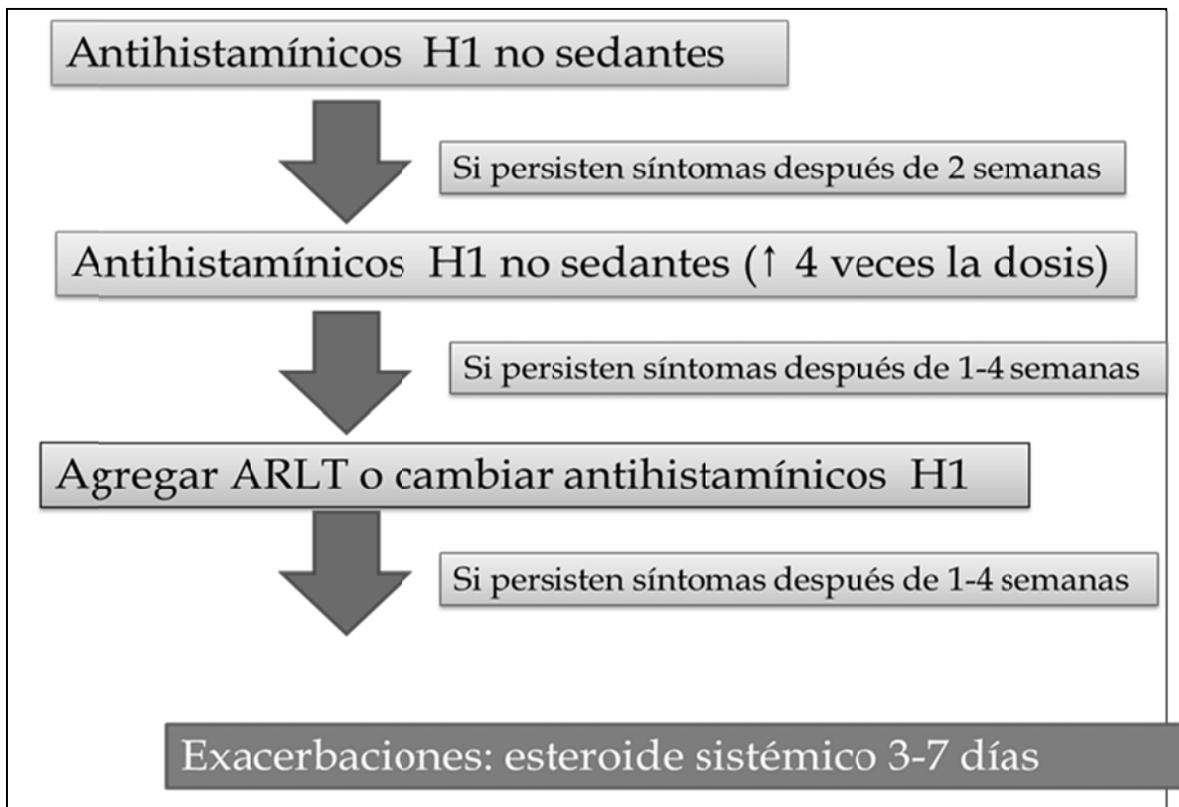
$\text{min}\Sigma$ elementos = puntaje mínimo posible para el factor.

$\text{max}\Sigma$ elementos = puntuación máxima posible para el factor.

Para calcular el resultado global, el cual incluye los 23 reactivos, la fórmula será:

$$[(\text{Suma de elementos} - 23) / (115-23)] \times 100$$

Dentro del tratamiento de la urticaria ya existe un consenso que lo sugiere por pasos o etapas y es el siguiente:



Cabe señalar que la tasa de éxito de los antihistamínicos en la Urticaria Crónica va del 44-90%, (42) lo que deja un gran porcentaje de pacientes con necesidades clínicas no satisfechas, dentro de la nuevas terapéuticas se han realizado múltiples estudios con el anticuerpo monoclonal anti IgE “Omalizumab” el cual ha demostrado una gran mejoría de los pacientes refractarios al tratamiento habitual.

Se ha sugerido que los antileucotrienos juegan un papel en las enfermedades inflamatorias de la piel, se sabe que los medicamentos antileucotrienos son anti-inflamatorios que han demostrado ser eficaces en pacientes con asma y rinitis alérgica. Dentro de las opciones de tratamiento de la Urticaria Crónica se encuentran los medicamentos antagonistas del receptor de leucotrienos (ARLT) como son: montelukast o zafirlukast, los diferentes consensos de tratamiento lo sugieren en pacientes con

Urticaria Crónica refractaria al tratamiento. Se realizó una revisión bibliográfica del uso de ARLT en urticaria en donde se sugiere que al uso de estos medicamentos puede ser útil como monoterapia o terapia agregada al uso de antihistamínicos pero no son los medicamentos de primera línea para el tratamiento. (46) En otro estudio retrospectivo realizado en Reino Unido con 25 pacientes que recibieron Montelukast del 2008 al 2011 se encontró que 12 pacientes (48%) mejoraron con este tratamiento.(47)

En un estudio realizado en 7 pacientes con urticarias físicas de larga duración que estaban recibiendo múltiples tratamientos sin respuesta y en donde corroboró la etiología mediante pruebas de provocación estandarizadas, se realizó medición de IgE basal la cual era de 20-322, se le administró la terapia anti IgE.

Según las dosis estandarizada para Asma. Los resultados fueron sorprendentes ya que se alcanzó el completo control de síntomas en 5 pacientes posterior a la primera dosis de omalizumab, y solo una urticaria localizada por calor no presentó mejoría. La conclusión de los autores fue que la IgE pudiera tener un posible papel en urticarias físicas, que la fisiopatología es diferente del asma ya que la mejoría se presenta después de la primera dosis y esto sugiere que puede ser una nueva alternativa terapéutica. (43)

En el estudio MÍSTICA un ensayo clínico fase II, prospectivo, multicéntrico (26 centros E.U. y Alemania), aleatorizado, DCPC cuyo objetivos fueron:

1. Evaluar eficacia y seguridad de Omalizumab en pacientes con Urticaria Crónica espontánea o idiopática
2. Determinar la dosis óptima de Omalizumab

Se ingresaron 90 Pacientes entre 12-75 años se les administro una mono dosis SC Omalizumab (75-300-600mg y placebo en cuatro grupos) y valoración final semanas y a las 4 semanas. Se incluyeron pacientes con UCI moderada o grave (prurito y ronchas por >3 días en un período de 7 días por >6 semanas consecutivas) a pesar del tratamiento con una dosis aprobada de un antihistamínico H1.

Se valoró la actividad de UCI: total semanal de la puntuación del cuestionario de la actividad de la urticaria semanal (UAS7). Y la variable principal de eficacia fue los cambios en UAS7 antes y después del Tratamiento. Los resultados demuestran que hubo cambios en la media desde la basal en la UAS7 de 13.0 puntos en 300mg (-19.9 versus -6.9, $P < .001$) y 7.7 puntos en 600mg (-14.6 versus -6.9, $P = .047$)

La conclusión de los autores Los resultados de este estudio demuestran que las dosis única de Omalizumab (300 mg o 600 mg) proporcionan un tratamiento rápido y efectivo de la Urticaria Crónica Intensa en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos. Y que independientemente de la dosis de Omalizumab, no se encontraron nuevos problemas de eventos adversos o preocupaciones de seguridad. (44)

En una revisión reciente de Urticaria Crónica y uso de Omalizumab se plantea que 50% de los pacientes presentan síntomas con dosis estándar de antihistamínicos, estos pacientes presentan una mayor cantidad de IgE total y que esta pudiera estar implicada en la fisiopatología de la urticaria. Se realizó un análisis de los estudios clínicos realizados con Omalizumab y Urticaria Crónica en donde se encuentra que existe una

tasa de éxito alta para esta patología en pacientes que son refractarios a los tratamientos habituales y Omalizumab es altamente efectivo y bien tolerado en estos pacientes. (45)

Table 1. Trials and reports of omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria		
Reference	No. of patients	Comment
Randomized controlled multicenter trials		
Saini <i>et al.</i> [10**]	90 (21 placebo, 69 omalizumab)	Dose finding: 75, 300, 600 mg; significant improvement with 300 and 600 mg
Mauer <i>et al.</i> [11**]	49 (22 placebo, 27 omalizumab)	Complete protection from wheal development in 70.4% of omalizumab vs. 4.5% placebo-treated patients
Small trials/case series		
Büyükoztürk <i>et al.</i> [12]	14	Significant improvement in urticaria activity and quality of life in all patients
Godse [13]	5	Significant improvement in all patients
Ferrá <i>et al.</i> [14*]	9	All patients responded, seven of nine showed complete response
Grofik <i>et al.</i> [15]	9	All patients responded
Al-Ahmad [16]	3	All patients responded
Magari <i>et al.</i> [17]	8	All patients responded, six of eight showed complete response
Kaplan <i>et al.</i> [18]	12	Placebo controlled, seven complete response, four significant improvement, one nonresponder
Spector and Tan [19]	3	All with complete response
Case reports		
Rodríguez-Trabado <i>et al.</i> [20]		Response correlates with reduction in basophil activation
Sánchez-Machin <i>et al.</i> [21*]		Increased activity of CD4+ T cells associated with effective treatment
Saavedra and Sur [22*]		Successful treatment associated with FcεRI down regulation
Korkmaz <i>et al.</i> [23]		Complete response
Iemoli <i>et al.</i> [24]		Complete response associated with normalization of B-cell activation and homing
Vestergaard and Deleuran [25]		Two patients with complete response
Romano <i>et al.</i> [26]		Two patients with complete response

Table 2. Reports of omalizumab treatment in patients with inducible urticaria		
Reference	No. of patients	Comment
Case series		
Metz <i>et al.</i> [32**]	7	Complete response in solar (2), cold (1), delayed pressure urticaria (1) and urticaria factitia (1), no response in heat urticaria (1)
Case reports		
Duchini <i>et al.</i> [33]		Treatment failure in solar urticaria
Krause <i>et al.</i> [34]		Successful treatment in urticaria factitia
Waibel <i>et al.</i> [35]		Partial improvement in solar urticaria
Bullerkotte <i>et al.</i> [36]		Complete response in heat urticaria
Sabroe [37]		Treatment failure in cholinergic urticaria
Bindlev-Jensen and Skov [38]		Complete response in delayed pressure urticaria
Güzelbey <i>et al.</i> [39]		Complete response in solar urticaria
Metz <i>et al.</i> [40]		Complete response in cholinergic urticaria
Boyce [31]		Complete response in cold urticaria

III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La urticaria es una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por un patrón cutáneo distintivo común. Es un síndrome reaccional de piel y mucosas que se caracteriza por la presencia de ronchas o placas eritematosas, edematosas de forma transitoria con tamaño variable. Las lesiones son ocasionadas por edema secundaria a una vasodilatación transitorio y circunscrito de la dermis que dura algunas horas y puede ser recidivante. Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad. Afecta 6-7% de los niños preescolares y a 17% de los niños con dermatitis atópica. Duración promedio de la urticaria crónica va de 1-5 años: 50% libre de síntomas a los 3 meses, 80% se encontrara libre de síntomas al año

La Urticaria Crónica es una enfermedad relativamente común, con origina grandes repercusiones en la calidad de vida de quien la padece, la afección de la calidad de vida está directamente relacionada a la actividad de la Urticaria Crónica. El presente estudio tiene como objetivo determinar una asociación entre la gravedad de la urticaria crónica mediante UAS y afección de la calidad de vida mediante CU-Q2oL en la población derechohabiente de nuestro servicio, lo cual nos permitirá proporcionar una atención médica multidisciplinaria en beneficio del paciente, ya que al existir una relación directa entre la gravedad de urticaria y la calidad de vida, se esperará que al disminuir la gravedad de la misma los pacientes presenten una mejor calidad de vida; actualmente en

las distintas guías de tratamiento internacional la piedra angular del tratamiento de la Urticaria Crónica son los antihistamínicos pero existe una tasa de éxito reportada del 40-60%, lo cual limita su tratamiento, nuestro planteamiento supone demostrar la efectividad de Omalizumab o Montelukast en nuestra población al mejorar la calidad de vida y poder agregar otra opción terapéutica al tratamiento de esta patología.

Nuestra principal interrogante es:

¿Cuál de las 2 terapias (tratamiento Anti IgE Vs Antileucotrienos) produce una mayor mejoría de la calidad de vida en pacientes con urticaria crónica grave refractaria al tratamiento habitual con antihistamínicos?

IV

JUSTIFICACION

Con el presente estudio se pretende investigar el comportamiento de la urticaria crónica resistente al tratamiento con antihistamínicos así como valorar la calidad de vida de estos pacientes y actividad de la urticaria, tener un basal para posteriormente determinar la efectividad de la terapia Anti IgE Vs Antileucotrienos. Es estudio es muy importante ya que existe un porcentaje de elevado de pacientes en donde no hay una respuesta adecuada a la terapia habitual con antihistamínicos; por lo tanto, la calidad de vida se ve muy afectada, debido a esto es importante realizar estudios en nuestra población y determinar si la terapia anti IgE tiene la misma eficacia demostrada en los estudios internacionales y puede ser una nueva opción de tratamiento en la población mexicana ya que existen pocos estudios en donde se hayan realizado en latinos.

En este estudio se evaluara la efectividad de la terapia anti IgE Vs Montelukast, mediante la medición basal y posterior al tratamiento del cuestionario de la calidad de vida y cuestionario de actividad de la urticaria.

Se sabe que la urticaria dependiendo de la gravedad condiciona una gran afección de la calidad de vida, ansiedad y ha sido comparada con la limitación semejante a una cardiopatía isquémica, por lo que consideramos es verdaderamente importante realizar estudios en beneficio de estos pacientes para poder agregar otras opciones de tratamiento.

V

OBJETIVOS:

GENERAL:

Comparar la efectividad de la terapia anti IgE Vs Antileucotrienos en pacientes con urticaria crónica grave refractaria al tratamiento con antihistamínicos, al mejor la calidad de vida.

ESPECIFICOS:

- Conocer en que sexo predomina la urticaria crónica.
- Identificar a qué edad se presenta más frecuentemente la urticaria crónica
- Determinar la calidad de vida previa a la intervención del tratamiento (anti IgE o Antileucotrienos).
- Comparar la mejoría en la calidad de vida, según el tratamiento con Antileucotrienos o terapia anti IgE

VI

Material Y METODO

TIPO DE ESTUDIO

Comparativo de muestras relacionadas con medidas de la variable dependiente en un nivel cualitativo ordinal. Por lo tanto se aplicara la prueba de Friedman para encontrar las diferencias entre ambos grupos

POBLACION DE ESTUDIO.

El estudio se llevará a cabo en una población con edades mayores de seis años y menores de 75 años en ambos sexos con diagnóstico de urticaria crónica resistente al tratamiento con antihistamínicos, pertenecientes a la Delegación Oriente del ISSSTE en el distrito federal tomando en cuenta los siguientes criterios

MUESTRA

Representativa de 30 pacientes con tratamiento a base de leucotrienos y 30 pacientes con urticaria con terapia anti IgE derechohabientes.

La muestra se pretende obtener por medio de oficios que se deben dirigir a las Clínicas de Medicina Familiar, solicitando la referencia para la Clínica de Especialidades Leonardo Bravo, en donde se le vas llevar el control y seguimiento a los derechohabientes con urticaria crónica.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica independientemente de su etiología.

Urticaria Crónica refractaria al tratamiento con terapia habitual.

Pacientes de 6 a 75 años de edad.

Pacientes derechohabientes de la Delegación Oriente del ISSSTE.

Pacientes que acepten participar en la investigación y que firmen el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no cumplan con criterios clínicos de urticaria crónica.

Pacientes fuera de rango de edad.

Mujeres embarazadas.

Pacientes no derechohabientes de la Delegación Orienten del ISSSTE.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con mal apego al tratamiento de urticaria.

Pacientes que no asistan a las citas, o que no concluyan con el lapso de tiempo del protocolo de estudio.

Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Pacientes que llegaran a embarazarse durante el estudio.

Pacientes que decidan no continuar en la investigación.

VARIABLES

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Valores o categoría
Sexo	se refiere nada más que a la división del género humano en dos grupos: mujer o hombre	Cualitativa	Nominal	Femenino = 1 Masculino = 2
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento, expresado en años	Cuantitativa	Discontinua	1ª década vida=1 2ª década vida= 2 3ª década vida=3 4ta década vida=4 5ta década vida=5 6ta década vida=6 7ª década vida=7
Calidad de vida antes del tratamiento	Calidad de vida de acuerdo a la puntuación obtenida en el cuestionario CU-Q2OL antes del tratamiento	Cuantitativa	Ordinal	Para nada = 1 Un poco = 2 Bastante = 3 Mucho = 4 Muchísimo = 5
Tratamiento	Un conjunto de medios de cualquier clase: quirúrgicos, fisiológicos, farmacológicos, etc. Su objetivo es curar los síntomas detectados a través de un diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	Terapia anti IgE = 0 Terapia Antileucotrienos = 1
Mejoría en la calidad de vida después del tratamiento	Mejoría en la calidad de vida de acuerdo a la puntuación obtenida en el cuestionario cu-q20l posterior al tratamiento anti IgE y Antileucotrienos	Cuantitativa	Ordinal	Para nada = 1 Un poco = 2 Bastante = 3 Mucho = 4 Muchísimo = 5

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2013

RESPONSABLE	ACTIVIDAD	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
INVESTIGADOR RESPONSABLE	DISEÑO DE INSTRUMENTOS						
INVESTIGADOR RESPONSABLE	APLICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS						
INVESTIGADOR RESPONSABLE	ELABORACIÓN DE RESULTADOS						
INVESTIGADOR RESPONSABLE Y COLABORADORES	ANÁLISIS DE RESULTADOS						
INVESTIGADOR RESPONSABLE	INFORME TÉCNICO						

Diseño estadístico

Método matemático para el análisis de datos.

Variable	CALIDAD	Escala de Medición	Prueba
DE VIDA			
Cualitativa		Ordinal	Friedman

Recursos, Humanos y Financieros.

- Personal necesario para apoyar la investigación. (Oficio dirigido al Dr. Fernando Moreno Aguilera. Director de la CMF oriente solicitando apoyo de Lunes a Viernes de la Residente de Segundo Año. Alejandra Guadalupe Lugo Rojas
- Investigadores responsables. Dr. José Arturo Avilés Román, Dr. Fernando Moreno Aguilera(Titular de la Especialidad Médica)
- Un asesor de tesis. (Dr. Isaías Hernández Torres, asignado por la UNAM)

Análisis de datos.

La forma en que serán identificadas y manejadas las variable, especificando la manera como realizara este procedimiento.

El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 19.0 para Windows.

La muestra de 60 pacientes tuvo una distribución aleatoria por sexo, sin diferencia significativa ($p=0.1$), edad ($p=0.5$)

Diseño estadístico

Método matemático para el análisis de datos.

Variable	CALIDAD	Escala de Medición	Prueba
DE VIDA			
Cualitativa		Ordinal	Friedman

Recursos, Humanos y Financieros.

- Personal necesario para apoyar la investigación. (Oficio dirigido al Dr. Fernando Moreno Aguilera. Director de la CMF oriente solicitando apoyo de Lunes a Viernes de la Residente de Segundo Año. Alejandra Guadalupe Lugo Rojas
- Investigadores responsables. Dr. José Arturo Avilés Román (Médico Internista con la Subespecialidad en Inmunología y Alergia), Dr. Fernando Moreno Aguilera(Titular de la Especialidad Médica)
- Un asesor de tesis. (Dr. Isaías Hernández Torres, asignado por la UNAM)
- Tesista: Residente de tercer año. Dra. Alejandra Guadalupe Lugo Rojas.

La forma en que serán identificadas y manejadas las variable, especificando la manera como realizara este procedimiento.

El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 19.0 para Windows.

La muestra de 60 pacientes tuvo una distribución aleatoria por sexo, sin diferencia significativa ($p=0.1$), edad ($p=0.5$)

INSTRUMENTO PARA RECOLECCION DE DATOS

VERSIÓN ADAPTADA DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA (CU-Q2OL)

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

1 Prurito

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

2 Ronchas

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

3 Hinchazón en los ojos

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

4 Hinchazón en los labios

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

Durante los últimos 15 días, indique si la urticaria le ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana.

5 Trabajo

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

6 Actividad física

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

7 Sueño

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

8 Tiempo libre

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

9 Relaciones sociales

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

10 Alimentación

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días)

11 ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

12 ¿Se despierta durante la noche?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

13 ¿Durante el día está cansado porque de noche no descansa bien?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

14 ¿Tiene dificultad para concentrarse?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

15 ¿Se siente nervioso?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

16 ¿Se siente bajo de moral?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

17 ¿Tiene que limitarse al elegir los alimentos?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

18 ¿Le avergüenzan los signos que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

19 ¿Le avergüenza frecuentar locales públicos?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

20 ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo perfumes, cremas, lociones de baño, maquillaje)?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

21 ¿Se siente condicionado en la elección de su ropa?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

22 ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

23 ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que toma para la urticaria?

Para nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

VII

RESULTADOS

TABLA 1.- INTERVALO EDAD DE LOS PACIENTES CON URTICARIA CRONICA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1	2	3.3
	2	12	20.0
	3	8	13.3
	4	14	23.3
	5	17	28.3
	6	2	3.3
	7	5	8.3
	Total	60	100.0

En la tabla número 1: se observa que en los pacientes con urticaria crónica se presenta una mayor frecuencia en la década de los 50 años con una media en los 43.4 años.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 2. SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	40	66.7
Masculino	20	33.3
Total	60	100.0

En la tabla número 2 se observa que la frecuencia por sexo es mayor en el femenino (2:1).

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 3.- DISTRIBUCION DEL TRATAMIENTO ASIGNADO ANTES DE LA PRIMERA MEDICION DE LA CALIDAD DE VIDA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ANTILEUCOTRIENOS	30	50.0
	TERAPIA ANTI IgE	30	50.0
	Total	60	100.0

En la Tabla número 3 se observa que se analizó un total de 60 pacientes: los cuales se aleatorizaron recibiendo 30 pacientes tratamiento antileucotrienos y 30 con terapia anti IgE.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 4.- CALIDAD DE VIDA EN EL MOMENTO DE ASIGNAR TERAPIA ANTILEUCOTRIENOS O TERAPIA ANTI IgE

		Frecuencia	Porcentaje
	UN POCO	3	5.0
	BASTANTE	10	16.7
	MUCHO	22	36.7
	MUCHISIMO	25	41.7
	Total	60	100.0

En la tabla número 4 se demuestra que los pacientes con urticaria crónica presentan una gran sintomatología lo que les origina una pésima calidad de vida en un 41.7% y una mala calidad de vida en el 53.4 de los pacientes y que solo el 5% presenta una calidad de vida poco afectada.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

**TABLA 5.- CALIDAD DE VIDA AL MES DEL TRATAMIENTO CON ANTILEUCOTRIENOS
VS TERAPIA ANTI IgE**

		Frecuencia	Porcentaje
	PARA NADA	31	51.7
	UN POCO	7	11.7
	BASTANTE	17	28.3
	MUCHO	5	8.3
	Total	60	100.0

En la tabla número 5 se observa que el 51.7% de los pacientes se logró el control total de la sintomatología con lo que mejoro su calidad de vida, esta tabla no distingue cual de los 2 tratamientos lo origina.

Fuente. Información Obtenida de Cedula de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

**TABLA 6.-CALIDAD DE VIDA AL SEGUNDO MES DE TRATAMIENTO CON
ANTILEUCOTRIENOS O TERAPIA ANTI IgE**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PARA NADA	36	60.0
	UN POCO	11	18.3
	BASTANTE	11	18.3
	MUCHO	2	3.3
	Total	60	100.0

En la tabla número 6 se observa que en el 60% de los pacientes se logró el control total de la sintomatología con lo que mejoro su calidad de vida, esta tabla no distingue cuál de los 2 tratamientos lo origina.

Fuente. Información Obtenida de Cedula de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

**TABLA 7.- CALIDAD DE VIDA AL TERCER MES DE TRATAMIENTO CON
ANTILEUCOTRIENOS O TERAPIA ANTI IgE**

		Frecuencia	Porcentaje
	PARA NADA	36	60.0
	UN POCO	11	18.3
	BASTANTE	11	18.3
	MUCHO	2	3.3
	Total	60	100.0

En la tabla numero 7 observamos que el 60% de los pacientes se logró el control total de la sintomatología con lo que mejoro su calidad de vida, esta tabla no distingue cuál de los 2 tratamientos lo origina.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

**TABLA 8.-MEJORIA EN LA CALIDAD DE VIDA SEGÚN
TRATAMIENTO CON ANTILEUCOTRIENOS O TERAPIA ANTI IgE**

		TRATAMIENTO		Total
		LEUCOTRIENOS	ANTI IgE 300MG	
EVALUACION DEL CUESTIONARIO 4 DE CALIDAD DE VIDA	PARA NADA	6	30	36
	UN POCO	11	0	11
	BASTANTE	11	0	11
	MUCHO	2	0	2
Total		30	30	60

En la tabla número 8 se observa una gran mejoría en la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica tratados con terapia anti IgE en todos los pacientes (n=30), al presentar nula sintomatología, a diferencia de los pacientes que recibieron tratamiento antileucotrienos en donde no hubo cambios estadísticamente significativos de la sintomatología y por lo tanto de la calidad de vida.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 9.- MEJORIA DE CALIDAD DE VIDA DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO Y AL MES DEL TRATAMIENTO				
		UN MES DE TRATAMIENTO		Total
		LEUCOTRIENOS	TERAPIA ANTI IgE 300MG	
RESULTADO DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA AL MES DE TRATAMIENTO	PARA NADA	4	27	31
	UN POCO	5	2	7
	BASTANTE	16	1	17
	MUCHO	5	0	5
Total		30	30	60

En la tabla número 9 se observa que desde la primera aplicación de la terapia anti IgE se presenta mejoría de la calidad de los pacientes y remisión de los síntomas en 27 pacientes, esto no se presenta en el tratamiento con antileucotrienos los cuales persisten con afección de la calidad de vida aunque sabemos que el inicio de acción de estos medicamentos se presenta después de un mes de tratamiento.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 10.- MEJORIA DE CALIDAD DE VIDA DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO Y AL TIEMPO DE TRATAMIENTO				
---	--	--	--	--

		SEGUNDO MES DE TRATAMIENTO		Total
		LEUCOTRIENOS	TERAPIA ANTI IgE 300MG	
ClasificaciónQ3	PARA NADA	6	30	36
	UN POCO	11	0	11
	BASTANTE	11	0	11
	MUCHO	2	0	2
Total		30	30	60

En la tabla número 10 se observa que los 30 pacientes tratados con terapia anti IgE se logro una gran mejoría de la calidad de vida al mejorar por completo la sintomatología (Para nada),lo cual no se presenta en el grupo con tratamiento antileucotrienos el cual persiste con afección de la calidad de vida.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

TABLA 11.- MEJORIA DE CALIDAD DE VIDA DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO Y AL TIEMPO DE TRATAMIENTO

		TERCER MES DE TRATAMIENTO		Total
		LEUCOTRIENOS	TERAPIA ANTI IgE 300MG	
ClasificaciónQ4	PARA NADA	6	30	36
	UN POCO	11	0	11
	BASTANTE	11	0	11
	MUCHO	2	0	2
Total		30	30	60

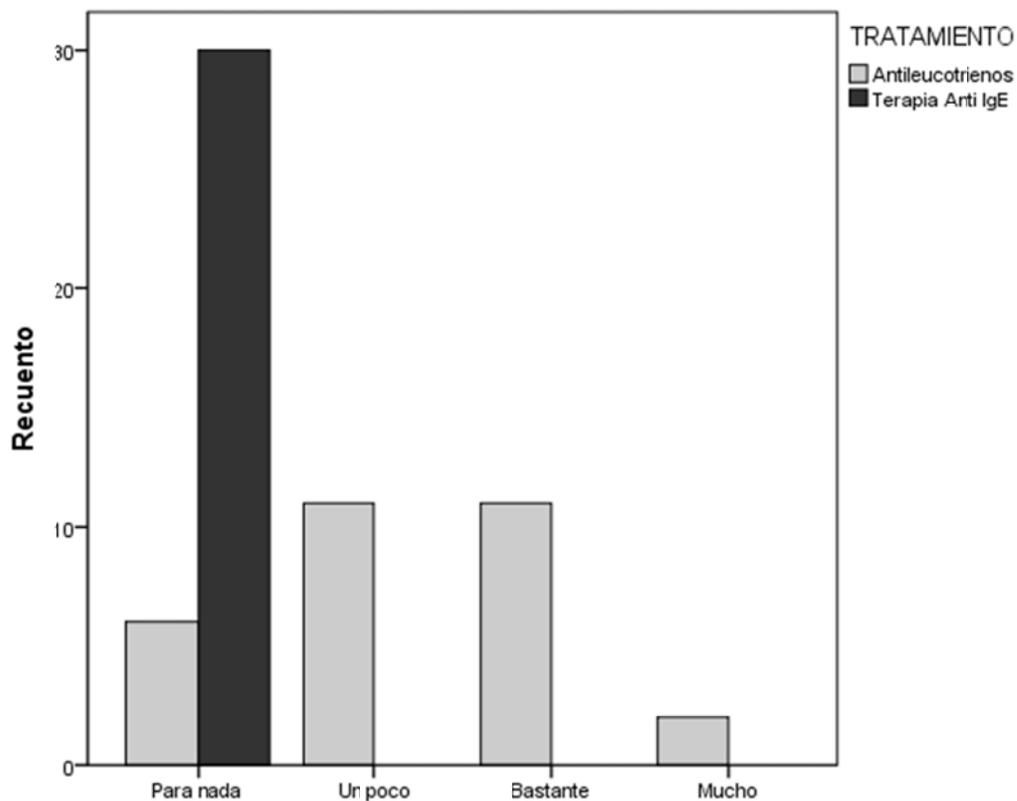
En la tabla número 11 se observa que los 30 pacientes tratados con terapia anti IgE continúan con la mejoría de calidad vida (para nada) al presentar nula sintomatología y que el grupo con antileucotrienos no presenta cambios en su calidad de vida.

Fuente. Información Obtenida de Cédulas de Cuestionario de calidad de Vida para Urticaria

SIGNIFICANCIA ESTADISTICA OBSERVADA DE LA MEJORIA EN LA CALIDAD DE VIDA CON TERAPIA ANTI IgE EN COMPARACION CON ANTILEUCOTRIENOS.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	40.000 ^a	3	.000
Razón de verosimilitudes	50.737	3	.000
Asociación lineal por lineal	31.388	1	.000
N de casos válidos	60		
a. 2 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.00.			

GRAFICO 1.- MEJORIA DE LA URTICARIA CRONICA SEGÚN EL TRATAMIENTO UTILIZASO ANTILEUCOTRIENOS O TERAPIA ANTI IgE



PARA NADA.- Significa que los pacientes respondieron en el cuestionario de calidad de vida para urticaria que ya no presentan ningún tipo de sintomatología.

UN POCO.- Significa que los pacientes respondieron en el cuestionario de calidad de vida para urticaria llegan a presentar síntomas mínimos.

BASTANTE.- Significa que los pacientes respondieron en el cuestionario de calidad de vida para urticaria llegan a presentar síntomas con mayor intensidad y frecuencia que afectan su calidad de vida.

MUCHO.- Significa que los pacientes respondieron en el cuestionario de calidad de vida para urticaria llegan a presentar síntomas con mucha intensidad y que no tienen calidad de vida.

VIII

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Con el presente estudio realizado en nuestra población se logró demostrar que la urticaria es un padecimiento muy común que se presenta en nuestros pacientes, además de demostrar que la urticaria es una patología que no se le realiza un seguimiento y control adecuado por el medico de primer nivel. Estos pacientes solo son tratados con medicamentos sintomáticos y en el caso de la urticaria aguda son tratados por el servicio de urgencia y de ahí reenviados al primer nivel de atención. Se logró demostrar que la urticaria crónica condiciona una gran afección de la calidad de vida del paciente, ya que con frecuencia origina aislamiento de la persona ante la sociedad por vergüenza de padecer las lesiones a nivel de cara, cuello, miembros superiores y que estas lesiones ocasionan prurito intenso que en ocasiones afecta las actividades cotidianas comunes y corrientes que tienen que llevar a cabo los pacientes, como son el dormir adecuadamente ya que el prurito los despierta frecuentemente por las noches lo que lleva a un descanso inadecuado, limita las actividades físicas ya que el sudor y la exposición al sol exacerbaban la sintomatología tanto de lesiones como de prurito y son pacientes que con frecuencia los tenemos en la consulta externa en primer nivel o incluso en el servicio de urgencias.

En este estudio se observa que la urticaria es una patología que se presenta con mayor frecuencia en nuestra población en el sexo femenino (2:1), concordando con lo reportado en estudios hechos en otros países. Respecto a la edad de presentación en

nuestra población la mayor frecuencia es en la 4ta y 5ta de la vida (51.6%) en donde el paciente se encuentra laboralmente activo ocasionando disminución en la calidad y afección para realizar su trabajo.

Cabe señalar que estos pacientes presentan baja autoestima y además de presentar visitas médicas no programadas y visitas al servicio de urgencia condicionando un gran malestar de la persona que la presenta. Es importante recalcar que en este estudio solo fueron aceptados pacientes con urticaria con más de un año de evolución.

En el presente estudio se comprobó la eficacia de la terapia anti IgE en pacientes con urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual con antihistamínicos, en los 30 pacientes que se les administro Terapia Anti IgE se logró la remisión total de la sintomatología, el beneficio del tratamiento se presentó desde la primera dosis lográndose la remisión total en 27 pacientes y basto 2 aplicaciones mensuales para lograr la remisión total de los síntomas y mejoría de la calidad de vida en los 30 pacientes (100%). Esto demuestra que la IgE pudiera estar implicada en la fisiopatología de la urticaria, además de presentar una respuesta rápida al tratamiento con la terapia Anti IgE no esperada, lo que demuestra que aún falta mucho por descubrir ya que no se ha dilucidado el mecanismo de acción de esta terapia en la urticaria, esto a pesar de los resultados tan satisfactorios a nivel internacional. Al mejorar la calidad de vida de los pacientes estos se reintregan a la sociedad y pueden volver a realizar sus actividades cotidianas ya sin limitaciones.

La mejoría en la calidad de vida que se presentó en los paciente tratados con terapia anti IgE no se logró demostrar en los pacientes que fueron tratados con tratamiento antileucotrienos, en donde la eficacia de esta terapia fue nula sin presentar diferencia estadísticamente significativa, esto a pesar de que las guías internacionales sugieren el uso de esta terapéutica por encima de la terapia anti IgE, a pesar de que los resultados son contradictorios, en nuestra población no se logró demostrar beneficio en el uso de esté tratamiento.

En el presente estudio se logró demostrar la eficacia de la terapia anti IgE en nuestra población, y que representa una excelente opción para los pacientes con urticaria crónica que no remite con tratamiento convencional, al administrar esta terapia se logró mejoría total en de su sintomatología y por lo tanto de la calidad de vida a partir de la primera aplicación, cabe señalar que tiene la ventaja de que una aplicación mensual fue suficiente para lograr el control, la dosis se administró de manera fija mensual de 300mg como lo sugerido en estudio previo. No se encontraron nuevos problemas de seguridad ya que no se presentó ninguna reacción adversa y fue bien tolerado.

Cabe señalar que hasta ahora los pacientes no han tenido recaídas a pesar de haber suspendido el tratamiento (03 meses) pero se reportara posteriormente en un nuevo estudio clínico de seguimiento.

Dentro de los pacientes tratados con Antileucotrienos se encontró poca adherencia ya que se administró de forma diaria y algunos pacientes presentaron afección del sueño.

IX

CONCLUSIONES

Se concluye que los pacientes con urticaria crónica refractaria al tratamiento habitual presentan una gran mejoría de la calidad de vida al agregarse la terapia Anti IgE Vs tratamiento Antileucotrienos, los resultados encontrados en este estudio demuestran que en nuestra población la eficacia del tratamiento Anti IgE para el manejo de la urticaria es una excelente opción al lograr una tasa de éxito del 100%; esto concuerda con los estudios internacionales aun con mejores resultados que lo reportado. Aún falta mucho por descubrir ya que la respuesta de la urticaria crónica independientemente de su etiología a la terapia Anti IgE aún no se ha dilucidado pero probablemente la IgE tenga un papel preponderante dentro de la fisiopatología.

En cuanto a la terapia con Antileucotrienos la eficacia fue nula, esto a pesar de ser una opción de tratamiento después de los antihistamínicos según las guías internacionales, se encontró poca adherencia al tratamiento al ser administrado de forma diaria, lo que limita su uso.

En nuestra población la urticaria crónica se presenta de forma más frecuente en mujeres y por edad entre la 4ta y 5ta década de la vida, en donde se observa que son pacientes productivos y con este padecimiento afecta su productividad en todos los sentidos.

Se afirma que la calidad de vida en la urticaria crónica mejora con el tratamiento anti IgE.

Es importante mencionar que con la investigación que se hizo nos dimos cuenta que es muy frecuente la urticaria crónica, y que es un padecimiento en donde solo al paciente se le trata con medicamentos sintomatológicos, pero a corto plazo hay recaídas con más frecuencia y gravedad, y observamos que son muy pocos los pacientes que son enviados para revaloración a un segundo nivel de atención por lo tanto es importante establecer protocolos para referencia y así llegar a un control e incluso a una remisión total de la sintomatología en donde realmente el paciente tiene una mala calidad de vida de seguir con tratamientos sintomatológicos.

X

BIBLIOGRAFIA

1. Sachin B, Chira D. Urticaria and Angioedema. *ImmunolAllergyClin N Am* 2005; 25: 353-367.
2. Zuberbier T, Asero R, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
3. Powell RJ. Guías de la BSACI para el manejo de la Urticaria Crónica y el Angioedema. *ClinExp Allergy* 2007; 37:631-50.
4. Goh CL, Tan KT. Chronic Autoimmune Urticaria: Where we Stand? 2009; 54(3): 269-274.
5. Clive E.H.Grattan, MA. Autoimmune urticaria *ImmunolAllergyClin N Am*. 2004; 24: 163– 181.
6. Zuberbier T. Review Article Urticaria. *Allergy* 2003; 58:1224-1234.
7. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj A. Chronic urticaria: An overview. *IJD*; 2006;51(3):171-177.
8. Woscoff A, Kaminsky A, Marini M, Allevato M. *Dermatología en Medicina Interna*. Buenos Aires, Edición de los Autores, 2003: 24-27.
9. Bowen Allergy, Asthma & Clinical Immunology Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 2011; 7:1
10. Goh CL, Tan KT. Chronic Autoimmune Urticaria: Where we Stand? 2009; 54(3): 269-274.
11. Orgaz JM, Soriano MI. *Actual. Med. Angioedema: diagnóstico y tratamiento* 2010;95(781): 25-34.
12. Greaves MW. Chronic urticaria and angioedema *Ann All Asth Immunol* 2000; 85: 532-44.
13. Tasneem P, Brent K. Urticaria Review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (1): 9-21.
14. Vonakis BM, Saini SS. New Concepts in Chronic Urticaria. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20(6): 709–716.
15. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:433–438.
16. Philpott HF, Kette P, Hissaria. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm *Internal Medicine Journal* 2008;38: 852–857.
17. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465-74.
18. Kaplan A. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346:175-179.
19. Greaves M. Chronic Urticaria *JACI* 2000;105: 664-672.
20. Wedi B, Raap U, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009, 5:10.
21. Wanankul S. Food Induced Urticaria in Children. *Asian pacific journal of allergy and immunology* (2005) 23: 175-179.

22. Zuberbier T Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *ActaDermVenereol* 2007; 87: 196–205
23. Montero PM, González MC. Urticariaautoinmunitaria.Tratamiento con metotrexato*RevistaAlergia México* 2004;51(5):167-72.
24. Fagiolo U Cancian M. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-452.
25. Valero A, Herdman M, Bartra J, et al.Adaptation and Validation of the Spanish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J InvestigAllergolClinImmunol.*2008; 18: 426-432.
26. Konstantinou GN. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256–1268.
27. Alyasin S, Hamidi M, Karimi A. Correlation Between Clinical Findings and Results of Autologous Serum Skin Test in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *Southern Medical Journal* 2011; 104 (2):157-162.
28. Altrich ML, Halsey J. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:28 –34.
29. Taskapan AK, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic / non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008; 33: 754–758.
30. Zauli D, Giorgi GD, Tovoli F. Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2009; 23: 954–982.
31. Mlynek A, Zalewska A, Janowska. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria.*Allergy* 2008: 63: 777–780.
32. Min Ju Kang MJ, Sung K, Hyung, et al. The Impact of Chronic Idiopathic Urticaria on Quality of Life in Korean Patients. *Ann Dermatol* 2009; 21 (3): 226-29.
33. O Donnell B, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *British Journal of Dermatology* 1997;136:197-201.
34. Engin B, Uguz F, Yilzaz E, et al. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria.*JEDV* 2008; 22:36-40.
35. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: the impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders. *General Hospital Psychiatry* 2008; 30:453-57.
36. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *British Journal of Dermatology* 2006; 154: 294-98.
37. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *ClinExpDermatol.* 1994 May;19(3):210-6.
38. Baiardini I Canonica GW, Pasquaili M. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy.* 2005;60:1073-8.
39. Mlynek A, Magerl M, Lhachimi S. et al. The German version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: factor analysis validation and initial clinical findings. *Allergy* 2009; 64: 927-36.
40. Peroni A, Chiara C, Schena D, et al. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria *J Am AcadDermatol* 2010; 62: 541-55.

41. Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Sep; 107(3):239-43.
42. Aversano M, Cazzio P, Iorio G, Ponticiello L, Laganá B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: A new TSH role in immune response? *Allergy*. 2005;60:489-93.
43. Martin Metz Sabine Altrichter Elena Ardelean Birgit Keßler Karoline Krause, Markus Magerl Frank Siebenhaar Karsten Weller Torsten Zuberbier, Marcus Maurer. Anti-Immunoglobulin E Treatment of Patients with Recalcitrant Physical Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177-180
44. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:567-573.
45. Martin Metz and Marcus Maurer. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:406-411.
46. Gabriele Di Lorenzo, Alberto D'Alcamo, Manfredi Rizzo, Giovanna Battista Rini 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* 2009;2 9-16.
47. Sujoy Khan, and Nuala Lynch. Efficacy of Montelukast as Added Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 2012, 11, 235-243.

XI

ANEXO



CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“URTICARIA CRONICA MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA Y EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMPARATIVO DE MONTELUKAST O TERAPIA ANTI IGE EN LA DELEGACION ORIENTE DEL ISSSTE”

AUTORES:

Dr. José Arturo Avilés Román.- Médico Especialista en Medicina Interna, Subespecialidad en Inmunología y Alergia.

Dr. Francisco Lizcano Esperón.- Director de la Clínica de Especialidades Leonardo Bravo

Dra. Alejandra Guadalupe Lugo Rojas.- Residente de tercer año de la Especialidad de Medicina Familiar.

Dr. Isaías Hernández Torres. –Coordinador de Docencia Subdivisión de Medicina Familiar. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM

Dr. Fernando Moreno Aguilera.- Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Familiar.

Dr. Ulises Adolfo Silva Briseño.- Jefe de Enseñanza de la CMF Oriente ISSSTE

Dr. Olegario Rodríguez Morales.- Jefe de Enseñanza e Investigación Delegación Oriente ISSSTE

Nombre del paciente: _____ Cedula

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: El presente estudio Con el presente estudio se pretende investigar el comportamiento de la urticaria crónica resistente al tratamiento con antileucotrienos vs tratamiento de terapia anti IgE". Es estudio es muy importante ya que existe un porcentaje de pacientes que no responde a la terapia habitual con antihistamínicos y la calidad de vida se ve afectada por lo que es importante realizar estudios en nuestra población y determinar si es eficaz la terapia anti IgE como en los estudios internacionales.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos y se revisaran las lesiones en piel que presente por padecer de urticaria.

Posteriormente se va seleccionar si usted por sus antecedentes y características clínicas de la urticaria que padece es candidato para utilizar terapia anti IgE o leucotrienos.

Se le proporcionara el medicamento mes con mes por un periodo de tres meses.

No hay ninguna contraindicación para la utilización de terapia anti IgE y leucotrienos, solo como se menciona en los criterios de exclusión y usted debe de estar enterado que este tipo de medicamentos como cualquier otro pudiera causar reacción alérgica, tal con ras cutáneo, vomito, edema generalizado, pero en la unidad médica contamos con las instalaciones y medicamentos adecuados para tratar cualquier tipo de reacción que llegase a presentar.

ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Es importante mencionar que hay pacientes que pudieran presentar algún tipo de reacción alérgica a los medicamentos.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

CONSIDERACIONES ETICAS

DECLARACION DE HELSINKI DE ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL

En su punto número 1 manifiesta que es una propuesta de principios éticos que sirve para orientar a los médicos y otras personas que realicen investigaciones médicas en seres humanos.

En su punto 10 y 15, se hace referencia que en la investigación médica es de ser del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y dignidad del ser humano.

En los puntos 21 y 22, se manifiesta que debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación su integridad y la intimidad de los individuos.

Las personas deben ser informadas del derecho o no de participar en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.

En el punto 22, manifiesta que deberá publicarse los resultados de su investigación, manteniendo la exactitud de los datos y resultados, teniendo que resultarse los resultados positivos y negativos citados en las fuentes de financiamiento.