



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTI-IGE EN URTICARIA CRÓNICA
REFRACTARIA A TRATAMIENTO MÉDICO CONVENCIONAL. ESTUDIO
COMPARATIVO.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:
MARTINEZ SAENZ NANCY PAOLA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR JAVIER GÓMEZ VERA**



**NO DE REGISTRO DE PROTOCOLO
306.2011**

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA

Por ser el motor que impulsa mi vida y la guía que dirige todas mis acciones, Gracias por el apoyo que siempre recibo de ustedes los amo

AL DR. JAVIER GOMEZ VERA

Mi admiración, respeto y agradecimiento infinitos por su profesionalismo, dirección y apoyo a lo largo de este tiempo y sobre todo por compartir su experiencia y conocimientos con nosotros sus alumnos

AL DR LOPEZ TIRO

Por sus enseñanzas y profesionalismo en la transmisión de su conocimiento y experiencia

A LA DRA RAMIREZ DEL POZO

Por sus enseñanzas, entusiasmo y apoyo en la transmisión de su conocimiento y culminación de este proyecto.

A LAS DRAS. CECILIA LOPEZ MARISCAL Y EUNICE RODRIGUEZ

Por el apoyo que siempre nos dan en la culminación de este proyecto.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS (BELINDA, DARINEL, LUSCY, ALMA)

Por compartir tantos momentos de alegría, comprensión y cariño. Gracias por brindarme el apoyo que siempre necesite.

A DIOS

Por ser la luz que ilumina y guía mi camino.

INDICE

Tema	Página
Agradecimientos.....	4
Índice	5
Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivo General.....	14
Justificación.....	14
Objetivos específicos.....	15
Diseño.....	15
Grupos de estudio.....	16
Grupo problema.....	16
Grupo testigo.....	16
Tamaño de la muestra.....	16
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Criterios de eliminación.....	17
Análisis de datos.....	17
Consideraciones éticas.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	28
Hoja de recolección de datos.....	29
Hoja de asentimiento informado.....	32
Hoja de consentimiento informado.....	33

Efectividad de la terapia Anti-IgE en Urticaria crónica refractaria a tratamiento médico convencional. Estudio comparativo.

Resumen.

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad común de la piel y su tratamiento es en algunos casos difícil, a pesar de múltiples medicamentos y altas dosis de estos, con persistencia de síntomas que afectan la calidad de vida.

Objetivo. Evaluar la efectividad de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IgE (Omalizumab) en pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento médico convencional.

Material y Métodos. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, placebo controlado incluyendo hombres y mujeres de 12 a 70 años con diagnóstico de UC con persistencia de síntomas (prurito y ronchas) a pesar de tratamiento médico convencional aleatorizados en dos grupos de estudio a recibir omalizumab (dosis calculada mediante el uso de tabla de dosificación aprobada para asma) ó placebo por vía subcutánea una vez cada 2 o 4 semanas por 12 semanas. El punto primario final a evaluar fue el cambio de la puntuación media de actividad de urticaria (Score de actividad de urticaria) después de 16 semanas de tratamiento. La seguridad del omalizumab y mejoría de la calidad de vida también fueron evaluados.

Resultados. Se estudiaron 51 pacientes, asignados al azar (omalizumab n=26, placebo n=25) de los cuales el 84.3% eran mujeres y 15.7% hombres. A las 12 semanas los pacientes tratados con omalizumab mostraron una reducción significativa en la puntuación de actividad de urticaria versus el grupo placebo con una $p < 0.05$. El inicio del efecto ocurrió después de 2 semanas. La calidad de vida mejoro de forma significativa con respecto a la basal en un 68% en el grupo de omalizumab versus 8% en el grupo placebo. Omalizumab fue bien tolerado y la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: Los resultados de este estudio indican que omalizumab es una opción terapéutica eficaz para pacientes con UC refractaria a tratamiento convencional, y mejora la puntuación del cuestionario de calidad de vida de los pacientes.

Palabra clave. Urticaria crónica, Omalizumab, terapia anti-IgE, calidad de vida, puntuación de actividad de urticaria.

Efficacy of Anti-IgE therapy in refractory chronic urticaria to conventional medical treatment. A comparative study.

Abstract.

Chronic urticaria (CU) is a common skin disease and its treatment is sometimes difficult despite multiple medications and high doses of these, with persistent symptoms that affect quality of life.

Objective. Assess the efficacy of o a monoclonal antibody directed against IgE (Omalizumab) in patients with refractory chronic urticaria to conventional medical treatment.

Methods. We performed a prospective, randomized, placebo-controlled study including men and women 12 to 70 years with a diagnosis of CU with persistent symptoms (wheals and pruritus) despite conventional medical treatment were randomized in two study groups to receive omalizumab (dose determined by using the approved asthma dosing table) or placebo subcutaneously once every 2 or 4 weeks for 12 weeks. The primary end point to evaluate was the change in the Urticaria Activity Score (UAS) after 16 weeks of treatment. The safety of omalizumab and improved quality of life were also assessed.

Results. We studied 51 patients randomized (omalizumab n = 26, placebo n = 25) of which 84.3% were female and 15.7% male. At week 12 patients treated with omalizumab showed a significant reduction in Urticaria Activity Score versus placebo at $p < 0.05$. The onset of effect occurred after 2 weeks. The quality of life significantly improved compared to baseline by 68% in the omalizumab group versus 8% in the placebo group. Omalizumab was well tolerated and the incidence of adverse events was similar in both groups.

Conclusions: The results of this study indicate that omalizumab is an effective treatment option for patients with CU refractory to conventional treatment, which improves the quality of life of patients.

Keyword. Chronic urticaria, Omalizumab, anti-IgE therapy, quality of life, urticaria activity score

INTRODUCCION

La urticaria crónica es una entidad frecuente, caracterizada por episodios recurrentes de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas, asociadas a menudo con angioedema. Para ser considerada como crónica la urticaria debe presentarse por lo menos seis semanas consecutivas, más de dos veces por semana.¹

Es un común desorden de la piel que afecta al menos 0.1% de la población. Se estima que aproximadamente el 15 al 25% de la población tendrá urticaria en algún momento de su vida .²

Cerca del 80% de los pacientes con Urticaria crónica son diagnosticados como urticaria crónica idiopática ya que ninguna causa es identificada.³

La morbilidad de esta afección se encuentra entre las de mayor frecuencia. En la población atópica se desarrolla entre 20% y 80% de estos pacientes. Sin embargo, actualmente se considera que de los supuestos idiopáticos, al menos 30% presentan un trastorno autoinmune, dado por la presencia de auto anticuerpos funcionales dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E.⁴

Alrededor de 5 a 8 % del total de pacientes con Urticaria Crónica presentan en realidad una vasculitis urticariana. En muchos de ellos no se precisa este diagnóstico, lo que puede tener graves implicaciones, ya que puede ser secundaria a alguna enfermedad subyacente de carácter sistémico (sobre todo los que cursan con valores bajos del complemento sérico).⁵

Otros trastornos autoinmunes se asocian con esta entidad. De 12% a 17% pueden tener anticuerpos antitiroideos asociados, desarrollando o no, un cuadro de tiroiditis de Hashimoto característico.

Mecanismos Fisiopatogénicos

La urticaria, según el mecanismo fisiopatogénico potencial, se clasifica en urticaria inmunológica, no inmunológica, mediada por el complemento y urticaria autoinmune.⁶

1. La urticaria inmunológica está caracterizada por una hipersensibilidad mediada por IgE. El entrecruzamiento de la proteína de la IgE localizada en la superficie del mastocito o basófilo resulta en la liberación de mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, prostaglandina D2, factor activador de plaquetas, factor quimiotáctico de eosinófilos de anafilaxis y factor liberador de histamina), donde la histamina es el mediador principal que desencadena edema y urticaria. Los detonantes principales de la respuesta mediada por IgE son medicamentos, como penicilina, alimentos, como leche o huevo, y las transfusiones.^{1,6}
2. La urticaria no-inmunológica se caracteriza por la degranulación de mastocitos por otros mediadores no-IgE como estímulos físicos, químicos (alcohol y material de contraste), medicamentos (morfina, codeína, vancomicina, tiamina) y alimentos.
3. En la urticaria mediada por complemento, las proteínas del complemento, como C4a, C3a y C5a (anafilotoxinas), pueden estimular directamente los mastocitos. En el lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y angioedema adquirido, los complejos inmunes circulantes pueden activar la cascada del complemento e incrementar estas proteínas

Evaluación y Diagnóstico

La historia clínica es la herramienta diagnóstica más importante en la evaluación de la urticaria. El uso de un cuestionario detallado puede mejorar la identificación de la causa, seguido de un abordaje sistemático para la clasificación de la urticaria, así como para la determinación de la conducta terapéutica y el pronóstico. Pruebas de laboratorio fundamentalmente en las formas crónicas, complementemia y medición de inmunoglobulina E (IgE), así como pruebas cutáneas y físicas deben ser realizadas.⁶

Está demostrada la relación entre la autoinmunidad en la urticaria crónica y la infección por *H. pylori*.⁷ En más del 20 % de pacientes con urticaria crónica refractaria al tratamiento se han encontrado altos títulos de anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina) por lo cual deben incluirse en la evaluación diagnóstica.

En la actualidad, la única prueba generalmente disponible para la detección de autoanticuerpos contra la IgE o bien el receptor de alta afinidad de la IgE es la prueba de suero autólogo en piel, una prueba de detección inespecífica que evalúa la presencia de factores séricos liberadores de histamina de cualquier tipo, no sólo autoanticuerpo liberadores de histamina.

Un importante factor en la evaluación de la urticaria es la actividad de la enfermedad. En las urticarias físicas y colinérgicas es importante determinar el umbral del factor desencadenante, lo cual permite a los pacientes y el médico evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento.

Para la Urticaria crónica evaluar la actividad de la enfermedad es más compleja, varios sistemas de puntuación han propuesto el uso de escalas de 0-3 o hasta 10 puntos. Un sistema de puntaje unificado y sencillo, el Índice de Actividad de Urticaria (UAS) se ha propuesto en las últimas guías. El uso de UAS facilita comparación de los resultados de estudios de diferentes centros. El UAS se basa en la evaluación de los principales síntomas de Urticaria (ronchas y prurito) con puntuaciones que van de 0-6, dependiendo de la severidad de la enfermedad. Tabla 1.

Tabla 1. Medición de la Actividad de la Enfermedad en pacientes con urticaria.

Score	Ronchas	Prurito
0	Ninguna	Ninguna
1	Leve (<20 ronchas/24h)	Leve (presente pero no molesto)
2	Moderado (20-50 ronchas/24 h)	Moderado (molesto pero no interfiere con las actividades diarias o con el sueño)
3	Intenso (>50 ronchas/24 h o grandes áreas de roncha)	Intenso (prurito severo, que interfiere con las actividades diarias o con el sueño).

Suma de Score: 0-6

Debido a que estos pacientes presentan afección importante en su calidad de vida, actualmente se encuentra disponible el CU-Q2oL (Cuestionario de Calidad de Vida para Urticaria Crónica) el cual está disponible y validado en varios idiomas, el cual es un instrumento que debe ser utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad; ya que es específico⁸.

Tratamiento:

En las guías de EAACI/GA2LEN/EDF para el tratamiento de la urticaria se menciona que aunque la urticaria puede desencadenarse por una gran diversidad de factores, el tratamiento sigue los mismos principios. El tratamiento puede dividirse en tres enfoques fundamentales que deben considerarse en cada paciente.⁸

1.- Evitación, eliminación o tratamiento del estímulo desencadenante o de la causa.

Dentro de los estímulos desencadenantes la eliminación de fármacos, agentes infecciosos, como la infección por *H. pylori*, o de las infecciones bacterianas de la nasofaringe deben ser tratadas de manera adecuada, infecciones parasitarias, candidiasis, etc. Los procesos inflamatorios crónicos originados por otras enfermedades se han identificado como causantes de urticaria crónica como son gastritis, esofagitis por reflujo o inflamación del conducto biliar o vesícula biliar sin embargo no es aplicable a la mayoría de los pacientes, ya que a menudo se desconoce el estímulo desencadenante exacto, en el caso de la urticaria crónica puede ser curativo, o al menos útil.

2.- Inhibir el efecto en tejido blanco de los mediadores liberados por los mastocitos.

Es el tratamiento utilizado con mayor frecuencia, de este modo se suprimen los síntomas; dentro de ellos se encuentran los corticoesteroides, los cuales deben de evitarse en el tratamiento de urticaria crónica a largo plazo, ya que las dosis necesarias para suprimir los síntomas, por lo general, son altas y tienen reacciones adversas significativas. En las guías Europeas, los esteroides orales no son recomendados para terapia de mantenimiento pero

pueden ser usados por lapsos de tiempo, sin embargo los corticoesteroides sistémicos en Estados Unidos son regularmente usados como base del tratamiento a largo plazo a dosis de 10 mg diariamente o 20 mg en días alternos.

3.- Tratamiento en el órgano blanco.

Casi todos los síntomas de la urticaria son mediados principalmente por receptores H1 que se localizan en los nervios y en las células endoteliales. Por tanto, los antagonistas de los receptores H1 son de suma importancia en el tratamiento de la urticaria. Actualmente se dispone de antihistamínicos de segunda generación no sedativos o de baja sedación, con lo cual ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con urticaria. Incluso algunos estudios señalan efecto benéfico de utilizar dosis más altas de antihistamínicos en los pacientes con urticaria crónica. Debido a su buen perfil de seguridad, los antihistamínicos de segunda generación deben ser considerados como la primera línea de tratamiento sintomático en urticaria crónica (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A). Incluso se menciona que antes de considerar un tratamiento alternativo, se deberán usar dosis de hasta cuatro veces más alta (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C).

Muchas otras alternativas, como combinaciones de antihistamínicos H1 no sedativos con antihistamínicos H2 o con antileucotrienos, se basan en algunos Ensayos Clínicos Controlados (ECC) con bajos niveles de evidencia (D). Hay evidencia de que los antileucotrienos (montelukast 10 mg en las noches) son efectivos en pacientes reactivos a AINES y vale intentarlo en otras formas de urticaria crónica.

En casos seleccionados de urticaria resistente, la doxepina, antidepresivos tricíclicos con alta afinidad por receptores H1, pueden ser usados a dosis de 25 a 75 mg por las noches. La Doxepina sin embargo, tiene una actividad antimuscarínica importante por lo cual no debe suspenderse abruptamente.

En conjunto únicamente la recomendación de grado A solo existe para tratamiento sintomático con antihistamínicos no sedativos. No obstante, se debe considerar que estos fármacos son insuficientes en casos de urticaria crónica.⁹

El uso de ciclosporina, metotrexate, inmunoglobulina intravenosa, y plasmaferesis pueden ser usados como tratamientos de segunda línea.¹⁰ El tratamiento con ciclosporina A a dosis de 3-6 mg/kg/día por 2-3 meses) también posee un efecto moderado y directo en la liberación de mediadores de mastocitos. Se ha demostrado la eficacia de la ciclosporina A en combinación con antihistamínicos H1 en ensayos controlados aleatorizados, sin embargo los efectos secundarios son importantes por lo cual tiene un grado de recomendación C.

El tratamiento con PUVA puede reducir el número de mastocitos de la dermis superior y se ha utilizado en el tratamiento de la urticaria crónica por 1-3 meses después de completar el tratamiento antihistamínico.

Los pacientes con urticaria crónica experimentan un deterioro importante de su calidad de vida ya que afecta su trabajo, relaciones sociales y a la morbilidad psicológica requiriendo múltiples esquemas de medicación y dosis sensiblemente mayores a las habituales.¹¹

El Omalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal anti-IgE que se a desarrollado, y está aprobado, para ser empleado en el asma atópica de difícil control.¹² Este anticuerpo se une a la molécula de IgE, en la misma región que se une al receptor; una vez administrado, forma complejos pequeños y biológicamente inertes con la IgE circulante, mecanismo por el cual previene la unión de ésta con los receptores (Fcε1) de alta afinidad sobre las células efectoras, mastocitos y basófilos.^{12,13}

El tratamiento es en algunos de los casos un reto para el médico especialista ya que a pesar de altas dosis de antihistamínicos, esteroides sistémicos e incluso inmunosupresores los pacientes persisten con sintomatología que afectan su calidad de vida, se propone el presente estudio con el objetivo de valorar la efectividad de un anticuerpo dirigido contra IgE, considerando que en la gran mayoría de los pacientes calificados como urticaria idiopática el mecanismo principal esta mediado inmunológicamente, en búsqueda de un tratamiento efectivo, que logre un mejor control de las manifestaciones de urticaria y en consecuencia una mejoría en la calidad de vida de los pacientes

Planteamiento del problema

En pacientes con Urticaria Crónica, ¿es más efectiva la terapia anti-IgE comparada con tratamiento médico convencional para la reducción de los síntomas y la modificación del cuestionario de calidad de vida?

Hipótesis

La terapia anti-IgE es más efectiva que la terapia convencional para el control de los síntomas en pacientes con Urticaria crónica con una consecuente modificación en el puntaje del cuestionario de calidad de vida

Objetivo General

Evaluar la efectividad de la terapia anti-IgE para la mejoría de los síntomas comparada con terapia medica convencional en pacientes con Urticaria crónica refractaria.

Justificación

La urticaria crónica es un desorden común de la piel que afecta al menos al 0.1% de la población. Se estima que aproximadamente el 15 al 25% de la población tendrá urticaria en algún momento de su vida.

Cerca del 80% de los pacientes con urticaria crónica son diagnosticados como urticaria crónica idiopática ya que ninguna causa es identificada, de los cuales el 30% corresponde de origen autoinmunitario.

El tratamiento es en algunos de los casos un reto para el médico especialista ya que a pesar de altas dosis de antihistamínicos, esteroides sistémicos e incluso inmunosupresores los pacientes persisten con sintomatología que afectan su calidad de vida, se propone el presente estudio con el objetivo de valorar la efectividad de un anticuerpo dirigido contra IgE, considerando que en la gran mayoría de los pacientes calificados como urticaria idiopática el mecanismo principal esta mediado inmunológicamente, en búsqueda de un tratamiento efectivo, que logre un mejor control de las manifestaciones de urticaria y en consecuencia una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos Específicos

- Evaluar la modificación en el cuestionario de la calidad de vida (CU-Q2oL) previa y posterior al tratamiento
- Evaluar la modificación de IgE total sérica previa y posterior al tratamiento.
- Evaluar prueba de suero autologo previa y posterior la tratamiento

Diseño

Previa autorización del Comité de Investigación y ética del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, se realizó un estudio prospectivo, comparativo para determinar la efectividad de la terapia anti-IgE en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento médico convencional. Se incluyeron a hombres y mujeres entre 12 y 70 años de edad con diagnóstico de Urticaria crónica sintomática que acudieron a la consulta externa del servicio de alergia, del Hospital Regional Adolfo López Mateos, y que aceptaron participar en este estudio bajo consentimiento y asentimiento informado. Se excluyeron a los pacientes menores de 12 y mayores de 70 años, que no aceptaran participar en el estudio. Se eliminaron a los pacientes que no acudieron a sus citas de evaluación y quienes no quisieron continuar con el estudio

Los pacientes incluidos fueron asignados al azar en dos grupos de estudio, el grupo 1 incluyo pacientes con tratamiento médico convencional más terapia anti IgE y el grupo 2 tratamiento médico convencional más placebo. El tratamiento médico convencional consistió en evitar, eliminar, o tratar aquellos estímulos desencadenantes asociados, además del uso de antihistamínicos, esteroides y cuidados específicos de la piel. Posteriormente se aplico omalizumab calculando la dosis de acuerdo a la tabla de dosificación por peso y niveles de IgE, con administración cada 15 o 30 días, así como placebo (Evans constituido por cloruro de sodio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, agua bidestilada en jeringas de 3 mm similares en apariencia, con aguja numero 25Gx5/8" vía subcutánea en la región deltoidea.

Se aplico un cuestionario inicial para conocer antecedentes personales patológicos, presencia e inicio de síntomas de urticaria, tratamiento actual y previo, uso de inmunoterapia. Se realizaron estudios de laboratorio iniciales como biometría hemática completa (BHC), niveles de inmunoglobulina E sérica (IgE), examen general de orina, exudado faríngeo, prueba de suero autologo. Se llevo un registro detallado de los síntomas a través de un Calendario diario de síntomas de urticaria (presencia de prurito, ronchas, medicamentos utilizados, exacerbantes) para obtener el Score de actividad. Se realizo una consulta periódica mensual en la que se llevo a cabo exploración física, cuestionario de calidad de vida (CU-Q2oL) y cada dos meses se tomaron

estudios de laboratorio que incluyo niveles de IgE, BHC y realización de prueba de suero autologo al final del estudio.

Se registraran todos los datos y se vaciaron en una base de datos, se compararon los grupos estratificadamente para determinar las diferencias estadísticas entre ambos.

Para el análisis de los resultados se utilizó el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 15. Las variables continuas se analizaran con una prueba de "t" de student; y las variables cualitativas con una prueba de X cuadrada o prueba exacta de Fisher. El tamaño de la muestra se determino con la fórmula para OR que es $P1 = \frac{OR \times P2}{(1-P2) + (OR \times P2)}$.

Grupos de estudio

Hombres y mujeres entre 12 y 70 años de edad con urticaria crónica sintomática refractaria a tratamiento convencional que acudieron a la consulta externa del servicio de alergia del Hospital Adolfo López Mateos.

Grupo Problema

Hombres y mujeres entre 12 y 70 años de edad con urticaria crónica sintomática refractaria a tratamiento convencional que acudieron a la consulta externa del servicio de alergia del Hospital Adolfo López Mateos, asignados al grupo de terapia convencional y omalizumab.

Grupo Testigo

Hombres y mujeres entre 12 y 70 años de edad con urticaria crónica sintomática refractaria a tratamiento convencional que acudieron a la consulta externa del servicio de alergia del Hospital Adolfo López Mateos, asignados al grupo de terapia medica convencional y placebo.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determino con la fórmula para OR que es $P1 = \frac{OR \times P2}{(1-P2) + (OR \times P2)}$. Donde:

P1= proporción de pacientes con urticaria crónica.

P2 = proporción de pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento

OR: Razón de Momios 3

Sin embargo se realizo con 25 en cada grupo, para asumir comportamiento normal.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Urticaria crónica refractaria a tratamiento médico convencional (el cual consiste en la evitación, eliminación o tratamiento del estímulo desencadenante, el uso de antihistamínicos ó esteroides).
- Pacientes mayores de 12 años y menores de 70 años.
- Pacientes sin tratamiento actual con terapia anti-IgE.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen consentimiento informado (paciente o tutor en caso de menores de 18 años).

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 12 años y mayores de 70 años.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudieron a sus citas de evaluación.
- Pacientes que en cualquier momento no desearon continuar con el estudio.

Análisis de Datos

Se hizo una descripción de la población y se compararon los grupos estratificadamente para determinar las diferencias estadísticas entre ambos. Las variables continuas se analizaron con una prueba de "t" de student; las variables cualitativas con una prueba de X cuadrada.

Consideraciones éticas.

Se solicitó asentimiento informado a los pacientes y consentimiento informado a los padres de los pacientes, tanto para su inclusión en el estudio, como para la realización de estudios de laboratorio como determinaciones de IgE sérica, prueba de suero autologo, explicando a ambos los riesgos y probables complicaciones de la misma, este estudio fue sometido a evaluación por el comité de investigación del Hospital, autorizando su realización.

Resultados:

Se incluyeron a 51 pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento médico con seguimiento a 12 semanas, 84.3% (43) mujeres, 15.7% (8) hombres, la media de edad de los pacientes estuvo comprendido de 49.33 ± 13.35 años. Se asignaron al azar en dos grupos de estudio: 26 (51%) en el grupo 1 (omalizumab mas tratamiento médico) y 49% (25) en el grupo 2 (tratamiento médico mas placebo).

El tiempo de evolución de la urticaria fue similar en ambos grupos. Tabla 1.

Los puntos principales del estudio fue determinar las manifestaciones del Score de actividad de urticaria posterior al tratamiento en los grupos de estudio, encontrándose disminución importante en el grupo de tratamiento con omalizumab a partir de la 2ª visita con una P significativa menor de 0.05, estos datos se pueden observar en la Tabla 1,2 y Grafica 1.

La comparación de IgE iniciales y finales en ambos grupos de estudio fue significativa con una $p < 0.05$. Tabla 1

El puntaje del cuestionario de calidad de vida mejoró de forma significativa en el grupo 1 desde la segunda visita con una disminución importante del puntaje con una $p < 0.05$. Tabla 3.

No hubo diferencias significativas en la prueba de suero autologo entre los grupos 1 y 2 con una $p > 0.05$. Tabla 1

Los efectos adversos encontrados en el grupo 1 y 2 fueron cefalea y mialgias pero sin significancia al compararlos por grupo. ($P > 0.05$). Tabla 1

Tabla 1. Características Demográficas y Basales del estudio.

	Grupo 1 Tratamiento médico + Omalizumab (n=26)	Grupo 2 Tratamiento médico + placebo (n=25)	Valor de P: <0.05
Genero			
Femenino	84.6% (n=22)	84% (n=21)	>0.05
Masculino	15.4% (n=4)	16% (n=4)	
Edad.	48.69± 13.43	50± 13.51	>0.05
Tiempo de urticaria	6.71± 6.58	6.60± 5.65	>0.05
IgE Inicial	246.93 ± 330	173.92±181.22	>0.05
IgE Final	361.843 ± 429.58	151.16±138.26	<0.05
IgE Inicial – IgE Final	< 0.05	<0.05	<0.05
Valor de p:			
Score Inicial	5.85 ± 0.3	5.60±0.50	>0.05
Score Final	1.19±0.84	5.20± 0.86	<0.05
Score Inicial-Scor Final	<0.05	>0.05	<0.05
Valor de p:			
Calidad de vida Inicial	69.58±17.29	67.00±15.34	>0.05
Calidad de vida Final	6.97± 9.82	58.74±21.39	<0.05
CV Inicial-CV Final	<0.05	>0.05	<0.05
Valor de p:			
PSA Inicial			
Positivo	23.1% (n=6)	8% (n=2)	>0.05
Negativo.	76.9% (n=20)	92% (n=23)	
PSA Final			>0.05
Positivo	23.1% (n=6)	8% (n=2)	
Negativo.	76.9% (n=20)	92% (n=23)	
Efectos Adversos			>0.05
Cefalea	15.4% (4)	20% (5)	
Mialgias	11.5% (3)	4% (1)	
Ulceras orales.	3.8% (1)	0% (0)	

IgE. Inmunoglobulina E. Scor: Puntaje de actividad de urticaria .PSA. Prueba de suero autologo.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Tabla 2. Puntaje de Actividad de Urticaria por Visitas.

	Grupo 1 Tratamiento médico + Omalizumab (n=26)	Grupo 2 Tratamiento médico + placebo (n=25)	Valor de P: <0.05
Score visita 1	5.85 ± 0.3	5.60±0.50	>0.05
Score visita 2	2.88 ± 1.17	5.00± 0.64	<0.05
Score visita 3	1.73± 0.8	4.96±0.79	<0.05
Score visita 4	1.23± 0.90	4.92± 0.75	<0.05
Score visita 5	1.27±0.80	4.88+ 1.01	<0.05
Score visita 6	1.19±0.84	5.20±0.86	<0.05

Scor.: Puntaje de actividad de urticaria de la 1ª a 6ª visita

Fuente. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. **Grafica1.**

Tabla 3. Calidad de Vida por Visitas.

	Grupo 1 Tratamiento médico + Omalizumab (n=26)	Grupo 2 Tratamiento médico + placebo (n=25)	Valor de P: <0.05
CV1	69.58±17.29	67.00±15.34	>0.05
CV2	25.59±18.62	57.17±14.86	<0.05
CV3	14.04±12.50	56.90± 18.68	<0.05
CV4	10.44± 12.13	52.10± 20.84	<0.05
CV5	7.45± 10.59	54.99± 22.04	<0.05
CV6	6.97± 9.82	58.74±21.39	<0.05

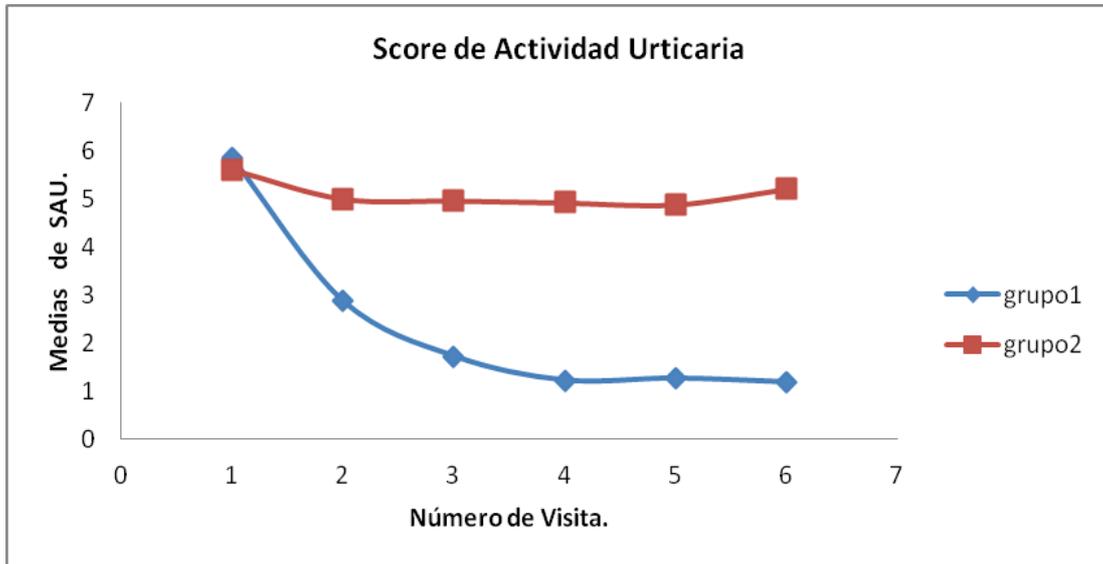
CV: Calidad de vida de 1ª a 6ª visita.

Fuente. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. **Grafico 2.**

Tabla 4. Frecuencia de presentación de Prurito y Habón por Grupos.

	Grupo 1 Tratamiento médico+ Omalizumab (n=26)	Grupo 2 Tratamiento médico + placebo (n=25)	Valor de P: <0.05
Prurito 1			>0.05
Ausente	0% (n=0)	0% (n=0)	
Leve	3.8% (n=1)	0% (n=0)	
Moderado	3.8% (n=1)	16% (n=4)	
Severo	92.3% (n=26)	84% (n=21)	
Prurito 2			<0.05
Ausente	7.7% (n=2)	0% (n=0)	
Leve	34.6% (n=9)	0% (n=0)	
Moderado	53.8% (n=14)	40% (n=10)	
Severo	3.8% (n=1)	60% (n=15)	
Prurito 3			<0.05
Ausente.	11.5% (n=3)	0% (n=0)	
Leve	80.8% (n=21)	4% (n=1)	
Moderado	7.7% (n=2)	28% (n=7)	
Severo	0% (n=0)	68% (n=17)	
Prurito 4			<0.05
Ausente	30.8% (n=8)	0% (n=0)	
Leve	65.4% (n=17)	0% (n=0)	
Moderado	3.8% (n=1)	32% (n=8)	
Severo	0% (n=0)	68% (n=17)	
Prurito 5			<0.05
Ausente	23.1% (n=6)	0% (n=0)	
Leve	69.2% (n=18)	4% (n=1)	
Moderado	7.7% (n=2)	36% (n=9)	
Severo	0% (n=0)	60% (n=15)	
Prurito 6			<0.05
Ausente	23.1% (n=6)	0% (n=0)	
Leve	69.2% (n=18)	0% (n=0)	
Moderado	7.7% (n=2)	32% (n=8)	
Severo.	0% (n=0)	68% (n=17)	
Habón 1			>0.05
Ausente	0% (n=0)	0% (n=0)	
Leve	0% (n=0)	0% (n=0)	
Moderado	15.4% (n=4)	24% (n=6)	
Severo.	84.6% (n=22)	76% (n=19)	
Habón 2			<0.05
Ausente	7.7% (n=2)	0% (n=0)	
Leve	57.7% (n=15)	0% (n=0)	
Moderado	34.6% (n=9)	60% (n=15)	
Severo.	0% (n=0)	40% (n=10)	
Habón 3			<0.05
Ausente	26.9% (n=7)	4.0% (n=1)	
Leve	69.2% (n=18)	64% (n=16)	
Moderado	3.8% (n=1)	32% (n=8)	
Severo.	0% (n=0)	32% (n=8)	
Habón 4			<0.05
Ausente	50% (n=13)	0% (n=0)	
Leve	50% (n=13)	4% (n=1)	
Moderado	0% (n=0)	60% (n=15)	
Severo.	0% (n=0)	36% (n=9)	
Habón 5			<0.05
Ausente	57.7% (n=15)	0% (n=0)	
Leve	42.3% (n=11)	12% (n=3)	
Moderado	0% (n=0)	48% (n=12)	
Severo.	0% (n=0)	40% (n=10)	
Habón 6			<0.05
Ausente	61.5% (n=16)	0% (n=0)	
Leve	38.5% (n=10)	4% (n=0)	
Moderado	0% (n=0)	40% (n=10)	
Severo	0% (n=0)	56% (n=14)	

Fuente. Hospital Regional. Lic. Adolfo López Mateos.



Grafica 1. Score de Actividad de Urticaria por visitas.

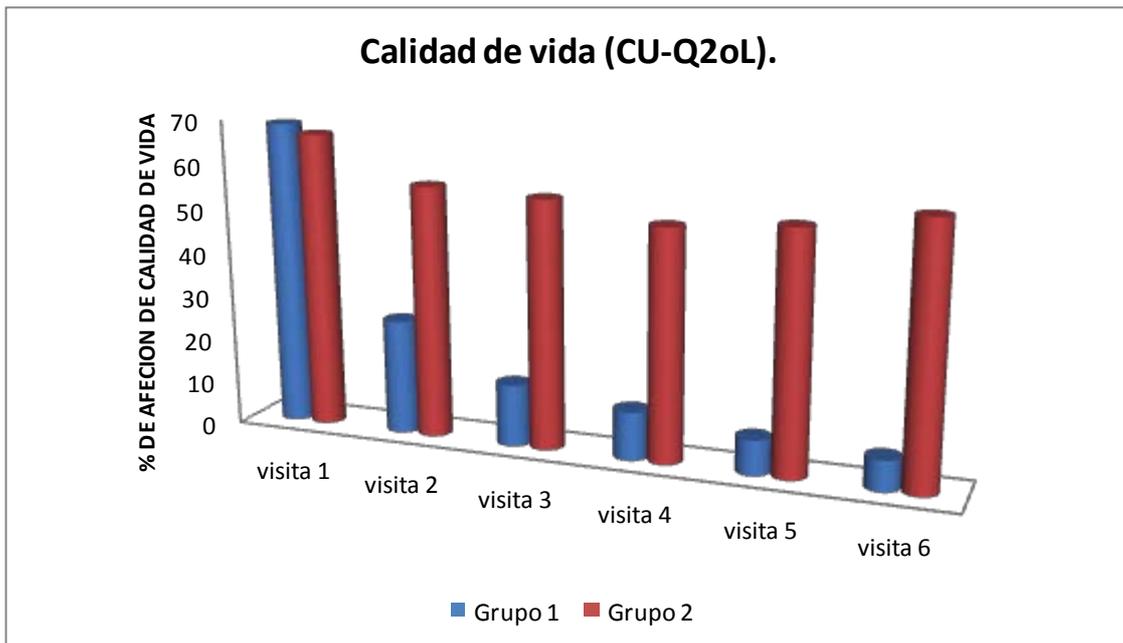


Grafico 2. Calidad de Vida por visitas.

Discusión.

La Urticaria crónica es una enfermedad que es particularmente difícil de tratar, y en casos severos con importante deterioro del estado funcional. Los antihistamínicos no sedantes son recomendados como agentes de primera línea, sin embargo una proporción importante de pacientes responden pobremente a estos agentes, aun agregando antagonistas de receptores H2 o antileucotrienos. Estos pacientes son frecuentemente tratados con corticoesteroides o ciclosporina u otros inmunosupresores los cuales tienen importantes efectos adversos.

Los resultados de este estudio, fueron consistentes con los conceptos de ensayos previos en los cuales múltiples dosis de omalizumab fueron administrados basado en los regímenes aprobados para el asma. Estos estudios incluyen los de Kaplan et al^{12,13} quien estudio pacientes con urticaria crónica autoinmune y demostró que el omalizumab mejora de forma significativa el Score de actividad de urticaria a las 4 semanas de tratamiento con una $p < 0.05$, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el uso de medicación de rescate; en nuestro estudio el efecto del omalizumab fue más rápido, con una disminución del Score de actividad de urticaria a las 2 semanas y su efecto persistió durante la administración del medicamento con una $p < 0.005$. Además una única dosis de omalizumab de 150 o 300 mg mostró mejoría del Score de actividad de urticaria, soportando previas observaciones como la de Saini Sarbjit et al¹⁴ de que la terapia con omalizumab puede ser efectiva para urticaria refractaria a terapia con antihistamínicos H1 con inicio del efecto a la primera o segunda semana de administración.

En nuestro estudio se observó una disminución importante en el puntaje del cuestionario de calidad de vida en el grupo de tratamiento lo que sugiere que el omalizumab mejora la calidad de vida de los pacientes evaluado a través del cuestionario de calidad de vida CU-Q2oL (68% de mejoría con omalizumab vs 8% con placebo) con una $p < 0.005$, resultados consistente con los obtenidos por Maurer et al¹⁵ en pacientes con urticaria crónica quienes exhibían IgE contra thyoperoxidasa tratados con omalizumab en el cual encontró una mejoría del CU-Q2oL del 60% vs 6.3% en tratados con placebo.

También se observó que en el grupo de omalizumab se disminuyó el uso de medicamentos para controlar los síntomas de urticaria como antihistamínicos y esteroides, considerándose un medicamento seguro y bien tolerado ya que la tasa global de efectos adversos fue comparable entre omalizumab y placebo, corroborando resultados previos como los de Kaplan et al¹² y Maurer et al¹⁵.

Los resultados de estos estudios contribuyen a soportar las recomendaciones de las más recientes guías de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica /Red Europea de Asma y Alergia Global/Organización Mundial de Alergia, las cuales recomiendan omalizumab como una opción de tratamiento para pacientes con Urticaria Crónica Idiopática que es refractaria a la terapéutica estándar.⁸

Una limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra por lo que se sugiere estudios con un número mayor de pacientes y seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados para determinar dosis adecuada del medicamento y tiempo de administración.

Conclusiones.

Concluimos que el Omalizumab puede ser una opción terapéutica eficaz para pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento estándar con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, mejora la calidad de vida desde el inicio del tratamiento con una reducción del uso de medicamentos, soportando las recomendaciones de las guías más recientes; las cuales recomiendan Omalizumab como una opción de tratamiento para pacientes con urticaria crónica que es refractaria a la terapéutica estándar. Se sugieren estudios con un tamaño de muestra mayor y seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados para determinar dosis adecuada del medicamento y tiempo de administración.

Bibliografía

- 1.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez -Arnau EM et al. EAACI/ GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-1426.
- 2.- Hirsh D, Komarow MD, Dean D, Metcalfe M. Office-Based management of urticaria. *The American Journal of Medicine*.2008; 121: 379-384.
3. - Najib U, Bajwa Z, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:496–501.
- 4.- Hide M, Francis D, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
- 5.-Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(suppl):S147
6. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM et al. EAACI/ GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–320.
- 7.- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A..Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009; 5:1-12.
- 8.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/ GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–1443.
- 9.- Alexandroff AB, Harman K. Urticaria: an evidence-based update. Conference report. *British Journal of Dermatology* 2010; 163:275–278.
- 10.- Allen P. Kaplan MD. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: A personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 713-717.

- 11.- Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, et al. Adaptation and validation of the spanish versión of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(6): 426-432.
- 12.- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2008;122:569-73.
- 13.- MacGlashan D, Jr. Therapeutic efficacy of omalizumab editorial. J Allergy Clin Immunol 2008;123;1:114-115.
- 14.- Saini Sarbjit, Rosen Karin, Hsleh Hsin-JU, Wong Dennis A. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1 –antihistamine-refractory chronic idopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011;128:567-73.
- .
15. - Maurer Marcus, Altrichter Sabine, Bieber Thomas MD. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy and Clin Immunol 2011;128:20 2-9.

ANEXOS

Cuestionario de Calidad de Vida en Urticaria Crónica (CU-Q2oL)

Nombre:

Fecha:

Género: Femenino Masculino

Fecha de nacimiento:

No visita.:

Nivel de IgE.

Por favor lea las siguientes preguntas y seleccione la más apropiada respuesta. Por favor seleccione solamente una respuesta para cada pregunta y por favor responda todas las preguntas.

En los últimos 14 días ¿Cuánto le preocupan los siguientes síntomas?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
1.-Picazón	0	0	0	0	0
2.-Ronches	0	0	0	0	0
3.-Hinchazón en los ojos	0	0	0	0	0
4.- Hinchazón en los labios	0	0	0	0	0
Indique con qué frecuencia la urticaria ha limitado en los últimos 14 días las siguientes aéreas de la vida cotidiana.	Nunca	Raramente	Algunas veces	Frecuente	Muy frecuente
5.- Trabajo	0	0	0	0	0
6.- Actividades físicas	0	0	0	0	0
7.- Sueño	0	0	0	0	0
8.- Tiempo libre	0	0	0	0	0
9.- Relaciones sociales	0	0	0	0	0
10.- Comida.	0	0	0	0	0

En las siguientes preguntas, nos gustaría saber más acerca de las dificultades y problemas que podrían estar relacionadas con tu urticaria (en relación con los últimos 14 días)	Nunca	Raramente	Algunas veces	Frecuente	Muy frecuente
11.-¿Tienes dificultades para conciliar el sueño?	0	0	0	0	0
12.- ¿Te despiertas en las noches?	0	0	0	0	0
13.-Te sientes cansado durante el día porque no pudiste dormir durante la noche?	0	0	0	0	0
14.-¿ Tienes dificultades para concentrarte?	0	0	0	0	0
15.- ¿Te sientes nervioso?	0	0	0	0	0
16.- ¿Te sientes deprimido?	0	0	0	0	0
17.- ¿Tienes que limitar tus opciones de alimentos?	0	0	0	0	0
18.- Te molestan los síntomas de urticaria que aparecen en su cuerpo?	0	0	0	0	0
19.-¿Te da vergüenza ir a los lugares públicos?	0	0	0	0	0
20.- ¿Es un problema para ti usar cosméticos (ejemplos perfumes, cremas, lociones, maquillaje)?	0	0	0	0	0
21.-¿Tienes que limitar tus opciones de ropa?	0	0	0	0	0
22.-¿Tus actividades deportivas se ven limitadas por tu urticaria?	0	0	0	0	0
23.- ¿Sufre efectos secundarios por los medicamentos que toma para la urticaria?	0	0	0	0	0

CALENDARIO DE URTICARIA.

El calendario te puede ayudar a vigilar el curso de tu urticaria y a encontrar factores disparadores que causan o agravan tus síntomas. Por favor indica una vez al día y cada día 1) Cuantas ronchas presentaste, 2) Cuanta comezón en la piel presentaste, 3) tuviste síntomas adicionales (y si es así, que tan intensos fueron ellas) y 4) si (y cuando) tomaste tus medicamentos para urticaria. MI medicación para urticaria: _____

DIA...	RONCHA			COMEZON			SINTOMAS				MEDICAMENTOS				EXACERBANTES..... Estrés Ejercicio Alimentos		
	Ninguna	<20	20-50	>50	Ninguna	Leve	Moderada	Intensa	Ninguna	Leve	Intenso	Máximo	Mañanas	Medio día		Tarde	Noche
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	

Hospital regional Lic Adolfo López Mateos

ISSSTE

Hoja de Asentimiento informado

Por medio de la presente acepto a participar en el protocolo de investigación titulado “.Efectividad de la terapia anti-IgE comparada con tratamiento médico convencional en pacientes con Urticaria Crónica” estando enterado de los objetivos de dicho protocolo y de los procedimientos que se me realizaran (phmetria) , sabiendo de los riesgos y complicaciones posibles. Así como contestar verídicamente los cuestionarios que se me realicen.

Nombre del paciente

Firma de Testigo

Firma de testigo

**Hospital regional Lic Adolfo López Mateos
ISSSTE**

Hoja de Consentimiento informado para pacientes con Urticaria Crónica.

México, D.F. a _____ de _____ -del 20_____

Por medio de la presente yo _____ con número de expediente _____ estoy de acuerdo en participar en el protocolo de estudio denominado “.Efectividad de la terapia anti-IgE comparada con tratamiento médico convencional en pacientes con Urticaria Crónica”, Un estudio en el que se valorara mi evolución clínica, posterior a la aplicación de un medicamento que bloquea la unión de IgE , una proteína involucrada en el desarrollo de alergia, también se que puedo estar incluida en el grupo de placebo en el cual se me aplicara una sustancia que no es medicamento, aunque continuare el tratamiento convencional usado en los dos grupos de estudio.

Se me ha informado ampliamente de la finalidad del estudio, así como las posibles reacciones adversas del medicamento, las cuales no ponen en riesgo mi salud, siendo estas poco frecuentes, el resultado de estas variables es para fines estadísticos y pronósticos, por lo que no recibiré remuneración económica por la participación en este estudio.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

Atentamente:

Paciente Nombre Firma

Testigo. Nombre y firma.

He entregado al paciente la información precisa y necesaria sobre los objetivos del proyecto, riesgos, beneficios y derechos que tiene cada uno de los participantes. Declaro que su decisión de participar en el estudio ha sido tomada de manera libre, sin presiones o influencias de ningún tipo, y soy testigo de que esta carta ha sido firmada por el paciente arriba mencionado.

Nombre y firma del investigador (No. Telefónico)
