



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

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

**EFFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE URTICARIA
CRONICA ESPONTANEA E INDUCIBLE REFRACTARIA A ANTIHISTAMINICOS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

SALVADOR ALONSO GUTIÉRREZ ÁVILA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS:

DR. JAVIER GOMEZ VERA



NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

230.2014

MÉXICO, D. F.

2015



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes. La urticaria crónica se define como la presencia de alteraciones cutáneas que se caracterizan por erupción transitoria, usualmente intensa de ronchas pruriginosas y/o angioedema la mayoría de los días de la semana en un periodo de seis semanas o mayor. Esta entidad se clasifica en espontánea e inducible de acuerdo con factores que la desencadenan. El tratamiento de elección son los antihistamínicos H1; sin embargo, una importante proporción de pacientes continúan sintomáticos e incluso a dosis elevadas, repercutiendo significativamente sobre la calidad de vida. En el año 2013, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó el omalizumab para tratamiento de pacientes con urticaria crónica que no responde a dosis elevadas de antihistamínicos. En nuestro país, no se dispone de experiencia respecto al omalizumab para el tratamiento de urticaria crónica refractaria a antihistamínicos. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de omalizumab para control de síntomas en pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento antihistamínico a través del UAS-7 y del test de Control de Urticaria (UCT).

Método. Se evaluaron 76 pacientes adultos con diagnóstico de urticaria crónica (espontánea e inducible), que acudieron a consulta externa del Servicio de Alergología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE, por continuar sintomáticos al tratamiento con levocetirizina 5 mg/día y brindaron consentimiento por escrito. Se realizó seguimiento clínico de los pacientes de marzo 2014 a marzo 2015. Todos los pacientes tuvieron UAS-7 ≥ 16 puntos y recibieron levocetirizina (20 mg/día) durante cuatro semanas. Al concluir este periodo de tratamiento, 50 pacientes respondieron de manera satisfactoria y 26 pacientes (34.2%) evidenciaron respuesta insatisfactoria según evaluación UAS-7. En estos pacientes se administró omalizumab 300 mg subcutáneo cada 4 semanas durante 6 meses.

Resultados. Los pacientes que recibieron omalizumab tuvieron edad promedio de 50.1 años y 80.8% fueron del género femenino. En este subgrupo, 19.2% de pacientes tuvieron urticaria inducible y 80.8% espontánea. Los niveles de IgE, la concentración de PCR, VSG y eosinófilos totales estuvieron en parámetros normales; además, se evidenció ligera basopenia. En 61% de pacientes con urticaria crónica espontánea se demostró Prueba de Suero Autólogo positiva. Al inicio del tratamiento con omalizumab, la puntuación basal UAS-7 fue en promedio 32 ± 3.9 que disminuyó al concluir el primer mes de tratamiento a 4.9 ± 1.9 ($p < 0.001$). El UCT promedio al inicio de tratamiento con omalizumab fue 6.1 ± 1.1 puntos, y registró en promedio 12.3 ± 1.6 puntos al concluir el primer mes. En 25 pacientes se evidenció control de la urticaria crónica después del primer mes de tratamiento con omalizumab. En el paciente restante se controló la urticaria crónica al finalizar tres meses de tratamiento. Evaluaciones en los meses subsecuentes demostraron completa remisión de la enfermedad. Dos pacientes (7.6%) refirieron cefalea durante el primer mes de tratamiento con omalizumab que únicamente requirió manejo sintomático.

Conclusiones. El omalizumab disminuyó significativamente síntomas y signos de la urticaria crónica (espontánea e inducible) en pacientes con respuesta insatisfactoria a dosis elevada de antihistamínicos. El UCT y la puntuación UAS-7 demuestran completo control de la enfermedad en 100% de los casos durante los 6 meses de tratamiento con omalizumab.

ABSTRACT

Background. Chronic urticaria is a skin disorder characterized by the sudden appearance of wheals and/or angioedema and the onset of pruritus that persists for more than six weeks. Chronic urticaria is classified as spontaneous and idiopathic. Chronic urticaria without an identifiable cause is referred to as chronic idiopathic urticaria or, more recently chronic spontaneous urticaria. Current treatment guidelines recommend second-generation nonsedating antihistamines as a first-line treatment. For patients not responding to first-line treatment, dose escalation is recommended. However, the use of higher doses of nonsedating antihistamines has been found to be only partially effective in small randomized trials. Food and Drug Administration (FDA) approved omalizumab (2013) for chronic urticaria when response to high doses of antihistamines is inadequate. In Mexico, there is no previous clinical experience with omalizumab when symptoms persist despite treatment with H1 antihistamines. The aim of the present study was to evaluate the efficacy of omalizumab in patients with chronic urticaria who remained symptomatic despite treatment with H1 antihistamines.

Methods. We evaluated 76 adult patients who attended Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE with chronic urticaria (spontaneous and inducible), who remained symptomatic despite treatment with levocetirizine 5 mg/day and written informed consent was obtained from each participant. Clinical follow-up was performed during 12 months. All patients had UAS-7 ≥ 16 points and received levocetirizine 20 mg/day during four weeks. At the end of this study phase, 26 patients (34.2 %) remained symptomatic according to UAS-7 and received subcutaneous injections of omalizumab 300 mg at intervals of 4 weeks for a total of 24 weeks.

Results. Patients receiving omalizumab had mean age of 50 y and 80% were female. In this subgroup, 19.2 % had chronic inducible urticaria and 80.8 % chronic spontaneous urticaria. IgE levels, CRP, ESR and total eosinophils were in normal range; and also, evidenced basopenia. Autologous serum skin test was positive in 61% chronic spontaneous urticaria patients. Mean baseline UAS-7 was 32 ± 3.9 and decreased at the end of the first month of treatment to 4.9 ± 1.9 ($p < 0.001$). Mean baseline UCT was 6.1 ± 1.1 and increased to 12.3 ± 1.6 points at the end of the first month. ($p < 0.001$). Twenty-five patients demonstrated significant improvement after 4 weeks with omalizumab. Omalizumab was well tolerated and the incidence of adverse was 7.6%.

Conclusion. Omalizumab provides rapid and effective treatment of chronic urticaria patients who are symptomatic despite treatment with H1 antihistamines.

AGRADECIMIENTOS

Soy un gran creyente en la suerte, y he encontrado que cuanto más duro trabajo, más tengo.
Thomas Jefferson

Quiero agradecer a cada una de las personas que me han acompañado hasta esta parte de mi formación medica, sin ustedes lograrlo hubiera sido muy difícil.

En especial y en primer lugar quiero agradecer a mi familia, mis padres, y mis dos hermanos; por que siempre han estado en cada tropiezo y en cada acierto, hasta este momento siguen apoyándome en cada decisión que tomo. Este éxito también es de ustedes.

A mi novia Gabriela, gracias por todo tu apoyo, paciencia, y palabras de aliento cuando las cosas se han puesto mas difíciles, sin tu apoyo no hubiera logrado salir adelante en muchas ocasiones, que este éxito sea la base de nuestro futuro.

Agradezco a mis dos grandes maestros; Dr. Javier Gómez Vera, gracias por mostrarme un mundo diferente de posibilidades en el conocimiento, por darme parte de su experiencia medica y por su entrega como profesor, su intensión siempre de formar a los mejores a través del trabajo en equipo y disciplina son ejemplo de liderazgo. Al Dr. López Tiro, gracias por guiarme a través de las lecciones teóricas y practicas, siempre existió respuesta a cada una de mis preguntas en usted.

A mi amiga Luscinda Rivera, muchas gracias por tu apoyo en todo momento, por darme parte de tu experiencia y motivarme para crecer en esta área medica, una amiga en todos los sentidos. Gracias a Almita por siempre estar al pendiente de cada residente, gracias por tu amistad y tus buenos consejos.

Gracias a cada uno de mis compañeros residentes de los cuales he aprendido diariamente; en especial a Lalito por ser un gran amigo, y siempre tener paciencia. No puede faltar el agradecimiento a mi amigo Javier Márquez, por cada ocurrencia, disparate y discusión académica, estoy convencido que la amistad es motor también de conocimiento.

Espero en verdad, que el equipo que formamos en estos dos años perdure a través del tiempo, muchas gracias a todos nuevamente.

Salvador Alonso Gutierrez Avila
Residente de Segundo Año
Alergia e Inmunología Clínica

ÍNDICE

Página

Resumen	— — — — — — — — — —	I
Abstract	— — — — — — — — — —	II
Agradecimientos	— — — — — — — — — —	III
Marco Teórico	— — — — — — — — — —	1
Planteamiento del Problema	— — — — — — — — — —	13
Justificación	— — — — — — — — — —	14
Hipótesis	— — — — — — — — — —	15
Objetivos del Estudio	— — — — — — — — — —	16
Material y Método	— — — — — — — — — —	17
Resultados	— — — — — — — — — —	20
Discusión	— — — — — — — — — —	32
Conclusiones	— — — — — — — — — —	34
Bibliografía	— — — — — — — — — —	35
Anexo I	— — — — — — — — — —	38
Anexo II	— — — — — — — — — —	39
Anexo III	— — — — — — — — — —	43

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La urticaria constituye un síndrome que se caracteriza por presencia de ronchas pruriginosas en dermis que duran algunas horas. Esta entidad puede ser recidivante, y se refiere que su origen puede ser inmunológico, no inmunológico o desconocido.¹ La lesión elemental consiste en una pápula asociada con edema vasomotor transitorio (roncha). Puede afectar cualquier parte de la piel, aunque se evidencia rara vez en membranas mucosas. El angioedema es menos frecuente y consiste en inflamación submucosa y a nivel profundo de la dermis que se asocia con prurito, usualmente es asimétrico y está constituido por plasma dentro del tejido celular subcutáneo y en las membranas mucosas. El angioedema o “urticaria profunda” es una manifestación menos pruriginosa que permanece hasta 72 horas antes de su resolución, y usualmente afecta labios, lengua, tejido periorbitario, manos, pies y genitales.^{1,2}

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Se considera que la definición más antigua de la urticaria está plasmada en la obra “*The yellow emperor’s inner classic II*” escrita por Huang Di Nei Jing entre el año 1,000 y el 200 a. de C., donde a la urticaria se le describió como un “*Fen Yin Zheng*” que significa eritema serpenteante oculto.³ Hipócrates (460 - 377 a. de C.) describió algunas lesiones urticantes en piel producidas por ortigas y mosquitos que denominó “*cnidosis*” (del griego *cnido* =ortigas); además, señaló la presencia de lesiones urticantes en pacientes con trastornos gastrointestinales.^{3,4} Por otra parte, Plinio (73 – 23 a. de C.) introdujo la utilización del término “*uredo*”, vocablo latino empleado para definir erupciones cutáneas pruriginosas color rojo tenue.³ Durante el siglo X, Ali Ibu Al-Abba se refirió a estas lesiones con el término “*essera*” que en lengua persa se emplea para describir “protuberancias”. Thomas More en su célebre libro “*El Rey Ricardo III*” describió el primer caso de urticaria que se registró durante la coronación del rey en el año de 1480.⁵ Zedler (1740) en su escrito “*Grosses Vollständige Universallexikon*” modificó el término “*uredo*” a “*urticatio*”.³ Hacia 1792, John P. Frank utilizó por vez primera el término “*urticaria*”. En el año 1813, Thomas Bateman señaló la existencia de distintos tipos de urticaria y realizó un intento para clasificarlos. Después de algunas décadas, se demostró la participación de los mastocitos y la histamina.⁴

En 1876 se describieron las características del angioedema, y los correspondientes créditos se concedieron a John Milton, Heinrich Quincke y Eugen Dinkellacker. En 1879, Paul Ehrlich acuñó el término “*mastzellen*” (del alemán: Células que alimentan tejidos) refiriendo un tipo de células que contenían numerosos gránulos de tipo metacromáticos fácilmente visibles en los tejidos de pacientes con urticaria.⁵ Dale, treinta años después describió a la “histamina” como sustancia mediadora de vasodilatación y permeabilidad vascular. En 1920, Lewis demostró las acciones cutáneas de la histamina y enfatizó su función en la urticaria.⁶ Duke (1924) describió la urticaria producida por calor, y un tipo de urticaria que ocurría principalmente en pacientes con algunas enfermedades mentales o físicas. Urbach y Fasal (1929) describieron la urticaria por presión. En 1950 Riley y West evidenciaron presencia de histamina en mastocitos cutáneos y señalaron su función en la urticaria.^{4,6} En estudios sobre urticaria, Shelley y Ramsey (1964) describieron la urticaria acuagénica y Shelley (1985) describió la urticaria adrenérgica.⁷

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Las lesiones cutáneas de la urticaria se caracterizan por ronchas que forman placas elevadas y circunscritas, en ocasiones con centro pálido. Su morfología se describe como redonda, anular o serpentiginosa, su tamaño oscila de milímetros a varios centímetros y son extremadamente pruriginosas. El prurito se refiere más intenso durante la noche y puede afectar cualquier zona de la piel. Las lesiones individuales usualmente aparecen y se resuelven en un lapso de 24 horas. Las lesiones que persisten más tiempo, o bien, cuando se asocian con dolor o sensación quemante sugieren un proceso de tipo vasculítico.⁸

El angioedema se define como la presencia de un edema submucoso que usualmente muestra distribución asimétrica; es menos pruriginoso en relación con las ronchas y puede permanecer hasta 72 horas antes de su resolución.^{2,8}

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La tasa de incidencia para la urticaria no se conoce. Sin embargo, se estima que un 20% de la población general presenta, al menos, un episodio de urticaria durante el transcurso de la vida. La urticaria es más frecuente en el género femenino con una relación 2:1 aproximadamente, e incluso algunos autores

refieren mayor proporción.⁹ Afecta todos los grupos de edad. El grupo de edad comprendida entre 20 – 40 años registra mayor frecuencia de urticaria. Se estima que ocurre en 3% de niños pre-escolares y afecta 2% de niños escolares.¹⁰ En la mayoría de casos, la urticaria es de intensidad leve pero recurrente. Aproximadamente 50% de pacientes padecen urticaria y angioedema, 40% sólo urticaria y 10% sólo angioedema. En 20% de estos pacientes, los síntomas pueden persistir más de 10 años.¹¹

La urticaria se clasifica de acuerdo con su tiempo de evolución. A la urticaria que se manifiesta de manera transitoria se le considera como “*urticaria aguda*”, mientras la urticaria que cursa con episodios repetitivos y duración mayor a seis semanas se denomina “*crónica*”.⁸ En la urticaria aguda usualmente se identifica la causa desencadenante y la mayoría de casos se asocian con infecciones de tipo viral principalmente en vías aéreas altas, medicamentos o alimentos.^{1,8} Estas asociaciones sugieren la participación del sistema de la inmunidad innata a través de estímulos infecciosos de tipo viral, así como también participación de la inmunidad adquirida en los casos donde intervienen diferentes alérgenos e inmunoglobulina E (IgE).¹² La urticaria crónica puede representar una manifestación de enfermedad sistémica como gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, tiroiditis) y neoplasias; o infecciones virales (hepatitis A, B, citomegalovirus, *Coxsackie*), bacteriana (*Estreptococo* y *Helicobacter pylori*), parasitaria (*Giardia lamblia*, áscaris, estrongiloides, *Entamoeba histolytica* y *Trichinella*) y excepcionalmente fúngica (*Tricophyton sp* y *Candida sp*).^{12,13}

La prevalencia de la urticaria crónica (UC) se estima en 0.1% de la población, aunque algunos estudios señalan que puede llegar al 1%. La edad promedio de los pacientes con UC sugiere que esta condición usualmente comienza entre la tercer y quinta década de la vida.^{2,12}

Aproximadamente, en 20% de pacientes con UC es posible identificar un estímulo físico que desencadena erupciones, por lo que se denomina “*urticaria física*”. Estos casos se describen de acuerdo con el tipo de estímulo físico, incluyendo dermatografismo, urticaria por presión, urticaria colinérgica, urticaria por calor, por frío, urticaria solar, urticaria acuagénica, urticaria por ejercicio o por vibración.¹³

Cuadro I. Clasificación clínica de la Urticaria Crónica

Urticaria Crónica	
Urticaria Crónica Espontánea	Urticaria Crónica Inducible
Autoinmune	Urticaria física
Idiopática	Dermografismo sintomático
	Dermografismo simple
	Urticaria por frío
	Urticaria tardía por presión
	Urticaria solar
	Urticaria por calor
	Angioedema por vibración
	Urticaria acuagénica
	Urticaria colinérgica
	Urticaria por contacto

Fuente: Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnaud A, *et al.* Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: Time for an update. *Br J Dermatol* 2013; 168: 426-60.

Desde el punto de vista etiológico a la urticaria se le clasifica en física, alérgica, hereditaria, autoinmune e idiopática. En la urticaria física y en la urticaria alérgica, usualmente se determina algún estímulo específico; sin embargo, comprenden una pequeña proporción de pacientes con UC. En estos tipos de urticaria, los mecanismos patogénicos aún continúan sin dilucidarse de manera completa.¹⁴ El angioedema hereditario constituye una entidad grave, que se manifiesta con episodios recurrentes de angioedema sin urticaria por disminución en la producción o en la función de un componente particular del complemento sérico que se denomina “*Inhibidor C1*”.¹⁵ La urticaria inmunológica es menos frecuente y se asocia con mecanismos de hipersensibilidad. La tipo I mediada por IgE e histamina se relaciona con

alergenos en alimentos, medicamentos, en polen, diferentes hongos, bacterias, virus y parásitos. La hipersensibilidad tipo II ocurre por incompatibilidad al grupo ABO; y la tipo III se asocia con enfermedad del suero, enfermedades del tejido conectivo y vasculitis urticariana.¹² En 80% de pacientes con UC no se identifica algún alérgeno externo y se denomina Urticaria Crónica Espontánea (UCE). Del total de pacientes con diagnóstico de UCE, el 40% reporta angioedema.¹⁶ Los mecanismos patogénicos responsables de la urticaria autoinmune y la idiopática aún no se encuentran completamente dilucidados. En ambos tipos, usualmente no es posible identificar un estímulo específico y su mecanismo no se encuentra mediado por IgE. En la urticaria autoinmune se demuestran auto-anticuerpos IgG dirigidos contra el receptor IgE (FcεRI) de elevada afinidad, o bien en contra la propia IgE. La fisiopatología de la urticaria crónica idiopática continúa sin dilucidarse; sin embargo, en estudios recientes se evidencian alteraciones en la señalización de moléculas de transducción a nivel de mastocitos y basófilos.^{16, 17}

ASPECTOS ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOGÉNICOS

Existe un amplio espectro de factores que desencadenan lesiones de urticaria y/o angioedema, incluyendo físicos (frío, calor, presión, vibración, luz ultravioleta), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), agonistas opiáceos, ciertas infecciones (*Helicobacter pylori*), parasitosis intestinales, alimentos, déficit de complemento sérico y mecanismos autoinmunes. A la fecha, no se demuestra asociación de la urticaria con enfermedades malignas, a excepción de la vasculitis urticariforme.^{2,12,13}

El mastocito cutáneo constituye la principal célula efectora en la génesis de la roncha o habón. Una vez que esta célula se activa, presenta un fenómeno de degranulación con liberación de histamina y diversos mediadores vasoactivos y pro-inflamatorios. Los agentes opioides, la IgE, los factores del complemento, la sustancia P, entre otros, son activadores del mastocito. Una vez que el mastocito se activa, libera subsecuentemente gránulos que contienen principalmente histamina, y diversos mediadores de inflamación que incluyen el factor activador de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), interleucina 3 (IL-3), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), prostaglandina 2 (PGD-2) y leucotrienos (LCT4, LTD4, LETA). La histamina, el FNT-α, y la IL-8 estimulan moléculas de adhesión endotelial que favorecen la migración de eosinófilos, monocitos y neutrófilos desde el torrente sanguíneo hasta la piel. De manera recientemente se postula participación de trombina en la patogénesis de la UCE. La trombina incrementa permeabilidad vascular, actúa en la vía del complemento y favorece la degranulación del mastocito.^{19,20,21,22}

Existen diversas teorías para explicar la patogénesis de la UC. Las principales teorías postulan:

- Autoinmunidad
- Alteraciones tisulares en mastocitos y basófilos
- Procesos infecciosos subyacentes

TEORÍA DE AUTOINMUNIDAD

Esta teoría sostiene que la UC constituye una enfermedad autoinmune en 30% - 40% de los pacientes. En estos pacientes se evidencian auto-anticuerpos específicos de inmunoglobulina G (IgG) contra la IgE, o bien, contra la sub-unidad alfa del receptor IgE de alta afinidad (FcεRI). Se postula que los auto-anticuerpos activan directamente a los mastocitos y basófilos.¹⁷ Esta teoría surgió al evidenciar mayor frecuencia de trastornos tiroideos autoinmunes en pacientes con UC, y estudios posteriores refirieron asociación con diversas enfermedades autoinmunes incluyendo enfermedad celíaca, el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).^{23,24} Además, pacientes con UC evidencian mayor expresión antigénica del antígeno leucocitario humano HLA - DR2, particularmente con factores séricos autoinmunes.²⁵ La evolución de esta teoría comenzó en la década de los años 1980's, cuando se describió que los pacientes con UC tenían un factor serológico similar a puentes cruzados de auto-anticuerpos IgE. En esa época, Grathan *et al* comunicaron que algunos pacientes con UC desarrollaban reacción alérgica ante la inyección intra-dérmica de suero autólogo. Esta prueba se denominó como *Prueba de Suero Autólogo* (PSA). Grathan *et al* puntualizaron que 58% de pacientes con diagnóstico de UC desarrollaban ronchas a los treinta minutos de dicha inyección intradérmica. Histopatológicamente, la PSA muestra características semejantes a la fase tardía de la reacción mediada por IgE, que confirma degranulación de mastocitos. En investigaciones subsecuentes, se demostró positividad de la PSA en pacientes con enfermedades respiratorias de etiología alérgica y en individuos sanos. Estos resultados elevaron el valor de especificidad diagnóstica que había sido reportado para la PSA.²⁶

En 1993 Hide *et al* reportaron la identificación de auto-anticuerpos IgG anti-FcεRIα. Los autores señalaron que estos auto-anticuerpos constituyen el principal factor serológico para la liberación de histamina a partir de los basófilos en pacientes con resultado positivo de PSA. Este hallazgo implica que la IgE unida al receptor IgE de alta afinidad (FcεRI) inhibe la capacidad de algunos auto-anticuerpos IgG anti-FcεRIα para liberar histamina a partir de estas células.²⁶

La liberación de histamina mediante auto-anticuerpos IgG anti-FcεRIα se verifica en 30% - 40% de pacientes con UC, y la que se asocia con auto-anticuerpos IgG anti-IgE se demuestra en 10% de los casos. La teoría de autoinmunidad se reforzó cuando estudios indicaron asociación frecuente de la UC con alelos HLA-DR y HLA-DQ característicos de enfermedades autoinmunes y su asociación con tiroiditis autoinmune (25%), evidenciando mayor frecuencia de anticuerpos tiroideos anti-peroxidasa y anti-microsomal. La falta de concordancia entre la PSA con pruebas que demuestran liberación de histamina y modalidades analíticas como ELISA y Western-Blot, impide definir de manera completa la naturaleza autoinmune de la UC. Además, falta demostrar la asociación entre titulación de anticuerpos con UC. Estudios inmunohistoquímicos demuestran que el infiltrado de la UC es semejante respecto las células inflamatorias y patrón de citoquinas en pacientes con y sin evidencia de auto-anticuerpos que liberan histamina; lo anterior sugiere que estos auto-anticuerpos no son indispensables en la patogénesis de la UC.²⁷

Posteriormente, se comunicó que en la UC activa existe incremento del fragmento F1+2 de la protrombina plasmática, del dímero D (casos graves) y del factor VII-a. Por lo que se concluyó que la UCE se asocia con mayor generación de trombina, y que la activación de la cascada de coagulación ocurre mediante la vía extrínseca; además, esta activación se asocia con actividad de la UCE. La trombina es una proteasa de serina con capacidad de activar mastocitos e inducir edema por mayor permeabilidad endotelial. En las lesiones cutáneas de la UCE, los eosinófilos expresan factor tisular que activa la cascada de la coagulación a través de la vía extrínseca. La participación de eosinófilos en la UCE se confirmó por la evidencia que son fuente importante del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). El VEGF aumenta en pacientes con UCE, y es un regulador importante en angiogénesis, vasodilatación y permeabilidad vascular. Se postula que los mastocitos se activan mediante auto-anticuerpos contra los receptores IgE de baja afinidad FcεRII ó CD -23 que se demuestra en la mayoría de pacientes con UCE.²⁸

ALTERACIONES TISULARES EN MASTOCITOS Y BASÓFILOS

Se refiere que la mayoría de los diversos tipos de urticaria son causados por liberación cutánea de mediadores específicos a partir de mastocitos y/o basófilos. Los mecanismos que intervienen en la regulación de mastocitos y basófilos desempeñan una función relevante en la patogénesis de la urticaria y el angioedema.²⁹ Los mastocitos se originan en médula ósea y constituyen un tipo de leucocitos que se localizan en diversos tejidos del organismo. Los mastocitos maduros expresan un receptor para el factor de células madre que se denomina “*kit-c*”. Las reacciones de hipersensibilidad Tipo I son mediadas por IgE e implican unión de la IgE con un antígeno, y subsecuente formación de enlaces cruzados de moléculas de IgE en la superficie de células efectoras como los mastocitos.³⁰ Este proceso se asocia con desarrollo de síntomas y signos de inflamación alérgica que se manifiesta a nivel cutáneo y en membranas mucosas como urticaria o angioedema. Al respecto, estudios refieren que el receptor para IgE de alta afinidad (FcεRI) desempeña una función mediadora significativa. Adicionalmente, los mastocitos expresan un receptor de baja afinidad denominado FcεRII ó CD -23, y moléculas receptoras semejantes a Toll (TLR), y algunos componentes del complemento como los receptores C3a y C5a. Todos los mastocitos contienen histamina y heparina.^{31,32}

Por otra parte, los basófilos son leucocitos que se originan en médula ósea y se encuentran en la circulación. Estos leucocitos tienen la capacidad de producir, almacenar y liberar mediadores que incluyen histamina, LTC₄, factor activador de plaquetas, diversas quimosinas y citoquinas incluyendo IL-4, IL-5 e IL-3. Los basófilos representan únicamente 1% de los granulocitos. Los basófilos, de manera similar que los mastocitos, tienen receptores FcεRI que pueden unirse a IgE con subsecuente degranulación y producción “*de novo*” de los mediadores señalados. La IL-3 constituye la principal citoquina que estimula la activación, expansión y supervivencia de estas células. La activación de los basófilos se verifica mediante el receptor FcεRI. Sin embargo, se postula que pueden activarse mediante proteasas, glucoproteínas, moléculas TLR y algunos componentes del complemento.^{33,34}

SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

En numerosas publicaciones se sugiere que la mayor actividad de los mastocitos cutáneos y/o basófilos para liberar mediadores es causa de la urticaria crónica. Diversos autores indican que el proceso fundamental consiste en la interacción entre el receptor de membrana con un ligando específico, y señalan que el receptor de alta afinidad IgE (FcεRI) en mastocitos y basófilos es en donde comienza el proceso.³⁵ El primer evento es la fosforilación de tirosinas. Una tirosin quinasa inicia eventos moleculares que incluyen la activación de Fosfolipasa C. Posteriormente, la Fosfolipasa C induce la activación de Proteinasa C, así como también genera un influxo de calcio extracelular hacia el citoplasma. Este evento regula hacia la alta GTPasas y factores de transcripción que favorecen la producción de leucotrienos, citoquinas y la degranulación con liberación de mediadores. Además, la agregación de receptores en la periferia celular, induce la estimulación de vías que regulan a la baja la activación de mastocitos y basófilos.³⁶ Al respecto, se postula que una disregulación del equilibrio entre la activación y supresión de los mastocitos, conduce al desarrollo de urticaria y angioedema. Se describen dos moléculas que regulan a la baja la activación de los mastocitos y basófilos y que contienen inositol fosfatasa denominados SHIP-1 y SHIP-2. Saini *et al* demostraron disminución de SHIP-2 en mastocitos de la mayoría de pacientes con UC.³⁷ El prurito se debe a la liberación de mediadores pruritogénicos a partir de los mastocitos, principalmente de histamina. El prurito causado por histamina se debe a su unión con los receptores H1 de la proteína G localizados en neuronas tipo C no mielinizadas en los ganglios de las raíces dorsales. Este proceso resulta en aumento del calcio intracelular con subsecuente despolarización de la terminación nerviosa. Estudios recientes de modelos con animales respecto la patogénesis del prurito, sugieren participación de receptores H4. Además, se refiere que algunos circuitos neuronales inhibitorios localizados en la sustancia gelatinosa de las astas posteriores de la médula espinal, funcionan como un mecanismo de compuerta que modula los impulsos aferentes que influyen en la intensidad de la sensación pruriginosa como el estrés, la temperatura, etc.^{38,39}

PROCESOS INFECCIOSOS SUBYACENTES

Diversos procesos infecciosos pueden asociarse con UC, incluyendo infecciones virales como hepatitis B y hepatitis C, virus Epstein-Barr y herpes simple; infecciones por *Helicobacter pylori* y parasitosis por helmintos.¹²

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel en una lesión de urticaria evidencia degranulación de mastocitos cutáneos e infiltrado perivascular de tipo leucocitario. El infiltrado se encuentra conformado con linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y basófilos que migran a la lesión cutánea. Los mastocitos y basófilos activados liberan histamina y mediadores de inflamación que ocasionan vasodilatación local, prurito e inflamación cutánea e incluyen diversas prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas. En biopsias cutáneas de lesiones con UCE, usualmente no se observa leucocitoclasia o depósitos fibrinoides como en la vasculitis urticariforme; así como tampoco depósitos de complemento, ni autoinmunes. Las características del infiltrado leucocitario en biopsias de piel con UC son similares a las que se demuestran en fase tardía de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos.^{8,12} En esta reacción, las células T expresan un patrón de citoquinas compatible con células T-colaboradoras (Th2) (interleucina [IL]-4, IL-5), a diferencia de las lesiones por UC que expresan tanto citoquinas Th2 (IL-4, IL-5) como Th1 (interferón γ). Se refiere escasa diferencia en biopsias cutáneas de pacientes con y sin evidencia serológica de urticaria auto-inmune. En pacientes con UC, las biopsias cutáneas con y sin lesión demuestran mayor expresión de IL-3 y FNT-α en células endoteliales.⁴⁰ En pacientes con UCE resistente al tratamiento con dosis elevada de antihistamínicos se evidencian características inmunes que incluyen basopenia, incremento del volumen medio plaquetario, mayor concentración de proteína C reactiva (PCR) y elevados niveles séricos de C-3, que son datos compatibles con un estado de inflamación de bajo grado y activación plaquetaria.^{41,42}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La historia clínica para indagar factores causales y aspectos significativos respecto el origen de la urticaria constituye la base del diagnóstico. Es importante considerar componentes psíquicos como depresión, ansiedad y estrés emocional. En caso que la urticaria se asocie con un algún alimento o medicamento; o bien, cuando dura por más de 6 semanas, se recomienda realizar un estudio de laboratorio e investigar procesos infecciosos.^{1,8} Las pruebas diagnósticas como los test cutáneos y

pruebas de provocación o ejercicio se realizan según valoración de cada paciente. El diagnóstico presuntivo de angioedema por déficit de C1 se basa en historia clínica característica y determinación de C4 y, su confirmación se obtiene por niveles antigénicos bajos o menor actividad funcional de C1-inhibidor. Los niveles bajos de C4 pueden encontrarse en lupus eritematoso sistémico (LES) y en crioglobulinemia mixta; el C4 se destruye cuando se activa la vía clásica. Desde el punto de vista clínico, lo que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad y antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1-q. Este parámetro usualmente resulta normal en la forma hereditaria y disminuye en la adquirida. Las mutaciones espontáneas no tienen antecedentes familiares y pueden detectarse hasta en 25% de los pacientes con angioedema hereditario. En el interrogatorio dirigido deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos: ^{43,44}

- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Forma, tamaño, distribución, frecuencia, duración y variación circadiana de las ronchas.
- Angioedema asociado.
- Síntomas subjetivos asociados (prurito, dolor).
- Antecedentes familiares de urticaria o atopia.
- Alergias previas, alergias actuales, infecciones y posible inducción por agentes físicos o ejercicio.
- Administración de fármacos (AINE's, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios y terapias alternativas).
- Alimentos.
- Consumo de tabaco, tipo de actividad laboral, pasatiempos.
- Ocurrencia en relación con fines de semana, días de asueto y viajes.
- Implantes quirúrgicos, picaduras de insectos, relación con ciclo menstrual.
- Respuesta al tratamiento, estrés, calidad de vida relacionada con la urticaria.

La urticaria afecta dermis superficial y se identifica por su lesión primaria. El angioedema afecta la dermis profunda, usualmente no se asocia con prurito y suele acompañarse con sensación de opresión. El habón o roncha es el signo clásico de la urticaria. Las ronchas pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, ofrecer distintas formas, tamaños, tendencia a confluir, suelen acompañarse de prurito y tener como característica su carácter recidivante. El síntoma clásico que presenta la urticaria es el prurito. El prurito es una sensación que produce deseo de rascarse; este síntoma, además de molestia, puede disminuir la eficacia de barrera protectora de la piel y favorecer infecciones. El angioedema habitualmente es indoloro, no pruriginoso, afecta párpados, labios, pabellones auriculares, lengua, genitales y extremidades, no deja fóvea ante la presión. Las pruebas complementarias se realizan principalmente en UC y las más empleadas incluyen: ^{8,14,15}

- Parasitológico en heces.
- Biometría hemática completa.
- Velocidad de Sedimentación Globular.
- Estudio radiológico de senos paranasales, tórax, abdomen.
- Estudio ecográfico de órganos internos.
- Estudio de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE, así como IgE específica por CAP o RAST.
- Estudio del complemento C3, C4, CH50, C1- inhibidor, actividad de C1- inhibidor.
- Estudios de autoinmunidad.
- Serologías víricas, VDRL, crioglobulinas.
- Test específicos de provocación con alimentos, inhalantes, fármacos.

TEST CUTÁNEOS

Los test cutáneos para demostrar sensibilización no se efectúan rutinariamente y su validez es relativa para establecer causa-efecto. Los "prick" con alimentos tienen el inconveniente que su resultado no es excluyente, principalmente debido a que contienen gran variedad de aditivos, conservadores y saborizantes. En el angioedema, estos test no tienen igual valor ni predicción; sin embargo, resultan de utilidad cuando no se dispone de un laboratorio para cuantificar IgE, C1 Inhibidor, C3, C4. ^{8,14}

Medicamentos

Algunos test pueden inducir una reacción de riesgo para el paciente, por lo que se aconseja investigar la sensibilidad por RAST y test de degranulación de basófilos humanos (TDBH). Estas pruebas se reservan cuando el resultado es relevante para descartar otra patología. ⁸

Prueba de Suero Autólogo

En la actualidad ningún test evalúa la presencia de auto-anticuerpos liberadores de histamina; sin embargo, la inyección intradérmica de suero autólogo demuestra aceptable sensibilidad y especificidad. Para su realización se extrae sangre del paciente en un episodio de urticaria y se centrifuga para obtener 0.05 ml de suero que se inyecta vía intradérmica en un área de piel sin urticaria. La reacción se evalúa después de 30 minutos. Se considera positiva la formación de roncha con un diámetro ≥ 1.5 mm y, mayor que el edema provocado por la inyección de control con solución salina. Los fármacos antihistamínicos se suspenden 2 - 3 días antes del test.^{27,45}

Dermografismo. El dermatografismo es la urticaria física de tipo mecánico más frecuente. La fricción cutánea activa la formación de ronchas que se disponen de manera lineal en unos cuantos minutos posteriores al estímulo y persisten de 30 minutos a dos horas. Se postula que es mediada por IgE, pero aún no se identifica alérgeno. Usualmente no requiere tratamiento médico.⁸

Urticaria por contacto con frío. Se caracteriza por prurito y eritema después de tener contacto con frío. El diagnóstico se realiza al aplicar un cubo de hielo envuelto en una bolsa plástica sobre la piel durante cinco minutos. La respuesta ocurre en un lapso de 10 minutos. Se relaciona con enfermedades que tienen propiedades criodependientes; es decir, con niveles anormales de inmunoglobulinas. Estas proteínas fijan el complemento cuando se agrupan por citoprecipitación y se libera histamina por producción de anafilotoxinas.^{8,12}

Urticaria por reflejo al frío. La exposición del paciente al frío induce urticaria, aunque el test de hielo sea negativo. Las ronchas pueden ser provocadas por enfriamiento del cuerpo en una sala a 4°C por 30 min. Se considera el test como positivo cuando aparecen ronchas y/o angioedema.^{1,8}

Urticaria por calor. Se presenta por el contacto directo de la piel con objetos o aire caliente. El rango para la temperatura desencadenante varía de 38°C a más de 50°C. Se demuestra mediante aplicación de un frasco con agua caliente entre 38 – 50°C por 1 a 5 min; las lesiones aparecen usualmente después de 60 segundos.^{8,45}

Urticaria inducida por ejercicio

La respuesta se produce entre minutos y una hora después de iniciar ejercicio.^{1,8}

Urticaria retardada por presión. Se relaciona con la UCE. Aparecen ronchas dolorosas y pruríticas entre 4 – 6 horas después de aplicar presión sobre la piel. Se localizan con mayor frecuencia en plantas y palmas (duración hasta de 48 horas). Esta condición es persistente y puede durar años. Existen pocos estudios sobre su patogénesis. Se postula la participación de cininas que producen más dolor que prurito, ya que las lesiones se describen como “quemantes o dolorosas”. Desde el punto de vista histológico, semeja reacción de fase tardía con infiltración de linfocitos T-CD4, eosinófilos y moléculas de adhesión. En la dermis se observa infiltrado de mononucleares perivasculares y edema, parecidas a la UC. También se ha reportado infiltrado de neutrófilos y eosinófilos con mayor expresión de IL-6 y en la regulación de moléculas de adhesión. Las lesiones ocurren por el uso de ropa ajustada; en las manos por sudoración excesiva, y en los pies por sudoración al caminar. La prueba diagnóstica se realiza al aplicar una pesa de 2 - 8 kg sobre el antebrazo del paciente durante 10 - 15 minutos. El resultado se demuestra entre 30 minutos y 6 horas tras la aplicación.^{1,12}

Urticaria solar. Es un tipo de urticaria muy poco frecuente y resulta por la exposición durante 1 – 3 minutos a la luz solar. Las lesiones desaparecen entre una a tres horas. Puede asociarse con hipotensión y sibilancias al exponerse un área extensa de piel a la luz solar. Se clasifica según la longitud de onda de luz, induciendo urticaria las longitudes de onda de 2,800 a 5,000 nm. Se postula la activación de una molécula precursora que con la exposición a longitudes de onda de luz particulares se convierte en foto-alérgeno. Se demuestra al exponer pequeñas áreas de piel a radiación con lámpara ultravioleta durante 10 minutos.^{1,8,12}

Urticaria acuagénica. La urticaria acuagénica es poco frecuente. Este tipo de urticaria se desarrolla después de tener contacto con agua, independientemente de la temperatura a la que se encuentre. Para su confirmación, se aplica una compresa húmeda sobre la piel por un lapso de treinta minutos.^{1,8,12}

Urticaria colinérgica. La urticaria colinérgica se caracteriza por la presencia de ronchas pequeñas que se exacerban por calor, ejercicio, ropa ajustada o factores emocionales. Puede confundirse con anafilaxia por ejercicio ya que se asocia con angioedema, mareo y síncope. Se propone la activación de mastocitos secundaria a agentes liberadores por el sistema nervioso colinérgico como mecanismo fisiopatológico. El diagnóstico se establece al producirse urticaria después de una ducha con agua caliente o de manera posterior al ejercicio físico.^{1,12}

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

El UAS-7 es un sistema de puntuación sencillo que registra el paciente. Se registra la intensidad del prurito y cantidad de ronchas durante el transcurso de una semana. Cada día se califica la intensidad del prurito entre 0 puntos =sin prurito hasta 3 puntos =intenso; así como la cantidad de ronchas entre 0 puntos =ninguna hasta 3 puntos >12 ronchas, para conformar un máximo de seis puntos por día. Se realiza una suma de las puntuaciones durante una semana para obtener una evaluación UAS-7 entre 0 a 42 puntos. La UCE grave se define con puntuación UAS-7 >30 puntos. A pesar que el UAS-7 representa un instrumento clínico útil para estimar la actividad de la enfermedad en UCE, diversos autores señalan importantes limitaciones. Primero, el UAS-7 representa un instrumento que se aplica de manera prospectiva y, por tanto, no resulta factible su aplicación en la consulta inicial del paciente. Segundo, su evaluación se dificulta en aquellos pacientes que olvidan responder el UAS-7 durante varios días. Tercero, el UAS-7 omite evaluar la intensidad del angioedema que es frecuente en UCE, e incluso puede ser el único síntoma. Cuarto, está diseñado únicamente para evaluar pacientes con UCE. Finalmente, el UAS-7 no se desarrolló para evaluar el control de la enfermedad.^{46,47}

Recientemente, Weller *et al* (2014) desarrollaron y validaron un instrumento retrospectivo para evaluar el control de pacientes con UC (espontánea e inducible) denominado Test del Control de Urticaria (UTC, por sus siglas en inglés). Weller *et al* realizaron una búsqueda exhaustiva en la literatura médica especializada para seleccionar ítems que tuvieran la mayor probabilidad de reflejar el grado de control de la UC. Los autores seleccionaron un total de 25 ítems probables con diseño tipo Likert para conformar un cuestionario que se aplicó como prueba piloto en 508 pacientes como muestra representativa. Los resultados se evaluaron mediante un análisis de regresión logística que obtuvo una reducción a un total de cuatro ítems representativos cada uno con puntuaciones entre 0 y 4. Los análisis de prueba y re-prueba del UCT evidenciaron un valor alfa de Cronbach compatible con una adecuada consistencia interna. Adicionalmente, mediante análisis de características operacionales, los autores demostraron que el punto de corte correspondiente a un resultado de 12 puntos, evidencia un valor de sensibilidad del 90% con especificidad del 71%. Los autores recomiendan que todos los pacientes con puntuaciones del UCT ≤11 puntos se consideren con urticaria crónica mal controlada. El UTC representa un instrumento que permite monitorizar el estado del paciente y guiar decisiones terapéuticas.⁴⁸

Test de Control de Urticaria				
1.- ¿Cuánto ha sufrido respecto a sus síntomas físicos de urticaria (comezón, ronchas y/o hinchazón) en las últimas 4 semanas?				
Muchísimo	Mucho	Algo	Un poco	Nada
2.- ¿Qué tanto fue afectada su calidad de vida por la urticaria en las últimas 4 semanas?				
Muchísimo	Mucho	Algo	Un poco	Nada
3.- En las últimas 4 semanas, ¿Qué tan frecuente fue INSUFICIENTE su TRATAMIENTO para controlar los síntomas de urticaria?				
Muy frecuente	Frecuente	A veces	Rara vez	Ninguna vez
4. En general, ¿Qué tan bien, ha tenido su urticaria bajo control en las últimas 4 semanas?				
Nada	Un poco	Algo	Bien	Muy bien

Fuente: Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1365-72.

TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA

MEDIDAS GENERALES

Además de tratamiento farmacológico, se deben proporcionar recomendaciones generales con objeto de minimizar factores que pueden exacerbar la enfermedad. En general, deben evitarse condiciones que favorecen desarrollo de vasodilatación como bebidas alcohólicas, temperatura ambiental extrema, duchas calientes y comida condimentada. La fatiga física es otra condición que puede asociarse con episodios de urticaria.

Además, 15% de pacientes con UC demuestran exacerbación de la enfermedad con aspirina y fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (cox-1) como diclofenaco, los derivados del ácido propiónico, indometacina y oxicams; asimismo, en este rubro se encuentran los inhibidores de la ECA. Pueden aplicarse lociones refrescantes antipruriginosas como calamina o mentol 1% en crema acuosa.^{1,49}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos han sido utilizados para tratamiento de la UC desde hace más de 60 años y continúan siendo de primera elección. La mayoría de síntomas por urticaria son consecuencia de la acción de histamina sobre receptores H1. Los antihistamínicos actúan sobre el endotelio de vénulas postcapilares disminuyendo extravasación y formación de ronchas, y sobre las fibras nerviosas aferentes tipo C en la piel reduciendo el prurito. Asimismo actúan en reflejos axonales cutáneos, mecanismo por el que disminuyen eritema. Muchos antihistamínicos poseen actividad anti-inflamatoria mediante reducción en los niveles de citocinas y moléculas de adhesión celular y disminuyen el reclutamiento de linfocitos, monocitos, neutrófilos y eosinófilos. Estas acciones se atribuyen a estabilización de las membranas en los basófilos y mastocitos e inhibición de factores de transcripción citoplasmática como el NF-κB. Los antihistamínicos se clasifican en función del receptor donde actúan en anti-H1, anti-H2, anti-H3 y anti-H4. Los antihistamínicos utilizados para la UC son antihistamínicos H1 de primera generación, antihistamínicos H1 de segunda generación y antihistamínicos H2.⁴⁹

Cetirizina.- La cetirizina es el metabolito activo de la hidroxicina por lo que puede causar efecto sedante a dosis alta. Alcanza su concentración plasmática máxima en un periodo de tiempo corto, lo que representa una ventaja clínica por su rápida biodisponibilidad. Posee efecto antialérgico sobre mediadores liberados por mastocitos. Debe evitar administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave.^{49,50}

Levocetirizina.- Es enantiómero activo de la cetirizina. Su potencia es mayor respecto otros antihistamínicos en la inhibición de ronchas.^{50,51}

Loratadina.- Esta sustancia mediante metabolismo de primer paso se transforma en su molécula activa, la desloratadina.^{49,51}

Desloratadina.- La desloratadina tiene un tiempo medio de eliminación prolongado. Se une selectivamente y con alta afinidad al receptor H1. Posee actividad anti-inflamatoria y anti-alérgica al actuar sobre citocinas y moléculas de adhesión. Inhibe mediadores que intervienen en la aparición de ronchas como IL-4, IL-13, IL-6, TNF alfa y GM-CSF, quimocinas como IL-8, y moléculas de adhesión como P-selectina e ICAM-1. Reduce la quimiotaxis de eosinófilos. La desloratadina y la loratadina deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.^{49,50,51}

ANTILEUCOTRIENOS

El más empleado es el montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos utilizado en el tratamiento del asma y urticaria. Existe poca evidencia de su eficacia como monoterapia. Puede asociarse con antihistamínicos H1 en urticaria de difícil control. Aunque su respuesta es poco predecible, existen estudios que sugieren que el montelukast es efectivo en el tratamiento de la urticaria autoinmune, urticaria por presión retardada y en la urticaria complicada con intolerancia al ácido acetilsalicílico o por alimentos, pero muestra poca efectividad en el tratamiento de la UCE.⁵³

CORTICOSTEROIDES

No se dispone de estudios controlados sobre el uso de corticosteroides en el tratamiento de la urticaria/angioedema, pero su efectividad se acepta como tal. Se recomienda su prescripción a ciclos cortos y en pautas descendentes en el tratamiento de exacerbaciones severas de la UC, especialmente cuando se asocia con angioedema por el riesgo que ocurra dificultad respiratoria secundaria. Asimismo, se administran cuando existen dificultades en el control de los síntomas con antihistamínicos en monoterapia o cuando se desea mejoría clínica rápida. Se recomienda administrar dosis mínima eficaz y evitar tratamiento prolongado. Los corticosteroides tópicos no deben utilizarse en UC.⁵⁴

CICLOSPORINA A

Es inhibidor de la calcineurina, proteína con actividad fosfatasa que permite la entrada del factor nuclear de células T del citoplasma hacia el núcleo, y la expresión del gen de la IL-2 que activa a las células T y también estimula la secreción del interferón gamma y del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos. Por tanto, la ciclosporina A bloquea la síntesis de IL-2 provocando inmunosupresión tanto celular como humoral. Los principales efectos secundarios son neurotoxicidad e hipertensión arterial. Está indicada en pacientes con enfermedad grave y PSA positiva que no responden al tratamiento con antihistamínicos. Se administra en dosis de 3-5 mg/Kg/día durante dos meses. Las dosis y la duración del tratamiento no han sido definidas. Asimismo, se refiere respuesta al tratamiento mediante ciclosporina A en pacientes con UCE y PSA negativa.^{55,56}

METOTREXATO

Puede ser de utilidad en algunos pacientes con UC cortico-dependiente a dosis de 10-15 mg semanales. La presencia o ausencia de autoanticuerpos en suero no parece relacionarse con la respuesta clínica. Se considera que la respuesta se asocia con su efecto anti-inflamatorio y no depende de su efecto inmunosupresor. Por lo anterior, es eficaz para el tratamiento de la UC tanto espontánea como autoinmune.^{57,58}

OMALIZUMAB

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal de 149 kDa humanizado mediante tecnología DNA recombinante que se une específicamente al dominio C3ε de la cadena pesada de IgE, que se encuentra adyacente al sitio de unión con el receptor de alta afinidad de IgE en la superficie de mastocitos y basófilos. Existen dos tipos de receptores para IgE: El receptor FCεRI presente en mastocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos y en las células de Langerhans, y los receptores de baja afinidad (FC εRII/CD23), implicados en funciones de presentación del antígeno (FCεRII de linfocitos B) y en la síntesis de IgE. El omalizumab disminuye los niveles de IgE libre circulante y secundariamente disminuye la densidad de receptores IgE en basófilos y mastocitos cutáneos previniendo su activación y degranulación por auto-anticuerpos. La IgE puede modular el grado de expresión de sus propios receptores de alta y baja afinidad. La ocupación por IgE del FCεRI de los mastocitos y basófilos determina los niveles en la expresión del receptor en la superficie, de manera que, a mayor concentración de IgE también aumenta la densidad de sus receptores y reactividad de mastocitos y basófilos, que disminuyen con reducción de sus concentraciones. Cuando se une IgE al FCεRI se forma una interacción entre el dominio C3 de IgE y la cadena alfa del receptor de alta afinidad.^{59,60,61}

Se postula que el omalizumab podría actuar también reduciendo el número de auto-anticuerpos IgE anti-tiroperoxidasa e inhibir degranulación del mastocito al disminuir densidad de receptores de IgE en su superficie. Existen reportes que el omalizumab no solo es eficaz en el tratamiento de la UC autoinmune, sino también para el tratamiento de la UCE. Este efecto podría explicarse por acción su directa sobre los mastocitos, eosinófilos o basófilos, incluso en ausencia de auto-anticuerpos. Además, otra posible explicación es que pudiera prevenir la secreción de citocinas y quimiocinas dependientes del FCεRI por un mecanismo aún desconocido. Se reporta buena respuesta en la urticaria solar, por calor, urticaria a *frigore*, urticaria por presión retardada y en urticaria colinérgica. En diversos estudios se evidencia que el omalizumab disminuye el UAS, y la necesidad de medicación de rescate, aumenta la respuesta terapéutica y mejora la calidad de vida en los pacientes con UC. Sus efectos adversos son mayoritariamente leves, incluyendo rinofaringitis, diarrea, cefalea, y sintomatología local en la zona de aplicación.^{62,63}

ESTUDIOS CLÍNICOS DE OMALIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE UCE

Maurer *et al* (2013) realizaron un estudio Fase III, multicéntrico, internacional y doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con omalizumab en pacientes con UCE refractaria al tratamiento con dosis elevadas de antihistamínicos H1. Incluyeron un total de 323 pacientes que tuvieron una edad promedio de 42 años y 76% fueron del género femenino. En la evaluación inicial, los pacientes tuvieron un nivel promedio (\pm s) de IgE de 168.2 ± 231.9 UI/ml (normal, 13 – 127 UI/ml) y refirieron duración promedio con UCE de seis años. Registraron 41% de pacientes que refirieron angioedema. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria en 4 grupos. Tres grupos de pacientes recibieron tratamiento mediante omalizumab (Grupo 1 con 75 mg, Grupo 2 con 150 mg y Grupo 3 con 300 mg) vía subcutánea con lapso de cuatro semanas entre aplicaciones. Los pacientes del Grupo 4 conformaron un grupo control (Grupo Placebo). Los autores realizaron seguimiento clínico estricto en todos los pacientes durante 16 semanas. Después de las doce semanas del tratamiento, Maurer *et al* indicaron modificación significativa en el resultado del Cuestionario de la Intensidad del Prurito (ISS, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con omalizumab 150 mg (-8.1 ± 6.4 , $p = 0.001$) y en pacientes con 300 mg de omalizumab (-9.8 ± 6.0 , $p < 0.001$). Los pacientes con tratamiento mediante omalizumab 75 mg no evidenciaron diferencia significativa en relación con el grupo control. Adicionalmente, Maurer *et al* reportaron en el grupo control 10% de pacientes sin ronchas, 18% sin ronchas en el grupo que recibió tratamiento con omalizumab 75 mg, 23% en el grupo de pacientes tratados con 150 mg de omalizumab y en 53% de pacientes con omalizumab 300 mg. Los autores indicaron que al finalizar el seguimiento clínico, se registró una frecuencia de eventos adversos del 6% en pacientes con omalizumab a dosis de 300 mg, en comparación con una proporción del 3% de pacientes en el grupo control.⁶⁴

Kaplan *et al* (2013) publicaron resultados de un estudio multicéntrico Fase III donde evaluaron la seguridad y eficacia del omalizumab en pacientes con UCE. En su estudio incluyeron 335 pacientes con edad promedio de 43.1 años (\pm 14.1 años) y 71% fueron del género femenino. Al inicio del estudio verificaron que los pacientes tuvieran UCE con sintomatología persistente ante el tratamiento con dosis elevada de antihistamínicos H1, más administración de antihistamínicos H2, antagonistas de leucotrienos o ambos. Del total de pacientes, 252 conformaron un Grupo de Tratamiento en los que se administró omalizumab 300 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas por seis meses. Adicionalmente, 83 pacientes conformaron un Grupo Placebo (Grupo Control). La frecuencia y gravedad de efectos adversos que refirieron los autores fue similar tanto en el Grupo de Tratamiento con omalizumab como en los pacientes del Grupo Placebo. En el Grupo Tratamiento se reportó mayor frecuencia de cefalea y de procesos infecciosos en vías aéreas superiores. Todos los pacientes se evaluaron a las doce semanas de comenzar el estudio y sus resultados evidenciaron un cambio promedio en el Cuestionario de la Intensidad del Prurito (ISS) de -8.6 (IC95% -9.3 a -7.8) en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con omalizumab, en comparación de -4 (IC95% -5.3 a -2.7) en los pacientes del Grupo Placebo ($p < 0.001$). Kaplan *et al* reportaron que la eficacia del tratamiento con omalizumab se conservó durante 24 semanas hasta la evaluación que realizaron para finalizar el estudio.⁶⁵

De manera reciente (2014), Sussman *et al* realizaron un estudio de prospectivo para evaluar la eficacia del omalizumab en pacientes con UC. En su estudio incluyeron 68 pacientes (34 en la ciudad de Toronto y 34 en Quebec). Refirieron 61 pacientes con UCE, 6 con urticaria por frío y un paciente con urticaria/vasculitis. A todos los pacientes les administraron omalizumab 150 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas por tres a cinco tratamientos según respuesta clínica. Todos los pacientes tuvieron seguimiento clínico durante 25 meses. Sussman *et al* reportaron en los pacientes de Toronto una puntuación inicial UAS-7 de 32.2 que disminuyó a 5.7 después del omalizumab. Además reportaron remisión completa en 79% de los pacientes y 18% tuvieron mejoría sin remisión. En los pacientes de Quebec, los autores refirieron disminución del UAS-7 de 24.4 a 2.2 puntos. Sussman *et al* concluyeron que la administración de omalizumab 150 mg demostró ser eficaz para tratamiento de pacientes con UC grave, con sintomatología refractaria ante tratamientos recomendados y que usualmente requiere prednisona. Asimismo, indicaron que respuesta duradera al omalizumab y buena tolerancia en virtud que no registraron efectos adversos con significancia clínica.⁶⁶

En un estudio reciente, Metz *et al* (2014) efectuaron un análisis retrospectivo para determinar la eficacia del tratamiento con omalizumab, su óptima dosificación, tiempo de respuesta clínica y remisión en 51 pacientes adultos con UC. De los pacientes, 20 tenían UCE, 21 pacientes UC inducible y 10 pacientes ambos tipos de urticaria. Metz *et al* refirieron que 83% (25/30) de los pacientes con UCE evidenciaron remisión completa de la sintomatología. Adicionalmente, 70% pacientes con UC inducible tuvieron remisión completa. Metz *et al* indicaron que la dosificación óptima de omalizumab fue de 150 mg

subcutáneo cada cuatro semanas. El 57% de pacientes con UCE mostró respuesta completa durante el transcurso de la primer semana del tratamiento. En la mayoría de pacientes se demostró que el tiempo en remisión entre la última aplicación de omalizumab y el comienzo de la sintomatología fue de 4 a 8 semanas.⁶⁷

En 2011 Saini *et al* publicaron los resultados de un estudio Fase III, prospectivo, multicéntrico, internacional (Estados Unidos de Norteamérica y Alemania), aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, denominado MYSTIQUE. En este estudio se evaluó la eficacia, seguridad y óptima dosificación del omalizumab. El estudio incluyó 90 pacientes con UCE mayor a tres meses de evolución y sintomáticos a pesar del tratamiento adecuado con antihistamínicos H1. La edad promedio de los pacientes fue de 40 años, con 67% del género masculino. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a uno de cuatro grupos para recibir tratamiento consiste en una aplicación vía subcutánea conforme el siguiente esquema: Grupo I con omalizumab 75 mg, Grupo II con omalizumab 300 mg, Grupo III con omalizumab a dosis de 600 mg, y Grupo IV con administración de placebo. Los esquemas de tratamiento se adicionaron a una dosis estable de antihistamínicos H1. Los pacientes de los grupos con aplicación de omalizumab a dosis de 300 mg y 600 mg evidenciaron disminución significativa del UAS-7 en comparación con el grupo control, correspondiendo a 13 puntos (-19.9 vs -6.9, $p < 0.001$), y a 7 puntos (-14.6 vs 6.9, $p = 0.047$), respectivamente. En el Grupo I los resultados no tuvieron diferencia estadísticamente importante respecto del grupo control. Durante el período del estudio no registraron efectos adversos graves. En el 44% de todos los pacientes (incluyendo los del Grupo Placebo), los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia mayor al 5% incluyeron infección de vías aéreas superiores, cefalea, rinofaringitis y dismenorrea.⁶⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La UC es una entidad frecuente, con una prevalencia estimada entre 0.5 – 1% de la población general.^{1,12} Está demostrado que esta entidad interfiere con la calidad de vida del paciente y conlleva un importante impacto sobre costos sanitarios directos e indirectos.¹¹ La UC representa una entidad que plantea dificultades de manejo terapéutico. Se considera que los fármacos antihistamínicos H1 no sedantes constituyen el tratamiento de primera elección. Sin embargo, su prescripción a dosis recomendadas consigue reducir los síntomas < 50% de los pacientes. Las guías clínicas recomiendan incrementar la dosificación de antihistamínicos en pacientes sin respuesta adecuada; sin embargo, aun así persiste un grupo de pacientes en quienes no se controla la sintomatología.⁶⁹

Por lo anterior, existe consenso sobre la necesidad de brindar tratamientos altamente eficaces y con seguridad demostrada en pacientes con UC refractaria a dosis elevada de antihistamínicos.

De manera reciente, se introdujo el omalizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado e inhibe la unión entre la IgE circulante con el receptor IgE de elevada afinidad (FcεRI) en la superficie de mastocitos y basófilos. La reducción en la cantidad de anticuerpos IgE que se une a la superficie de células que expresan FcεRI limita la liberación de mediadores de respuesta alérgica. Al respecto, diversos estudios demuestran remisiones de la UC que oscilan entre 80 a 98% de los casos. Además, diversos ensayos clínicos multicéntricos evidencian la seguridad de este tratamiento.^{60, 62, 63, 67, 69}

Por lo anterior, se planteó el siguiente cuestionamiento:

¿La administración de omalizumab constituye un tratamiento eficaz en pacientes con Urticaria Crónica que evidencian persistencia de sintomatología con la terapia mediante dosis elevada de antihistamínicos H1?

JUSTIFICACIÓN

En relación con la atención que se brinda en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, se considera sumamente importante el poder impactar de manera positiva sobre la calidad de vida en pacientes con UC.

Esta entidad tiene un curso clínico variable y su impacto puede ser sustancial, en virtud que una importante cantidad de pacientes señalan disminución en su calidad de vida, con repercusiones principalmente sobre el área psicológica que conllevan ansiedad y depresión.

En cuanto a la esfera social, algunos pacientes con UC experimentan dificultad para desarrollar interacción personal. Se refiere que sin respuesta adecuada al tratamiento, es un hecho que la UC afecta la productividad hasta en 30% de pacientes. El impacto socio-económico de la UC es significativo, ya que es una entidad que se presenta principalmente en edad laboral.^{1,12,14,69}

Es importante señalar que en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, nos comprometemos a brindar una atención médica de excelencia y proporcionar opciones de vanguardia en relación con el tratamiento del paciente afectado con UC.

El producto de recientes investigaciones en Alergia e Inmunología ha dado lugar a una variedad de novedosos enfoques terapéuticos. Expertos en la materia, recomiendan la administración de omalizumab en pacientes con UC y respuesta refractaria a dosis elevada de antihistamínicos. Diversos estudios evidencian que el omalizumab es eficaz para el tratamiento de pacientes con UC y sin ocasionar efectos secundarios importantes.

En México, no disponemos de experiencia respecto al manejo con omalizumab en pacientes con UC refractaria a dosis elevada de antihistamínicos. La literatura especializada en la materia, señala que el tratamiento de estos pacientes mediante omalizumab demuestra una respuesta clínica completa, rápida y sostenida.^{69, 70}

Por lo anterior, la realización del presente estudio se justifica en virtud que desarrolla y presenta experiencia inicial en México respecto la eficacia del omalizumab para tratamiento de pacientes con UC (espontánea e inducible).

Asimismo, se justifica realizar este trabajo debido a que evidencia creciente a nivel internacional vislumbra un desplazamiento del paradigma respecto el tratamiento de la UC, particularmente mediante agentes como el omalizumab, que proporcionamos a nuestros derechohabientes y siempre manteniendo observancia de algoritmos recomendados en las guías clínicas vigentes.

Además, este trabajo representa la experiencia inicial del tratamiento con omalizumab y se dará seguimiento clínico a mediano - largo plazo en pacientes con UC refractaria a antihistamínicos en tratamiento con omalizumab.

HIPÓTESIS

El presente estudio al ser de tipo descriptivo, únicamente tiene como hipótesis de trabajo los siguientes postulados:

- ◆ En pacientes con diagnóstico de urticaria crónica sin respuesta clínica al tratamiento con levocetirizina a dosis 5 mg/día, se tiene la expectativa que en 70% se demuestre mejoría clínica por efecto de la administración de levocetirizina dosis 20 mg/día.
- ◆ En pacientes con diagnóstico de urticaria crónica sin respuesta clínica al tratamiento con levocetirizina a dosis 20 mg/día, se tiene la expectativa que 80% muestre mejoría clínica por efecto de la administración de omalizumab.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

- Evaluar la respuesta clínica mediante tratamiento con omalizumab en pacientes adultos con diagnóstico de Urticaria Crónica espontánea e inducible que continúan sintomáticos a pesar de la administración de antihistamínicos H1 a dosis elevada y que se atienden en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE.

Objetivos Específicos

- Describir características generales de pacientes.
- Determinar el tiempo de evolución de la Urticaria Crónica.
- Describir tipo de estímulo desencadenante de la Urticaria Crónica inducible.
- Determinar los niveles séricos de IgE, proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, cuenta total de eosinófilos y basófilos.
- Determinar proporción de pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis elevada de antihistamínicos H1.
- Evaluar la respuesta al tratamiento con omalizumab mediante aplicación del UAS-7
- Evaluar grado de control de la enfermedad por administración de omalizumab mediante aplicación del UCT.
- Determinar proporción de pacientes con remisión completa de sintomatología.
- Determinar tiempo en remisión después que inició el tratamiento con omalizumab.
- Determinar tipo y frecuencia de eventos adversos por administración de Omalizumab.

MATERIAL Y MÉTODO

Se evaluó una cohorte prospectiva que incluyó un total de 76 pacientes adultos ($n = 76$) con diagnóstico de urticaria crónica (UC). Se incluyeron pacientes con edad comprendida entre 18 – 75 años, ambos géneros, con Urticaria Crónica y sintomatología refractaria al tratamiento con antihistamínicos a dosis estándar, evidenciada por UAS-7 ≥ 16 puntos, que se atienden en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE y brindaron consentimiento informado por escrito (Anexo I). Se excluyeron pacientes con antecedente de reacción anafiláctica, hipersensibilidad al Omalizumab, antecedente de cualquier tipo de cáncer, con pérdida de peso corporal $>10\%$ en seis meses previos al estudio, con diagnóstico de enfermedad autoinmune, mujeres embarazadas, lactando, o potencial de embarazo sin método contraceptivo, pacientes con requerimiento diario o cada tercer día de corticosteroides tópicos o sistémicos. Al comienzo del estudio se registraron características generales, tiempo de evolución, tipo de urticaria crónica y estímulos desencadenantes. Al día siguiente se programó cita en laboratorio para realizar determinaciones del nivel de IgE sérica, Velocidad de Sedimentación Globular, proteína C reactiva y cantidad absoluta de eosinófilos y basófilos. A cada paciente se le prescribió Levocetirizina a dosis de 20 mg/día durante cuatro semanas. Se programó consulta al concluir el período de tratamiento para evaluar respuesta clínica mediante UAS -7 y a través del cuestionario UCT. Durante el transcurso de dos semanas siguientes, en los pacientes que tuvieron resultado UAS ≥ 16 puntos, compatible con respuesta inadecuada al tratamiento antihistamínico, se inició la administración de Omalizumab a dosis de 300 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea durante seis meses. A los pacientes se brindó instrucciones para reportar cualquier efecto secundario. En cada aplicación de Omalizumab se registraron las puntuaciones correspondientes al UAS -7 y al UCT. La información correspondiente se asentó en formato para recolección de datos (Anexo III). La información se analizó con estadística descriptiva según métodos convencionales. Los datos en escala nominal se describieron en términos de porcentajes o proporciones, se resumieron en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas de pie (segmentarias) y de barras. Los datos en escala numérica se expresaron como porcentajes, promedio y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil de acuerdo con el resultado de la prueba de Shapiro-Wilks, y se representaron con histogramas o gráficas de caja y líneas. El contraste estadístico para evaluar los resultados del UAS -7 y del UCT, se efectuó mediante la prueba de Friedman para comparaciones pareadas no paramétricas, considerando un valor alfa 0.05 de significancia. La totalidad de los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Tipo de urticaria crónica	Clasificación de urticaria crónica según estímulo desencadenante	Espontánea Inducible	Cualitativa dicotómica	Nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Angioedema	Edema submucoso usualmente con distribución asimétrica y puede durar hasta 72 horas antes de su resolución	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica	Nominal
Curso clínico de la urticaria crónica	Duración de la urticaria crónica a partir de su diagnóstico	6 – 12 meses 2 años 3 años 5 años 10 años >10 años	Cualitativa policotómica	Nominal
Proteína C Reactiva	Proteína de fase aguda que se encuentra en suero.	Elevada >7.5 Normal 7.5 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón
Velocidad de Sedimentación Globular	Velocidad, expresada en milímetros, con la que precipitan los eritrocitos (durante 1 hora), utilizando una muestra de sangre no coagulada	Normal Mujeres 0–20 Hombres 0-15 Elevada Mujeres > 20 Hombres > 15 en mm/h	Cuantitativa continua	Razón

IMPLICACIONES ÉTICAS

En el presente estudio se mantuvo observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: ***“De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”***. De acuerdo con los Artículos 14 a 22 se consideró una Investigación con Riesgo Mínimo en virtud de que se utilizaron medicamentos que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud para su comercialización y, además se respetaron las indicaciones, vía de administración y dosis establecidas. Por lo que requirió de consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal (**Anexo I**). Adicionalmente, se mantuvo confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la **NOM-004-SSA3-2012** del expediente clínico. Numeral 5.6.

Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: ***“PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA”*** en los numerales 31 a 35 (**Anexo II**).

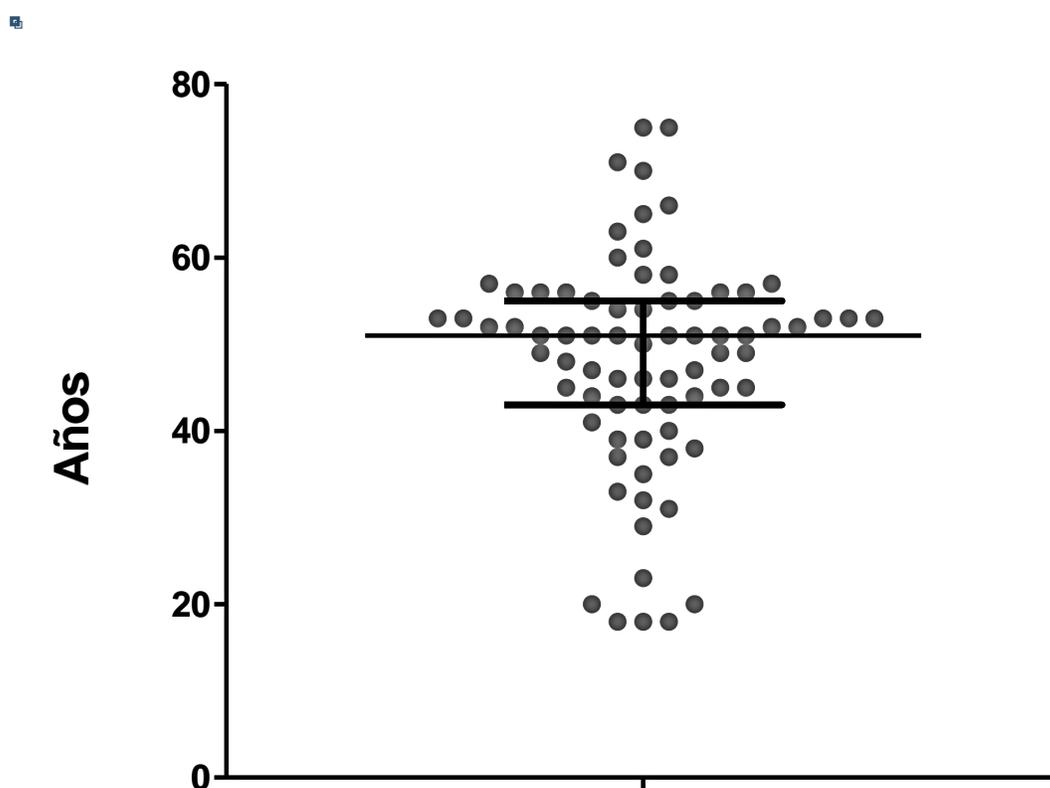
RESULTADOS

I. PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA TRADADOS CON LEVOCETIRIZINA (20 mg/día) POR RESPUESTA REFRACTARIA ANTE TRATAMIENTO CON DOSIS ESTÁNDAR DE LEVOCETIRIZINA (5 mg/día)

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

De la totalidad de pacientes que se incluyeron en el estudio, 80.3% correspondieron al género femenino (61/76) y 19.7% al género masculino (15/76). La edad de los pacientes registró una mediana de 51 años (rango intercuartil, 43.0 – 55.0 años). La forma en que se distribuyeron los pacientes por frecuencia de edad se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1
Distribución de los pacientes conforme su edad



Mediana (rango intercuartil)

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA URTICARIA CRÓNICA

Se registraron 71.1% pacientes (54/76) con urticaria crónica espontánea, y 28.9% (22/76) con inducible (Gráfica 2). En la tabla I se resumen los tipos de estímulos desencadenantes.

Gráfica 2
Clasificación de la Urticaria Crónica

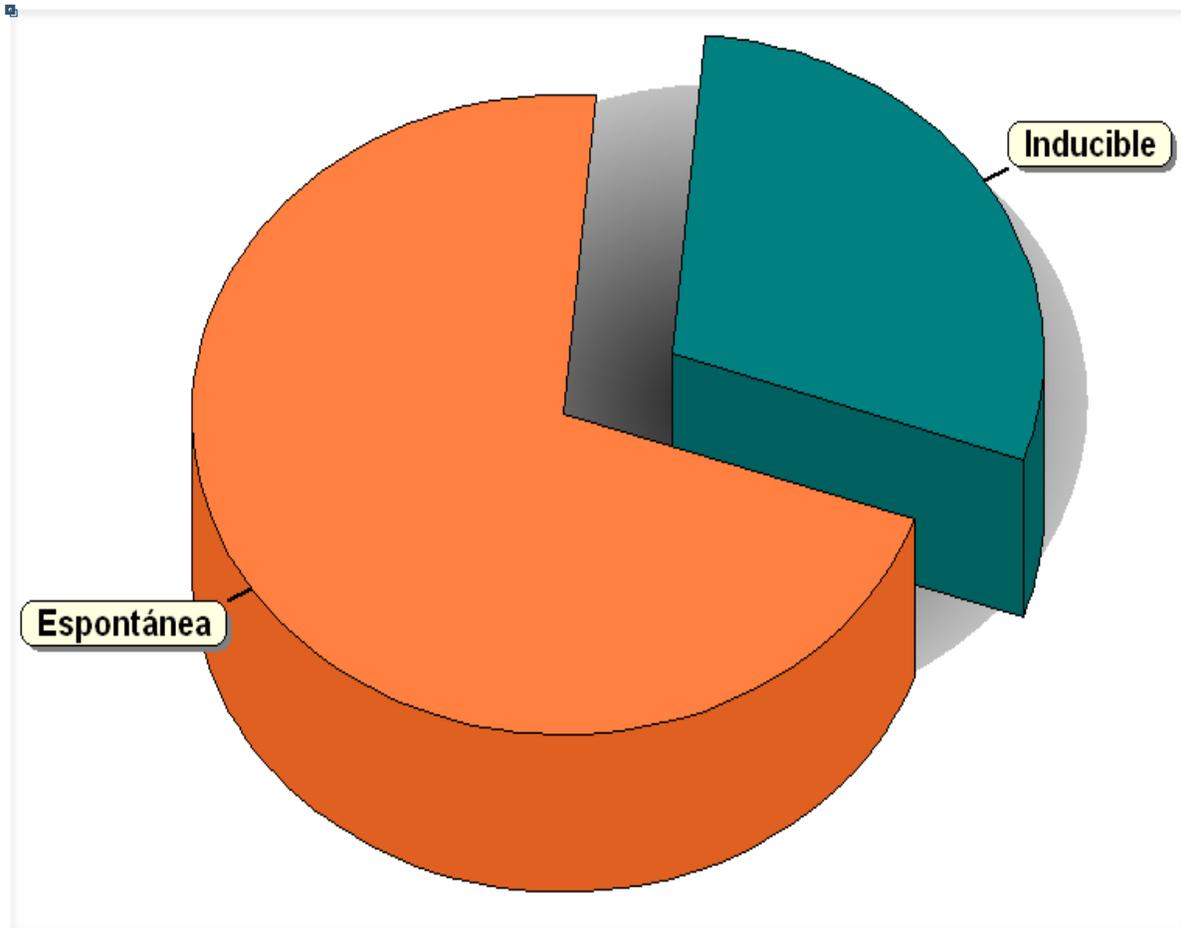


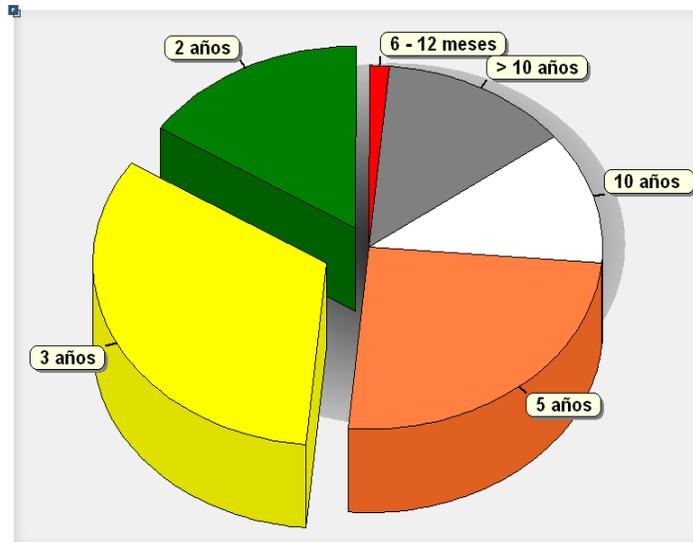
Tabla I. Pacientes con Urticaria Crónica Inducible

Urticaria Crónica Inducible	No. Pacientes	Porcentaje
Por contacto	8	36.3
Por Presión	4	18.3
Solar	3	13.6
Dermografismo	3	13.6
Por Calor	2	9.1
Por Frío	2	9.1
Total	22	100

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

La urticaria crónica se asoció con presencia de angioedema en 57.9% de los pacientes (44/76), y en 42.1% de los casos (32/76) no se evidenció angioedema asociado. Por otra parte, la gráfica 3 ilustra la proporción de pacientes según el tiempo de evolución con diagnóstico de urticaria crónica. Se registró 32.9% de los pacientes (25/76) con tres años de evolución, 25% de los pacientes (19/76) refirieron cinco años, 15.8% (12/76) refirieron dos años de evolución, 13.2% (10/76) con más de diez años, 11.8% (9/76) refirieron tener diez años con esta entidad, y un paciente (1.3%) indicó tener seis a doce meses con diagnóstico de urticaria crónica.

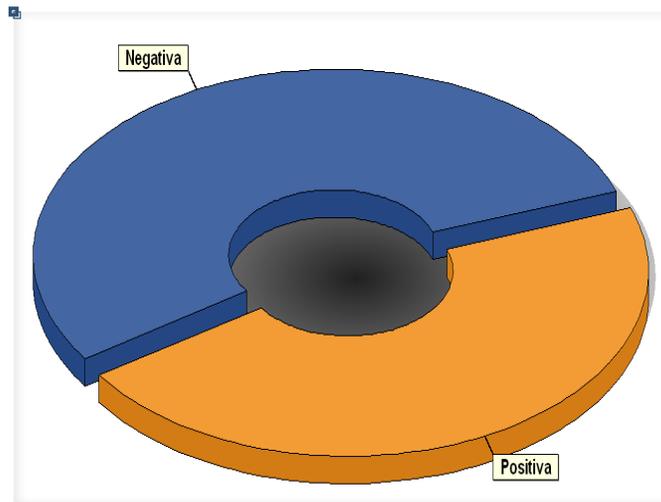
Gráfica 3
Duración de la Urticaria Crónica



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

El estado inmunológico de los pacientes según resultado en la Prueba de Suero Autólogo se ilustra en la gráfica 4. La prueba evidenció 53.9% de pacientes con resultado negativo (41/76), y en 46.1% (35/76) se evidenció resultado positivo para la Prueba de Suero Autólogo.

Gráfica 4
Resultado en la Prueba de Suero Autólogo

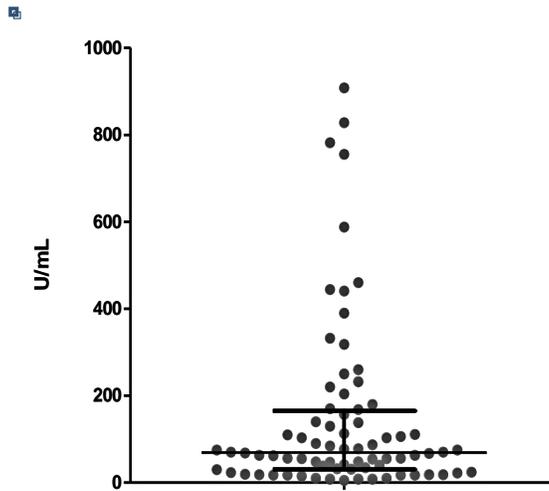


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En la gráfica 5 se ilustra la distribución de los pacientes conforme resultado en la cuantificación de IgE. En esta evaluación se demostró una concentración mediana (Me) de IgE sérica con un valor de 69.0 U/mL y con rango intercuartil que estuvo comprendido entre 30.25 a 165.3 U/mL.

Gráfica 5
Distribución de los pacientes conforme cuantificación de IgE sérica

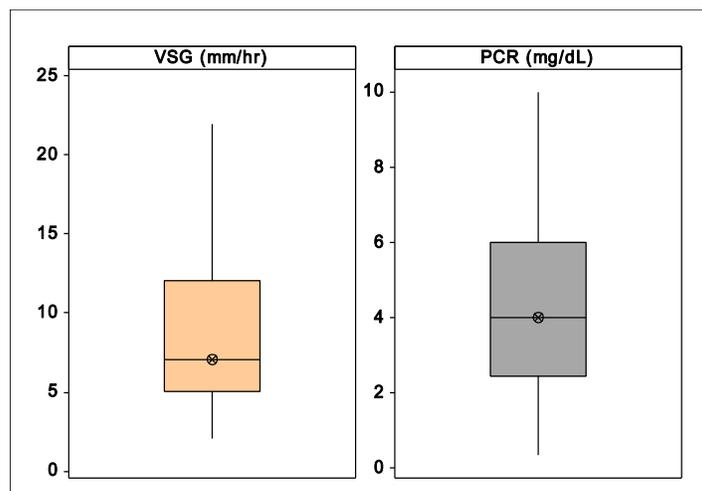


Mediana (rango intercuartil)

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

El resultado de la velocidad de sedimentación globular (VSG) evidenció una mediana de 7.0 mm/hr (rango intercuartil, 5.0 – 12.0 mm/hr). Por otra parte, la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) tuvo una mediana de 4.0 mg/dL con un rango intercuartil comprendido entre 2.42 – 6.0 mg/dL (Véase Gráfica 6).

Gráfica 6
Resultados de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva



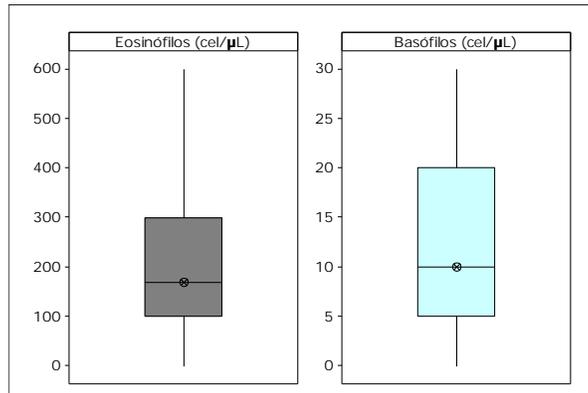
Mediana (rango intercuartil)

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Eosinófilos y Basófilos

La cuantificación absoluta de eosinófilos demostró una cantidad mediana que correspondió a 170 cel/ μ L con un rango intercuartil comprendido entre 100 – 300 cel/ μ L. Además, la cantidad mediana de la cuantificación absoluta de basófilos fue de 10.0 cel/ μ L con un rango intercuartil comprendido entre 5.0 a 20.0 cel/ μ L. En la gráfica 7 se ilustran los resultados correspondientes a estos conteos celulares.

Gráfica 7
Cuantificación absoluta de eosinófilos y basófilos



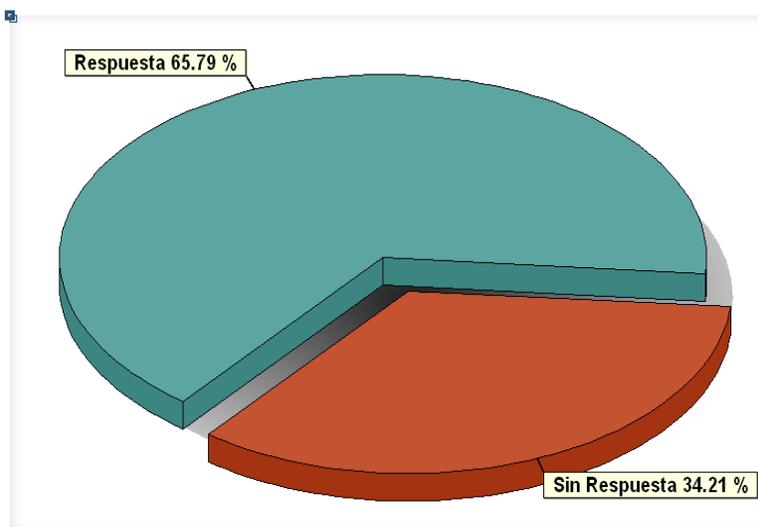
Mediana (rango intercuartil)

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Respuesta a Levocetirizina (20 mg/día)

En la gráfica 8 se ilustra la proporción de pacientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento mediante administración de levocetirizina (20 mg/día) durante cuatro semanas. En 65.7% de los casos (50/76) se evidenció adecuada respuesta clínica respecto la Urticaria Crónica. Por otra parte, 34.3% de los pacientes (26/76) continuaron con sintomatología importante.

Gráfica 8
Proporción de pacientes según respuesta de Urticaria Crónica ante la administración de levocetirizina (20 mg/día)



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

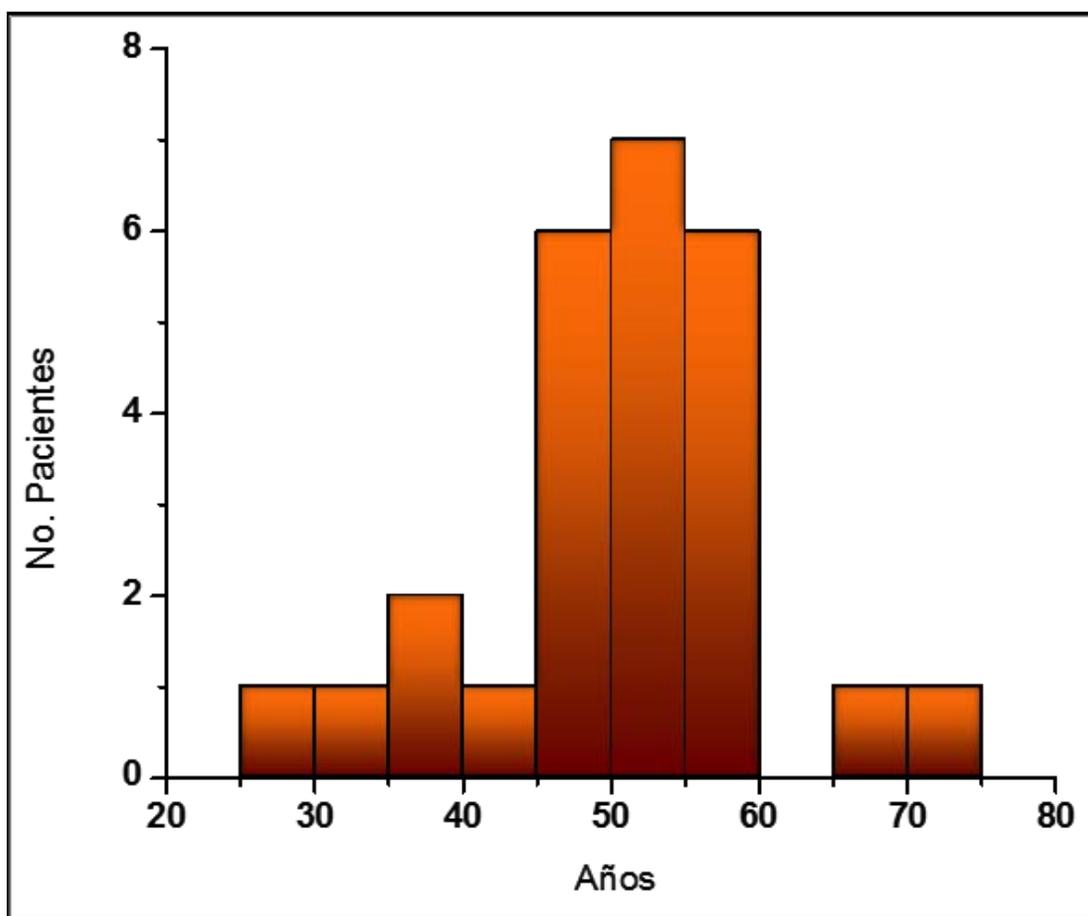
De acuerdo con los lineamientos recomendados, al concluir el período de tratamiento se escaló un nivel adicional de tratamiento farmacológico en los 26 pacientes con respuesta refractaria de la urticaria crónica ante antihistamínicos. Estos pacientes conformaron un subgrupo en los que administró omalizumab a dosis de 300 mg subcutáneo cada 4 semanas durante 6 meses.

II. SUBGRUPO DE PACIENTES CON URTICARIA CRÓNICA TRADADOS MEDIANTE OMALIZUMAB POR RESPUESTA REFRACTARIA ANTE TRATAMIENTO CON LEVOCETIRIZINA (20 mg/día)

Edad

La edad de los pacientes en que se administró tratamiento mediante omalizumab (n =26) osciló entre 29 – 71 años (edad media, 50.15 ± 9.3 años), y la distribución por frecuencias de edad se ilustra en la gráfica 9.

Gráfica 9
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica
Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Histograma de distribución por frecuencia de edad



Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

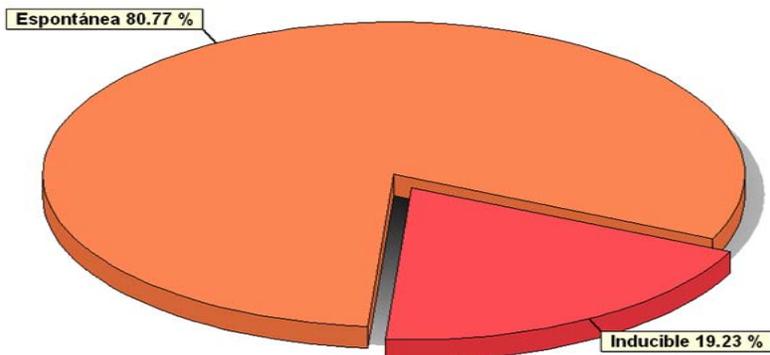
Género

De los pacientes tratados con Omalizumab, 80.8% correspondieron al género femenino y 19.2% al género masculino.

Clasificación de la Urticaria Crónica

En relación con este rubro se encontró 80.8% de pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica Espontánea (21/26), y 19.2% de pacientes tuvieron Urticaria Crónica Inducible (5/26), tal como se ilustra en la gráfica 10.

Gráfica 10
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Proporción de pacientes según tipo de Urticaria Crónica

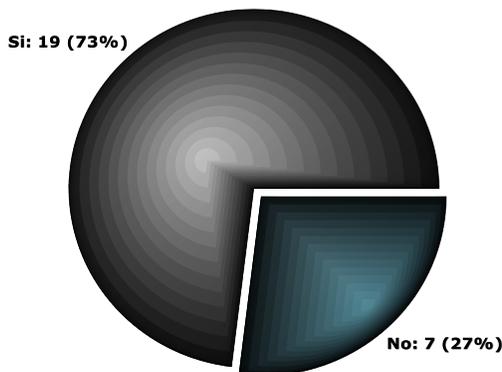


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Angioedema

La gráfica 11 muestra que la Urticaria Crónica se asoció con presencia de angioedema en 73.1% (19/26) de pacientes y 26.9% (7/26) pacientes no evidenciaron angioedema asociado con esta entidad.

Gráfica 11
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Proporción de pacientes con angioedema asociado

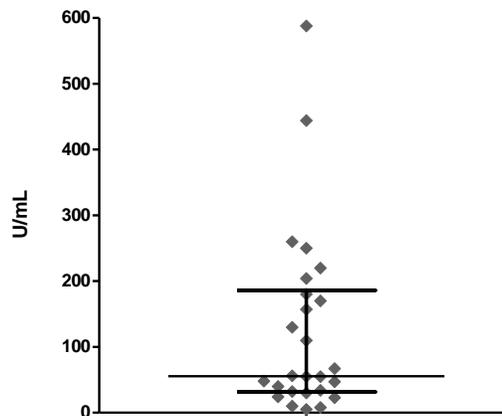


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Inmunoglobulina E (IgE)

En la gráfica 14 se ilustra la distribución de pacientes conforme resultados en la cuantificación de IgE sérica. En esta evaluación se demostró una concentración mediana (Me) de IgE con un valor de 55.5 U/mL y con un rango intercuartil comprendido entre 31.50 a 186.6 U/mL.

Gráfica 14
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica
Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Distribución de pacientes según concentración sérica de IgE



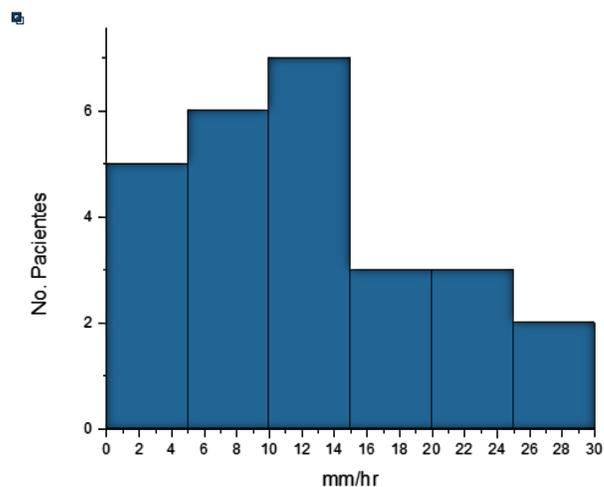
Mediana (rango intercuartil)

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Velocidad de Sedimentación Globular

La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) promedio ($\pm s$) correspondió a 11.54 mm/hr (rango, 2.0 – 27.0 mm/hr), y su distribución por frecuencias se ilustra en la gráfica 15.

Gráfica 15
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica
Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Histograma de distribución por frecuencia en la Velocidad de Sedimentación Globular

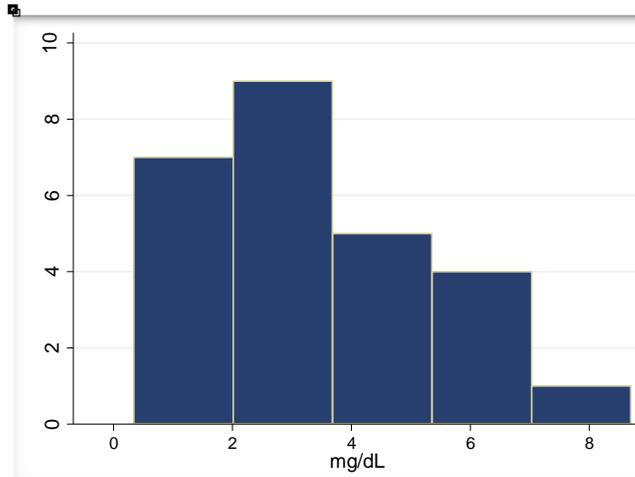


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Proteína C Reactiva

La concentración promedio ($\pm s$) de Proteína C Reactiva (PCR) fue de 3.59 ± 2.07 mg/dL con un rango comprendido entre 0.342 – 8.7 mg/dL (Véase Gráfica 16).

Gráfica 16
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Histograma de distribución por frecuencia de proteína C reactiva

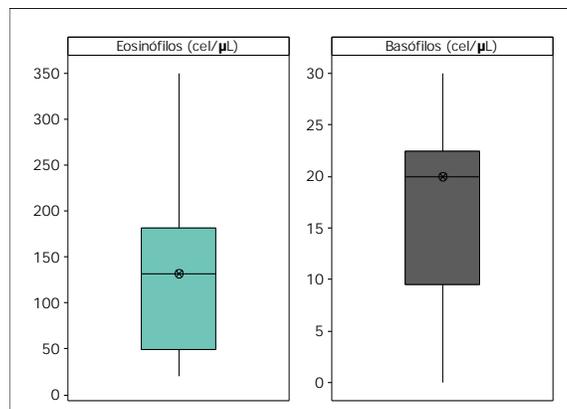


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Determinación de Eosinófilos y Basófilos

En la cuantificación absoluta de eosinófilos se demostró una cantidad mediana de 131.5 cel/ μ L con un rango intercuartil comprendido entre 48.7 – 182 cel/ μ L. Además, la cantidad mediana de la cuantificación absoluta de basófilos fue de 20.0 cel/ μ L con un rango intercuartil comprendido entre 9.5 a 22 cel/ μ L. La gráfica 17 ilustra el resultado de los conteos celulares. Adicionalmente, cabe señalar que el laboratorio de análisis clínicos indicó apreciación de alteración cuantitativa compatible con basopenia leve.

Gráfica 17
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Cuantificación de Eosinófilos y Basófilos

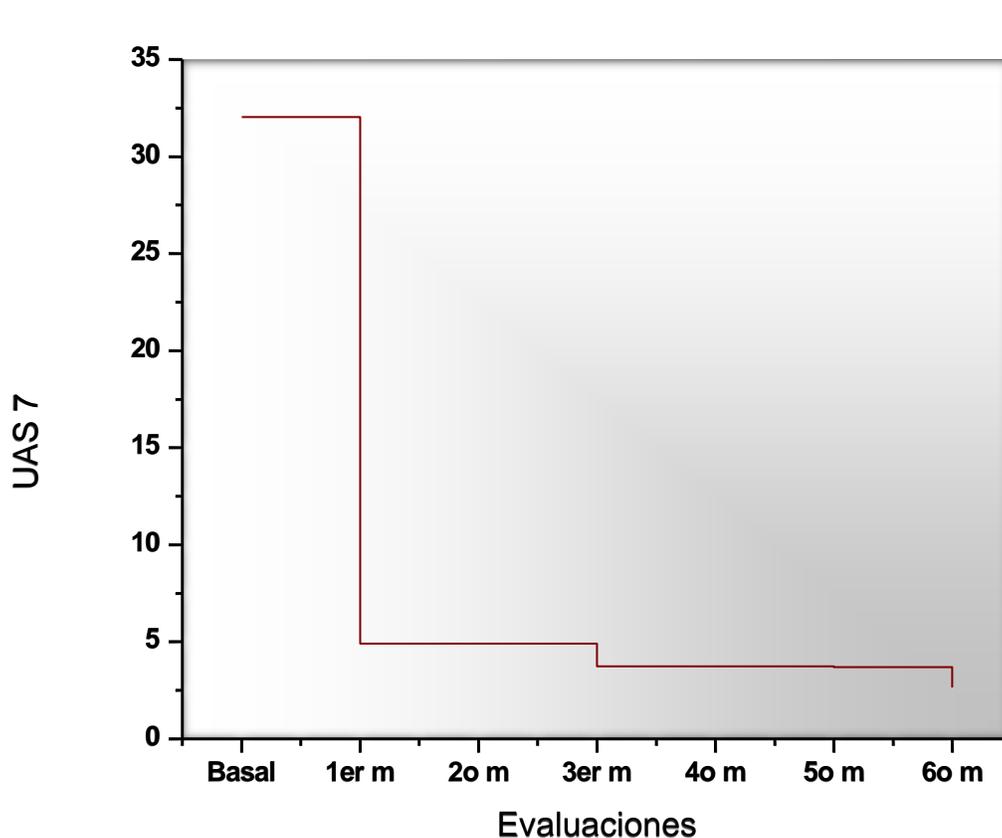


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Respuesta al tratamiento con Omalizumab

Al iniciar tratamiento con Omalizumab se registró un UAS-7 promedio (\pm s) de 32 ± 3.9 que disminuyó al concluir las primeras cuatro semanas de tratamiento a 4.9 ± 1.9 ($p < 0.001$). El UCT promedio (\pm s) al iniciar tratamiento con Omalizumab fue 6.1 ± 1.1 y registró un promedio (\pm s) de 12.3 ± 1.6 al concluir las primeras cuatro semanas. En 25 pacientes se evidenció control de la urticaria crónica después del primer mes de tratamiento con Omalizumab. En el paciente restante la UC se controló al finalizar tres meses de tratamiento. Evaluaciones en meses subsiguientes demostraron continuo control de la enfermedad (Véanse gráficas 18 y 19).

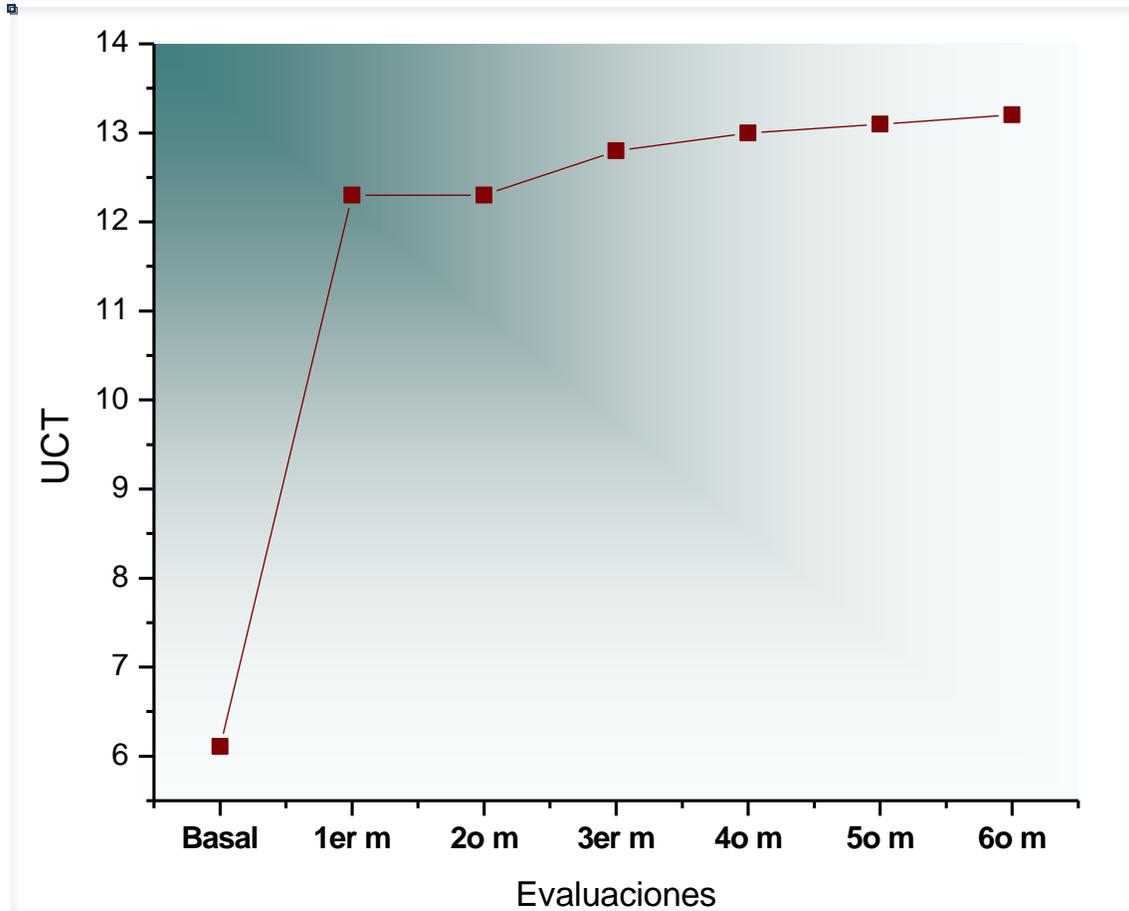
Gráfica 18
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica
Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Resultados del UAS - 7 en pacientes que recibieron tratamiento con Omalizumab



Friedman $\chi^2 = 15.3$; $p < 0.001$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Gráfica 19
Efectividad de Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica
Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos
Resultados del UCT en pacientes que recibieron tratamiento con Omalizumab



Friedman $\chi^2 = 104.0$; $p < 0.001$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo III.

Efectos secundarios referidos durante tratamiento con Omalizumab

En relación con este rubro, únicamente dos pacientes (7.6%) refirieron episodios ocasionales de cefalea durante el primer mes que se inició tratamiento con Omalizumab que requirió manejo sintomático.

DISCUSIÓN

La urticaria constituye una entidad clínica frecuente. Las principales series publicadas reportan una prevalencia estimada del 1% para la urticaria en la población general.^{1,4,8,10}

La urticaria crónica se define por la presencia de una erupción cutánea transitoria, usualmente intensa, de ronchas pruriginosas durante la mayoría de los días de la semana, en un período de seis semanas o mayor.^{8,11} En el presente trabajo se evaluó un grupo de 76 pacientes adultos con urticaria crónica. El grupo estuvo conformado con 80% de pacientes del género femenino. Este predominio de pacientes correspondiente al género femenino está bien documentado; se refiere que la urticaria crónica afecta dos veces más frecuentemente a las mujeres, e incluso algunos autores señalan una mayor proporción tal como se evidenció en la presente serie.^{1,11,14} La urticaria crónica predomina en individuos adultos, principalmente entre la segunda y quinta década de la vida; así, el 56% de pacientes que se incluyeron en este estudio tuvieron edades comprendidas dentro del intervalo señalado.^{1,11,14}

Las causas de urticaria crónica se agrupan en diversas categorías que incluyen física, alérgica, hereditaria, autoinmune e idiopática.¹² Del total de pacientes que se incluyeron en este estudio, 29% tuvieron diagnóstico de urticaria crónica de tipo inducible y se registraron 71% con urticaria crónica idiopática. En los pacientes con urticaria crónica inducible, se evidenció predominio de la urticaria crónica por contacto (36%), seguida por urticaria crónica debida a presión (18%). En relación con la clasificación de la urticaria crónica, los expertos en la materia recomendaron agregar el término “espontánea” para enfatizar casos en que la erupción cutánea se desarrolla de manera independiente a cualquier estímulo externo.^{8,12,13}

Los mastocitos y los basófilos constituyen las células efectoras primarias responsables de las manifestaciones clínicas de la urticaria.^{12,13}

Los mastocitos y basófilos producen y secretan mediadores incluyendo histamina, leucotrienos, prostaglandinas, citoquinas, quimocinas y mediadores de pro-inflamatorios. Estos mediadores inducen vasodilatación, exudación de líquido, permeabilidad vascular y acumulación adicional de células inflamatorias secundarias.^{12,13,14}

Actualmente, se enfatizan dos mecanismos que probablemente contribuyen a la patogénesis de la urticaria crónica y han sido extensamente investigados. Uno de ellos, postula la participación de auto-anticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de elevada afinidad de IgE (FcεRI), o bien contra la propia IgE a nivel de los mastocitos. Se refiere que este mecanismo es responsable entre 30% - 50% de los casos. El otro mecanismo implica un trastorno en la regulación de las vías de señalización intracelular correspondientes a SyK, SHIP-1 y SHIP-2 en los basófilos y mastocitos.^{29,30,31,32}

Se recomienda implementar el tratamiento específico en pacientes con urticaria crónica cuando se demuestra alguna causa subyacente. En la Guía Mexicana para Diagnóstico y Tratamiento de la Urticaria (2014) se recomienda considerar un enfoque terapéutico progresivo (escalonado) que comienza con administración de agentes antihistamínicos H1 de segunda generación.⁷¹

En relación con lo anterior, Kaplan AP enfatizó que existe una proporción < 50% de pacientes con diagnóstico de urticaria crónica en los que se demuestra respuesta favorable al tratamiento con dosis estándar de agentes antihistamínicos. En pacientes con sintomatología persistente se recomienda incrementar la dosificación de antihistamínicos H1.^{8,16,44,49}

Los pacientes que se incluyeron en el presente estudio tuvieron sintomatología persistente al tratamiento para urticaria crónica mediante administración de levocetirizina a dosis estándar.

De manera que, como siguiente escalón terapéutico, se administró levocetirizina 20 mg/día por cuatro semanas. Antes de comenzar el estudio, se evaluaron los resultados de laboratorio que en todos los casos se reportaron sin evidencia de alteraciones.

Al concluir esta etapa de tratamiento, todos los pacientes se evaluaron mediante UAS-7 y con aplicación del cuestionario UCT para determinar respuesta a la administración de levocetirizina a dosis elevada.

En estas evaluaciones se evidenció 34% de los pacientes con respuesta insatisfactoria al tratamiento mediante administración de levocetirizina a dosis elevada (26/76 pacientes). Al respecto, Maurer señala que aproximadamente una tercera parte de los pacientes que reciben antihistamínicos a dosis elevada evidencian respuesta inadecuada.¹¹

Cabe señalar que la respuesta al tratamiento mediante antihistamínicos en los 76 pacientes, se evaluó según la puntuación que se registró en el UAS-7; lo anterior, debido a que el UCT para valorar el control de la enfermedad aún se encuentra en proceso para validación estadística en nuestro país. Sin embargo, este instrumento demuestra importante utilidad clínica en diversos países.^{47,48}

En 26 pacientes con urticaria crónica refractaria a antihistamínicos, se administró omalizumab a dosis de 300 mg vía subcutánea cada cuatro semanas durante seis meses. Los resultados del UAS-7 y del UCT que se registraron cuando concluyó el tratamiento con antihistamínicos, se consideraron puntuaciones “basales” respecto al inicio del tratamiento con omalizumab.

Las características clínicas y resultados de laboratorio de los 26 pacientes se conjuntaron para describir a este subgrupo, en el que se registró 19.2% con urticaria crónica inducible y 80.8% con espontánea. Además, los pacientes tuvieron edad promedio de 50.1 años y 80.8% fueron del género femenino. Los niveles séricos de IgE, la concentración de PCR, VSG y cuenta de eosinófilos totales estuvieron en parámetros normales; aunque se reportó apreciación de ligera basopenia. En 61% de los pacientes con urticaria crónica espontánea se demostró Prueba de Suero Autólogo positiva.

Al inicio del tratamiento con omalizumab, la puntuación basal del UAS-7 en promedio (\pm s) fue de 32 ± 3.9 que disminuyó al concluir las primeras cuatro semanas del tratamiento a 4.9 ± 1.9 puntos ($p < 0.001$). El UCT promedio al inicio del tratamiento con omalizumab fue 4 puntos, y registró en promedio 13 puntos al concluir el primer mes. En 25 pacientes se evidenció control de la urticaria crónica después del primer mes de tratamiento con omalizumab. Estos resultados demuestran que el omalizumab representa una modalidad terapéutica altamente efectiva para los pacientes con urticaria crónica refractaria a la administración de agentes antihistamínicos. Al respecto, en 2011 Saini *et al* publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en Fase III, denominado MYSTIQUE. Los autores evaluaron eficacia, seguridad y óptima dosificación del omalizumab.⁶⁸ El estudio incluyó pacientes con urticaria crónica espontánea sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1. Los pacientes con aplicación de omalizumab a dosis de 300 mg evidenciaron una disminución significativa en el UAS-7 en comparación con un grupo control, correspondiendo a 13 puntos (-19.9 vs -6.9 , $p < 0.001$) en un lapso de cuatro semanas. Saini *et al* indicaron que el rápido efecto del omalizumab en urticaria crónica se debe probablemente a su mecanismo de acción directo sobre reactividad de mastocitos y basófilos.⁶⁸

En un paciente de la presente serie, la urticaria crónica se controló al finalizar tres meses de tratamiento. Las evaluaciones que se efectuaron en los tres meses subsecuentes demostraron completo control de la enfermedad.

En la literatura se refiere una frecuencia de efectos secundarios aproximadamente de un 5% por aplicación del omalizumab. En el presente estudio, dos pacientes (7.6%) refirieron cefalea que requirió manejo sintomático durante el primer mes de tratamiento con omalizumab.^{66,67,69}

CONCLUSIONES

- El incremento en la dosificación de agentes antihistamínicos H1 demostró mejoría clínica en 65% de los pacientes con urticaria crónica espontánea e inducible, y con respuesta clínica refractaria al tratamiento mediante administración de antihistamínicos H1 en dosis estándar.
- La administración de omalizumab a dosis de 300 mg vía subcutánea en pacientes con urticaria crónica (espontánea e inducible), y con persistencia en los síntomas a pesar del tratamiento mediante antihistamínicos H1 a dosis elevada, evidenció mejoría clínica que se demostró por disminución significativa en la puntuación UAS-7.
- La administración de omalizumab a dosis de 300 mg vía subcutánea en pacientes con urticaria crónica (espontánea e inducible), y con persistencia en los síntomas a pesar del tratamiento mediante antihistamínicos H1 a dosis elevada, evidenció el control de la enfermedad que se demostró por aumento significativo en la puntuación del UCT.
- El tratamiento con omalizumab evidenció completo control de la urticaria crónica en 96% de los pacientes después de cuatro semanas de su administración.
- El UCT y la puntuación UAS-7 demostraron completo control de la enfermedad durante seis meses en 100% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garriga-Companys S, Labrador-Horrillo M. Urticaria crónica espontánea. *Med Clin Barc* 2013. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.022.
2. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 33–52.
3. Lennart J. The history of urticaria and angioedema. *Clin Exp Dermatol* 1999; 25: 331-41.
4. Guillén-Escalón J, Rosas-Vargas MA, Mendoza-Magaña E, Zepeda-Ortega B, Sienra-Monge JLL. Urticaria y angioedema. *Rev Alergia Méx* 2007; 54: 54-65.
5. Shakespeare W. (1591) The life and death of King Richard III. Act 3, scene 4.
6. Méndez F. Historia de la medicina. Méndez Editores, México, 1994: 73-85.
7. Buss YL, Sticherling M. Cold urticaria: Disease course and outcome—an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol* 2005; 153: 440-1.
8. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
9. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
10. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 425-30.
11. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. AGA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
12. Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 1–9.
13. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Pathomechanisms of chronic spontaneous urticaria: What is known and up to date. *Curr Derm Rep* 2014; 3: 191–6.
14. Vonakis B, Saini S. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 709-16.
15. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, et al. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1491-3.
16. Kaplan AP, Greaves MW. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exper Allergy* 2009; 39: 777–87.
17. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, et al. EAACI taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27–36.
18. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP, Sterba PM, et al. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clinical Immunology* 2009; 132: 342–8.
19. Valent P. Mast cell activation syndromes: Definition and classification. *Allergy* 2013; 68: 417-24.
20. Schroeder JT, Chichester KL, Bieneman AP. Human basophils secrete IL-3: Evidence of autocrine priming for phenotypic and functional responses in allergic disease. *J. Immunol.* 2009; 182: 2432–8.
21. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213: 251-60.
22. Metz M, Grimbaldston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, et al. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 304-28.
23. Bagnasco M, Minciullo PL, Saraceno GS, Gangemi S, Benvenga S. Urticaria and thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2011; 21: 401–10.
24. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110: 29–33.
25. Calamita Z, Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: Epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12: 8–11.
26. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307–13.
27. Pastore S, Berti I, Longo G. Autoimmune chronic urticaria: Transferability of autologous serum skin test. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 569.
28. Stitt JM, Dreskin SC. Urticaria and autoimmunity: Where are we now? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 555–62.
29. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 47–62.
30. Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 939–47.

-
-
31. Saavedra MC, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy* 2011; 9: 2.
 32. Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. *Biol Rev* 2010; 85: 347–60.
 33. Lourenco F, Azor M, Santos J. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Brit J Dermatol* 2008; 158:979–86.
 34. Noga O, Hanf G, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2008, 146: 66-70.
 35. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: the role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett* 584:4933–4940
 36. Bugajev V, Bambouskova M, Draberova L, Draber P. What precedes the initial tyrosine phosphorylation of the high affinity IgE receptor in antigen-activated mast cell? *FEBS Lett* 2010; 584: 4949–55.
 37. Bossi F, Frossi B, Radillo O, CugnoM, Tedeschi A, Riboldi P. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011; 66: 1538–45.
 38. Yamasaki S, Saito T. Progress in allergy signal research on mast cells: signal regulation of multiple mast cell responses through FcεRI. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 336–40.
 39. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunol Lett* 2010; 128: 36–45.
 40. Sánchez-Machín I, Iglesias-Souto J, Franco A, Barrios Y, Gonzalez R. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab. *Clinical Molecular Allergy* 2011; 9: 11.
 41. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1386–91.
 42. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649–56.
 43. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.
 44. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125–47.
 45. Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 239–43.
 46. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 20-4.
 47. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
 48. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1365-72.
 49. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 105–16.
 50. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, et al. EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
 51. Potter PC, Kapp A, Maurer M. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; 64: 596–604.
 52. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, et al. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1444–50.
 53. Tedeschi A. Paradoxical exacerbation of chronic urticaria by H1-antihistamines and montelukast. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41:187–9.

-
-
54. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 386–90.
55. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, et al. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol* 2008; 35: 276–82.
56. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478–82.
57. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 191–4.
58. Sagi L, Solomon M, Baum S, et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 303–6.
59. Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: State of the art. *Drug Design, Development and Therapy* 2014; 8: 197–207.
60. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 406–11.
61. Gomez G, Jogie-Brahim S, Shima M, Schwartz LB. Omalizumab reverses the phenotypic and functional effects of IgE-enhanced FcεRI on human skin mast cells. *J Immunol* 2007; 179: 1353-61.
62. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1300–2.
63. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, et al. Omalizumab: an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011; 66: 303–5.
64. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
65. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-9.
66. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 170-4.
67. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *Journal of Dermatological Science* 2014; 73: 57–62.
68. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-73.
69. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the Treatment of Chronic Urticaria. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 469-82.
70. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, Kocaturk E, Colaloglu B. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: A real life survey. *Journal of Dermatology* 2012; 39: 439–42.
71. Larenas-Linnemann D, et al. Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. *Revista Alergia México* 2014; 61(Supl. 2): S117-S193.

ANEXO I
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre completo:	No. Expediente
Nombre del médico que informa:	
Nombre del procedimiento:	
Omalizumab en el Tratamiento de Urticaria Crónica Espontánea e Inducible Refractaria a Antihistamínicos	
Como parte de la atención en sus consultas resulta de gran utilidad que se determine el beneficio que UD obtiene con omalizumab para tratamiento de la urticaria crónica:	
Para ello, se requiere modificar el tratamiento de la urticaria crónica con aplicación de omalizumab cada cuatro semanas y asistir regularmente a consulta cada mes durante los próximos seis meses.	
<i>Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando para ampliar la información si usted así lo desea.</i>	
Declaración del paciente:	
<ul style="list-style-type: none"> • He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera. • Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y sé que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida. 	
Fecha y firma del médico que informa	Fecha y firma del paciente
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma

ANEXO II

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsible para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo supera el riesgo inherente y costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos

utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a informarse sobre sus resultados y compartir beneficios, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Fuente: World Medical Association – Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Disponible: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

ANEXO III

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS" ISSSTE

SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

NOMBRE _____

Fecha _____

No. Expediente _____

Nombre del paciente _____

Edad _____ años

Urticaria Crónica: Espontánea Inducible

Urticaria Crónica Inducible:			
Física		Por presión	
Dermografismo		Acuagénica	
Solar		Colinérgica	
Por calor		Por contacto	
Por Frio			

Angioedema: Sí No

Duración de Urticaria Crónica: _____ (meses/años)

Fecha detección: _____

Prueba Suero Autólogo: Positiva Negativa _____

Evaluación de laboratorio	
IgE sérica (U/ml)	
Velocidad Sedimentación Globular (mm/hr)	
Proteína C Reactiva (mg/dL)	
Eosinófilos totales (cel/ μ L)	
Basófilos totales (cel/ μ L)	

Evaluación UAS - 7	Fecha	Puntuación
Basal		
1er mes		
2° mes		
3er mes		
4° mes		
5° mes		
6° mes		
Evaluación UCT	Fecha	Puntuación
Basal		
1er mes		
2° mes		
3er mes		
4° mes		
5° mes		
6° mes		