

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

URTICARIA AUTOINMUNE TRATAMIENTO CON
METROTEXATE. UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
DRA. MARIA DEL CARMEN GONZALEZ PEREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
E S P E C I A L I D A D E N
A L E R G I A E I M M U N O L O G I A C L I N I C A



IMSS

ASESOR: DRA. PATRICIA MONTERO MORA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 200

4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

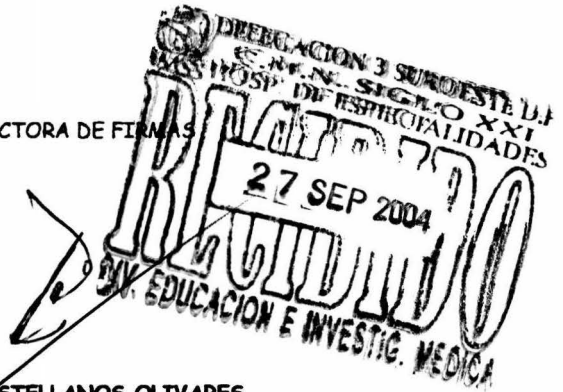
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

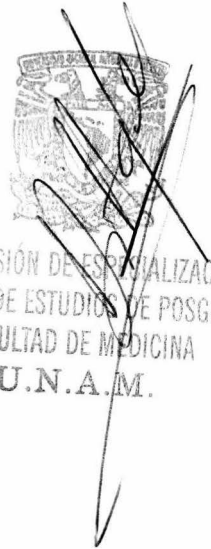
HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
 JEFE DE LA DIVISION DE
 EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

V. Almeida

DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO
 EN ALERGI A E INMUNOLOGIA CLINICA
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U.N.A.M.

P. Montero

DRA. PATRICIA MONTERO MORA
 ASESOR

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
 ALERGI A E INMUNOLOGIA CLINICA
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Maria del Carmen Gonzalez Perez
 FECHA: 28-09-04
 FIRMA: *M. Gonzalez*

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR CONSEDERME EL DON DE LA VIDA Y LA SALUD.

A MI ESPOSO POR SU APOYO INCONDICIONAL, POR SU COMPRESION, CARIÑO Y AMOR BRINDADOS A LO LARGO DE LOS AÑOS DE RESIDENCIA MEDICA.

A MIS PADRES POR SER PARTICIPES IMPORTANTES DE MI DESEMPEÑO PERSONAL Y PROFESIONAL.

A MI HIJO POR LA PACIENCIA OTORGADA HACIA LAS HORAS DE JUEGO ROBADAS.

A LA DRA MONTERO MORA POR LAS HORAS DEDICADAS A NUESTRA ENSEÑANZA, POR SU ENTUSIASMO Y PARTICIPACION ACTIVA HACIA NUESTRA FORMACION Y POR SU ESTIMULACION CONTINUA HACIA EL ALCANCE DE NUEVAS METAS.

AL DR ALMEDIA ARVIZU POR SU APOYO Y COMPRESION DURANTE NUESTRO DESEMPEÑO DIARIO.

AL DOCTOR JUAN JOSE MATTA POR SER PARTICIPE IMPORTANTE DE NUESTRO DESENVOLVIMIENTO ACADEMICO.

A LA DRA ALICIA GONZALEZ POR LOS CONSEJOS BRINDADOS HACIA NUESTRA FORMACION.

REVISTA

Alergia
MEXICO

DR. JESUS PEREZ MARTIN
Director General

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA, A.C.

Fuente Emperador 6
Huixquilucan Edo. de México 53950
Tel. 251 18 44 Tel./Fax 251 39 75

México, D. F. a 13 de Julio del 2004.


Atención:

Dra. González Pérez María del Carmen
Hospital de Especialidades
C.M.N. SIGLO XXI.

Estimada Dra. González.

Por este conducto me permito informarle que recibimos su trabajo titulado "URTICARIA AUTOINMUNE. TRATAMIENTO CON METROTEXATE. UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO. EL cual ha sido aceptado para su publicación en los próximos números de la "Revista Alergia México". (Septiembre-Octubre)

Atentamente


Dr. Jesús Pérez Martín
Director General.

INDICE

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	21

RESUMEN

Antecedentes: Se ha establecido que 27 a 50% de los pacientes con urticaria crónica idiopática, tienen autoanticuerpos dirigidos contra la cadena alfa del receptor de alta afinidad para IgE, detectados indirectamente por prueba cutánea con suero autólogo, estableciendo el diagnóstico de urticaria autoinmune.

Objetivo: demostrar que el metrotexate es eficaz en el tratamiento de pacientes con urticaria autoinmune.

Material y Métodos: 7 pacientes con urticaria crónica idiopática aceptaron participar en el estudio. Se efectuó panel de estudios a fin de descartar etiología infecciosa, metabólica, física, etc.

Se dio tratamiento con metrotexate a dosis inicial de 2.5 mg. cada 12 horas por 2 días a la semana, la que se incrementó a 3 días a la semana en caso de no existir datos de toxicidad, lo anterior por 6 semanas.

Resultados: se observó mejoría estadísticamente significativa en el prurito, presencia de ronchas, repercusión en la actividad cotidiana, alteraciones en el sueño. En cuanto a la extensión de las lesiones y presencia de angioedema no se apreció diferencia estadística. Los efectos adversos no fueron significativos.

Conclusiones: Se concluye que el metrotexate es eficaz en el tratamiento de urticaria autoinmune.

ABSTRACT

Background: It has been established that 27-50% of the patients with idiopathic chronic urticaria have antibodies directed against the alpha chain of the high-affinity IgE receptor, which are indirectly detected by a cutaneous tests with auto serum, establishing the diagnosis for autoimmune urticaria.

Objective: the purpose is to prove metrotexate's efficiency in treating patients with autoimmune urticaria.

Material and Methods: 7 patients accepted to participate in the study. A test panel was performed in order to discard any infectious, metabolic, physical, or other etiology. Treatment with metrotexate was provided with initial doses at 2.5 mg every 12 hours, two days a week. This was increased to three days a week if no toxicity data was determined, for a 6-week period.

Results: Statistically significant improvement was observed in the itching, presence of swellings, repercussion on daily activities, sleep disorders. With regard to the extension of the lesions and the presence of angioedema, there was no statistical difference. Adverse effects were not significant.

Conclusion: We conclude that metrotexate is effective in the treatment of autoimmune urticaria.

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una enfermedad común, afectando del 15 al 25% de la población en algún momento de su vida (1). El 1 a 2% de la consulta de alergólogos y dermatólogos es por urticaria, afectando con mayor frecuencia a mujeres que a hombres, con un pico entre 20 a 40 años (2). Se divide en aguda, con una duración menor de 6 semanas, en la que es probable identificar la causa y se presenta usualmente en gente joven, y en crónica que por definición se caracteriza por habones que se presentan por más de 6 semanas, siendo más frecuente en adultos mayores y niños, alrededor del 20% de los pacientes presentan ronchas por 10 años o más. Las causas de urticaria crónicas son: a) autoinmune, b) urticarias físicas, por frío (adquirida o familiar), c) urticaria acuagénica, d) colinérgica, e) solar, f) vibratoria, g) por presión, h) infección crónica i) urticaria con vasculitis j) idiopática (3).La urticaria crónica idiopática se define según algunos autores, como entidad clínica expresada por habones pruriginosos, no palpables, que no dejan lesión residual, de más de 6 semanas de evolución, sin identificación causal; como factores infecciosos, relación con alimentos, farmacológicos o alteraciones metabólicas. Es refractaria al tratamiento convencional por lo que otras modalidades terapéuticas son requeridas. Al menos el 50% de los pacientes pueden presentar angioedema o edema de tejidos blandos (4). El blanco celular para urticaria son las células cebadas y basófilos, con activación de las mismas, con liberación de mediadores preformados, y síntesis de otros “de novo” siendo la histamina el más importante. Pueden ser liberados por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Otros mediadores incluyen factor activador de plaquetas y metabolitos del ácido Araquidónico como leucotrienos C y D (5).La urticaria con vasculitis es un diagnóstico diferencial de urticaria idiopática, la biopsia en esta categoría es necesaria ya que no puede ser confirmada en la ausencia de evidencia histológica.

Estudios previos han demostrado infiltración de eosinófilos, neutrófilos, monocitos y células T en la piel de pacientes con urticaria crónica idiopática, sugiriendo un patrón de citocinas Th2, análoga a las reacciones de fase tardía inducida por alérgenos, no encontrándose diferencias significativas en el número de células inflamatorias en pacientes con y sin autoanticuerpos (6).

Recientemente se ha establecido que 27 a 50% de pacientes con urticaria crónica idiopática tienen autoanticuerpos dirigidos contra la cadena alfa del receptor de alta afinidad para IgE (FcεR1α) predominantemente IgG1 e IgG3, los que son identificados por prueba cutánea con suero autólogo y su remoción con gammaglobulina intravenosa, plasmaféresis o ciclosporina ha demostrado beneficios en algunos pacientes afectados (7). Por lo anterior se deduce que la urticaria autoinmune es una entidad clínica a descartar en urticaria crónica idiopática. Un incremento en la frecuencia de enfermedad autoinmune tiroidea ha sido reportado (8), integrándose por algunos autores un síndrome de urticaria crónica idiopática y angioedema con autoinmunidad tiroidea (9). Esta asociación con autoanticuerpos tiroideos se ha mostrado que ocurre en 21% de los casos, aunque no se asocia necesariamente con enfermedad glandular (10). Factores genéticos juegan un papel central en la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes. La observación de que la urticaria crónica idiopática es más frecuente entre familias afectadas que en la población general y su asociación entre esta entidad y el antígeno de leucocitos humanos DR4, apoya esta hipótesis (11).

Otro elemento a favor de la autoinmunidad se apoya en que el producto del proto-oncogen P21 Ras da lugar a proteínas reguladoras que promueven una variedad de señales extracelulares, activando la vía de tirosinasa permitiendo el crecimiento y diferenciación celular. Esta proteína

esta también involucrada en activación del receptor de células T y activación del receptor de IL 2 , sugiriendo su papel central en la alteración de respuestas inmunológicas, así también, participa en la regulación de nucleótidos cíclicos intracelulares sugiriéndose que está presente en linfocitos T y B de pacientes con urticaria crónica idiopática, posible mecanismo de autoinmunidad. Esta regulación anómala de P21 ras interfiere con la selección tímica de células T, llevando a la proliferación de células T autoreactivas. Simultáneamente la exposición a un “ factor ambiental “ desconocido, resulta en una señalización anormal de células T o B, con la subsecuente alteración del balance inmunológico y producción de autoanticuerpos anti-Fc epsilon RI por células B de anticuerpos y una interacción directa de linfocitos T con células cebadas de la piel llevando a urticaria autoinmune (12). Gruber y cols. Demostraron que en el 30-60% de pacientes con Urticaria crónica idiopática activa, la inyección de suero autologo intradérmico causa roncha y eritema, lo cual ha sido confirmado por otros autores (13).

El tratamiento de urticaria se lleva a cabo inicialmente con todos los antihistamínicos H1 y corticoesteroides sistémicos y otros “agentes relacionados “ que incluye: antihistamínicos H2, beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, dapsona, antidepresivos tricíclicos, danazol, colchicina, sulfazalazina e inmunosupresores como ciclosporina y otros (14, 15). Ha sido descrito que desloratadina y antileucotrienos son efectivos en el tratamiento de algunos pacientes con urticaria (16).

La urticaria autoinmune puede ser severa y refractaria a medicación estándar. Se han descrito pacientes en quienes el control de la enfermedad fue alcanzado con metrotexate, observándose mejoría en la primera semana (17).

El metrotexate es un antagonista del ácido fólico, lo cual provee propiedades anti-inflamatorias. Originalmente se usó en la terapia de algunas enfermedades reumatológicas y dermatológicas. Desde los 80s se utilizó como un ahorrador de esteroides en el asma, aunque el mecanismo anti-inflamatorio exacto no es conocido. Los efectos adversos no pueden ser ignorados, aunque es bien tolerado a dosis bajas, toxicidad hepática y pulmonar son los más prominentes, pero es imperativo administrar el medicamento por lo menos 3 meses para asegurar su eficacia en un paciente específico. El metrotexate (15 mg. por semana) ha sido administrado en promedio por 9.7 meses (18). Reportes previos en urticaria crónica severa y refractaria al tratamiento estándar, el control de la enfermedad ha sido alcanzado con metrotexate (19).

OBJETIVO

Demostrar que el metrotexate es eficaz en el tratamiento de pacientes con urticaria autoinmune.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 40 pacientes consecutivos con Urticaria crónica de la consulta externa de Alergia e Inmunología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, a los que se les efectuó estudios de laboratorio y gabinete como parte del protocolo: biometría hemática completa, examen general de orina, glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, panel viral de hepatitis B y C, reacciones febriles, coproparasitoscópicos en serie de 3, cultivos (exudado faríngeo, exudado vaginal, urocultivo), T3, T4, TSH, C3, C4, complemento total, VDRL, HIV, anticuerpos anti-tiroideos, anticuerpos anti-núcleo, anticuerpos anti-DNA, prueba del aliento anti-helicobacter pylori. Estudios de imagen: radiografía de tórax y de senos paranasales. Posterior al resultado negativo de los estudios solicitados se procedió a dividir a los pacientes en cuatro grupos para tratamiento con antihistamínicos de la siguiente manera: a) hidroxicina a dosis de 10mg c/8hrs, b) montelukast 10mg c/24hrs, c) desloratadina 5mg c/24hrs d) combinación desloratadina 5mg con montelukast 10mg al día, todo lo cual se administró por 6 semanas. (Resultados en vías de publicación). Los pacientes que no respondieron al tratamiento anterior (15 de los 40) se les efectuó prueba cutánea intradérmica con 0.05 ml de suero autólogo fresco, con control positivo (histamina) y negativo (solución salina); los cuales se leyeron a los 15 y 30 minutos, considerándose positiva la prueba cuando se observo la formación de roncha o eritema igual o mayor al control positivo.

De los 15 pacientes, 7 recibieron tratamiento con metrotexate ya que 8 no aceptaron incluirse en el protocolo. La dosis inicial de metrotexate fue de 2.5mg cada 12hrs por dos días a la semana, se solicitaron estudios de control 7 días después de haber iniciado el metrotexate y al termino de las 6 semanas de tratamiento. Los estudios de laboratorio incluyeron: Biometría

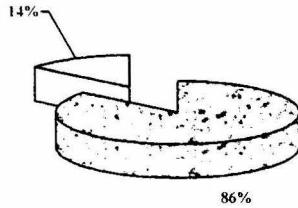
hemática completa, plaquetas, examen general de orina, pruebas de función hepática. Una vez obtenida normalidad en los estudios de control a fin de valorar efectos adversos del metrotexate se aumentó la dosis a 2.5mg cada 12 hrs. por 3 días a la semana, hasta completar las 6 semanas de tratamiento. Se continuó la evaluación clínica de los pacientes cada semana durante 6 semanas, considerándose a la semana 0 como basal.

Los datos clínicos que se evaluaron fueron: prurito el cual se catalogo como ausente: 0, 1: leve, 2: moderado: 3 severo; presencia de ronchas catalogadas como: ausente: 0. 1: menor de 1cm. 2: 1-2cm. 3: más de 2 cm. repercusión en la actividad cotidiana la cual se midió de la siguiente forma: 0: ausente. 1: presente, alteraciones en patrón de sueño: 0: ausente, 1: presente, presencia de efectos adversos 0: no. 1:si. Se midió además la extensión de las lesiones catalogándolas como: ausente: 0. localizado:1. generalizado:2, sistémico:3. La presencia de angioedema se midió como: 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo.

Los resultados obtenidos fueron analizados con el programa de computo SPSS, efectuándose tablas de contingencia con X^2 de Pearson para cada una de las variables.

RESULTADOS

Del total de los 7 pacientes, dos de ellos corresponden al sexo masculino (14%) y cinco corresponden al sexo femenino (86%).



Mujeres

Hombres

De los 7 pacientes evaluados en la semana basal: 1 paciente no presentó prurito, 1 lo presentó en forma moderada, y 5 pacientes en forma severa; a diferencia de la semana 6 en la que 6 pacientes no presentaron prurito y un solo paciente tuvo prurito moderado, con una $P=.003$ (tabla 1, gráfica 2).

Tabla de contingencia

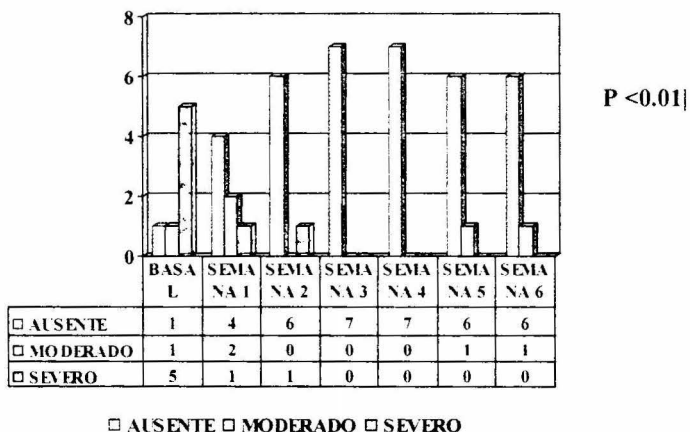
Recuento		PRURITO			Total
		AUSENTE	MODERADO	SEVERO	
TIEMPO	BASAL	1	1	5	7
	1 SEMANA	4	2	1	7
	2 SEMANAS	6		1	7
	3 SEMANAS	7			7
	4 SEMANAS	7			7
	5 SEMANAS	6	1		7
	6 SEMANAS	6	1		7
Total		37	5	7	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29,989 ^a	12	,003
Razón de verosimilitud	29,100	12	,004
Asociación lineal por lineal	12,997	1	,000
N de casos válidos	49		

a. 14 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,71.

Tabla 1: Prurito



Gráfica 1: Prurito

Otra variable fue la presencia de ronchas en la que se observó en la semana basal: 1 paciente ausencia de ronchas. 3 con ronchas de 1-2cm, 3 pacientes con ronchas mayores de 2cms. En la semana 6 se pudo observar la ausencia de ronchas en 6 pacientes y 1 solo paciente presentó ronchas de 1-2 cms. P=.004. (Tabla 2, gráfica 3).

Tabla de contingencia

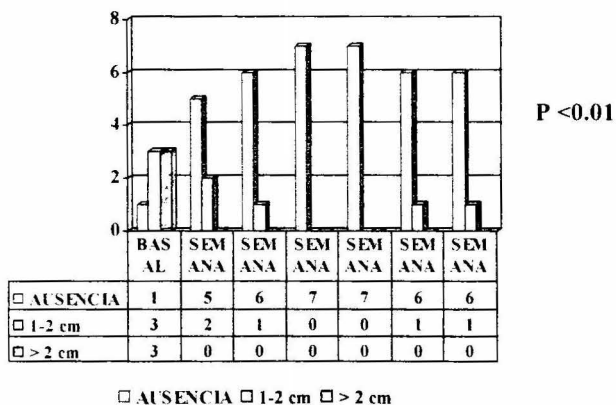
Recuento		RONCHA			Total
		AUSENTE	1 - 2 cm	> 2 cm	
TIEMPO	BASAL	1	3	3	7
	1 SEMANA	5	2		7
	2 SEMANAS	6	1		7
	3 SEMANAS	7			7
	4 SEMANAS	7			7
	5 SEMANAS	6	1		7
	6 SEMANAS	6	1		7
Total		38	8	3	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	28,737 ^a	12	,004
Razón de verosimilitud	25,419	12	,013
Asociación lineal por lineal	10,724	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 14 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,43.

Tabla 2: Ronchas.



Grafica: 2 Ronchas

En cuanto a repercusión sobre la actividad cotidiana en la semana basal se pudo observar los siguiente: 1 paciente no presentó repercusión, 5 pacientes si tuvieron. En la semana 6 se observó: 6 pacientes sin repercusión y un paciente si presentó. P= 0.003. (tabla 3 y gráfica 4).

Tabla de contingencia

Recuento		REPERCUSION SOBRE ACTIVIDAD COTIDIANA			Total
		SIN REPERCUSION	CON REPERCUSION	2.0	
TIEMPO	BASAL	1	5	1	7
	1 SEMANA	5	2		7
	2 SEMANAS	6		1	7
	3 SEMANAS	7			7
	4 SEMANAS	7			7
	5 SEMANAS	6		1	7
	6 SEMANAS	6		1	7
Total		38	7	4	49

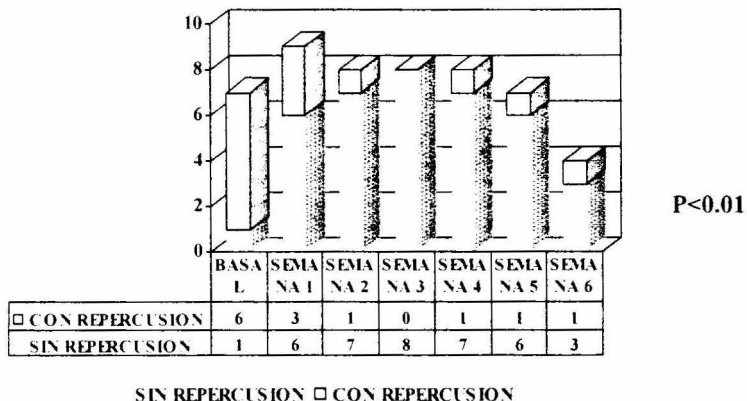
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29.737 ^a	12	,003
Razón de verosimilitud	29.860	12	,003
Asociación lineal por lineal	3,845	1	,050
N de casos válidos	49		

a. 14 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a

5. La frecuencia mínima esperada es ,57.

Tabla 3: Repercusión Actividad Cotidiana



Gráfica 4: Repercusión Actividad Cotidiana

En la semana basal 3 pacientes no tuvieron repercusión en el sueño a diferencia de 4 pacientes que si la presentaron. En la semana 6 solo un paciente continuo presentando la repercusión en el sueño a diferencia de 6 pacientes que ya no lo presentaron. $P= .030$. (tabla 4y gráfica 5).

Tabla de contingencia

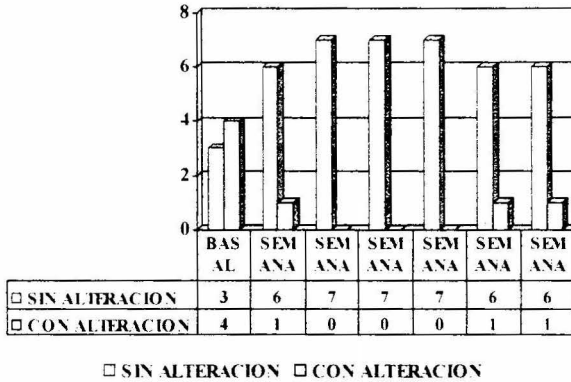
Recuento		REPERCUSION EN EL SUEÑO		Total
		SIN ALTERACION	CON ALTERACION	
TIEMPO	BASAL	3	4	7
	1 SEMANA	6	1	7
	2 SEMANAS	7		7
	3 SEMANAS	7		7
	4 SEMANAS	7		7
	5 SEMANAS	6	1	7
	6 SEMANAS	6	1	7
Total		42	7	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,000 ^a	6	,030
Razón de verosimilitud	13,406	6	,037
Asociación lineal por lineal	3,306	1	,069
N de casos válidos	49		

^a. 7 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,00.

Tabla 4: Repercusión en el Sueño



Gráfica 5: Repercusión en el Sueño

No se observó al inicio del estudio ningún efecto adverso al fármaco, lo cual se presentó únicamente en la semana 1 con 2 pacientes (nauseas y cefalea) y en la semana 2 se observó en un solo paciente manifestaciones similares. En la semana 6 ningún paciente tenía efectos indeseables. $P = .012$. (tabla 5 y gráfica 6).

Tabla de contingencia

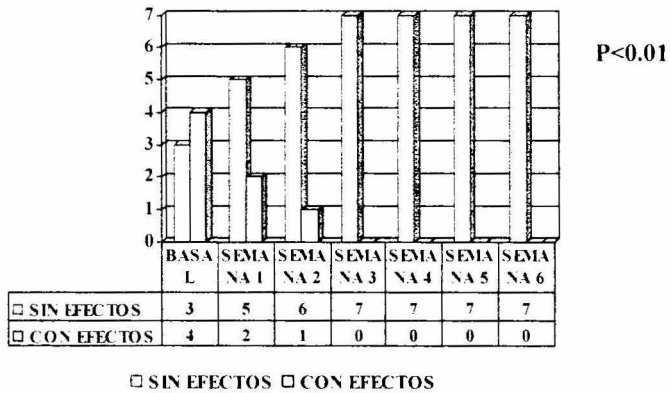
Recuento		EFECTOS ADVERSOS		Total
		SIN EFECTOS ADVERSOS	CON EFECTOS ADVERSOS	
TIEMPO	BASAL	3	4	7
	1 SEMANA	5	2	7
	2 SEMANAS	6	1	7
	3 SEMANAS	7		7
	4 SEMANAS	7		7
	5 SEMANAS	7		7
	6 SEMANAS	7		7
Total		42	7	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,333 ^a	6	,012
Razón de verosimilitud	16,513	6	,011
Asociación lineal por lineal	11,796	1	,001
N de casos válidos	49		

a. 7 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,00.

Tabla 5: Efectos Adversos



Gráfica 6: Efectos Adversos

No hubo diferencia significativa en la extensión de las lesiones ni en la presencia de angioedema durante las 6 semanas. (tabla 6 y 7).

Tabla de contingencia

Recuento		EXTENSION DE LAS LESIONES				Total
		AUSENTE	EXTENSION LOCALIZADA	GENERALIZADA	SISTEMICA	
TIEMPO	BASAL	2	2	2	1	7
	1 SEMANA	5		2		7
	2 SEMANAS	6	1			7
	3 SEMANAS	7				7
	4 SEMANAS	7				7
	5 SEMANAS	6		1		7
	6 SEMANAS	7				7
Total		40	3	5	1	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25,667 ^a	18	,108
Razón de verosimilitud	24,818	18	,130
Asociación lineal por lineal	9,366	1	,002
N de casos válidos	49		

a. 21 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,14.

Tabla 6: Extensión de las Lesiones

Tabla de contingencia

Recuento		PRESENCIA DE ANGIOEDEMA				Total
		SIN ANGIOEDEMA	LEVE	MODERADO	SEVERO	
TIEMPO	BASAL	3	2	1	1	7
	1 SEMANA	6	1			7
	2 SEMANAS	7				7
	3 SEMANAS	7				7
	4 SEMANAS	7				7
	5 SEMANAS	7				7
	6 SEMANAS	6		1		7
Total		43	3	2	1	49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21,760 ^a	18	,243
Razón de verosimilitud	19,209	18	,379
Asociación lineal por lineal	3,941	1	,047
N de casos válidos	49		

^a 21 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,14.

Tabla 7: Angioedema

DISCUSION DE RESULTADOS

Hasta el momento (6 semanas) el uso del metrotexate en la urticaria autoinmune parece ser una buena alternativa de tratamiento, ya que nos permitió el ahorro de esteroides y antihistamínicos, sin embargo; dado la naturaleza de la enfermedad, no es posible dilucidar si se trató en alguno de los casos de una remisión espontánea de la enfermedad, efecto placebo o por efecto antiinflamatorio del medicamento. Llama la atención los pocos efectos adversos observados a la dosis establecida estándar, en contraposición a lo que se ha descrito en otras enfermedades como el asma con el uso de este fármaco y en otras entidades clínicas. Es necesario ampliar el tamaño de la muestra y continuar observando la evolución a largo plazo. Si se observan las tablas en términos generales la respuesta terapéutica fue vista en la tercera semana de tratamiento.

CONCLUSIONES

El metrotexate es útil en pacientes con urticaria crónica autoinmune que no responden al tratamiento convencional. Consideramos es necesaria la detección de anticuerpos contra el receptor de alta afinidad para IgE o bien la prueba de liberación de histamina "in vitro", así como detección de sus metabolitos. pero por ahora establecemos el diagnostico con la prueba cutánea (suero autólogo). Es necesario ampliar el seguimiento a más largo plazo en estos pacientes para descartar toxicidad por el fármaco, efectos secundarios, infecciones recurrentes, etc.; por lo que consideramos debe continuar el estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol* 1972; 27: 236-40
- 2.- Robert L. Henderson JR Allergist and dermatologist have far more expertist in caring for patients with urticaria than other specialist *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:1084-91.
- 3.- Charlesworth En. The spectrum of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995;15:645-657.
- 4.- Charlesworth EN. Urticaria and : A clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 76:485-493.
- 5.-O Donnell AF, Lawlor F, J Morgan. The impact of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
- 6.- Sun Ying MD, Yoko kikuchi, Dum Mpum. Th1/ Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimes from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:684-700.
- 7.- Malcom Greaves. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-72.
- 8.- O Donnell EF, Black AK, Greaves MW. Organo and no-organ specific autoimmunity in chronic urticaria *Br J Dermatol* 1995; 133 (145 suppl): 42.
- 9.- Lesnoff A Sussmando. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity a study of 90 patients *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
- 10.- kullavanijaya P. Puavilai G. Prevalence of thyroid antibodies in a patients with chronic idiopathic urticaria. *J Med assoc thai* 2002; 85:901-
- 11.- Ricardo Asero, MD Chronic idiopathic urticaria: a family study *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;89:195-96.
- 12.- Ronit Confino-cohen, Dorit Aharoni, PHD. Evidence for aberrant regulation of the p21ras pathway in PBMCs with chronic idiopathic urticaria *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:349-56.
- 13.- Asero R., Tedeschi A., Lorini M. et cols. Chronic urticaria : novel clinical and serological aspects. *Clinical and Experimental Allergy* . 31: 1105-1110.
- 14.- Imgreen SL, Reed CE, schroeter, AL. Double-blind crossover study comparing doxepina with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:669-75.
- 15.-Kennard CD, Thomas SE, Greaves MW, Newton . Cimetidine and Chlorferinamine in the treatment of chronic urticaria: a multiples –centre randomized double-blind study *Br J Dermatol* 1987; 117:81-88.

- 16.- DM Negro Alvarez and JC Miralles Lopez . Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29:129-132.
- 17.- J.E. Gach R.A, MW Greaves and A. Kobza Black. Methotrexate-responsive chronic Idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J of Dermatol* 2001; 145: 340-43.
- 18.- Shulimzon TR; Shimer RJ. A risk-benefit of methotrexate in corticosteroid-depent asthma. *Drug saf* 1996;15:283-90.
- 19.- J. E. Gach., R., A., Sabroe., M. W., Greaves. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J of Dermatol* 2001; 145: 340-343.