

# Eficacia de la inmunoterapia para el tratamiento de la urticaria crónica (hiposensibilización rápida). Modelo experimental

Mayor M.C. Catalina **Rincón-Pérez**,\* Mayor M.C. Tomás **Velarde-Domínguez**\*\*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

## RESUMEN

**Antecedentes.** La urticaria crónica es un padecimiento frecuente, incapacitante y tiene una etiología multifactorial. Hay muchas dificultades para establecer un diagnóstico adecuado y un tratamiento satisfactorio.

**Objetivo.** Determinar el cambio de síntomas antes y después del tratamiento con histamina en los pacientes con urticaria crónica.

**Método.** Se incluyó en el estudio a 16 pacientes voluntarios que asistieron al servicio de alergia del Hospital Central Militar del 1 de noviembre de 1999 al 26 de mayo del 2000. Se distribuyeron por sexo, grupo de edad, etiología, sitio afectado y tratamiento (de acuerdo con las variables). Se comparó el número de episodios de urticaria crónica antes y después del tratamiento con histamina.

**Resultados.** Se encontró que los pacientes con urticaria crónica presentaron antes de la aplicación de la histamina un promedio de 10 episodios por mes, mientras que después de la aplicación de la histamina se redujo sustancialmente a 3.94 episodios por mes. Se marca con ello una diferencia altamente significativa ( $t = 4.89$ ;  $15 \text{ gl}$ ;  $p > 0.05$ ).

**Conclusiones.** La administración de histamina es un tratamiento eficaz para la urticaria crónica. Según nuestros hallazgos, se disminuyó el padecimiento hasta 60%, en un tiempo promedio de mejoría de 3.8 meses.

**Palabras clave:** urticaria crónica, inmunoterapia, hiposensibilización rápida, histamina.

## *Efficacy of immunotherapy as treatment for chronic urticaria (rapid hyposensibilization). Experimental model*

## SUMMARY

**Background.** Chronic urticaria is a serious disorder which causes suffering and disability and has a multifactorial etiology. There are many difficulties to establish an accurate diagnosis as well as a satisfactory treatment.

**Objective.** To determine the change of symptoms before and after the treatment with histamine in the patients diagnosed with chronic urticaria.

**Method.** This study included 16 voluntary patients from the Service of Allergy at the Military Central Hospital from November 1st, 1999 to May 26, 2000. They distributed for age, sex, affected site, etiology and treatment (according to the variables). The number of episodes of chronic urticaria was compared before and after the histamine treatment.

**Results.** We found that the patients with chronic urticaria presented before the application of the histamine an average of 10 episodes per month, while that decreased substantially to 3.94 episodes for month. Marking with it a highly significant difference after the application of the histamine ( $t = 4.89$ ;  $15 \text{ gl}$ ,  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Histamine is an effective treatment for the chronic urticaria. According to our findings it diminished at one time until 60%, average of improvement of 3.8 months.

**Key words:** Chronic urticaria, immunotherapy, rapid hyposensibilization, histamine.

\* Actualmente adscrita a la Enfermería Militar del Heroico Colegio Militar, Ciudad de México.

\*\* Alergólogo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Militar. Ciudad de México.

## Introducción

La urticaria es una manifestación clínica de varios mecanismos inmunológicos e inflamatorios o pueden ser idiopáticos. La urticaria y angioedema pueden desarrollarse después de una reacción dependiente de IgE, en asociación con anormalidades del sistema de complemento y otros sistemas efectores del plasma, con relación a la activación del ácido araquidónico, degranulación de los mastocitos. Los tractos respiratorio y gastrointestinal así como el sistema cardiovascular pueden verse afectados conjuntamente.<sup>1</sup>

## Manifestaciones clínicas

Es una reacción cutánea bien delimitada, caracterizada por la existencia de elevaciones cutáneas, eritematosas del corion superior de la dermis, casi siempre pruriginosas. Las lesiones son múltiples generalmente y varían en medida desde 1 a 2 mm, hasta varios centímetros de diámetro. Estas lesiones son transitorias, pueden permanecer por unas cuantas horas y raramente más de 48 horas. Los episodios de urticaria menores de seis semanas se denominan agudos y los mayores se consideran crónicos.<sup>2</sup> Una clasificación útil y común es la que divide a una urticaria por su origen posible.<sup>3</sup>

- I. Inmunológica:<sup>2</sup> Reacciones tipo I, II, III y IV.
- II. Anafilactoide: Angioedema hereditario, agentes liberadores de histamina, sensibilidad a aspirina.
- III. Física: Dermografismo por frío, por calor, colinérgico, solar. Por presión, vibratorio, acuagénico.
- IV. Diversas:<sup>4</sup> Urticaria popular, urticaria pigmentosa, mastocitosis sistémica, por infección, urticaria con enfermedad sistémica de base (enfermedades vasculares de la colágena, malignidad, disfunción hormonal, asociada a amiloidosis y sordera, vinculada con deficiencia de C3b inactivador, relacionada con eosinofilia), por ejercicio, por factores psicógenos, urticaria idiopática y angioedema.

## Frecuencia

La urticaria afecta de 12 a 24%<sup>5</sup> de la población en algún momento de la vida; los pacientes que acuden con un médico general la incidencia de la urticaria crónica es de 4.3 por 1,000 pacientes, y la prevalencia de 5.1%. La aguda es más frecuente en niños y adultos jóvenes, su cuadro es de alivio espontáneo, causado por una reacción alérgica o una infección; la crónica es más frecuente en mujeres de edad mediana y su causa no se llega a conocer hasta en 80%-90% de los pacientes. En los jóvenes la urticaria es notablemente menos frecuente que en adultos. Se manifiesta a cualquier edad.

La frecuencia mayor corresponde a 60% en la tercera y cuarta décadas de la vida. Con relación al sexo, dos terceras partes corresponden a la presentación en mujeres y una tercera parte en hombres. La historia familiar de urticaria se reporta en 7% de la población general y en 12% de la población que padece urticaria crónica. Las urticarias físicas constitu-

yen 17 a 21% de los casos de urticaria crónica. La urticaria y el angioedema se manifiestan en todos los grupos de edad. El angioedema es discutido frecuentemente junto con urticaria porque estos dos problemas se pueden presentar juntos en muchas ocasiones;<sup>7</sup> se refiere que 40% de los pacientes tienen urticaria sola, 11% angioedema y 49% ambos.

La correlación entre urticaria y herencia es discutida, ya que hay quienes encuentran una significativa relación entre quienes padecen urticaria además de asma y rinitis. Otros autores no encuentran frecuencia significativa en las familias de alérgicos; muchos pacientes portadores de urticaria crónica idiopática no son alérgicos y no muestran incremento en la incidencia de dermatitis atópica, rinitis y asma alérgica. El curso de la enfermedad en pacientes con alergia no detectada no es responsable de los casos no diagnosticados. La frecuencia de ataques y duración total de la enfermedad se han referido como diferentes en pacientes con urticaria sola, angioedema solo y ambos, pero lo descrito por diferentes investigadores y de acuerdo con la práctica clínica descarta este hecho por el amplio rango entre el tiempo de evolución asociado con urticaria-angioedema; por lo tanto, la anterior aseveración es muy difícil de comprobar.

## Diagnóstico

La evaluación inicial debe incluir historia clínica, exploración física, biometría<sup>8</sup> hemática con diferencial, velocidad de sedimentación eritrocitaria, pruebas serológicas, cultivos a diversos niveles, coproparasitoscópicos en búsqueda de parásitos, si hay sospecha de enfermedad vascular, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, electroforesis de proteínas. Es importante la velocidad de sedimentación y, en caso de elevación, se sugiere solicitar complemento total, C3 y C4; biopsia cutánea con inmunofluorescencia, serología para hepatitis B, crioglobulinas, complejos inmunitarios circulantes, ClqINH.

## Método

Se trata de un estudio prospectivo transversal. La determinación del tamaño de la muestra se efectuó mediante el método estadístico t Students pareada. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes de seis a 50 años; presencia de alguno de los tres síntomas siguientes: prurito, roncha, angioedema; firma de consentimiento informado; síntomas con duración de al menos seis semanas.

Los criterios de exclusión fueron: Presencia de algún tipo de inmunodeficiencia establecido; enfermedad ácido-péptica; embarazo; pacientes menores de seis años o mayores de 50 años de edad y presencia de enfermedades oncológicas o alteraciones de la tiroides. Finalmente, los criterios de eliminación incluyeron: Abandono del tratamiento; presencia de reacciones locales o sistémicas y detección durante el tratamiento de alguna de las enfermedades establecidas en los criterios de exclusión.

**Procedimiento:** Ingresaron al estudio todos los pacientes voluntarios que acudieron al servicio de Alergia del HCM del 1 de noviembre de 1999 al 26 de mayo del 2000. A cada paciente que acudió al servicio de Alergia y que reunió los criterios de urticaria crónica se le efectuaron las siguientes pruebas de laboratorio: BH, QS, EGO, EKG y se les realizaron pruebas cutáneas con 38 alérgenos mediante el método Prick. Una vez establecido el diagnóstico se les inició hiposensibilización con medicamento preparado por el servicio de Alergia cuya molécula activa es histamina en solución fosfatada 1:10,000 W/V, preparada por el servicio.

La inmunoterapia se aplicó en la región deltoidea, en la parte anterior, previa asepsia y antisepsia con jeringa del número 27 o 29 de 1 mL (jeringa de insulina). A cada paciente se le proporcionó un instructivo para que en forma personal iniciara la aplicación de su tratamiento. La aplicación del mismo fue llevada a cabo los días martes y viernes en dosis progresivas por vía subcutánea como lo indicaba el instructivo. Se utilizaron como medicamentos de rescate antihistamínicos de primera generación tales como clorfeniramina o hidroxicina en dosis de 0.2 mg/kg/día.

### Análisis estadístico

Se llevaron a cabo análisis univariado (promedios y porcentajes), así como análisis bivariado mediante la prueba *t* de Student y  $\chi^2$  para establecer y significancias estadísticas. La confiabilidad se estableció en 95%. Las variables que se consideraron fueron sexo, edad, etiología (idiopática, medicamentosa o física), sitio afectado y tiempo de tratamiento.

### Resultados

El grupo de estudio se integró por 16 pacientes con urticaria crónica que acudieron a la consulta externa de alergia del Hospital Central Militar en el periodo comprendido del 1 de noviembre de 1999 al 28 de mayo del 2000.

En cuanto a la distribución por sexo el grupo de estudio presentó un ligero predominio de pacientes del sexo femenino con nueve casos (56%), mientras que en siete casos (44%) correspondieron al sexo masculino. Con esta distribución se pudo establecer que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de ambos sexos ( $z = 0.325$ ;  $p > 0.05$ ). Con relación a la edad de los pacientes con urticaria crónica se observó que presentaron un promedio de edad de 28.3 años con una desviación estándar de 12.9 y un rango de 42 años (50-8). En cuanto a su distribución por grupo de edad se observó que predominaron los pacientes con edades entre 21 a 39 años, con 44%, en segundo lugar se encontró a los menores de 20 años con 31%, y en tercer lugar los mayores de 40 años que con cuatro casos representaron 25%.

Al analizar el grupo de edad por sexo se encontró que de los siete casos de pacientes de 21 a 39 años, cuatro correspondían al sexo femenino y tres al sexo masculino. De los cinco casos menores de 20 años se encontraron a tres del sexo femenino y dos del sexo masculino. De los cuatro ca-

sos de pacientes mayores de 40 años se encontraron dos casos para uno y otro sexos. Estos datos muestran que la distribución por grupo de edad en ambos sexos fue prácticamente la misma sin presentar diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 0.094$ ; 2 gL;  $p > 0.05$ ).

En lo referente a la etiología de la urticaria crónica en los pacientes incluidos en el estudio se notó que la causa idiopática presentó la mayor frecuencia (62.5%), la causa medicamentosa, física y otras presentaron una frecuencia semejante con 12.5% para cada una. Los pacientes con urticaria crónica que presentaron angioedema representaron 19% y aquellos pacientes que no la presentaron (13 casos) representaron 81%. Respecto a la zona afectada en los pacientes con urticaria crónica se detectó que 69% la presentaron en forma generalizada, mientras que 18% la presentaron en el tronco; mientras que en un solo caso se presentó en zona de presión y otro en zona de flexión, representando cada uno 12.5%.

Dentro de los resultados más relevantes del presente estudio se encontró que los pacientes con urticaria crónica presentaron antes de la aplicación de la histamina un promedio de 10 episodios por mes, mientras que después de la aplicación de la histamina se redujo sustancialmente a 3.94 episodios por mes, marcando con ello una diferencia altamente significativa ( $t = 4.89$ ; 15 gL;  $p < 0.05$ ). Por otro lado, el tiempo de mejoría de los pacientes con urticaria crónica a los que se les aplicó la histamina fue en promedio de 3.8 meses con una desviación estándar de 1.2, mientras que el tiempo de tratamiento presentó un promedio de 6.63 meses con una desviación estándar de 1.63, con un rango de 4 a 11 meses. En cuanto a su distribución por grupo de tratamiento en nueve casos duró de seis a siete meses representando 56%, en segundo término con cuatro casos se encontró a los tratamientos con duración entre cuatro y cinco meses representando 25% y con sólo tres casos se encontraron tratamientos de ocho meses y más representando 19%.

### Discusión

Después del análisis de los episodios de urticaria crónica antes y después del tratamiento con histamina en los pacientes que acudieron a consulta externa de alergia del Hospital Central Militar del 1 de noviembre de 1999 al 28 de mayo del 2000, se encontró una afección de 10 episodios de urticaria crónica promedio por mes antes de la histamina y disminuyó hasta 3.94. El tiempo promedio de mejoría fue de 3.8 meses. Referente al sexo, 56% fueron femeninos y 44% masculinos, en la literatura predomina en el sexo femenino.<sup>7</sup> Con relación a la edad, se observó una edad promedio de mayor índice de urticaria crónica de los 21 a los 39 años (44%) comparada con 60% en la tercera y cuarta épocas de la vida como lo refiere el texto.<sup>8</sup>

Las urticarias físicas constituyen 17 a 21% de las urticarias crónicas, en nuestro estudio las urticarias físicas constituyeron 12.5%. El angioedema se presentó en 19% de nuestros pacientes contra 11% de nuestra revisión bibliográfica. Referente a la etiología se dice que es idiopá-

tica hasta en 80 a 90%, en nuestra investigación 62.5% fue idiopática.

## Conclusiones

El total de pacientes que participaron en este estudio fue de 16, el sexo más afectado fue el femenino con 56% y el sexo masculino con 44%. La edad promedio de afección fue de 28.3 años, con una desviación estándar de 12.9 y un rango de 42 años (21-39 años). La etiología idiopática fue en 62.5%; medicamentosa, física y otras presentaron un porcentaje de 12.5%. El padecimiento se presentó en forma generalizada en 69%, en tronco 18%, mientras que se presentó un solo caso en zona de presión y otro en zona de flexión representando cada uno 12.5%.

El promedio de los episodios por mes antes del tratamiento fue 10 y después de 3.94. El tiempo de mejoría fue de 3.8 meses con una 1.2 desviaciones estándar, mientras que el tiempo de tratamiento presentó un promedio de 6.63 meses con una desviación estándar de 1.63. Ningún paciente presentó alguna reacción secundaria desfavorable. La histami-

na se puede considerar como un tratamiento eficaz para la urticaria crónica como se demuestra en nuestra investigación, disminuye de forma dramática la presentación de episodios de urticaria crónica y por consiguiente mejora la calidad y bienestar del paciente.

## Referencias

1. Nicholas A Orfan, Gerald B. Kolski, PhD. Physical urticarias. *Allergy* 1993; 71: 205-16.
2. Francisco J de Abajo, Diego M Gracia. Ética del uso de placebo en investigación clínica. *Investigación y Ciencia*, 1997; 90-9.
3. Jonathan H. Quaranta, Albert S. Rohr, The Natural History and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989; 62: 421-4.
4. Vittorio Bertele, Silvio Garatini. Evaluación de la eficacia de los fármacos. *Investigación y Ciencia*, 1997; 78-88.
5. Guerrero Núñez MGB. Urticaria. *Rev Alerg Méx* 1997; 17-22.
6. Natbondi SF et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 71: 177.
7. Rudzki E et al. The suggestive effect of placebo on the intensity of chronic urticaria. *Acta Allergol* 1995; 25: 70.
8. Thorman J et al. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1994; 35: 139.