ASOCIACIÓN DE URTICARIA CRONICA CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA: UNA BUSQUEDA EN PACIENTES DE LA CONSULTA DE INMUNOLOGIA EN LAS INSTITUCIONES DE SALUD DEL DEPARTAMENTO DEL HUILA 2004-2009

CESAR CAMILO PERDOMO MEDINA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2010

ASOCIACIÓN DE URTICARIA CRONICA CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA: UNA BUSQUEDA EN PACIENTES DE LA CONSULTA DE INMUNOLOGIA EN LAS INSTITUCIONES DE SALUD DEL DEPARTAMENTO DEL HUILA 2004-2009

CESAR CAMILO PERDOMO MEDINA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor
Dr. JAIRO RODRIGUEZ RODRIGUEZ
Médico Inmunólogo - Alergólogo.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2010

Nota de aceptación:

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Febrero 17 de 2010

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a mi esposa y a mis hijos, por su paciencia, comprensión y solidaridad con este trabajo, por el tiempo que me han concedido, un tiempo robado a la historia familiar. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

CESAR CAMILO

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos

Este Informe no se habría podido preparar sin la generosa colaboración de las instituciones de salud que atienden la consulta de dermatología de Neiva, y los directivos y personas que laboran en esta organización.

Deseo expresar mi agradecimiento al asesor del trabajo, Dr. Jairo Rodríguez, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas.

Por su orientación y atención a mis consultas sobre metodología, mi agradecimiento al Dr. Dagoberto Santofimio, Epidemiólogo del Hospital Universitario de Neiva, por las sugerencias recibidas.

Gracias al Dr. Luis Fernando Durán Gutiérrez, Coordinador del programa de postgrado, al Dr. Giovanni Lastra Gonzalez, mi tutor y amigo, y a todos mis profesores por la educación y dedicación en la residencia y formación como especialista y su valioso apoyo en el momento de dudas.

Pero un trabajo de investigación es también fruto del reconocimiento y del apoyo vital que nos ofrecen las personas que nos estiman, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.

Gracias a mi esposa y a mis hijos, por su paciencia, comprensión y solidaridad con este trabajo, por el tiempo que me han concedido, un tiempo robado a la historia familiar. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

Gracias a mis amigos residentes, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

A todos, muchas gracias.

CONTENIDO

		Pág.
INTRODUCCIÓN		14
1.	ANTECEDENTES	15
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3.	HIPOTESIS	19
4.	OBJETIVOS	20
4.1	OBJETIVO GENERAL	20
4.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
5.	MARCO TEORICO	21
5.1	CONCEPTO	21
5.2	PATOGENIA DE LA URTICARIA CRONICA	21
5.2.1	Principales mediadores involucrados en la producción de la roncha	23
5.3	CAUSAS ASOCIADAS A LA URTICARIA CRONICA	25
5.4	CUADRO CLINICO URITICARIA	26
5.5	URTICARIA CRONICA IDIOPATICA	28

Pág.

5.5.1	Cuadro Clínico	29
5.5.2	La urticaria crónica idiopática con autoanticuerpos funcionales anti FceRI o anti IgE como una enfermedad autoinmune	29
5.5.3	Asociación entre urticaria crónica idiomática con enfermedad tiroidea autoinmune	30
5.5.4	Detección de autoanticuerpos en pacientes con urticaria crónica idiomática	30
5.6	TRATAMIENTO DE URTICARIA CRONICA IDIOPATICA CON AUTOANTICUERPOS	32
6.	DISEÑO METODOLÓGICO	34
6.1	TIPO DE ESTUDIO	34
6.2	UBICACIÓN	34
6.3	POBLACIÓN	34
6.4	DEFINICION DE CASO	34
6.4.1	Criterios de inclusión	35
6.4.2	Criterio de exclusión	35
6.5	DEFINICIONES OPERATIVAS	35
6.5.1	Hipertiroidismo e Hipotiroidismo	35
6.5.2	Anticuerpos antitiroideos	36
6.6	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	36

Pág.

6.7	ALEATORIZACIÓN	36
6.8	PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION	36
6.8.1	Instrumento de recolección	37
6.8.2	Recolección de la Información	37
6.8.3	Tabulacion y sistematización de la información	37
6.9	ANALISIS DE LA INFORMACION	37
6.10	CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSION Y SESGOS	38
6.11	CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
7.	RESULTADOS	40
8.	DISCUSION	45
9.	CONCLUSIONES	47
	BIBLIOGRAFÍA	49

LISTA DE GRÁFICAS

Pág.

Grafica 1 Distribución de Urticaria Crónica en el Departamento del Huila 41

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Distribución de Urticaria en el Departamento del Huila	40
Tabla 2	Datos demográficos de pacientes con Urticaria Crónica en el Departamento del Huila	42
Tabla 3	Patologías asociadas a Urticaria Crónica en el Departamento del Huila	43
Tabla 4	Antecedentes de exposición a hormonas en mujeres del estudio	43
Tabla 5	Asociación de anticuerpos antitiroideos en pacientes eutiroidéos y no eutiroidéos con Urticaria Crónica en el Departamento del Huila	44

RESUMEN

***Introducción*:** La urticaria crónica es una enfermedad frecuente, caracterizada por la presencia de ronchas y/o angioedema con una duración superior a las 6 semanas. En un número importante de pacientes se comporta como una enfermedad auto inmune asociada frecuentemente con alteraciones en la función tiroidea y con la presencia de anticuerpos antitiroideos.

Materiales y métodos: El estudio incluyó a 167 pacientes consecutivos, mayores de 16 años, que consultaron a nuestro servicio por urticaria, con o sin angioedema, a los cuales se les realizó el diagnóstico de UC. Se excluyeron los asociados a agentes físicos, alimentos o drogas. A 32 de los 167 pacientes se les solicito la presencia de ATPO y Ac anti microsomales.

Resultados: La prevalencia de urticaria en el Huila se estimo en 4,1/10.000 Hbt. Neiva (9.6*) el principal municipios que presentan la enfermedad. La relación Mujer: Hombre en UC fue de 1:3. La edad media fue de 41,5 años y los rangos de 14 a 75 años. La ocupación en las mujeres fue hogar 37,2%, y en los hombres frecuencia más alta de ocupación fue comerciante 33%. El tiempo de evolución de la enfermedad fue menor de un año. El 25% (42/167) tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa al momento de la consulta, 7 (4%) con diagnóstico de hipertiroidismo y 35 (21%) con diagnóstico de hipotiroidismo. El hipotiroidismo fue mas prevalente en los hombres 26% (12/46). El angioedema se presento en el 38,3% de los casos (64/167) siendo mas prevalente en las mujeres 40,5% (49/121). La comorbilidad mas frecuente fue gastritis 21 casos, asma 12 casos, rinitis 10, tiroiditis 5. En el estudio se presento una asociación de anticuerpos antitiroideos (Antimicrosomales, antitiroglobulina) en pacientes con UC y alteraciones tiroideas OR 3,9 (1,28-12,5) principalmente en pacientes con UC e hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5).

Conclusiones: La UC es una entidad común en la práctica diaria y la asociación con enfermedades tiroideas es común. El presente estudio permitió establecer la prevalencia de UC con alteraciones tiroideas fue del 25% la frecuencia mayor en el sexo femenino y en la cuarta década de la vida. Al igual que lo informado en estudios previos. Se evidencio la asociación de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en pacientes con UC y alteraciones tiroideas OR 3,9 (1,28-12,5) principalmente en pacientes con UC e hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5).

Palabras claves: Urticaria crónica, Hipertiroidismo, Hipertiroidismo, Anticuerpos, Antiperoxidasa tiroidea

ABSTRACT

Introduction: The chronic urticaria is a frequent disease, characterized by the presence of ronchas and/or angioedema with a duration superior to the 6 weeks. In an important number of patients behaves as a frequently associated disease immune car with alterations in the tiroidea function and the presence of antitiroideos antibodies.

Materials and methods: The study included 167 consecutive patients, majors of 16 years, that consulted to our service by urticaria, with or without angioedema, to which was realised the UC diagnosis to them. The associates physical agents, foods excluded themselves or drugs. To 32 of the 167 patients I ask for the presence of ATPO and Ac to them anti microsomales.

Results: The prevalence of urticaria in the Huila I am considered in 4,1/10.000 Hbt. Neiva (9.6*) main the municipalities that present/display the disease. The relation Woman: Man in UC was of 1:3. The average age was of 41.5 years and the ranks of 14 to 75 years. The occupation in the women was home 37.2%, and in the men high frequency but of occupation she was retailer 33%. The time of evolution of the disease was smaller of a year. 25% (42/167) had diagnosis of previous tiroidea disease at the time of the consultation, 7 (4%) with diagnosis of hipertiroidismo and 35 (21%) with hipotiroidismo diagnosis. The hipotiroidismo was but prevalent in men 26% (12/46). Angioedema I appear in 38.3% of the cases (64/167) being but prevalent in women 40.5% (49/121). The comorbidity but frequents was gastritis 21 cases, asthma 12 cases, rinitis 10, tiroiditis 5. In the study I mainly appear an association of antitiroideos antibodies (Antimicrosomales, antitiroglobulina) in patients with tiroideas UC and alterations OR 3.9 (1,28-12,5) in patients with UC and hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5).

Conclusions: The UC is actually daily a common organization and the association with tiroideas diseases is common. The present study allowed to establish the prevalence of UC with tiroideas alterations was of 25% the greater frequency in feminine sex and the fourth decade of the life. Like the informed thing in previous studies. I mainly demonstrate the antitiroglobulina association of antibodies and tiroideas antimicrosomales in patients with UC and alterations OR 3.9 (1,28-12,5) in patients with UC and hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5).

Keywords: Chronic Urticaria, Hipertiroidismo, Hipertiroidismo, Antibodies, tiroidea Antiperoxidasa

INTRODUCCION

La urticaria aguda es una condición común, estimada en el 20% de la población mundial [1], y su causa se puede identificar relativamente con frecuencia. En la urticaria crónica, sin embargo, la causa específica es determinada en no más el de 30% de los casos (estimación generosa) [2]. El interés en la asociación de autoanticuerpos con urticaria y angioedema se ha estudiado por años, e informes de los síntomas que ocurrían en grupo del hiperparatiroidismo [3, 4], el hipoparatiroidismo [5], lupus eritematoso sistémico [6.7], enfermedades gastrointestinales [8.9], y las neoplasias hematológicas [10.11] son comunes en la literatura médica. La importancia de autoanticuerpos al receptor de alta afinidad para la IgE y a la IgE misma, ha sido apreciada.

La asociación con la auto inmunidad tiroidea se calcula una prevalencia de anticuerpos antitiroideos en la población normal es de 3% a 6% y éstos se asocian comúnmente con otras enfermedades auto inmunes, como la anemia perniciosa (2) y el vitíligo. (1) La incidencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina o antiperoxidasa) en urticaria crónica (UC) varía de 15% a 24%; sin embargo, la asociación no es absoluta.

Este estudio se centra en la conexión entre la urticaria crónica y la enfermedad autoinmune del tiroides.

En nuestro departamento no tenemos datos aun de la prevalencia del hipotiroidismo, aunque podemos observar en la cultura popular, diversas expresiones que nos muestran que en diferentes poblaciones la presencia del bocio era importante.

Esta prevalencia alta, se asocia también a la aparición alta de problemas de urticaria crónica y otras enfermedades autoinmunes, subdiagnosticadas por la no existencia de estadísticas claras al respecto.

Este primer estudio orientado a conocer la relación entre estas dos patologías en nuestra región, es de gran importancia para ser tenida en cuenta en el estudio y manejo futuro de nuestros pacientes.

1. ANTECEDENTES

La Urticaria es un síndrome que se caracteriza por la aparición brusca de lesiones cutáneas pruriginosas y eritematosas que suelen elevarse sobre la piel formando ronchas o abones que palidecen pero no desaparecen a la presión, con exacerbaciones y remisiones, localizadas o generalizadas [23, 25]. Afecta a numerosas personas en algún período de su vida. Es causa de incapacidad ocupacional, social, personal y doméstica. (27].

Se estima una prevalencia de urticaria aguda entre el 15-25%. En la literatura se encuentra una prevalencia de urticaria crónica entre el 3 y 5% (25, 26, 27]. En ambos estudios la prevalencia es más frecuente en mujeres, con una proporción en urticaria crónica de 2:1 (25, 26].

Su etiología es desconocida en un gran numero de pacientes mientras que en otros 30-50% han descrito asociación a diversas enfermedades auto inmunes (29,30] y a la presencia de autoanticuerpos circulantes. (5, 6, 8, 10]. En los últimos años esta asociaciones han mostrado gran interés en especial para enfermedades como el hipertiroidismo (3.4), hipotiroidismo (5), lupus eritematoso sistémico (6.7], enfermedades gastrointestinales (23), y las neoplasias hematológicas (10.11] y en enfermedades tiroideas como tiroiditis (7,11,12,13].

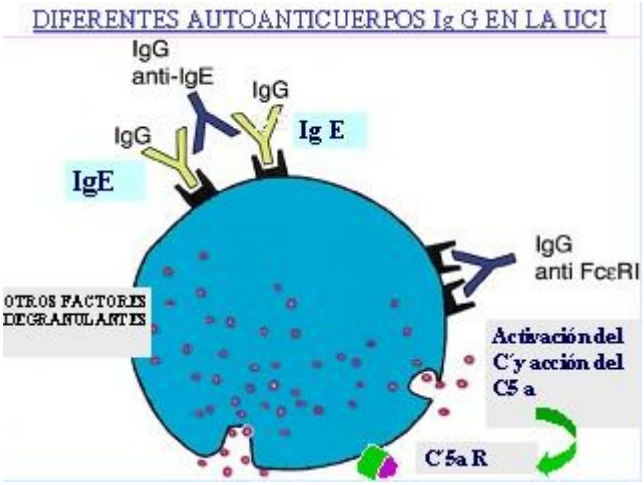
Respecto a la edad de aparición hay estudios que dan frecuencias entre los 18 y 29 años, otros a partir de los 50 años (25] sin embargo hay estudios que referencia un pico entre los 30-40 años (26, 27].

En los pacientes con urticaria/angioedema crónico (UC) el diagnostico etiológico puede demostrarse en un 38% a pesar de una historia clínica detallada y los exámenes de rutina que se solicitan. (3) Existen diferentes formas de investigar la etiología de la UC (14). Del mismo modo dentro de la etiología de la urticaria crónica un 30% puede deberse a la presencia de autoanticuerpos contra la IgE y un 10% a urticaria vasculitis. (25)

Desde el estudio de Leznoff (4) se pudo demostrar la asociación entre autoinmunidad tiroidea y urticaria crónica, el 12.1% de los pacientes estudiados presentaban anticuerpos antimicrosomales (APO) elevados comparado con el grupo control 5.6%. Hasta un 12% de la población general tiene elevados los anticuerpos antimicrosomales sin evidencia de enfermedad. (26) Leznoff 6 años mas tarde en una gran serie de pacientes reporta que un 14.4% de los pacientes con UC tienen asociada autoinmunidad tiroidea (5)

Los individuos con enfermedad tiroidea y anticuerpos antitiroideos positivos presentan en un 28% de los casos, historia clínica de urticaria crónica. (6) Otros investigadores también encuentran una diferencia estadísticamente significativa cuando se analiza la presencia elevada de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica. (7)

En la UC se ha podido demostrar la existencia de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra la IgE humana en el suero. Estos anticuerpos reaccionan con la región Fc de la IgE y tienen la capacidad de liberar histamina de basófilos in vitro, así como inducir lesiones mediante la transferencia pasiva de anticuerpos (8,22).



El mecanismo por el cual la urticaria está asociada a autoinmunidad tiroidea es pobremente comprendido. Se ha hablado sobre la presencia de autoanticuerpos IgG contra la subunidad de alta afinidad de la IgE presente en mastocitos y basófilos (FceRI).

Se piensa que los anticuerpos antitiroideos no son patogénicos sino tan solo demuestran la presencia de autoinmunidad, es posible mas bien que estos anticuerpos sean responsables de la activación y reclutamiento de células inflamatorias lo que llevaría a la activación de citoquinas las cuales no solo perpetuarían la inflamación sino harían mas susceptibles a los mastocitos y basófilos al estimulo de alergenos exógenos o pépticos endógenos (medicamentos, infección, alimentos, factores físicos). (11)

Por otro lado se a reportado que ciertos pacientes tienen bajas concentraciones de autoanticuerpos antiperoxidasa de tipo IgE además de los anticuerpos IgG. (14) Esto conllevaría a la hipótesis que la ingestión de ciertos vegetales que contienen peroxidasa podrían desencadenar urticaria debido a la reacción cruzada que existiría.

Sin embargo se piensa que la detección de estos anticuerpos IgE específicos para la peroxidasa es un hallazgo ocasional y que esos anticuerpos no tienen un rol protagónico en la urticaria crónica. (13)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La urticaria crónica constituye una patología frecuente en la consulta alergo-inmunológica desde el escenario del paciente ambulatorio, representando un reto debido a su complicado diagnóstico y manejo. Por lo general afecta a población adulta laboralmente activa y su discapacidad por los episodios reincidentes son un problema socio-económico.

La prevalencia e incidencia de la urticaria crónica no se encuentra claramente determinada a nivel nacional, ni a nivel departamental debido a que es subdiagnosticada.

De allí la importancia de describir la prevalencia de la enfermedad en a consulta de alergo-inmunología en las instituciones de salud que atienden esta especialidad, el lugar de referencia, la prevalencia por género y su asociación con trastornos autoinmunes tiroideos.

Con este objetivo, el presente estudio pretende identificar la etiología y las características clínicas de la urticaria crónica, su asociación con trastornos tiroideos en los mayores de 14 años a fin de presentar un panorama más claro en la orientación diagnóstica y manejo de los pacientes que cursen con este hallazgo en particular.

3. HIPOTESIS

H0: Los pacientes con UC no tienen asociación con enfermedades tiroideas y la presencia de Ac antitiroideos.

H1: Los pacientes con UC tienen asociación con enfermedades tiroideas y la presencia de Ac antitiroideos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos en los pacientes que consultan por presentar síntomas de urticaria crónica y poder determinar si existen características propias de nuestra población al compararla con hallazgos reportados en la literatura.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la prevalencia de UC en los pacientes del estudio.
- Determinar la prevalencia de trastornos tiroideos en UC.
- Describir la frecuencia de UC, discriminada por género y grupos de edad.
- Describir la frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes con urticaria crónica discriminada por género, grupos de edad.
- Describir los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes con UC y trastornos tiroideos.

5. MARCO TEORICO

5.1 CONCEPTO

El término Urticaria (Urtica = ortiga) es aplicado a un estado de reacción cutánea en el que la lesión elemental es el habón o roncha y caracterizado por la presencia de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular a nivel de la piel, que en ocasiones puede también presentarse a nivel de tejidos subcutáneos, en cuyo caso se le denomina Angioedema. La Urticaria y el Angioedema pueden con alguna frecuencia coexistir aunque también pueden manifestarse de manera independiente el uno del otro.

La Urticaria y/o el Angioedema son muy frecuentes y se presentan en el 20 % de la población general, (26, 27) la mayoría de las veces como un cuadro agudo, único, de evolución rápida y aún en ocasiones de resolución espontánea, por lo que la mayoría de estos cuadros no llegan donde el médico. En algunos casos la enfermedad puede persistir por tiempo muy prolongado, días, meses o años.

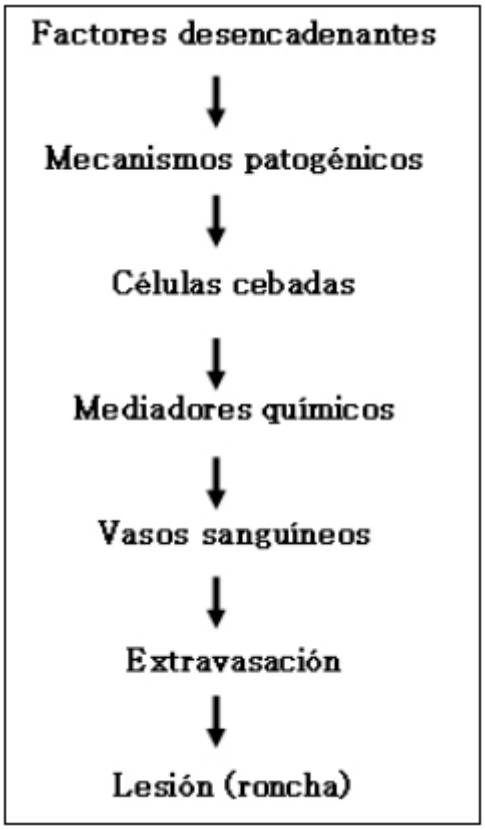
Puede aparecer en cualquier edad, sin embargo, los cuadros agudos son un tanto más frecuentes en los adultos jóvenes de ambos sexos mientras que las formas crónicas se dan más en mujeres de edad media.

En general, la Urticaria es una condición benigna cuando se presenta sola, pero no debe olvidarse que puede resultar mortal si la misma es parte de un cuadro mayor como en el caso de una reacción anafiláctica sistémica, ej.: shock anafiláctico.

5.2 PATOGENIA DE LA URTICARIA CRONICA

Independientemente de la causa de la Urticaria y del Angioedema los hallazgos histopatológicos encontrados son básicamente los mismos. En la zona afecta se observa un escaso infiltrado de eosinófilos junto a vasodilatación y aumento de la

permeabilidad vascular, especialmente a nivel de las vénulas postcapilares, lo cual ocasiona la salida de líquido hacia la dermis y/o hipodermis formándose así la clásica lesión urticarial, la roncha. La secuencia de acontecimientos puede ser resumida como se presenta en el esquema.



La principal célula efectora implicada es la célula cebada o mastocito la cual se encuentra en la piel en un número promedio de 7.000 a 12.000/mm. Frente a un número grande de estímulos que operan como causantes de Urticaria, los mastocitos se degranulan liberando principalmente histamina y también otros mediadores como triptasa, quimasa y algunas citocinas, los que a más de ejercer efecto vasodilatador y de aumento de permeabilidad cutánea con la consiguiente aparición del edema, también van a aumentar la expresión de moléculas de adhesión a nivel del endotelio vascular para favorecer el flujo de neutrófilos y/o eosinófilos, macrófagos y linfocitos T estimuladores.

5.2.1 Principales mediadores involucrados en la producción de la roncha

FUENTE	FACTOR
Célula cebada	Prostaglandina D
Sistema del Complemento	Leucotrienos C y D
Vía dependiente del Factor Hageman	PAF (Factor Activador de Plaquetas)
Células mononucleares	Anafilotoxinas C3a, C4a, C5a, Histamina
	Bradicinina
	Factores liberadores de Histamina, Quimiocinas

Los mecanismos patogénicos que llevan a la degranulación de la célula cebada y consecuente producción de la roncha se ha demostrado que pueden ser múltiples. A continuación se mencionará algunos de los más frecuentes.

El principal mecanismo patogénico implicado es una reacción inmunológica de tipo anafiláctico mediada por IgE, la cual se encuentra unida por su fragmento Fc al receptor de alta afinidad para IgE (FceRI) en la superficie de la célula cebada y basófilos. Es en la superficie de esta célula cebada donde un alergeno se une a su IgE específica y ocasiona una reacción compleja que lleva a la degranulación de la célula cebada y liberación subsiguiente de los mediadores químicos. Este mecanismo explica la patogenia de las Urticarias anafilácticas.

Otro mecanismo patogénico es el que se presenta en las Urticarias dependientes del Sistema del Complemento en las que existe una producción de anafilotoxinas –C3a, C4a y C5a- durante la activación de dicho sistema, anafilotoxinas que ocasionan también la degranulación de la célula cebada. Este mecanismo opera por ejemplo en las Urticarias presentes en las reacciones post transfusionales. También puede observarse degranulación de células cebadas por el mismo mecanísmo en las Vasculitis Urticarianas (o Urticaria-Vasculitis) en las que existe

una vasculitis necrotizante cutánea con un cuadro clínico que a más de la roncha presenta artralgias, artritis y dolor abdominal y en el que se observa disminución de los primeros componentes del Complemento. Ocasionalmente en algunas Urticarias por frío también pueden encontrarse crioglobulinas capaces de activar al Complemento.

Existen también Urticarias producidas por un efecto directo de ciertas sustancias sobre las células cebadas (mecanismos no inmunológicos), especialmente ciertos agentes químicos como el compuesto 48/80, derivados amínicos y aminídicos; drogas como la morfina, codeína, tubocurarina, algunos antibióticos como la polimixina B, medios de contraste iodados, etc.

Otro mecanismo no inmunológico productor de Urticaria y/o Angioedema son las anomalías del metabolismo del ácido araquidónico en aquellos pacientes que teniendo muchas veces una base familiar similar, reaccionan con Urticaria y/o Angioedema a la administración de Acido acetilsalicílico y Antiinflamatorios no esteroideos. En estos casos el mecanismo implicado es la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa.

En los últimos años se ha demostrado en el suero de algunos pacientes con Urticaria crónica la existencia de auto anticuerpos dirigidos contra la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la IgE (FceRI) presente en la superficie de la célula cebada lo cual produce también una degranulación originando el cuadro que en la actualidad se conoce como Urticaria crónica autoinmune.

Por último hay que tener presente que en un alto número de las Urticarias Crónicas, (60 – 80 % de acuerdo a diferentes estudios) no se puede encontrar la causa ni determinar el mecanismo causal por lo que hay que recordar que muchas Urticarias Crónicas son consideradas Idiopáticas.

5.3 CAUSAS ASOCIADAS A LA URTICARIA CRONICA

Esta forma de presentación se ha asociado a gran número de causas cuya frecuencia se ha mostrado muy variable en los múltiples estudios realizados al respecto entre diversos grupos de pacientes y diversas regiones. Deben considerarse como probables las causas que se mencionan a continuación.

Los alimentos aunque son más frecuentes en la Urticaria aguda que en la Crónica deben ser evaluados, en especial los ingeridos en forma frecuente o diaria ya que pueden ser la causa persistente de una Urticaria Crónica. Pueden ser responsables las levaduras, salicilatos, los colorantes azoicos y derivados del ácido benzoico, entre otros.

Entre las drogas más comúnmente implicadas en la Urticaria Crónica se encuentran la Penicilina, las Sulfas, los tranquilizantes y los analgésicos, entre los cuales de manera especial la Aspirina y los AINEs.

Se ha asociado a diversos tipos de infecciones entre las que mencionamos las virales, ej.: hepatitis A y B; bacterianas, ej.: estreptococo beta hemolítico en nasofaringe o Helicobacter Pylori en el tracto gastrointestinal.

Los parásitos considerados una causa rara de Urticaria en los países desarrollados parecen ser más o menos frecuentes en nuestro medio donde debe investigarse siempre la presencia de Amebiasis, Uncinarias y Estrongyloides.

Es posible una asociación a Candidiasis intestinal por lo que la misma debe ser considerada y tratada cuando se la encuentre en un paciente con Urticaria crónica.

También deben considerarse como causas probables algunos procesos inflamatorios crónicos no infecciosos como la gastritis, la esofagitis por reflujo y los procesos inflamatorios de vesícula y conductos biliares.

Las alteraciones endócrinas y metabólicas como el hipertiroidismo e hipotiroidismo también se han asociado a brotes recidivantes de Urticaria y se ha observado la desaparición del proceso al curarse dichos procesos. Pueden presentarse lesiones urticarianas en algunas mujeres durante el período premenstrual, al parecer por reacción a hormonas ováricas.

Debe considerarse de manera importante la posible existencia de una Urticaria Autoinmune por la presencia de autoanticuerpos contra el FceRI (Receptor de alta afinidad para el Fc de la IgE).

5.4 CUADRO CLINICO URITICARIA

Está constituido por la presencia del Habón o Roncha, lesión que presenta 3 características típicas:

1. Un edema central de tamaño variable rodeado por una zona de eritema,

2. Presencia de prurito de intensidad variable, ocasionalmente en algunos pacientes sensación de quemazón.

3. Con una duración fugaz generalmente menor a 24 horas.

Estas ronchas se producen en la dermis superficial, pudiendo ser únicas o múltiples, de tamaño variable desde pocos milímetros hasta muchos centímetros,

a veces aisladas y otras confluyentes formando grandes placas (Urticaria Gigante). Pueden ser localizadas como en la Urticaria por Contacto o generalizadas.

La lesión considerada en forma individual puede durar pocos minutos u horas, generalmente menos de 24H, pero es común que mientras una lesión tiende a desaparecer, al mismo tiempo van apareciendo nuevas, por lo que los episodios pueden durar horas o días y la Urticaria en sí puede llegar a durar hasta meses o años.

En algunos casos las lesiones individuales pueden durar 24 horas iniciándose como una lesión eritematosa y luego presenta un leve tinte violáceo generalmente central rodeado de halo eritematoso que al desaparecer puede dejar por poco tiempo una leve pigmentación de color marrón. Esta forma particular de presentación está más asociada a las causas infecciosas y a las toxidermias medicamentosas y también corresponde a la Vasculitis Urticariana que se mencionará más adelante.

Los episodios pueden ser únicos o múltiples. Si son múltiples pueden ser de presentación frecuente o intermitentes. Los pacientes afectados por Urticaria se presentan generalmente molestos por el prurito y por el aspecto que les ocasionan las lesiones, especialmente cuando las mismas son generalizadas, pero presentan un buen estado general sin síntomas sistémicos, aunque en los casos muy severos pueden presentar escalofríos o sensación de malestar general. Contrariamente a lo que se cree es muy raro que la Urticaria evolucione hacia la anafilaxia sistémica.

El Angioedema por su parte se produce en la dermis profunda y se caracteriza por:

1.- Un edema marcado, de rápida presentación.

2.- Aunque puede iniciarse con prurito, en la mayor parte de su duración es más bien algo doloroso antes que pruriginoso.

3.- Su resolución es más lenta que la roncha y puede durar desde horas hasta 2 o 3 días.

4.- Involucra frecuentemente membranas mucosas.

Los pacientes con Angioedema también presentan generalmente un buen estado general y no conllevan gravedad, pero debe darse especial atención al Angioedema de Glotis o Laríngeo por la gravedad que puede tener al producir obstrucción de la vía aérea.

Ha sido muy común denominar a este tipo de lesión como Edema Angioneurótico, término que debe ser desechado ya que dicha nomenclatura no se compagina con los mecanismos implicados por lo que la denominación actual es Angioedema completado por su localización, ej.: Angioedema labial, Angioedema palpebral, etc.

5.5 URTICARIA CRONICA IDIOPATICA

La urticaria crónica idiopática o persistente por 6 semanas o más, donde la causa predominantemente física ha sido excluida, es un padecimiento que ha sido relegado por alergólogos y dermatólogos. La evidencia desde 1993 de que en más del 50% de los pacientes con este padecimiento existe un mecanismo autoinmune de base que involucra anticuerpos contra el receptor de alta afinidad o menos frecuentemente anti-IgE, en la actualidad es ampliamente reconocida. Aún en 1993, el concepto de urticaria autoinmune no era nuevo, en 1983 Leznoff y colaboradores sugirieron la etiología autoinmune después de observar la asociación entre los padecimientos tiroideos y esta patología. En 1988, Gruber y colaboradores detectaron anticuerpos anti-IgE en varios tipos de urticaria, algunos parecían ser funcionales y fueron los primeros en proponer que estos autoanticuerpos podían estar implicados en el desarrollo de las ronchas. En 1991, Grattan y colaboradores probaron autoanticuerpos con liberación de histamina con propiedades anti-IgE en el suero de los pacientes con urticaria crónica idiopática y después se demostró que eran predominantemente contra el receptor de alta afinidad de IgE (FceRI). Actualmente, la presencia y el posible rol de los autoanticuerpos IgG contra epítopes expresados en la cadena alfa del receptor de alta afinidad o menos común, contra la IgE misma en un subgrupo de paciente con urticaria crónica idiopática (CIU con anticuerpos [CIU Ab]), ya es reconocida. De

hecho, la presencia de anticuerpos puede hacer que disminuya un subtipo de urticarias idiopáticas, sin embargo, la causa de la producción de estos autoanticuerpos en algunos pacientes aún no es bien conocida.

La prevalencia de autoanticuerpos en 78 pacientes con urticaria crónica idiopática corresponde un 26% a autoanticuerpos contra receptor de alta afinidad de IgE liberadores de histamina y 9% a los autoanticuerpos IgE. Un estudio reciente en niños con esta patología demostró incidencia similar. Los pacientes con autoanticuerpos generalmente tienen la enfermedad más severa y aunque los bloqueadores de receptores H1 son la base del tratamiento, se requieren frecuentemente dosis por encima de las permitidas, además en casos selectos se necesitan tratamientos inmunomoduladores.

Casi 50% de pacientes con urticaria crónica idiopática no tiene autoanticuerpos detectables.

5.5.1 Cuadro Clínico. El aspecto clínico e histológico de la piel lesionada en la urticaria crónica idiopática es similar al que se encuentra en una fase tardía de la reacción. Esto sugiere el involucro de citocinas y mediadores lipídicos derivados de los mastocitos, basófilos y otras células involucradas en la patogénesis de la formación y mantenimiento de la roncha. En contraste, la comezón, el síntoma predominante de la urticaria, se debe predominantemente a la histamina liberada de mastocitos y basófilos. Esto puede explicar la gran eficacia de los bloqueadores de receptores H1 en la supresión de la comezón más que en la supresión de la roncha.

5.5.2 La urticaria crónica idiopática con autoanticuerpos funcionales anti FceRI o anti IgE como una enfermedad autoinmune. Rose y Bona redefinieron los criterios para categorizar una enfermedad como autoinmune en 1993. Los puntos a favor de CIU Ab incluyen reproducibilidad de la prueba de suero antólogo a través de transferencia pasiva del suero de pacientes afectados en la piel de individuos sanos, la correlación de los niveles plasmáticos de autoanticuerpos funcionales con la severidad de la enfermedad y la remisión de la enfermedad seguida por supresión o eliminación de los anticuerpos.

La detección de autoanticuerpos provee sólo una prueba indirecta de la etiología autoinmune. Sin embargo, además de la habilidad para liberar histamina de basófilos y mastocitos, existe evidencia que confirma la funcionalidad de estos autoanticuerpos detectados en la CIU.

Existe evidencia circunstancial de autoinmunidad para apoyar la base autoinmune en la CIU, al menos en los pacientes con autoanticuerpos. Primero, se encuentran los subtipos HLA DRB1*04 (DR4) y DQB1*0302 (DQ8) que están asociados fuertemente con el subtipo de pacientes con autoanticuerpos.

5.5.3 Asociación entre urticaria crónica idiopática con enfermedad tiroidea autoinmune. Ha sido reconocida como un síndrome. De 182 pacientes con urticaria crónica idiopática, se encontró que 36 tenían autoanticuerpos microsomales tiroideos, así como niveles de hormonas tiroideas anormales a nivel plasmático, tenían la prueba de suero antólogo positiva que indica presencia de autoanticuerpos. Aunque estos anticuerpos tiroideos parecen ser no patogénicos y la mayoría de los pacientes son eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina ha sido efectivo en suprimir la urticaria con una disminución de los autoanticuerpos antitiroideos.

Se ha visto desde 1970 que la liberación de histamina por basófilos se reduce en respuesta a la activación de la IgE en pacientes con urticaria crónica idiopática. Se ha visto que esta reducción es más acentuada en pacientes con autoanticuerpos. La evidencia sugiere, aunque de forma incompleta, que los autoanticuerpos funcionales son también patogénicos.

5.5.4 Detección de autoanticuerpos en pacientes con urticaria crónica idiomática.

Pruebas in vivo

Estudios clínicos e histológicos han fallado en revelar características diagnósticas útiles para distinguir a los pacientes con urticaria crónica idiopática con o sin autoanticuerpos.

En consecuencia, el recurso utilizado consiste en la prueba cutánea de suero antólogo. Se administran por vía intradérmica en piel sana del antebrazo 0.05 ml de suero obtenido del paciente durante un período de actividad de la enfermedad.

Se realizan controles con inyecciones intradérmicas de solución salina y de histamina (10 µg/ml -1) en sitios adyacentes. Una respuesta positiva, leída a los 30 minutos, consiste en una roncha de al menos 1.5 mm mayor que el testigo negativo. La sensibilidad y especificidad de esta prueba para la detección de pacientes con autoanticuerpos es de cerca de 80% en cada caso, al utilizar basófilos in vitro. Sin embargo, se necesita práctica para lograr reproducibilidad, la prueba requiere de tiempo para la realización y los resultados deben confirmarse mediante pruebas in vitro. Una prueba positiva correlaciona con la duración de los ataques, así como con la severidad de la enfermedad, aunque en los últimos estudios la prueba fue positiva aún cuando la enfermedad estaba en remisión. Es de interés, que la prueba de suero antólogo positiva se ha correlacionado fuertemente en pacientes con múltiples intolerancias a AINES y en algunos casos con la presencia de anticuerpos IgG para Helicobacter pylori.

Pruebas confirmatorias in vitro

Como ya se indicó, los autoanticuerpos inmuno-reactivos no liberadores de histamina son detectables en el suero de pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y en una pequeña proporción de pacientes con otros tipos de urticaria. Los inmunoensayos se han dejado de realizar debido a la pobre especificidad, hasta el momento el mejor método in vitro para el diagnóstico es la demostración de liberación de histamina o de otros reactantes de los mastocitos o basófilos marcados previamente. Algunos laboratorios actualmente ofrecen ensayos comerciales de liberación de histamina.

Pruebas potenciales para el futuro

La basopenia es una característica que se ha reconocido en la urticaria crónica idiopática. Sabroe y colaboradores reportaron la casi ausencia de basófilos circulantes en pacientes con autoanticuerpos. Estudios histológicos de las ronchas sugieren que una razón para esta disminución en los valores de basófilos se debe a un secuestro de los mismos en la piel lesionada.

Recientemente se ha propuesto una alternativa basada en la observación de que al incubar los basófilos de donadores atópicos hay expresión de CD63. Similar a esto, la expresión de CD203c de basófilos de donadores correlaciona con la prueba de suero autólogo positiva. La expresión de estos marcadores de activación puede ser detectada por citometría de flujo.

5.6 TRATAMIENTO DE URTICARIA CRONICA IDIOPATICA CON AUTOANTICUERPOS

El tratamiento de la CIU se ha revisado recientemente. Después del diagnóstico de la urticaria crónica idiopática, los pacientes con autoanticuerpos inicialmente se tratan de la misma manera que aquellos en los que no se identifican. Esto incluye a los bloqueadores de receptores H1 de baja sedación a las dosis recomendadas. Es importante determinar el período del día predominante en el cual se presentan principalmente los síntomas. La mayoría experimenta prurito durante la noche, así que un antihistamínico sedante como la hidroxicina 10-25 mg puede ser útil. Sin embargo, se deberá advertir sobre sus efectos, ya que alteran las actividades cognitivas. La terapia medicamentosa siempre debe acompañarse de otras medidas en las que se incluye evitar alcohol, medicamentos como los AINES, así como ropa ajustada y cansancio excesivo. Frecuentemente los pacientes fallan a estas medidas. En estos casos se utilizan dosis de antihistamínicos no sedantes más altas de lo recomendado, por ejemplo la fexofenadina 360 mg diariamente, sin causar sedación. Doxepina de 10-30 mg puede ser utilizada durante las noches en vez de hidroxicina. La doxepina tiene acciones antidepresivas además que puede ser utilizada en ancianos. El montelukast, un antagonista de leucotrienos, puede ser de beneficio en un pequeño número de pacientes. Similar a eso, el uso de antagonistas H2 es raramente útil.

No es raro encontrar pacientes bien controlados con estas medidas, sin embargo existen recaídas debidas a factores económicos, personales u ocupacionales, las cuales son controladas con cursos cortos de esteroides orales. La prednisolona 30 mg por día por 5 días, seguida de reducción gradual de dosis los siguientes 5 a 6 días es usualmente efectiva, después el paciente puede continuar con antihistamínicos.

Una minoría de pacientes no responden a estas medidas por lo que se debe considerar tratamiento inmunomodulador.

La ciclosporina oral ha probado ser efectiva en estudios doble ciego placebo controlados en pacientes con autoanticuerpos detectados por prueba de suero autólogo, y es de beneficio, aún sin detección de estos.

La ciclosporina también inhibe la liberación de histamina de los basófilos in vitro obtenido de suero de pacientes con CIU Ab. Dosis de 2.5 a 5 mg kg por día de ciclosporina, alivia el prurito en pocos días, también es efectiva en disminuir la formación de ronchas en la mayoría de los pacientes. Usualmente se da por más de 3 a 4 meses, se añade un bloqueador de receptores de histamina. Cerca de una tercera parte de los pacientes tiene remisión y otra tercera parte recae, sin embargo, mejoran rápidamente con antihistamínicos. La tercera parte restante con recaídas debe reiniciar el medicamento. En todos los pacientes debe verificarse una función renal normal, así como lípidos séricos y tensión arterial dentro de límites permitidos. Los pacientes con historia de cáncer no son candidatos al tratamiento. Se pueden considerar otras medidas inmunosupresoras incluyendo tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, metotrexate e hidroxicloroquina.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo.

Con lo anterior se permitirá establecer prevalencia de periodo, cuáles son las características clínicas y de laboratorio más relevantes de los pacientes con urticaria crónica y con los trastornos tiroideos en los pacientes adultos que consultaron por urticaria crónica en la consulta de Inmunológica en un periodo de 4 años (2006-2010).

Posteriormente se realizo un diseño de casos y controles a los cuales se les solicito anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antitiroglobulina) para determinar asociación con auto inmunidad en los pacientes con urticaria crónica idiopática.

6.2 UBICACIÓN

La investigación se realizó en las Instituciones de salud Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Clínica Saludcoop, Coomeva, Medilaser, Inmunoalergologia de la ciudad de Neiva; instituciones con servicios de Inmunoalergologia que atienden la población contributiva, subsidiada y no afiliada en salud. Atienden pacientes del área rural y urbana de todo el departamento de Huila.

6.3 POBLACIÓN

En la presente investigación la población corresponde pacientes mayor o igual a 18 años con diagnostico de Urticaria Crónica Idiopática (ICU) provenientes del servicio de Inmunoalergologia de las Instituciones que atienden esta especialidad en el periodo comprendido 2006-2009.

6.4 DEFINICION DE CASO

Pacientes de 14 años que consultaron por urticaria con o sin angioedema, a los cuales se les realizo el diagnostico dermatológico clínico y paraclínico de Urticaria

crónica idiopática sin importar sexo ni procedencia durante el período de tiempo estipulado para el estudio (2006-2009).

Se definió urticaria crónica como la presencia de habones eritematosos (ronchas) con intenso prurito por lo menos cinco veces a la semana y un tiempo no inferior a 6 semanas de evolución, sin origen demostrable luego de excluir las causas más frecuentes de urticaria.

6.4.1 Criterios de inclusión:

Pacientes mayor o igual a 14 años.
Sexo masculino o femenino.
Consulta por Urticaria al servicio de Inmunoalergologia.
Tiempo de evolución mayor a seis semanas.
Institución de Salud Hospital Universitario, Saludcoop, Coomeva, Medilaser.
Pruebas tiroideas (T3, T4, TSH)
Dentro del periodo de 01 de enero de 2006 hasta el 26 de febrero de 2010.

6.4.2 Criterio de exclusión

Pacientes menores de 14 años.
Tiempo de evolución de urticaria menor a seis semanas.
Etiología o causa conocida de la Urticaria.
No pertenecientes a las Institución de Salud Hospital Universitario, Saludcoop, Coomeva, Medilaser.
No procedente del departamento Huila
No se realizo pruebas tiroideas (T3, T4, TSH)
Fuera del periodo de estudio (01 de enero de 2006 hasta el 26 de febrero de 2010).

6.5 DEFINICIONES OPERATIVAS

Para efectos de análisis de este estudio y para la inclusión de los casos se ingresaron todos los pacientes además del diagnostico de urticaria también que tuvieran pruebas de función tiroideas especial TSH.

6.5.1 Hipertiroidismo e Hipotiroidismo. Se considero como alterada la función tiroidea en aquellos pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo previo al momento de la consulta por urticaria o en aquellos en los que los niveles de TSH detectados posteriormente al diagnóstico de Urticaria Crónica fueran anormales.

La TSH se determinó el nivel por electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se tomaron como límites normales 0.46–4.6 µUI/ml.

6.5.2 Anticuerpos antitiroideos. Para determinar asociación con auto inmunidad en los pacientes con urticaria crónica idiopática se tomaron anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antitiroglobulina)

La detección en el suero de anticuerpos antitiroideos se realizó utilizando un equipo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se tomaron como valores normales menores a <1 UI/ml. Se consideró positivos a todos los pacientes que presentaron valores mayores a >1 UI/ml.

6.6 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se estimo una proporción de urticaria crónica de acuerdo a la literatura de un 5% de la consulta inmunoalergologia con un nivel de confianza esperado para nuestro estudio mayor del 95% y un margen de error < 10%. Se necesito una muestra no inferior de 189 pacientes.

Por lo anterior fue necesario considerar tomar como población todas las instituciones que tienen consulta externa de inmunoalergologia, que desearan participar en el estudio y que no tuvieran implicación legal realizarlo con los pacientes de la institución interesada. De acuerdo al número de consultas de dermatología en cada una de las instituciones del estudio, se espero recolectar el número de pacientes durante un periodo de cuatro años.

Para la muestra del estudio de casos y controles se tomaron aleatoriamente 40 pacientes que cumplían criterios para caso de urticaria crónica: 17 eutiroideos (control) y 17 con función tiroidea anormal (Caso) a los cuales se les realizo anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antitiroglobulina) para determinar asociación con auto inmunidad.

6.7 ALEATORIZACIÓN:

Se realizó muestreo probabilístico aleatorio.

6.8 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

6.8.1 Instrumento de recolección. Como instrumento se utilizó una base de datos Excel Office 2007 que contiene las variables determinadas previamente, el cual fue diligenciado por el investigador. El formato consiste en preguntas cerradas que pretenden evitar sesgos de información.

6.8.2 Recolección de la Información

Se realizo en dos fases.

La primera fase consistió en la recolección de los datos en la fuente primaria (Historia clínica) en cada una de las instituciones.

La segunda fase fue la búsqueda de pacientes que fueron seleccionados aleatoriamente para el estudio de caso y control. Mediante llamada telefónica fueron ubicados y fueron realizados anticuerpos antitiroideos (antimicrosomal y antitiroglobulina). Estos resultados fueron incluidos en la base de datos.

6.8.3 Tabulacion y sistematización de la información. Se garantizo el diligenciamiento completo de la base de datos de Excel del Office 2007.

6.9 ANALISIS DE LA INFORMACION

Los datos obtenidos durante los procedimientos de recolección de información fueron analizados mediante medidas estadísticas descriptivas univariadas de tendencia central (media) y de dispersión (varianza y desviación estándar) aplicando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas nominales.

Se realizo análisis bivariado con la aplicación de prueba de hipótesis para diferencia de proporciones para cada una de las variables y el resultado final.

También se emplearon análisis de regresión logística para establecer asociación entre algunas variables.

En la significancia estadística se empleó Chi cuadrado para variables cualitativas y T student para cuantitativas, el análisis estadístico se realizo con el programa EPI INFO versión 3.5.1 de 2008.

Los resultados fueron representados en gráficas y tablas.

6.10 CONTROL DE VARIABLES DE CONFUSION Y SESGOS

Teniendo en cuenta que el presente estudio es de tipo descriptivo, y no busca plantear explicaciones, ni establecer causalidad no se considera que existan variables de confusión que puedan alterar los resultados. Además los sesgos de medición en las variables de resultados de laboratorio fueron controlados de acuerdo a parámetros internacionales.

Se controlo los sesgos de medición en la primera etapa de recolección de la información derivados del registro de los datos por parte del investigador y fueron almacenados en medio computarizado.

Se utilizaron variables cerradas para evitar información subjetiva tanto del investigador como del paciente. Además, se recurrió a la definición clara de los objetivos del estudio y a la elaboración de un formulario específico y esquemático que se diligenció por el investigador.

Para su análisis debieron cumplir con los requisitos establecidos por la encuesta electrónica, la cual se estructuró de manera clara y lógica, permitiendo el acceso ágil y oportuno a la información.

Los pacientes con datos incompletos o por falta de seguimiento del paciente fueron excluidos del análisis, con el fin de controlar los sesgos de información.

6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el desarrollo del presente trabajo se tendrán en cuenta todas las reglamentaciones establecidas en la Resolución Nº 008430 de 1993 emanada por el Ministerio de la Protección Social, en la cual se determinan las normas científicas y administrativas para la investigación en salud, obteniéndose la información precisada, a partir de las historias clínicas del departamento de archivo de instituciones que participaron en el estudio con salvaguarda del secreto profesional y protección de los sujetos de los cuales no se revelarán nombres ni número de historias clínicas que pudieran permitir el reconocimiento de dichos pacientes.

Las autoridades y directivas de las instituciones participantes tuvieron conocimiento del objetivo y el uso de la información del estudio. El comité de ética de esta institución aprobó en todas las instancias la realización del presente estudio. En todo momento, se brindó disposición de aclarar tanto a las directivas

del centro médico, como a los pacientes y familiares que se enteraron del estudio, los objetivos de éste y el uso confidencial de la información. Previo convenio verbal con las directivas de las instituciones, se acordó que éstas fueran informadas de los resultados del estudio tan pronto como el análisis de la información estuviera disponible.

7. RESULTADOS

Un total de 1043 historias fueron revisadas; 255 pacientes con diagnósticos de Urticaria (24,4%). 167 pacientes aplicaron criterio de caso Urticaria Crónica. 49 pacientes (19,2%) Urticaria Aguda, 39 pacientes (15,3%) no pruebas tiroideas.

La prevalencia de urticaria en el Huila para nuestro estudio se estimo en 4,1/10.000 Hbt. Siendo Neiva (9.6*), Gigante (6.4*), Rivera (4,9*) los principales municipios que presentan la enfermedad.(*Casos/10.000 Hbt). *Tabla 1*

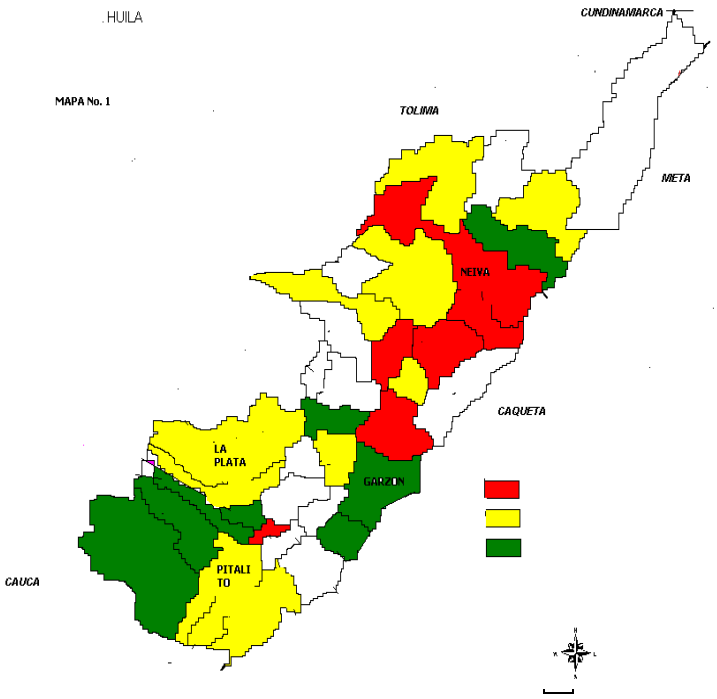
Tabla 1. Distribución de Urticaria en el Departamento del Huila

Municipio	n.	%	Pob >15 años	Caso/10.000
NEIVA	185	71,80%	193259	9,6
GIGANTE	4	1,60%	6295	6,4
RIVERA	5	2,00%	10269	4,9
ELIAS	1	0,40%	2065	4,8
YAGUARA	2	0,80%	4808	4,2
CAMPOALEGRE	8	3,10%	19616	4,1
PITALITO	21	8,20%	64255	3,3
PALERMO	5	1,20%	16890	3,0
HOBO	1	0,40%	3986	2,5
AIPE	3	1,20%	12592	2,4
LA PLATA	7	2,70%	32551	2,2
TERUEL	1	0,40%	4985	2,0
AGRADO	1	0,40%	5158	1,9
BARAYA	1	0,40%	5561	1,8
SALADOBLANCO	1	0,40%	6295	1,6
LA ARGENTINA	1	0,40%	7229	1,4
TELLO	1	0,40%	8228	1,2
GUADALUPE	1	0,40%	10954	0,9
TESALIA	1	0,40%	12072	0,8
ISNOS	1	0,40%	14621	0,7
GARZON	3	1,20%	43951	0,7
SAN AGUSTIN	1	0,40%	18192	0,5
Total	255	100,00%	624030	4,1

Fuente. Base de datos Urticaria. Registro DANE censo 2005 proyección 2009.

De acuerdo a la distribución geográfica, los municipios con mayor prevalencia de UC se presentan en la zona centro del departamento. *Grafica 1*

Grafica 1. Distribución de Urticaria Crónica en el Departamento del Huila



Rojo: >20/100.000
Amarillo: 20-11/100.000
Verde: <11/100.000
Fuente. Base de datos Urticaria. Registro DANE censo 2005 proyección 2009.

De los pacientes que aplicaron criterio para caso de UC (167). La UC fue mayor en el grupo de las mujeres 72,5%; la relación Mujer: Hombre fue de 1:3. la edad en los Hombres: 47±14,5 años y Mujer: 39±14 años. La edad media general fue de 41,5 años y los rangos de 14 a 75 años. *Tabla 2*

Dentro de la ocupación en las mujeres del estudio las mas frecuentes fueron hogar 37,2%, técnico o auxiliar 24%, profesional 16,5%, estudiante 11%. En el grupo de hombres la frecuencia mas alta de ocupación fue comerciante 33%, técnico o auxiliar 24%, profesional 24%. *Tabla 2*

Tabla 2. Datos demográficos de pacientes con Urticaria Crónica en el Departamento del Huila

	Femenino	Masculino	Total	X (DS)
N	121(72,5)	46(27,5)	167	
Edad X (DS)	39±14	47±14,5	41,5 ±14,7	
****Profesión**				
Hogar	45(37,2)	0	45	
Técnico/Aux	30 (24)	11 (24))	41	
Profesional	20 (16,5)	11 (24)	31	
Estudiante	13 (11)	1 (2,2)	14	
Comerciante	9 (7,4)	15 (33)*	24	
Cesante	4 (3)	3 (6,5)	7	
Agricultor	0 (1)	3 (6,5)	3	
Desempleado	0	2 (4,3)	2	
Tiempo Evolución				X(DS)
6 Sem-1 año	62 (52)	22(48)	84(50)	4±3
>1 -5 años	36(30)	16(35)	52(31)	3,4±3,6
>5 años	23(18,3)	8(17,4)	30(18)	14±9
Total	121	46	167	

Fuente. Base de datos Urticaria.

El tiempo de evolución de los pacientes fue menor de un año en la mayoría de los pacientes (50%), seguido de 1 a 5 años (31%).

De los 167 pacientes estudiados, el 25% (42/167) tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa al momento de la consulta, 7 (4%) con diagnóstico de hipertiroidismo y 35 (21%) con diagnóstico de hipotiroidismo. El hipotiroidismo fue mas prevalente en los hombres 26% (12/46). El angioedema se presento en el 38,3% de los casos (64/167) siendo mas prevalente en las mujeres 40,5% (49/121).

Tabla 3. Patologías asociadas a Urticaria Crónica en el Departamento del Huila

p< 0.05	F (121)	M (46)	TOTAL
Eutiroideo	92(76%)	33(72%)	125(75)
Hipertiroidismo	6(5)	1(2,2)	7(4,2)
Hipotiroidismo	23(19)	12(26,1)*	35(21)
Angioedema	49(40,5%)	15(32,6%)	64(38,3)
Enfermedad asociada			
Gastritis	17 (38,6)	4(31)	21
Asma	8(18,2)	4(31)	12
Rinitis	6(13,6)	4(31)	10
Tiroiditis	5(11,4)	0	5
Dermatitis	2(4,5)	0	2
ERGE	2(4,5)	0	2
Psoriaris	2(4,5)	1(7,7)	3
Artritis Reumatoide R	1(2,3)	0	1
Lupus	1(2,3)	0	1
Total	44(36,3)	13(28,2)	57
Migraña	7	0	7

Fuente. Base de datos Urticaria crónica.

Los pacientes con hipotiroidismo tenían una edad media de 49,2 ±11,7 años; los pacientes con hipertiroidismo 32,5 ± 9,7 años y los eutiroidéos 40 ± 15 años.

El 34% (57/167) de los pacientes con UC presentaron enfermedad asociada. El grupo de las mujeres presento mayor prevalencia de enfermedad 36,3% (44/121). La enfermedad mas frecuente fue gastritis 21 casos, asma 12 casos, rinitis 10, tiroiditis 5. el grupo de las mujeres fue el único quien presento migraña (7 casos). *(Tabla 3).*

Tabla 4. Antecedentes de exposición a hormonas en mujeres del estudio

Exposición a Hormonas		
Antecedente Embarazo	101	83,50%
Uso de hormonas	13	11%

Fuente. Base de datos Urticaria crónica.

101 de las mujeres tenían antecedentes de embarazo (83,5%) y 13 pacientes mujeres presentaron antecedentes de exposición a hormonas anticonceptivas.*(Tabla 4)*

Tabla 5. Asociación de anticuerpos antitiroideos en pacientes eutiroidéos y no eutiroidéos con Urticaria Crónica en el Departamento del Huila

	OR	Chi2	p.
Eutiroideo	0,25(0,08-0,78)	7,77	< 0,05
Hipertiroidismo	3,87(0,47-25,8)	2,7	0,10
Hipotiroidismo*	4(1,28-12,8)	7,78	< 0,05
Alteraciones Tiroideas**	3,9 (1,28-12,5)	6,2	< 0,05

Fuente. Base de datos Urticaria crónica.

En el estudio se presento una asociación de anticuerpos antitiroideos (Antimicrosomales, antitiroglobulina) en pacientes con UC y alteraciones tiroideas OR 3,9 (1,28-12,5) principalmente en pacientes con UC e hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5). *(Tabla 5)*

8. DISCUSION

La asociación entre UC y tiroiditis autoinmune fue primeramente descripta por Leznoff y col. y confirmada por diversos grupos. Kaplan y col. El presente estudio permitió establecer la prevalencia de UC con alteraciones tiroideas fue del 25%

La UC es un síndrome en el cual intervienen una variedad de factores etiológicos. Los trastornos tiroideos se consideran agentes causales de la urticaria crónica. En el departamento del Huila la prevalencia fue de 4,1/10.000 Hbts y la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con urticaria crónica fue de 25%. El trastorno tiroideo más frecuente, fue el hipotiroidismo con 21%, siendo mayor en los hombres.

La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino, y en la cuarta década de la vida [25, 26, 27). En nuestro estudio la relación Mujer: Hombre fue de 1:3 y la edad fue relativamente pacientes jóvenes (Hombre: 47±14,5 y Mujer: 39±14). Al igual que lo informado en estudios previos.

Las enfermedades autoinmunes han sido implicadas como causantes e UC (Lupus eritematoso sistémico, Tiroiditis, Addison) incluso la presencia de anticuerpos dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de Ig E nos orienta a la etiología autoinmune en la UC. Sin embargo son pocos los estudios que esclarecen el mecanismo por el que se relacionan.(4,8) Diversos estudios señalan la participación de los trastornos tiroideos en especial hipotiroidismo en la urticaria crónica idiopática. En pacientes con esta patología que reciben tratamiento para mejorar el hipotiroidismo, se observa disminución o desaparición total de los episodios de la urticaria.(10, 14) Esto sugiere que el manejo del trastorno tiroideo es útil en los pacientes con dicho padecimiento.(10, 14) En nuestro estudio aunque no fue el objetivo identificar la interacción del manejo terapéutico del trastorno tiroideo con UC. La asociación de la UC crónica con trastornos tiroideos fue evidente principalmente en pacientes con hipotiroidismo. Además creemos necesario en todo paciente con UC solicitar de rutina las hormonas tiroideas y los anticuerpos antitiroideos especialmente si son mujeres ya que como pudimos demostrar en nuestro estudio existen pacientes con hormonas tiroideas normales pero con la presencia de anticuerpos antitiroideos elevados.

La implicación clínica de estos hallazgos hace que se pueda considerar como parte del tratamiento la utilización de hormonas tiroideas ya sea en individuos Eutiroideo o hipotiroideo. Sin embargo es necesario realizar estudios tipo ensayo clínico para significancia estadística.

La urticaria crónica es una entidad común en la práctica diaria y la persistencia o recurrencia de las lesiones son un desafío tanto para el paciente como él medico. El diagnostico oportuno y el tratamiento específico depende de una cuidadosa evaluación inicial acompañada de la solicitud de exámenes apropiados.

Los estudios han informado la presencia de uno o ambos anticuerpos en el 27% de los pacientes con UC (9). Otros autores han encontrado una mayor incidencia de anticuerpos antitiroglobulina (12%) que de anticuerpos antimicrosomales (9.5 %)(15). En el presente estudio debido a la alta asociación hallada entre UC y enfermedad tiroidea, se decidió estudiar la función tiroidea en nuestros pacientes con UC y también se estudio la asociación de anticuerpos tiroideos con el fin de determinar una población con mayor riesgo. Se evidencio la asociación de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en pacientes con UC y alteraciones tiroideas OR 3,9 (1,28-12,5) principalmente en pacientes con UC e hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5).

9. CONCLUSIONES

Se logro realizar la totalidad de los objetivos del estudio. La prevalencia de UC para el departamento del Huila, fue de 4.1 por 10.000 habitantes, el municipio con mayor prevalencia fue la ciudad de Neiva con 9.6 por 10.000 habitantes. En relación al genero el grupo mas prevalerte fueron las mujeres, con 73% de los casos esta relación mujer/hombre fue de 3:1.

De acuerdo a la edad, se evidenció que la frecuencia de UC es mayor en personas laboralmente activas para ambos géneros (Hombre: 47±14,5 y Mujer: 39±14). Y a su vez, el trabajo en las mujeres fue más prevalente el hogar (37,2%), y en los hombres fue el comercio, con el 33%.

La urticaria asociada a angioedema, ocurrió en el 38%, siendo mayor en las mujeres, con el 40,5%. El 34% (57/167) de los pacientes con UC presentaron enfermedad asociada. El grupo de las mujeres presento mayor prevalencia de enfermedad 36,3% (44/121). La enfermedad mas frecuente fue gastritis 21 casos, asma 12 casos, rinitis 10, tiroiditis 5. El grupo de las mujeres fue el único quien presento migraña (7 casos). *(Tabla 3).*

Se observa que el tiempo de evolución más prevalente en pacientes con UC fue el de menos de un año lo cual indica una consulta temprana por la misma sintomatología de la enfermedad.

La prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con urticaria crónica fue de 25%. El trastorno tiroideo más frecuente, fue el hipotiroidismo con 21%, siendo mayor en los hombres. Los pacientes con hipotiroidismo tenían una edad media de 49,2 ±11,7 años; los pacientes con hipertiroidismo 32,5 ± 9,7 años y los eutiroidéos 40 ± 15 años.

La prevalencia de exposición a las hormonas sexuales endógenas (gestación – 83.5) y exógenas (anticoncepción), fue de 11%.

En el presente estudio debido a la alta asociación hallada entre UC y pacientes eutiroideos y no eutiroideos. Se estudio la asociación de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en pacientes con UC. La evidencia fue mayor

en pacientes con alteraciones tiroideas OR 3,9 (1,28-12,5), en especial el hipotiroidismo OR: 4 (1,28-12,5). ($p<0.05$).

BIBLIOGRAFIA

1. JEFFREY S, M Rumbyrt, L Alan, MD Schocket. Chronic urticaria and thyroid disease. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24: 215-223

2. PELTZ S, W Barchuk, J Oppenheimer, H Drice, L Bielory. Chronic angioedema of the tongue associated with pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis. Clin Exp Dermatol 1995; 20 (4): 351-352

3. KOZEL M, Bossuyt P, Mekkes J. Laboratory test and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol 2003;48:409-16

4. LEZNOFF A, Josse RG, Denburg J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119:636-40

5. LEZNOFF A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 1989;84:66-71

6. LANIGAN SW, Short P, Moult P. The association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. Clin Exp Dermatol 1987;12:335-8

7. TURKTAS I, Gokcora, Demirsoy S. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 1997;36:187-90

8. HIDE M, Francis DM, Grattan CEH. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993;328:1599-604

9. RUMBYRT JS, Katz JL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 1995;96:901-5

10. ZAULI D, Grassi A, Ballardini G. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2002;3(8):525-8

11. HEYMANN W. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. J Am Acad Dermatol 1999;40:229-32

12. KANDEEL A, Zeid M, Helm T. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. J Clin Immunol 2001;21(5):335-47

13. TEDESCHI A, Lorini M. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(3).

14. BAR-SELA S, Reshef T, Mekori Y. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;103(6):1216-1217

15. MEHREGAN D. Pathophyfiology of Urticaria Vasculitis. Arch Dermatol 1998;34:88-89

16. ZUBERBIER T,Greaves M,Juhlin L. Definition, classification and routine diagnosis of urticaria: A Consensus Report. Journal of Investigative Dermatology 2001;6(2)

17. FIORENTINO D. Cutaneous Vasculitis. J Am Acad Dermatol 2003;48:311-40

18. LANGFORD C. Vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S602-12

19.BLACK A. Urticarial vasculitis. Clinics in Dermatology 1999;17:565-569

20. WINSNIESKI J. Urticarial vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2000;12:24-31

21.DAVIS M, Daoud M, Kirby B. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. J Am Acad Dermatol 1998;38(6)

22. MASCARÓ J. Urticaria cronica autoimmune. Piel 1998;13:429-432

23. CHÉRREZ OJEDA I, LOPEZ G, Uraga E. Protocolo para el estudio de urticaria crónica. Revista del Hospital Luis Vernaza 2002;

24. PANDYA AG, Tharp MD. Chronic urticaria associated with exogenous thyroid use. Arch Dermatol 1990;126: 1238-9

23. GREAVES MW.: Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) and Helicobacter pylori. All Clin Immulol. 2001Jan-Feb; 13(1) : 23-26.

24. HOLLOWELL JG. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489,*1998;13:429 ;46:645*

25 J. MARTÍNEZ Burnes, F. Vázquez Nava Prevalencia y factores asociados a la urticaria crónica.Análisis de la rinitis alérgica y los síntomas relacionados con el asma como factores asociados a la urticaria crónica en un área urbana del noreste de México. Alergología e inmunología clínica, ISSN 1575-8435, Vol. 19, Nº. 1, 2004 , pags. 16-24.

26. M. Ferrer, P. Gaig, D. Muñoz. Prevalencia de urticaria crónica en España Alergol Inmunol Clin 2002; 17: 49-50.

27 STITES DP., STOBO JD., et. Al.: Urticaria y Angioedema. Inmunología Básica y Clínica. 5ta. Edición . Ed. Rev. P519-20. Cuba. 1986.

28. KAPLAN, AP. Chronic Urticaria and Angioedema. Clinical Practice 2002. Jan 346: 175 – 179.

29. GALASSI N, Riera N, Rey G, Bracco MM, Malbrán A. Urticaria crónica. Evolución clínica, prueba del suero autólogo, recuento y activación de basófilos. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 15-20.

30. INOCENCIO RM, Romaldini JH, Rey G, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 227-230.