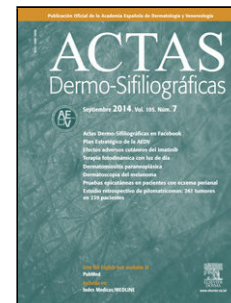


Journal Pre-proof

[[Artículo traducido]]Azatioprina en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea refractaria a antihistamínicos, omalizumab y ciclosporina: una serie de casos

L. Mateu-Arrom R. Martín V. Expósito-Serrano A. Álvarez-Abella E. Serra-Baldrich J. Spertino



PII: S0001-7310(25)00383-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.05.022>

Reference: AD 4399

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 7 August 2024

Accepted Date: 1 December 2024

Please cite this article as: Mateu-Arrom L, Martín R, Expósito-Serrano V, Álvarez-Abella A, Serra-Baldrich E, Spertino J, [[Artículo traducido]]Azatioprina en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea refractaria a antihistamínicos, omalizumab y ciclosporina: una serie de casos, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.05.022>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4350

Cartas científico-clínicas

Azathioprine for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Refractory to Antihistamines, Omalizumab, and Ciclosporin: A Case Series

[[Artículo traducido]]Azatioprina en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea refractaria a antihistamínicos, omalizumab y ciclosporina: una serie de casos

1.1.1.1 Authors: L. Mateu-Arrom¹, R. Martín¹, V. Expósito-Serrano², A. Álvarez-Abella³, E. Serra-Baldrich¹, and J. Spertino¹

1. Dermatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), Universitat Autònoma de Barcelona, Campus Salut Barcelona, Barcelona, Spain
2. Dermatology Department, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain
3. Dermatology Department, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Barcelona, Spain

Corresponding author:

Laura Mateu-Arrom

E-mail address: lmateuarrom@hotmail.com

Sr. Director:

La urticaria crónica espontánea (UCE) se define por la aparición de historia >6 semanas de habones y/o angioedema sin ningún agente desencadenante identificable, con una repercusión significativa en la calidad de vida del paciente¹.

Omalizumab está asociado a una alta eficacia en el tratamiento de la UCE¹. Además, el escalamiento de la dosis, según lo recomendado por las guías de práctica clínica, puede beneficiar a muchos pacientes que muestran una falta de respuesta, o una respuesta parcial.

Por otro lado, el tratamiento con ciclosporina (CsA) –recomendado como terapia de tercera línea– también ha sido asociado a unas altas tasas de respuesta, particularmente en casos de autoinmunidad de tipo IIb². Por tanto, los no respondedores tanto a omalizumab como a CsA representan un pequeño porcentaje de pacientes difíciles de tratar. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para tratamientos adicionales en estos pacientes, ya que las opciones terapéuticas alternativas tienen evidencia limitada, de baja calidad¹.

Reportamos nuestra experiencia con 7 casos de UCE refractaria a antihistamínicos, omalizumab y CsA tratados con azatioprina en tres departamentos de dermatología de centros de referencia de atención terciaria. La cohorte incluyó un total de 5 mujeres y 2 varones, con una edad media de 69 años (rango, 17–85). Dos pacientes (29%) exhibieron urticaria crónica inducible concurrente (dermografismo sintomático y urticaria de presión demorada) y 5 (71%), angioedema. Adicionalmente, 2 pacientes (29%) exhibieron enfermedad tiroidea autoinmune, y 1 paciente (14%), diabetes mellitus tipo 1. El análisis de sangre basal reveló la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea en 3 pacientes, mientras los valores medios basales de inmunoglobulina E y dímeros D fueron de 45 kU/l (2–1043) y 485 ng/ml (170–766), respectivamente. El tiempo medio de la terapia de omalizumab y CsA previo a la iniciación de azatioprina fue de 11 (3–43) y 23 meses (4–31), respectivamente.

La dosis media de azatioprina fue de 1,2 mg/kg/día (0,5–2,3). Omalizumab se mantuvo en 4 pacientes (57%), simultaneado con azatioprina. Los valores medios de los cuestionarios UAS7 (Urticaria Activity Score 7) y UCT (Urticaria Control Test) –disponibles para 6 de 7 pacientes– se muestran en la Tabla 1 Tabla 1.

Se logró una respuesta completa (UAS7 = 0 y UCT = 16) en 4 pacientes (57%) transcurridos 3,2 meses (1–7,2), 2 de ellos junto con omalizumab. Dos de estos pacientes siguen recibiendo azatioprina, y los 2 restantes discontinuaron el tratamiento debido a la resolución de los síntomas sin recidiva, tras la discontinuación y sin necesidad de tratamiento adicional. Los 3 pacientes restantes no reflejaron respuesta, recibiendo uno de ellos una dosis reducida de azatioprina de 0,5 mg/kg/día debido a la actividad de metiltransferasa tiopurina de 11,6 U/ml. Otro paciente no respondedor recibió el tratamiento durante 1,8 meses únicamente, debido a hepatotoxicidad, que se resolvió tras la discontinuación del tratamiento. Dos de entre 3 pacientes que no respondieron a azatioprina tuvieron urticaria inducible.

Aunque el fallo de la terapia de omalizumab + CsA es un hallazgo raro, algunos pacientes requieren además opciones terapéuticas adicionales. Además, CsA no se recomienda para uso a largo plazo, debido al alto riesgo de lesión renal². Azatioprina –un inhibidor de la síntesis de purina– induce la apoptosis de los linfocitos T³. Azatioprina ha demostrado su efectividad en casos de UCE refractarios a antihistamínicos^{4,5} o CsA³. En casos refractarios a antihistamínicos, el tratamiento con azatioprina ha demostrado no ser inferior a CsA, con resultados similares a los logrados a los 2 meses y observándose una respuesta máxima a los 3 meses de tratamiento⁵, según lo observado en los pacientes incluidos en nuestro estudio. El caso no respondedor observado en nuestra serie podría atribuirse a una dosificación insuficiente, debido a la actividad

de TPMT en un paciente, o a la duración limitada del tratamiento debido a un efecto adverso en otro.

Hasta la fecha, no se han reportado casos de uso de azatioprina tras el tratamiento con omalizumab y CsA. Basándonos en nuestros resultados, azatioprina podría representar una opción para estos casos de UCE muy difíciles de tratar. A pesar de que azatioprina fue generalmente bien tolerada, se identificó un caso de hepatitis, subrayando la necesidad de una supervisión cercana durante el tratamiento.

Consentimiento de los pacientes

Los pacientes de este artículo han otorgado su consentimiento informado escrito para la publicación de los detalles de su caso.

Aprobación ética

Los datos fueron recuperados de las historias clínicas y de un registro prospectivo iniciado en 2009, que recibió la aprobación de nuestro Comité de ética local (16/049 (OBS)), que incluía pacientes con UCE.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

LMA y RM declararon la ausencia de conflictos de intereses de cualquier tipo. VES ha sido asesor médico y conferenciante para Abbvie, Lilly, LEO Pharma, Novartis, Almirall y Sanofi Genzyme. AAA declaró haber recibido honorarios por conferencias para Novartis. ES declaró haber recibido honorarios por conferencias, por su implicación en comités asesores, y por su papel asesor para las empresas farmacéuticas siguientes: Lilly, Amgen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, Abbvie y Pierre Fabre. JS declaró haber recibido honorarios por conferencias. Asimismo, ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Lilly, LEO Pharma, Novartis y Sanofi Genzyme.

Disponibilidad de los datos

Los datos subyacentes a este artículo serán compartidos por el autor para correspondencia, mediante solicitud razonable.

Referencias

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Mar 16];77(3):734–66. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536239/>
2. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Mar 2];6(2):586–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916431/>
3. Tal Y, Toker O, Agmon-Levin N, Shalit M. Azathioprine as a therapeutic alternative for refractory chronic urticaria. *Int J Dermatol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 May 13];54(3):367–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069708/>
4. Bhanja D, Ghoshal L, Das S, Das S, Roy A. Azathioprine in autologous serum skin test positive chronic urticaria: A case-control study in a tertiary care hospital of eastern India. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 13];6(3):185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009713/>
5. Pathania YS, Bishnoi A, Parsad D, Kumar A, Kumaran MS. Comparing azathioprine with cyclosporine in the treatment of antihistamine refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized prospective active-controlled non-inferiority study. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 13];12(5). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31193160/>

Tabla 1 Resultados de los cuestionarios UAS7 y UCT antes, durante el primer control (tras una media de 2 (1–4,2) meses tras el inicio de azatioprina), y al final de la terapia con azatioprina (tras 10 (1,8–11) meses de terapia).

	Inicio	Durante el primer control clínico	Al final de la terapia con Aza
UAS7	24 (10–36)	8 (0–36)	0 (0–24)
mediana (rango)			
$n=6$			
UCT	5 (0–10)	11 (2–16)	16 (7–16)
mediana (rango)			
$n=6$			

UAS7: Urticaria Activity Score 7; UCT: Urticaria Control Test; Aza: azatioprina.