ACTAS Dermo-Sifiliográficas xxx (xxxx) xxx–xxx

ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

ACTAS
Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

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

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

Sr. Director,

La urticaria crónica espontánea (UCE) se define por la aparición de historia de más de 6 semanas de habones y/o angioedema sin ningún agente desencadenante identificable, con una repercusión significativa en la calidad de vida del paciente[1].

Omalizumab está asociado a una alta eficacia en el tratamiento de la UCE[1]. 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 IIb[2]. 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 calidad[1].

Reportamos nuestra experiencia con 7 casos de UCE refractaria a antihistamínicos, omalizumab y CsA tratados con azatioprina en 3 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 un paciente (14%), diabetes mellitus tipo 1. El análisis de sangre basal reveló la presencia de anticuerpos antiperoxidasa 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 Urticaria Activity Score 7 y Urticaria Control Test –disponibles para 6 de 7 pacientes– se muestran en la tabla 1.

Se logró una respuesta completa (Urticaria Activity Score 7 = 0 y Urticaria Control Test = 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 suspendieron el tratamiento debido a la resolución de los síntomas sin recidiva tras la interrupción 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 tiopurina metiltransferasa 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 interrupción del tratamiento. Dos de 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 renal[2]. Azatioprina –un inhibidor de la síntesis de purina– induce la apoptosis de los linfocitos T[3]. Azatioprina ha demostrado su efectividad en casos de UCE refractarios a antihistamínicos[4,5] o CsA[3]. 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 tratamiento[5], 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 metiltransferasa tiopu-

Véase contenido relacionado en DOI:
https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.12.023

https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.05.022
0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: L. Mateu-Arrom, R. Martín, V. Expósito-Serrano et al., [Artículo traducido] Azatioprina en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea refractaria a antihistamínicos, omalizumab y ciclosporina: una serie de casos, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.05.022

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 azatioprina
UAS7, mediana (rango) *n* = 6	24 (10-36)	8 (0-36)	0 (0-24)
UCT, mediana (rango) *n* = 6	5 (0-10)	11 (2-16)	16 (7-16)

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

rina 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. ESB 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.

Bibliografía

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy [Internet]. 2022;77:734–66 [consultado 16 Mar 2024]. Disponible en: 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;6:586–99 [consultado 2 Mar 2024]. Disponible en: 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;54:367–9 [consultado 13 May 2024]. Disponible en: 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;6:185–8 [consultado 13 May 2024]. Disponible en: 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;12:100033 [consultado 13 May 2024]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31193160/

L. Mateu-Arrom[a,*], R. Martín[a], V. Expósito-Serrano[b], A. Álvarez-Abella[c], E. Serra-Baldrich[a] y J. Spertino[a]

[a] *Departamento de Dermatología, 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, España*
[b] *Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España*
[c] *Departamento de Dermatología, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, España*

[*] Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lmateuarrom@hotmail.com (L. Mateu-Arrom).