

Activity of chronic spontaneous urticaria in euthyroid vs hypothyroid patients

Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos *versus* hipotiroideos

Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Fabián Eduardo Álvarez-Chávez,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos¹

Abstract

Background: Chronic urticaria (CU) affects 5 % of the general population and it is associated with thyroid disease in up to 54 % of patients. There is scarce information on the activity of urticaria in patients with and without alterations in the thyroid function.

Objective: To compare the activity rate of urticaria using the UAS7 (Urticaria Activity Score 7) in patients with and without hypothyroidism.

Methods: A descriptive, cross-sectional, and comparative study of patients with CSU (chronic spontaneous urticaria) who were older than 18 years of age, who were classified into two groups based on their thyroid function: hypothyroid and euthyroid patients. UAS7 was applied to all of them.

Results: We analyzed 60 patients with CSU; 30 of them were euthyroid and 30 were hypothyroid. The female sex was predominant (76 %) and the average age was 49.1 years old. The activity in 40 % was moderate, in 25 % was severe, and it was mild in 23 %; only 12 % of them were controlled. In the group with hypothyroidism, the median TSH (Thyroid Stimulating Hormone) was of 6.8 μ UI/mL. No statistically significant differences were found in matters of age, body mass index, comorbidities, or in the UAS7.

Conclusions: We did not find a statistically significant difference in the Urticaria Activity Index between both groups. Identifying the influencing factors shall improve the quality of life of patients.

Key words: Urticaria; Hypotirodism; Thyroid

Este artículo debe citarse como: Herrera-Sánchez DA, Álvarez-Chávez FE, O'Farrill-Romanillos PM. Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos | hipotiroideos. Rev Alerg Mex. 2020;(67)2:112-118

ORCID

Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976; Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, 0000-0003-4051-6039; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología, Ciudad de México, México

Recibido: 2019-06-12
Aceptado: 2019-10-03
DOI: 10.29262/ram.v67i2.635

Correspondencia: Diana Andrea Herrera-Sánchez.
dianaaherrera@outlook.com



Resumen

Antecedentes: La urticaria crónica afecta a 5 % de la población general y se asocia a enfermedad tiroidea hasta en 54 % de los pacientes. Existe escasa información de la actividad de la urticaria en los pacientes con y sin alteraciones de la función tiroidea.

Objetivo: Comparar el índice de actividad de la urticaria con el UAS7 (Urticaria Activity Score 7) en pacientes con y sin hipotiroidismo.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal y comparativo de pacientes con urticaria crónica espontánea > 18 años, clasificados en dos grupos según su función tiroidea: con hipotiroidismo y eutiroideos. A todos se les aplicó el UAS7.

Resultados: Se analizaron 60 pacientes con urticaria crónica espontánea, 30 eutiroideos y 30 hipotiroideos. Predominó el sexo femenino (76 %), la edad promedio fue de 49.1 años; 40 % tenía actividad moderada, 25 % grave, 23 % leve y 12 % estaba controlado. En el grupo con hipotiroidismo, la mediana de hormona estimulante de la tiroides fue de 6.8 μ UI/mL. Entre los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad, índice de masa corporal y comorbilidades (hipertensión, diabetes o enfermedad alérgica) ni UAS7.

Conclusiones: No encontramos diferencia estadísticamente significativa en el índice de actividad de la urticaria entre ambos grupos. Identificar qué factores permitirían mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Urticaria; Hipotiroidismo; Tiroides

Abreviaturas y siglas

UC, urticaria crónica

UCE, urticaria crónica espontánea

UCI, urticaria crónica inducida

TSH, hormona estimulante de la tiroides

Antecedentes

La urticaria crónica (UC) se define como la presencia de ronchas o erupciones pruriginosas con o sin angioedema, con duración mayor de seis semanas; se clasifica como inducida (UCI) cuando se asocia con un factor desencadenante y espontánea (UCE) si no se encuentra tal. Su prevalencia se estima entre 0.5 y 5 % en la población general. La edad de presentación es de 20 a 40 años, con predominio en las mujeres.^{1,2,3,4}

El diagnóstico es clínico y el verdadero reto es la búsqueda de la causa, entre ellas autoinmunidad mediada por autoanticuerpos dirigidos contra Fc ϵ RI o autoanticuerpos IgE, infecciones ocultas, enfermedad tiroidea, vasculitis urticariana, mastocitosis, neoplasias y síndromes autoinflamatorios.⁵

La UCE comprende a 70 % de los pacientes con UC, del cual 35 a 40 % se asocia a etiología autoinmune, principalmente tiroidea.^{6,7,8,9,10,11} Hasta en 54.5 % de los pacientes con UCE se ha identificado enfermedad tiroidea, asociación controversial, si

bien el grupo con más sustento es el de pacientes con anticuerpos antitiroideos en quienes se ha demostrado que generan complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento a través de C3a y C5a y son capaces de degranular células cebadas.^{12,13}

Se han propuesto biomarcadores clínicos y moleculares asociados a la severidad, pronóstico y respuesta a tratamiento en pacientes con UC, así como el UAS7 (Urticaria Activity Score),^{14,15} el cual debe ser aplicado a todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y en el que se considera el número de ronchas y la intensidad del prurito una vez al día durante siete días. La sumatoria de la puntuación clasifica la actividad de la urticaria como:

- Controlada, uno a seis puntos.
- Actividad leve, siete a 15 puntos.
- Actividad moderada, 16 a 27 puntos.
- Actividad severa, 28 a 42 puntos.

El UAS7 ha demostrado confiabilidad, capacidad de respuesta y validez^{16,17,18} (cuadro 1). Hasta la mitad de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan descontrol de la enfermedad, sin embargo, pocos estudios han utilizado el UAS7 para evaluar la actividad de la urticaria.¹⁹

El objetivo de este estudio fue comparar las diferencias entre el índice de actividad de urticaria entre pacientes eutiroideos *versus* hipotiroideos mediante el UAS7.

Métodos

Estudio transversal, observacional y descriptivo, aprobado por el comité de ética local del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número R-2019-3601-028, en el que se incluyó a hombres y mujeres > 18 años con UCE conforme la Guía Mexicana de Urticaria Crónica 2017. Como parte del proceso diagnóstico se solicitó cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4L. Todos los pacientes respondieron el UAS7. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de las variables cuantitativa; los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la actividad obtenida me-

dante el UAS7 (controlada-leve, moderada y grave). Para comparar grupos se utilizaron *t* de Student, χ^2 y prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo con el objetivo, variable y tipo de distribución. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23.

Resultados

Se incluyeron a 60 pacientes con UCE, 30 hipotiroideos y 30 eutiroideos.

El sexo femenino correspondió al 76 %. La media de edad fue de 49.1 ± 15.6 años, en mujeres de 49.7 ± 15 años y en hombres de 47.4 ± 17.9 años. El índice de masa fue de 27.9 ± 4.7 , en las mujeres de 27.4 ± 4.9 y en los hombres de 29.6 ± 3.3 .

Se consideraron solo la diabetes mellitus y la hipertensión como enfermedades crónicas: siete pacientes (12 %) las presentaban.

El 62 % de los pacientes refirió el antecedente de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica; no se incluyó la alergia a alimentos o fármacos; 16 % (10) era portador de autoinmunidad, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune o vitíligo (cuadro 2).

Cuadro 1. Urticaria Activity Score 7 (UAS7)

Puntuación	Intensidad del prurito en las últimas 24 horas	Detalles
0	Ninguno	Ninguno
1	Leve	Prurito presente, no irritante o molesto
2	Moderado	Prurito molesto sin interferir con actividades diarias o sueño
3	Intenso	Prurito severo, interfiere con actividades diaria y el sueño
Puntuación	Número de ronchas en las últimas 24 horas	Detalles
0	Ninguno	Ninguna
1	Leve	< 20 ronchas
2	Moderado	20-50 ronchas
3	Intenso	> 50 ronchas

Cuadro 2. Características basales de acuerdo con el índice de actividad de urticaria (UAS7)							
	Controlado-leve* n = 21 (35 %)		Moderado** n = 24 (40 %)		Grave*** n = 15 (25 %)		P
Edad en años ^a (media ± DE)	48.4 ± 17.4		48.2 ± 14.8		51.8 ± 4.6		0.65
Índice de masa corporal ^a (media ± DE)	27.6 ± 4.1		27.6 ± 5.3		28.7 ± 4.5		0.73
Hormona estimulante de la tiroides ^b (mediana)	3.3		2.6		6.4		3.2
	n	%	n	%	n	%	
Sexo ^c							
Femenino	17	28.3	20	33.3	9	15	0.15
Masculino	4	6.6	4	6.6	6	10	
Eutiroideo	13	21.6	9	15	8	13.3	0.42
Hipotiroides	8	13.3	15	25	7	11.6	
Anticuerpos antiperoxidasa							
Positivo	2	3.3	4	6.6	1	1.6	0.91
Negativo	19	31.6	20	33.3	14	23.3	
Anticuerpos antitiroglobulina							
Positivo	0	0	4	6.6	1	1.6	0.34
Negativo	21	35	20	33.3	14	23.3	

^aAnova de un factor. ^bKruskal-Wallis. ^cChi cuadrada.
 *UAS7 de 0 a 15 puntos. **UAS7 de 16-27 puntos. ***UAS7 de 28-42 puntos.

La media del índice de actividad de urticaria fue de 19.8 ± 10; 40 % (n = 24) de los pacientes tenía actividad moderada; 25 % (n = 15), actividad grave; 23 % (n = 14), leve y 12 % (n = 7) estaba controlado (figura 1). Al comparar el grupo eutiroideo con el hipotiroides no se identificaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, índice de masa corporal, comorbilidades y puntuación del UAS7 (cuadro 3).

Discusión

En nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en el índice de actividad entre el grupo con hipotiroidismo y el eutiroideo.

Los datos demográficos de la población en estudio fueron similares a los reportados en publicaciones previas, en las que predominó el sexo femenino y la edad de presentación e índice de masa corporal fueron similares.^{1,2,3}

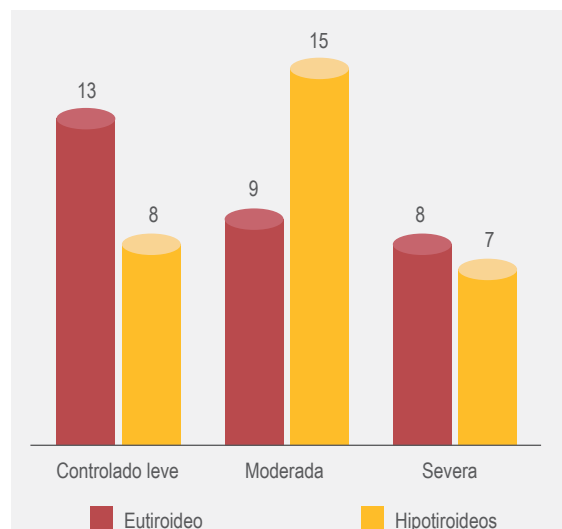


Figura 1. Actividad de la urticaria crónica espontánea en relación con la función tiroidea.

El estudio AWARE valoró el nivel de control mediante el Urticaria Control Test en pacientes con resistencia a antihistamínicos (dosis cuádruple por más de dos meses) y reportó descontrol hasta en 77.5 % de sus pacientes, de los cuales 5.9 % presentaba tiroiditis de Hashimoto,¹⁵ de forma muy similar a nuestro estudio, en el que solo 11 % estaba controlado y 13 % presenta anticuerpos antitiroideos positivos. Cabe destacar que este cuestionario de control de urticaria evalúa las últimas cuatro semanas con

preguntas como qué tanto ha sufrido con los síntomas de urticaria, cómo es a calidad de vida y cómo el paciente evalúa su actividad. El estándar de oro para evaluar la actividad es el UAS7.^{20,21}

Pocos estudios han evaluado la actividad de urticaria en enfermedad tiroidea y se han enfocado en la mejoría de los síntomas tras la sustitución hormonal; sin embargo, los métodos usados para dicha evaluación se basan en cuestionarios no estandarizados.^{12,22,23}

Cuadro 3. Diferencias de las variables entre pacientes eutiroideos e hipotiroideos

	Eutiroideos (n = 30)		Hipotiroideos (n = 30)		p
	Media ± DE		Media ± DE		
Edad ^a	50 ± 15.5		47 ± 16.0		0.44
Índice de masa corporal ^a	27.5 ± 4.5		28.3 ± 5.0		0.54
Urticaria Activity Score ^a	18.6 ± 11.2		21.5 ± 10.1		0.31
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Hormona estimulante de la tiroides ^b	2.5	1.5	6.8	2.3	0.00
	n	%	n	%	
Sexo ^c					
Mujer	21	70	25	83	0.22
Hombre	9	30	5	17	
Enfermedad crónica ^{*c}					
Sí	5	17	2	6.6	0.42
No	25	83	28	93.4	
Alergia ^{**c}					
Sí	17	56.6	20	66.6	0.42
No	13	43.3	10	33.3	
Anticuerpos antiperoxidasa ^c					
Positivos	0		7	23.3	0.01
Negativos	30	100	23	76.6	
Anticuerpos antitiroglobulina ^c					
Positivos	0	0	5	17	0.52
Negativos	30	100	25	83	

^a‡ Student. ^bU Mann-Whitney. ^cChi cuadrada.
^{*}Definida como la presencia de diabetes o hipertensión arterial.
^{**}Solo se consideró rinitis alérgica, asma o dermatitis atópica.

Existen múltiples factores que influyen en el control de la urticaria, entre ellos la percepción del paciente, la adherencia al tratamiento, las comorbilidades, el tiempo de evolución, la urticaria física, la basopenia, el volumen plaquetario, etcétera.^{17,18}

Nuestro estudio dispuso de una muestra pequeña de pacientes; investigaciones posteriores podrán evaluar otros factores que en conjunto con el hipotiroidismo resulten de utilidad pronóstica y permitan identificar a los pacientes que no estén controlados y, por ende, sean candidatos a medicamentos biológicos o inmunosupresión.

También se deberá evaluar si tras el inicio de la sustitución hormonal existe diferencia con la activi-

dad antes y después de esta. Se ha propuesto que la elevación de TSH aumenta la expresión de receptores de las interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, el factor de necrosis tumoral- α , el interferón- γ , los leucotrienos y las prostaglandinas, lo que puede perpetuar un estado proinflamatorio que impacte en el control de la urticaria.

Conclusión

No existió diferencia significativa en el índice de actividad entre pacientes con y sin hipotiroidismo. Existen múltiples factores que afectan el control de la enfermedad y que deben ser estudiados para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*. 2018;73(5):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
2. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI Guideline for the Management of Chronic Urticaria and Angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-565. DOI: 10.1111/cea.12494
3. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(2):117-193. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18394/1/Gui%CC%81a%20Mex%20Dx%20Tx%20Urticaria.pdf>
4. Tabi A, Leslie. *Advances in chronic urticaria*. *Curr Derm Rep*. 2017;4(6):256-252. DOI: 10.1007/s13671-017-0198-1
5. Quirt Jaclyn, Lima Hermenio, Wasserman S. Urticaria: a multidisciplinary disease. Where are we now? *Curr Derm Rep*. 2015;1(4):8-14. DOI: 10.1007/s13671-014-0095-9
6. Aguilar-Hinojosa N, Segura-Méndez NH, del Rivero-Hernández L. Urticaria crónica autoinmune. *Alerg Asma Immunol Pediatr*. 2011;2(20):82-87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2011/al112e.pdf>
7. Stitt JM, Deskin SC. Urticaria and autoimmunity: where are we now. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;5(13):555-562. DOI: 10.1007/s11882-013-0366-8
8. de Lorenzo G, Leto-Barone MS, Lá Paina S, Sei dita A, Battista-Rini G. Chronica espontâneos urticaria: an autoimmune disesse? A revision of the literature. *Clin Exp Med*. 2013;13(3):159-164. DOI: 10.1007/s10238-012-0188-3
9. Czarnicka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticarial. *Postepy Dermatol Allergol*. 2017;34(6):566-572. DOI: 10.5114/ada.2017.72464
10. Banco M, Vínculo PL, Chiava M, Saraceno G, Ganem S, Benvenega S. Urticaria and thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2011;21(4):401-410. DOI: 10.1089/thy.2010.0103
11. Xi-Feng P, Jian-Qiu G, Zhong-Yan S. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2014;48(3):804-810. DOI: 10.1007/s12020-014-0367-y
12. Kolkhin P, Metz M, Altrichter S, Mauer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticarial and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-1460. DOI: 10.1111/all.13182
13. Selvendran SS, Aggarwal N. Chronic urticarial and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(2):61-63. DOI: 10.1093/omcr/omx099

14. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Margerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticarial is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol.* 2016;154(2):294-298. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06976.x
15. Marcus M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: It's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(5):684-692. DOI: 10.1111/cea.12900
16. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Mauer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticarial activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(1):20-24. DOI: 10.1016/j.anai.2011.09.008
17. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):964-971. DOI: 10.1111/jdv.14221
18. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res.* 2018;2018(4):1-12. DOI: 10.1155/2018/5615109
19. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):426-432. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ignacio_Davila/publication/23758475_Adaptation_and_Validation_of_the_Spanish_Version_of_the_Chronic_Urticaria_Quality_of_Life_Questionnaire_CU-Q2oL/links/00463518e693ed452c000000/Adaptation-and-Validation-of-the-Spanish-Version-of-the-Chronic-Urticaria-Quality-of-Life-Questionnaire-CU-Q2oL.pdf
20. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticarial control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
21. Hollis K, Proctor C, McBride D, Maria-Magdalena B, McLeod L, Hunter S. Comparison of urticaria activity score over 7 days (UAS7) values obtained from once-daily and twice-daily versions: results from the ASSURE-CSU study. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):267-274. DOI: 10.1007/s40257-017-0331-8
22. Karaayvaz M, Çaliskaner Z, Turan M, Akar A, Öztürk S, Ozangüç N. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticarial and thyroid autoimmunity. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(4):165-172. DOI: 10.1080/09546630212345673
23. Kaandel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):335-347. DOI: 10.1023/a:1012288602962