

Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica

Correlation between plasma D-dimer levels and the clinical severity of chronic urticaria.

Diana Gabriela García-Ramírez,¹ Alicia Lara-Becerra,² Josefina Navarrete-Solís,³ Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la correlación entre las concentraciones séricas de dímero D y la severidad clínica en pacientes con urticaria crónica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con urticaria crónica, de enero a diciembre de 2015. Se excluyeron pacientes con enfermedades o tratamientos que interfirieran en la coagulación. Se midió el dímero D y se clasificó a los pacientes con base en la escala de severidad de la urticaria. La correlación entre el dímero D y la severidad de la urticaria se calculó con el coeficiente de correlación de Spearman y se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para medir la diferencia de dímero D en los tres grupos de severidad.

RESULTADOS: De 48 pacientes diagnosticados con urticaria, se encontró 16.7% de anomalía en las concentraciones séricas de dímero D. La significación estadística entre el dímero D y la severidad de la enfermedad fue: $\rho = 0.204$, $p < 0.05$. La medición de las concentraciones séricas de dímero D en los tres grupos de severidad reportó significación estadística ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$).

CONCLUSIONES: No existe correlación significativa entre las concentraciones séricas de dímero D y el puntaje en la escala de urticaria. No obstante, existe mayor elevación del dímero D en el grupo correspondiente a la mayor severidad clínica.

PALABRAS CLAVE: Dímero D; urticaria crónica.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the correlation of serum levels of D-dimer with clinical severity of chronic urticaria.

MATERIAL AND METHOD: An observational, prospective, transversal and analytical study was done from January to December 2015 in patients aged at least 18 years with chronic urticaria; excluding those with underlying diseases or treatments that interfere with clotting pathway. D-dimer was measured and patients were classified based on the urticaria activity score. Correlation between D-dimer level and disease severity score was calculated by Spearman's rank correlation. Kruskal-Wallis test was employed to test the difference in D-dimer level between three severity groups.

RESULTS: Forty-eight patients were diagnosed with chronic urticaria, 16.7% of abnormalities in serum levels of D-dimer were reported. Statistical significance between D-dimer and severity of disease was $\rho = 0.204$, $p < 0.05$. There was not a statistically significant difference in D-dimer levels among the three groups with different disease activities ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$).

CONCLUSIONS: There is no significant correlation between serum levels of D-dimer and severity of disease activity; however, there was a greater D-dimer value corresponding to the greater clinical severity group.

KEYWORDS: D-dimer; Chronic urticaria.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Médico adscrito al Departamento de Inmunología y Alergia.

³ Dermatóloga.

⁴ Infectólogo y pediatra.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Diana Gabriela García Ramírez
diana.garcia.rmz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Ramírez DG, Lara-Becerra A, Navarrete-Solís J, Palacios-Saucedo GC. Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):469-474.

ANTECEDENTES

La urticaria crónica afecta a 1% de la población general y se caracteriza por la existencia de habones o pápulas eritematosas, pruriginosas con inflamación superficial de la dermis.¹ Persiste durante más de seis semanas, con síntomas la mayor parte de éstas.² El 20% se vincula con factores físicos, mientras que 80% corresponde a urticaria espontánea crónica.³

En la actualidad no existen pruebas de laboratorio rutinarias para identificar la causa específica de la urticaria, porque tiene variabilidad diagnóstica de 1 a 84% sin relación con el número de pruebas solicitadas,⁴ por lo que no se recomiendan como parte del protocolo inicial.

En cuanto a la patogénesis de la urticaria se describen diferentes mecanismos implicados que actúan sinérgicamente para la activación de mastocitos y liberación de moléculas vasoactivas.⁵ Además de la autoinmunidad que explica la patogénesis de la urticaria crónica espontánea, la cascada de coagulación participa en la enfermedad de forma activa; en algunos estudios se reporta la elevación de dímero D en 48.3% de los pacientes.⁶

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina de 180 kDa formado durante la lisis de trombos. Su detección en plasma ocurre al inicio de la formación del trombo y su elevación persiste incluso una semana. Es un marcador inespecífico porque se eleva en casos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, entre otros.⁷ Las concentraciones normales de dímero D son menores a 500 µg/L. Un valor positivo se considera mayor a 200 ng/mL, en caso de valores inferiores a éste se considera negativo.

Asero y su grupo correlacionaron la existencia de mayor actividad en la cascada de coagulación con respecto a exacerbación en las lesiones de

urticaria crónica.⁸ Observaron concentraciones elevadas de PCR y de IL-6 en comparación con pacientes sanos, lo que correlaciona significativamente con las concentraciones de productos de degradación de la fibrina y del dímero D. Lo anterior sugiere la interrelación entre inflamación y coagulación en la patogénesis de la urticaria.⁹

Takeda y colaboradores demostraron patrones de hipercoagulabilidad en análisis de coágulos activados con el tiempo parcial de tromboplastina, lo que sugiere la potencial participación de la vía intrínseca en la patogénesis de la urticaria.¹⁰

Asimismo, la vía extrínseca de la coagulación influida por el factor VII activado se une para atenuar grandes cantidades de factor inhibidor tisular. La coactivación de la vía intrínseca de la coagulación precedida por los factores VIII y IX se considera un requisito para sobreinhibir el factor tisular y completar la coagulación a partir de la generación de trombina y potenciar el aumento en la permeabilidad vascular (a través de PAR-1).¹⁰ La generación de trombina activa mastocitos a través de la vía PAR-1 y el complejo TF + FVIIa y FVa + FXa con la subsecuente activación de PAR-2, amplificando la activación continua de mastocitos en la urticaria crónica.⁸

Al tomar en cuenta los complejos sistemas de coagulación que participan en la patogénesis de la urticaria crónica, es importante valorar la existencia de nuevos biomarcadores; en particular, las concentraciones plasmáticas de dímero D, que se han correlacionado con la severidad de la enfermedad, normalizándose durante la remisión.¹¹ Por lo que la trascendencia de este estudio radica en encontrar la utilidad de este posible marcador y su relación con el pronóstico del padecimiento, a fin de establecer la pauta para iniciar estudios de investigación de la terapia anticoagulante en pacientes con urticaria crónica resistente a tratamientos convencionales. En

México no existen estudios que hayan valorado esta relación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, transversal, analítico, realizado de acuerdo con las consideraciones formuladas en la Declaración de Helsinki y en materia de investigación de la Ley General de Salud, así como los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y previo consentimiento informado.

Se reclutaron pacientes mayores de 18 años de edad, del departamento de Dermatología/Alergología del Centro Médico Nacional del Noreste, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25 del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2015 con diagnóstico clínico de urticaria crónica. Se excluyeron pacientes con vasculitis urticariana y con enfermedades que incluyeran alteraciones de la coagulación o en tratamiento con fármacos que intervinieran en la vía de la coagulación. Se realizó historia clínica completa con exploración física, misma que fue complementada con una escala de valoración de urticaria (UAS-7), a fin de determinar la severidad clínica de la enfermedad actual en la última semana. Esta herramienta consistió en la realización de cinco preguntas: respecto del número de lesiones, número de episodios de ronchas en la última semana, tamaño de las lesiones actuales, promedio de duración en horas de las lesiones y prurito concomitante. Con lo anterior se obtuvo un puntaje de severidad, clasificado como: 0 puntos = sin síntomas; 1-4 puntos: urticaria leve; 5-9 puntos: urticaria moderada, 10 puntos o más: urticaria severa. Posteriormente se solicitó la batería inicial de estudios de laboratorio para protocolo de urticaria crónica, que consistió en la toma de las siguientes pruebas: perfil tiroideo, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, perfil inmunológico, velocidad de sedimentación

globular y proteína C reactiva, examen general de orina, inmunoglobulinas séricas, prueba de aliento de *H. pylori*, coproparasitoscópico seriado, exudado faríngeo, serología de hepatitis B, C y VIH y dímero D. La muestra plasmática para toma de las concentraciones de dímero D se procesó mediante inmunoensayo de partículas de látex automatizado, tomándose como valor de referencia 0-260 ng/mL.

Se realizó estadística descriptiva para medición de media, mediana, máxima, mínima y porcentajes utilizados para describir los datos demográficos y las concentraciones plasmáticas de dímero D. La correlación entre las concentraciones de dímero D y el índice de severidad de la enfermedad (0-10) se calculó por correlación con el rango de Spearman. La prueba de Kruskal-Wallis se usó para medir la diferencia entre valores de dímero D de los tres grupos de acuerdo con la severidad clínica: leve, moderada, severa. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Se analizaron 48 pacientes valorados en la consulta externa del Departamento de Dermatología/Alergología de la UMAE 25 en el periodo comprendido de marzo a octubre de 2015, de los que 39 (81.2%) correspondieron al sexo femenino. La edad poblacional varió de 18 a 67 años, con media de 42. De acuerdo con la escala de severidad de la urticaria UAS-7, los pacientes se clasificaron de la siguiente forma: urticaria severa en 69%, moderada en 27% y leve en 4%, de los que 81% correspondió a pacientes del sexo femenino con mayor severidad clínica.

La variable principal a analizar, que fue el dímero D, se hizo presente en 16.7% de los pacientes, que correspondió a 87% de los pa-

cientes clasificados con urticaria crónica severa de acuerdo con la escala UAS-7, y el 13% restante correspondió a severidad moderada. De los reactantes de fase aguda se observó aumento en la velocidad de sedimentación globular en 85% de los participantes, a diferencia de la proteína C reactiva que se mantuvo sin cambios.

En 52% de los pacientes se encontró alteración en la prueba del aliento, con reporte positivo de *H. pilory*. Asimismo, los anticuerpos antiperoxidasa estaban elevados en 18.8% de los pacientes evaluados en el protocolo inicial de urticaria crónica. En el examen general de orina y en el coproparasitoscópico se detectaron organismos patógenos; en 18 y 4%, respectivamente, destacaron como causa infecciosa vinculada con la urticaria (**Cuadro 1**).

El coeficiente de correlación entre la severidad de la urticaria y las concentraciones séricas de dímero D fue $\rho = 0.204$, $p = 0.05$ (**Figura 1**). El análisis de las concentraciones séricas de dímero D en los tres grupos de severidad de acuerdo con la escala de actividad de la urticaria reportó predominio de mayores concentraciones de dímero D en el grupo con mayor actividad clínica ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$). **Figura 2**

DISCUSIÓN

Durante el análisis de este estudio fue viable identificar variables relacionadas con las posibles causas de la urticaria crónica. El 52% de los pacientes tuvo elevación de *Helicobacter pylori*, lo que sugiere la asociación controvertida ya planteada por otros autores en estudios previos de urticaria.¹² Asimismo, pudo observarse la relación con infecciones de diversos géneros, en este caso 20% de los pacientes mostraron examen general de orina alterado, 12% bacterias patológicas en el exudado faríngeo y sólo 4% mostró asociación con parásitos en el intestino.

Cuadro 1. Características demográficas, severidad de la urticaria y resultados de laboratorio de 48 pacientes con urticaria crónica

Edad (años)	42 (18-67)
Género	
Masculino	9 (18.8%)
Femenino	39 (81.2%)
Escala de severidad	
Leve	2 (4.1%)
Moderada	13 (27.1%)
Severa	33 (68.7%)
VSG (mg/dL)	
Normal	7 (14.5%)
Anormal	41 (85.4%)
Dímero D (ng/mL)	
Normal	40 (83.3%)
Anormal	8 (16.7%)
Anticuerpos antiperoxidasa (UI/mL)	
Normal	39 (81.3%)
Anormal	9 (18.8%)
<i>Helicobacter pylori</i> (DOB %)	
Normal	23 (47.9%)
Anormal	25 (52.1%)
Examen general de orina	
Normal	39 (81.3%)
Anormal	9 (18.8%)
PCR	
Normal	47 (97.9%)
Anormal	1 (2.1%)
Coproparasitoscópico	
Normal	46 (95.8%)
Anormal	2 (4.1%)

UAS-7: Índice de actividad de la urticaria -7 días.

En cuanto a reactantes de fase aguda se observó que 85% de los participantes mostró elevación de la velocidad de sedimentación globular, en contraste con proteína C reactiva y factor reumatoide, donde sólo 2 y 4% de los pacientes mostró alteraciones, respectivamente.

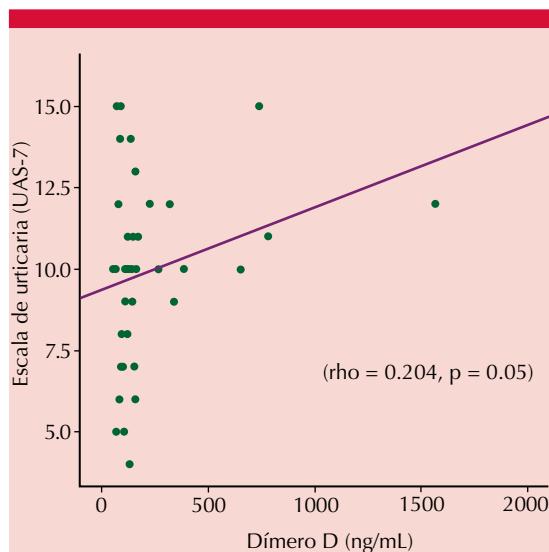


Figura 1. Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad de la urticaria crónica evaluada con la escala UAS-7 en 48 pacientes con urticaria crónica.

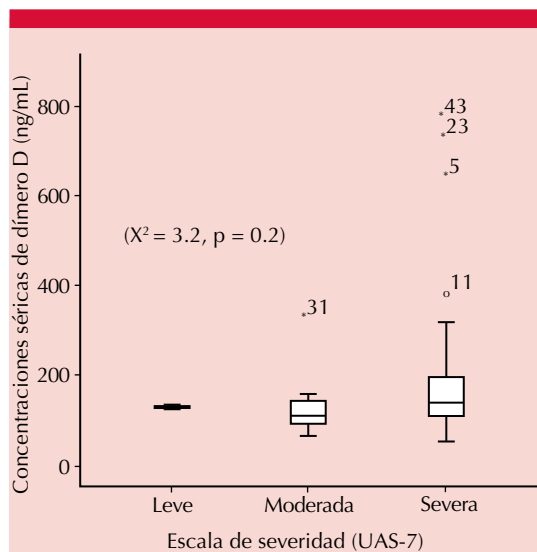


Figura 2. Concentraciones séricas de dímero D distribuidas con base en la severidad de la urticaria.

En cuanto a inmunidad, se reportó 8% de pacientes con alteraciones tiroideas relacionadas y 14% con anticuerpos antiperoxidasa positivos, lo que posiciona esta variable como factor de riesgo de enfermedad de larga duración, según lo reportado en la bibliografía.³ El complemento y las inmunoglobulinas permanecieron sin alteraciones. En cuanto a los grupos de severidad clasificados de acuerdo con la escala UAS-7, la actividad de la enfermedad se mostró similar en este trabajo con respecto a estudios previos; por ejemplo, Triwongwanat y colaboradores reportaron 52% de urticaria severa, 30% moderada y 16% leve.⁶

La variable principal a analizar, que fue el dímero D, se hizo presente en 16% de los pacientes. Esta información se cotejó con otros estudios que reportaron aumento de este factor en 10, 20 y 35%.⁶ Las variables analizadas en el modelo matemático se eligieron según los reportes de la bibliografía mundial y en respuesta a la intención

inicial del autor de estudiar la posible correlación del valor de dímero D respecto a la severidad de la urticaria medida por UAS-7. Sin embargo, no se observó diferencia significativa entre los grupos de severidad, las concentraciones más altas de dímero D se encontraron en pacientes pertenecientes al grupo con mayor puntuación en la escala. Este resultado lo reportaron con anterioridad Farres y colaboradores en 10% de los pacientes con urticaria severa.¹¹

Cuando se buscó alguna diferencia entre los grupos de severidad, resultó evidente que los valores más altos de dímero D se encontraron entre los grupos de mayor severidad, como lo reportaron Farres y colaboradores incluso en 40%;¹¹ sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, con valores de tendencia central similares.

Respecto a la participación de moléculas inflamatorias de respuesta aguda como parte

de la fisiopatogenia de la urticaria, la VSG fue prevalente en 85% de los pacientes de este protocolo, no así la PCR, que en otros estudios sí se correlacionó con mayor actividad de la enfermedad ($p = 0.004$, $p = 0.042$).⁹ Además de la autoinmunidad que explica la patogénesis de la urticaria crónica espontánea, la cascada de coagulación está implicada en la enfermedad; en algunos estudios se reporta la elevación de dímero D en 48.3% de los pacientes.⁶ Como parte del planteamiento de análisis buscamos identificar alguna correlación entre el cambio de concentraciones de dímero D y el cambio en el puntaje de severidad del cuestionario realizado. Sin embargo, este análisis mostró correlación positiva de aproximadamente 20% ($\rho = 0.2$) sin lograr identificar una franca significación estadística, obteniendo el valor límite de $p = 0.05$. Lo anterior es secundario a fenómenos generados por causas analíticas, como la existencia de pacientes con valores séricos extremos o, incluso, el tamaño de la muestra.

Este protocolo abre las puertas a la generación de mejores métodos de investigación que permitan identificar si los cambios en la cantidad de dímero D que forman parte de la activación de la cascada de coagulación y fibrinólisis, son la causa de exacerbaciones o simplemente juegan un papel en el sistema amplificador de la respuesta inflamatoria inmunológica. Se sugieren otros estudios prospectivos en nuestra población que midan las concentraciones de trombina y fragmento C5a, que también se han visto implicados en el incremento de la permeabilidad vascular y la activación de la urticaria. Se requieren también estudios con distribución al azar,

doble ciego, para determinar si el tratamiento anticoagulante puede ser efectivo en la enfermedad resistente al manejo convencional.

REFERENCIAS

1. Bernstein JA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
2. Sussman G, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0072-2>
3. Sarbjit S. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis. <https://doi.org/10.1016/j.jac.2013.09.012>
4. Hide M, Hiragun M, Hiragun. Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy* <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.009>
5. Jain, Sanjiv. Pathogenesis of chronic urticaria: An overview. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674709>
6. Triwongwanat D, et al. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.100>
7. Criado PR, et al. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131532>
8. Asero R, et al. Severe chronic urticarial is associated with elevated plasma levels of D-dimer. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01514.x>
9. Ucmak D, et al. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 level in patients with chronic urticaria. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35615>
10. Takeda T, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02506.x>
11. Farres MN, et al. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.002>
12. Criado PR, et al. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153>