

SECCIÓN ESPECIAL

# Guía Venezolana para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica

Con el auspicio de :



SOCIEDAD VENEZOLANA DE  
D E R M A T O L O G Í A  
MÉDICA, QUIRÚRGICA Y ESTÉTICA



#### AUSPICIO:

Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología

#### COLABORADORES (ORDEN ALFABÉTICO)

**Óscar Aldrey Palacios.** Médico Inmunólogo Clínico y Alergólogo. Instituto Medico La Floresta y Clínica Leopoldo Aguerrevere. Presidente Grupo ARIA Venezuela. Profesor Ad Honorem, Instituto Inmunología, U.C.V.

**Luz Marina Aular Machado.** Médico Dermatólogo. Profesora Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo. Clínica El Viñedo, Valencia, Estado Carabobo. Teléfono. 58-414-5948305, Luzmaular@gmail.com, aular1@uc.edu.ve

**Fernán Caballero Fonseca.** Médico Alergólogo – Inmunólogo Clínico. Centro Médico de Caracas, Jefe de Servicio Alergia e Inmunología Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. fernan-caballerofonseca@yahoo.com.

**Juan Antonio Chassaigne.** Profesor Titular de Farmacología de Pregrad y Postgrados, Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Francisco De Miranda (UNEFM), Coro, Estado Falcón.

**María Esther Chirinos Rodríguez.** Médico Dermatóloga. Dra. en Ciencias Médicas. Profesora Asociada del Post-grado de Medicina Interna de la UNEFM. Presidente de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética. Policlínica de Especialidades. Punto Fijo. Estado Falcón. mechr2@gmail.com.

**María Cristina Di Prisco.** Médico. PhD Inmunología. Profesor Titular Jubilado Instituto de Biomedicina Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Hospital San Juan De Dios, Caracas. Unidad de Dermatología Integral LV, Caracas.

**Jenny V Garmendia Pomares.** Medicina Interna, Inmunología Clínica. Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

**Elda Giansante.** Médico Dermatólogo, Profesor de la Cátedra-Servicio de Dermatología. Universidad Central de Venezuela. Coordinadora de la Consulta de Colagenopatías.

**Claudia González Arnal.** Médico Alergólogo e Inmunólogo. Pediatra Puericultora. Policlínica Americana, Caracas.

**Francisco González Otero.** Médico Dermatólogo, Hospital de Clínicas Caracas.

**Nahir H. Loyo Zambrano.** Médico Dermatólogo, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Clínica Caurimare. Caracas.

**Gilda Mancini.** Médico Dermatólogo. Consulta de enfermedades del tejido conectivo. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

**Ricardo Pérez Alfonso.** Médico Dermatólogo. Director de Postgrado de Dermatología. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Secretario General Colegio Ibero Latino Americano de Dermatología (CILAD). perezalfonso.ricardo@gmail.com

**Carlos Ramón Pérez Pérez.** Médico Pediatra. Inmunólogo. Adjunto Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital de Niños "José Manuel de los Ríos", Caracas.

**Ana María Pulido Carbonell.** Médico Pediatra Dermatólogo. Coordinadora de la Consulta de Dermatología Pediátrica, Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" - Hospital Vargas de Caracas. Centro Médico Docente La Trinidad.

**Velmar Quintero.** Inmunólogo clínico y Alergólogo.

**Eliana Rísquez Cupello.** Inmunólogo Clínico. Alergólogo. Clínica Sanatrix, La Castellana, Caracas.

**Julia Rothe.** Médico Dermatólogo. Miembro del CILAD y miembro fundador de SOLAPSO. Dermatólogo de la Sociedad Anticancerosa del estado Lara.

**Mario Sánchez Borges.** Inmunólogo Clínico y Alergólogo. Departamento de Alergología e Inmunología. Centro Médico Docente La Trinidad y Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela.

**Raúl Suarez-Chacón.** Inmunólogo Clínico y Alergólogo. Policlínica Metropolitana, Caracas.

## CONTENIDO

---

<b>Prólogo.....</b>	<b>39</b>
<b>I.- Definición y clasificación. ....</b>	<b>40</b>
Dr. Ricardo Pérez Alfonzo, Dr. Mario Sánchez-Borges	
<b>II.- Epidemiología de la urticaria. ....</b>	<b>43</b>
Dr. Mario Sánchez-Borges	
<b>III.- Fisiopatología de la urticaria crónica. ....</b>	<b>47</b>
Dra. Jenny V Garmendia, Dr. Juan Chassaigne	
<b>IV.- Clínica y evaluación de severidad. ....</b>	<b>57</b>
Dr. Francisco González Otero, Dr. Óscar Aldrey	
<b>V.- Calidad de vida del paciente con urticaria crónica. ....</b>	<b>63</b>
Dra. Nahir Loyo, Dr. Velmar Quintero.	
<b>VI.- Diagnóstico y estudios complementarios en la urticaria crónica. ....</b>	<b>66</b>
Dra. Luz Marina Aular Machado, Dra. Claudia González Arnal.	
<b>VII.- Diagnóstico diferencial. ....</b>	<b>75</b>
Dra. Elda Giansante, Dr. Raúl Suarez-Chacón, Dra. Gilda Mancini	
<b>VIII.- Tratamiento de la urticaria crónica. ....</b>	<b>84</b>
Dr. Fernan Caballero Fonseca, Dr. Ricardo Pérez Alfonzo.	
<b>IX.- Aspectos particulares de las urticarias inducibles. ....</b>	<b>95</b>
Dra. María Cristina Di Prisco, Dra. Julia Rothe	
<b>X.- Urticaria crónica en niños, embarazadas y lactancia.....</b>	<b>112</b>
Dr. Carlos Ramón Pérez Pérez, Dra. Ana María Pulido Carbonell	
<b>XI.- Inquietudes más frecuentes en el paciente con urticaria crónica. ....</b>	<b>118</b>
Dra. Eliana Riskey, Dra. María Esther Chirinos Rodríguez	

## Prólogo

La urticaria y el angioedema constituyen motivos de consulta frecuentes tanto en centros de medicina general como especializada en todo el mundo. Ellas pueden afectar individuos de cualquier grupo etario y evolucionar en formas agudas o crónicas. Hasta el 20 % de la población sufre urticaria aguda en algún momento de su vida, siendo ésta en la mayoría de los casos benigna y autolimitada.

Por el contrario, la urticaria crónica afecta entre el 0,6 y 1,8 % de la población, se acompaña de mayores alteraciones tanto físicas como mentales, interfiere en forma importante en la calidad de vida de las personas y repercute desfavorablemente desde el punto de vista económico por sus costos directos e indirectos.

Aun cuando existen múltiples interrogantes acerca de la etiología y la patogénesis de la urticaria crónica, en los últimos años han ocurrido importantes avances que han contribuido a mejorar el conocimiento de sus mecanismos y permitido proponer nuevas estrategias terapéuticas más efectivas y seguras, especialmente para las situaciones de urticaria refractaria.

La adquisición de estos nuevos conocimientos se ha traducido en la elaboración de guías de manejo tanto internacionales como nacionales de las cuales esta Guía Venezolana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria constituye un sobresaliente ejemplo. Este esfuerzo representó el trabajo de un grupo de expertos representando las respectivas sociedades profesionales que incluyeron alergólogos/inmunólogos y dermatólogos, quienes contribuyeron en forma mancomunada.

Debemos agradecer a la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética y a la Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología por su incondicional apoyo para la elaboración de estas guías y a los colegas participantes por contribuir con su tiempo, dedicación y experiencia para lograr un documento de alta calidad científica.

Es así como estas Guías Venezolanas nos presentan una actualización completa acerca de la fisiopatología, la clasificación, y el diagnóstico de la urticaria aguda y crónica y las estrategias más modernas disponibles actualmente para los pacientes que sufren desde las formas más leves hasta las más severas de urticaria, incluyendo las terapias recientemente incorporadas con inmunomoduladores y medicamentos biológicos. Todos estos elementos constituyen herramientas invaluable de aplicación inmediata para el manejo adecuado del paciente tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Nos complacemos en felicitar a nuestros colegas por haber llevado a feliz término este documento, que en nuestra opinión será de gran utilidad no solo para los médicos venezolanos sino también los de todos los países hispanoparlantes que a diario se enfrentan a pacientes con urticaria de difícil control.

Dr. Mario Sánchez Borges.

Dr. Ricardo Pérez Alfonso.

## I.- Definición y Clasificación de las urticarias

Dr. Ricardo Pérez Alfonzo. Dr. Mario Sánchez Borges.

### Resumen

Dada su alta prevalencia, la urticaria y el angioedema constituyen un motivo de consulta frecuente no solo en las especializadas de dermatología y alergología sino también en la práctica de los médicos generales y de familia. En el presente capítulo se describe la definición de urticaria y angioedema, sus manifestaciones clínicas y la clasificación actual, la cual nos permitirá planificar las estrategias más adecuadas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

**Palabras claves:** Urticaria, angioedema, dermatología, alergología

### Definition and Classification of urticaria

#### Abstract

Due to its high prevalence, urticaria and angioedema constitute a frequent motive for consultation in specialized dermatology and allergology clinics as well as for general practitioners and family physicians. This chapter presents the definition of urticaria and angioedema, their clinical manifestations, and the current classification, which will allow the clinician to design the most adequate strategies for the diagnosis and treatment of the disease.

**Key words:** Urticaria, angioedema, dermatology, allergology

## INTRODUCCIÓN.

La urticaria y el angioedema (edema angioneurótico, edema de Quincke) afectan a una proporción muy importante de individuos de todas las edades. Ellas no solo producen sufrimiento físico, representado por las molestias locales tales como la producción de edema de la dermis, el tejido subcutáneo y las mucosas respiratoria y gastrointestinal, el prurito intenso o la sensación de ardor, quemazón o incluso dolor, sino que también se acompañan de alteraciones importantes de la calidad de vida de los enfermos. La atención para los afectados conlleva importantes costos para cubrir la atención médica, los estudios complementarios y las terapias farmacológicas requeridas para el control de los síntomas. A esto hay que añadir los costos indirectos derivados del ausentismo y presentismo laboral y escolar secundarios a estas enfermedades.

En el presente capítulo se discuten en forma resumida las definiciones actuales de urticaria y angioedema, sus características clínicas y su clasificación. También se listan ciertas condiciones clínicas que, a pesar de acompañarse de urticaria, ya no se clasifican dentro de este contexto y más bien son consideradas entidades separadas.

## DEFINICIÓN.

La urticaria es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de habones (ronchas), angioedema o ambos, cuya lesión se caracteriza por:

1. Edema central de tamaño variable rodeado de eritema reflejo.
2. Sensación de prurito y/o ardor.
3. Naturaleza transitoria, con retorno de la piel a su apariencia normal generalmente dentro de 1 a 24 horas.

El angioedema se presenta como edema pronunciado de la dermis profunda y el tejido subcutáneo

de aparición súbita, con afectación frecuente de las membranas mucosas, a veces doloroso más que pruriginoso, y con resolución más lenta (hasta 72 horas)<sup>1</sup>.

### CLASIFICACIÓN.

De acuerdo a la duración de los síntomas la urticaria se clasifica en:

- a. Aguda: Dura menos de 6 semanas, y
- b. Crónica: Duración mayor de 6 semanas.

En algunos lineamientos se menciona también la urticaria intermitente o recurrente cuando los síntomas son persistentes, pero interrumpidos por intervalos libres de enfermedad de corta duración<sup>2</sup>.

A su vez, de acuerdo a la presencia de un estímulo desencadenante, la urticaria se clasifica como espontánea o idiopática (donde no existe un desencadenante externo) o inducible. En la Tabla 1 se presenta la clasificación vigente de los distintos tipos y subtipos de urticaria. Es importante resaltar que dos o más subtipos de urticaria pueden coexistir en un mismo paciente<sup>3</sup>.

Existe un grupo de enfermedades que previamente se incluía dentro de la clasificación de la urticaria debido a que se expresan clínicamente como habones y/o angioedema, y que en la actualidad se consideran como entidades separadas debido a que tienen una patogénesis diferente (Tabla 2)<sup>1</sup>.

**Tabla N° 1. Clasificación de la Urticaria**

<b>Aguda</b>	Habones y/o angioedema durante < 6 semanas
<b>Crónica</b>	Habones y/o angioedema durante > 6 semanas
<b>Subtipos</b>	
<b>Espontánea</b>	Habones, angioedema o ambos por más de 6 semanas de causa conocida (por ejemplo, autoinmunidad) o desconocida
<b>Inducible</b>	<p><b>a) Físicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dermografismo sintomático (urticaria facticia)</li> <li>Urticaria por frío (urticaria por contacto con frío)</li> <li>Urticaria retardada por presión (urticaria por presión)</li> <li>Urticaria solar</li> <li>Urticaria por calor (urticaria por contacto con calor)</li> <li>Angioedema vibratorio</li> </ul> <p><b>b) Otras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urticaria colinérgica</li> <li>Urticaria por contacto</li> <li>Urticaria acuagénica</li> </ul>

### PUNTOS CLAVES

- La urticaria y el angioedema son enfermedades altamente prevalentes en la población
- La urticaria se define como el desarrollo de ronchas o habones, angioedema, o ambos
- El angioedema se caracteriza por edema de la dermis profunda y el tejido subcutáneo, el cual frecuentemente involucra las mucosas respiratoria y gastrointestinal
- De acuerdo a su duración la urticaria se clasifica en aguda (menos de 6 semanas) y crónica (más de 6 semanas)

Tabla N° 2. Enfermedades previamente relacionadas a urticaria por razones históricas y síndromes que se manifiestan como habones y/o angioedema<sup>1</sup>

Enfermedad	Cuadro clínico
<b>Mastocitosis maculopapular cutánea</b>	Urticaria pigmentosa
<b>Vasculitis urticariana</b>	Vasculitis
<b>Angioedema mediado por bradiquinina<sup>4</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angioedema hereditario tipos I y II</li> <li>• Angioedema adquirido</li> <li>• Angioedema hereditario relacionado a estrógenos (Angioedema hereditario tipo III)</li> <li>• Angioedema asociado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina</li> </ul>
<b>Anafilaxia inducida por el ejercicio</b>	
<b>Síndromes periódicos asociados con criopirinas (CAPS)</b>	Prurito urticariano, fiebre recurrente, artralgias o artritis, inflamación ocular, fatiga, cefalea. Incluye el síndrome autoinflamatorio familiar (FCAS), el síndrome de Muckle Wells (MWS) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)
<b>Síndrome de Schnitzler</b>	Prurito urticariano recurrente y gammopatía monoclonal, fiebre recurrente, dolor óseo y muscular, artralgias o artritis y linfadenopatías
<b>Síndrome de Gleich</b>	Angioedema episódico con eosinofilia
<b>Síndrome de Wells</b>	Dermatitis granulomatosa con eosinofilia (celulitis eosinofílica)

- En caso de existir factores desencadenantes exógenos, la urticaria se cataloga como inducible, mientras que estos factores no están presentes en la denominada espontánea o idiopática ●

## REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J et al. Guía Argentina de Urticaria y Angioedema. *Medicina (B Aires)*. 2014;74 Suppl 1:1-53.
3. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of Chronic urticaria in patients attending Allergy Clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:210-215.
4. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:333-347.

## II.- Epidemiología de la urticaria

Dr. Mario Sánchez Borges.

### Resumen

La urticaria y el angioedema son enfermedades altamente prevalentes en la población, tanto en los niños como en los adultos. En los últimos años varios estudios han coincidido en que su prevalencia y también su severidad se han incrementado, como se deduce del aumento apreciado en el número de hospitalizaciones. La urticaria aguda es más frecuente en edades tempranas de la vida mientras que la urticaria crónica es más común en adultos jóvenes del sexo femenino. En la mayoría de los pacientes se presentan ambas en forma simultánea y se consideran una sola enfermedad. Sin embargo, se observan también pacientes que exhiben exclusivamente habones y otros con angioedema sin urticaria.

En una proporción considerable de pacientes, a pesar de la utilización de múltiples estudios complementarios, no se logra establecer la etiología de la enfermedad y de hecho las investigaciones que incluyen números elevados de pacientes demuestran que la urticaria idiopática o espontánea es el subtipo más frecuente tanto en los pacientes con urticaria aguda como en aquellos con urticaria crónica. El desconocimiento de la etiología y la patogénesis de muchos de los casos explicarían la larga duración de la enfermedad, a veces por más de 10 años, que ocurre en un alto porcentaje de pacientes.

**Palabras claves:** Urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, prevalencia

### Epidemiology of urticaria

#### Abstract

Urticaria and angioedema are diseases highly prevalent in the population in patients of all ages. Investigations performed during the last few years have demonstrated that its prevalence and severity have increased, as deducted from the upsurge in the number of hospitalizations. In early ages acute urticaria is more common, whereas chronic urticaria occurs more frequently in young female adults. The majority of patients develop concomitant wheals and angioedema.

In spite of the use of multiple complementary tests, in a considerable number of patients it is not possible to establish the cause of the disease and in fact investigations that included elevated numbers of patients have shown that idiopathic or spontaneous urticaria is the most frequent subtype for both, patients with acute and chronic urticaria. The lack of understanding of the etiology and pathogenesis of many cases would explain the long duration of the disease, sometimes for more than 10 years, observed in many patients.

**Key words:** Acute urticaria, chronic urticaria, angioedema, prevalence.

### INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se resumen las facetas más resaltantes en cuanto a prevalencia de la urticaria y el angioedema. Igualmente se describen varios de los aspectos clínico-epidemiológicos de interés para el médico que encuentra a diario pacientes con urticaria y/o angioedema, así como también algunos factores que ayudan a establecer el pronóstico de esta enfermedad.



## PREVALENCIA

La prevalencia de por vida de la urticaria ha sido estimada en 8,8 %, correspondiendo a la urticaria crónica (UC) el 0,6 a 1,8 % y la prevalencia puntual varía entre 0,5 y 1 %. Varios estudios reportan que del 10 al 20 % de la población experimenta al menos un episodio de urticaria aguda en algún momento de su vida<sup>3</sup>. La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (70 %), en edades comprendidas entre los 35 y 60 años, y con una edad pico de incidencia entre 20 y 40 años.

En los niños, la urticaria aguda (UA) se presenta en 2,1 a 6,7 % y la crónica entre 0,1 y 0,3 %<sup>4,5</sup>. En 123 niños atendidos en Caracas por urticaria en consultas de alergología, el 57,7% tenía urticaria aguda y 42,2 % urticaria crónica, no observándose diferencias de género. La edad promedio para los portadores de urticaria aguda fue de 5,14 +/- 5,1 años (rango 7 meses a 18 años) y en aquellos con urticaria crónica fue de 7,5 @ 3 años (rango 2 a 18 años)<sup>6</sup>.

En los últimos años se ha notado que la prevalencia de la urticaria está aumentando. Una encuesta realizada en el Reino Unido demostró que las tasas de hospitalización por urticaria se elevaron en más del doble durante la última década del siglo 20, lo cual estaría indicando no solo un incremento de la prevalencia sino también de la severidad de la enfermedad<sup>7</sup>. En Australia también se observó un aumento del número de hospitalizaciones debidas a urticaria y angioedema, especialmente en niños y personas de la tercera edad<sup>8</sup>.

## DURACIÓN

En la encuesta realizada en España por Gaig y colaboradores se destacó que aproximadamente 80% remitieron antes de un año. En el 8,7 % de los pacientes la urticaria duró entre 1 y 5 años, mientras que en el 11,3 % persistió más de 5 años<sup>2</sup>. En los niños con urticaria crónica la duración promedio fue de 17,4 @ 24 meses (rango 1,5 a 108 meses).

## ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

En pacientes con urticaria crónica, entre el 40 a 50 % presenta angioedema. Habones exclusivamente son evidentes en 29 a 65 %, solamente angioedema en 4 a 13% y habones con angioedema en 33 a 67 % de los pacientes<sup>9</sup>.

La frecuencia de identificación de la causa de la urticaria es baja, entre 0 y 18,2 % en diferentes estudios<sup>9</sup>. En general, 66 a 93 % de las urticarias crónicas son espontáneas (UCE o idiopáticas), 4 a 33 % físicas, y 1 a 7 % colinérgicas. En un estudio venezolano se demostró que 69,5 % de los casos de urticaria crónica correspondían a UCE, 14,4 % a urticaria dermatográfica, y 7 % a otros subtipos. En casos de UCE la existencia de autoinmunidad puede alcanzar entre 40 y 50 %<sup>10</sup>.

También es posible encontrar pacientes con combinaciones de varios subtipos siendo las más comunes las de UCE con urticarias físicas o diferentes agentes físicos induciendo urticaria en un mismo paciente, lo cual en el estudio venezolano ya mencionado ocurrió en el 5,6 % de los pacientes<sup>10</sup>.

En ese mismo estudio se informó que las lesiones estaban distribuidas en la cabeza en el 26,2 % de los pacientes, en el cuello en el 4,9 %, en las extremidades superiores en 24,9 %, en las extremidades inferiores en el 22,9 % y en el tronco en el 18,9 %. La urticaria generalizada se presentó en el 24,5 % y lesiones en los sitios de presión en el 8,2 %<sup>10</sup>.

## PRONÓSTICO

La duración de la urticaria fue estudiada por Gaig y colaboradores<sup>2</sup>, y sus resultados se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Duración de la urticaria crónica**

Tiempo	%
2 a 3 meses	52,3
3 a 6 meses	18,5
7 a 12 meses	9,4
1 a 5 años	8,7
> 5 años	11,3

FUENTE:Modificado de Gaig y col. J Investig Allergol Clin Immunol 2004; 14: 214-220.

En los niños con urticaria aguda el pronóstico es mejor que en aquellos con urticaria recurrente. Se estima que 20 a 30 % de los casos de urticaria aguda en los niños evoluciona a urticaria crónica.

Se han descrito una serie de elementos clínicos que confieren un peor pronóstico de la urticaria crónica, los cuales se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2. Factores pronósticos de la urticaria crónica** <sup>4, 12, 13, 14, 15</sup>

- Pobre respuesta a los antihistamínicos
- Edad menor de 30 años
- Presencia de angioedema
- Combinación con urticaria física
- Mayor severidad de los síntomas
- Mayor duración de la enfermedad
- Hipertensión arterial
- Presencia de anticuerpos anti-receptor de IgE en el suero (positividad de la prueba intradérmica con suero autólogo)
- Activación de basófilos (expresión del marcador de activación CD203c)
- Historia personal de alergia
- Activación subclínica de la vía extrínseca de la coagulación o evidencia de fibrinólisis
- Aumento de la proteína C reactiva
- Enfermedad cutánea exacerbada por aspirina/AINEs

#### PUNTOS CLAVES

- Aun cuando hasta el 20% de la población puede presentar urticaria en algún momento de su vida, la prevalencia de la urticaria crónica se ubica entre el 0,6 y 1,8 %.
- La urticaria crónica es más frecuente en mujeres de edad media.
- En los niños la prevalencia de urticaria crónica es de 0,1 a 0,3 %.
- En los últimos años, la prevalencia y la severidad de la urticaria han aumentado.
- La enfermedad remite antes de un año en la mayoría de los pacientes.
- El subtipo más frecuente de urticaria crónica es el espontáneo.
- En el 40 a 50 % de los pacientes con urticaria crónica espontánea se presentan autoanticuerpos funcionales dirigidos al receptor de alta afinidad de la IgE o a la IgE misma. ●

## REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869-73.
2. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:214-20.
3. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
4. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013;93:500-508.
5. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-66.
6. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Urticaria en Niños Atendidos en Servicios de Alergología. *Alergia (México)* 2014; 61: 90-98.
7. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Ross Anderson H. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *Br Med J* 2003;327:1142-43.
8. Poulos NL, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:878-84.
9. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
10. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of chronic urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:210-15.
11. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984;39:469-72.
12. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-73.
13. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:407-10.
14. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010;65:649-56.
15. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo LA. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;29:698-701.

### III.- Fisiopatología de la urticaria crónica

Dra. Jenny V Garmendia P, Dr. Juan Chassaigne

#### Resumen

En la mayoría de las formas de urticaria y angioedema el evento fundamental es la activación de los mastocitos y basófilos. Posteriormente ocurre la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos como las cininas y anafilotoxinas (C3a, C5a) los cuales son responsables del eritema, edema y prurito característicos del habón (o roncha) y del angioedema (edema e infiltrado de la dermis profunda y la hipodermis).

Entre los mecanismos que explican la urticaria y el angioedema se encuentran la activación mediada por: IgE específica (urticaria alérgica), drogas (antiinflamatorios no esteroideos, AINES), anticuerpos liberadores de histamina anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) o anti-subunidad  $\alpha$  del receptor Fc I de la IgE (anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ; urticaria autoinmune), estímulos físicos (urticarias físicas). También se pueden producir por inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o por déficit de C1 inhibidor (angioedema hereditario).

Los hallazgos histológicos del habón y del angioedema generalmente son: edema intersticial, infiltrado escaso por linfocitos y monocitos. No existe daño vascular ni depósitos de inmunocomplejos.

**Palabras claves:** Urticaria crónica, inmunopatología, fisiopatología

#### Pathophysiology of chronic urticaria

##### Summary

In most forms of urticaria and angioedema the key event is the activation of mast cells and basophils. Subsequently, occurs the release of histamine and other vasoactive mediators such as kinins and anaphylatoxins (C3a, C5a) which are responsible for erythema, edema and pruritus characteristic of the wheal (or rash) and angioedema (edema and infiltration of the deep dermis and hypodermis).

Among the mechanisms that explain urticaria and / or angioedema are mast cell activation by: specific IgE (urticaria), drugs (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID), releasing histamine antibodies anti-immunoglobulin E (anti-IgE) or anti- $\alpha$  subunit of Fc IgE receptor I (anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ; autoimmune urticaria), physical stimuli (physical hives). It can also occur by inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or C1 inhibitor deficiency (hereditary angioedema).

Histological findings of the wheal and angioedema usually are: interstitial edema, sparse infiltrate of lymphocytes and monocytes. There are not vascular damage or immune deposits in hives or angioedema.

**Key words:** Chronic urticaria, immunopathology, physiopathology

#### INTRODUCCIÓN

La urticaria y el angioedema comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos, exceptuando el angioedema hereditario el cual es debido generalmente a deficiencia genética del inhibidor de la esterasa C1. La célula efectora más importante en estas condiciones es el mastocito. Cuando esta célula se activa libera sus mediadores preformados (histamina, triptasa, quimasa, citocinas y hepa-

rina) y neoformados (leucotrienos, factor activador de plaquetas y prostaglandinas) responsables de muchos de los hallazgos clínicos e histopatológicos tanto de la urticaria como del angioedema. El sistema de coagulación también participa en la patogénesis, especialmente amplificando el fenómeno inflamatorio<sup>1-3</sup>.

La histamina es la mayor responsable de la formación de habones y angioedema. Produce vasodilatación que lleva a eritema, al unirse a sus receptores H<sub>1</sub> y en menor grado H<sub>2</sub>. Estos receptores también median las respuestas inflamatorias, mientras que los receptores de histamina H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub> están involucrados en diversos mecanismos inflamatorios y en la generación del prurito<sup>5</sup>.

La histamina, también es responsable del edema intersticial (por aumento de la permeabilidad capilar) y del infiltrado celular (al promover expresión de las moléculas de adhesión). El prurito característico de la urticaria es debido a la activación de los receptores H<sub>1</sub> en las fibras nerviosas amielínicas. Los receptores de histamina H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub> igualmente pueden contribuir con los signos y síntomas de la urticaria<sup>6-8</sup>. En la Tabla 1, se resumen los efectos de los mediadores que participan en la urticaria.

**Tabla 1. Efectos de los factores solubles liberados en la urticaria<sup>9</sup>**

Histamina	Leucotrienos y prostaglandinas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasodilatación (eritema)</li> <li>- Aumento de la permeabilidad vascular (habón)</li> <li>- Estimulación nerviosa sensitiva (liberación de neuropéptidos) que ocasiona el prurito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contribuyen a la permeabilidad y dilatación vascular (habón)</li> <li>- Favorecen la quimiotaxis</li> <li>- Activan los leucocitos, las células endoteliales e inducen la estimulación sensorial (habón y prurito)</li> </ul>

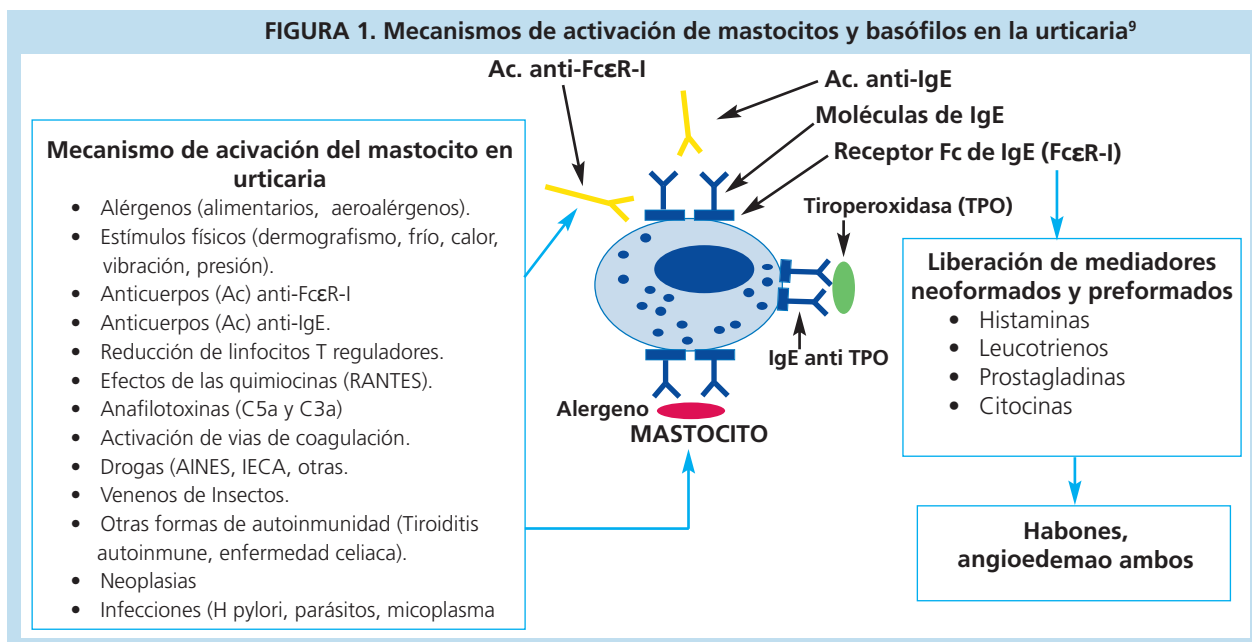
### Mecanismos de activación del mastocito

Los mastocitos pueden activarse por múltiples mecanismos de acuerdo al tipo de urticaria<sup>6,10-16</sup>:

- Por estímulos físicos: Roces (dermografismo), presión (urticaria por presión), frío (urticaria al frío), calor y estrés (urticaria colinérgica), ejercicio (urticaria y anafilaxia por ejercicio), agua (urticaria acuagénica), luz solar (urticaria solar), vibración (urticaria por vibración).
- Por inmunoglobulina E: Alérgenos alimentarios, aeroalérgenos (urticaria alérgica) y alérgenos de contacto (urticaria de contacto) los cuales se unen a la IgE específica sobre los receptores Fc de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de mastocitos y basófilos.
- Por autoanticuerpos liberadores de histamina clase IgG: anti-FcεRI α y anti-IgE (urticaria crónica autoinmune).
- Por otros autoanticuerpos clase IgE, por ejemplo contra antígenos tiroideos (IgE anti tiroperoxidasa) o anticuerpos anti-ADN.
- Por anticuerpos contra superantígenos del estafilococo dorado.
- Por inhibición de la ciclooxigenasa y activación indirecta: desbalance entre prostaglandinas y leucotrienos (urticaria y angioedema por AINES).
- Por cambios de osmolaridad: medios de contraste yodado.
- Por citocinas y complejos inmunológicos circulantes: liberación de RANTES y/o activación de complemento (urticaria secundaria a infecciones, urticarias crónicas no autoinmunes).
- Por factores liberadores de histamina diferentes a las inmunoglobulinas.

- Activación de las vías de la coagulación.
- Alteración de la tolerancia inmunitaria (deficiencia de linfocitos T ayudadores).

En la figura 1 se muestran los diferentes mecanismos de activación de los mastocitos y basófilos.



## Papel de los basófilos y otras células inflamatorias en la urticaria

Varias investigaciones comprueban que el basófilo participa en la patogénesis de la urticaria crónica<sup>8,11</sup>. En los pacientes con esta enfermedad se describe una reducción de estas células en sangre y su número se relaciona inversamente con la severidad de los síntomas. Por otra parte, se ha descrito un incremento de los mismos tanto en la piel sana como en el habón<sup>6</sup>. Por lo general, en el infiltrado celular de los habones se aprecian linfocitos activados (CD3/CD4+) y en un porcentaje más pequeño de pacientes puede observarse un predominio de eosinófilos y neutrófilos<sup>17-23</sup>. En algunos individuos con urticaria crónica idiopática se han reportado alteraciones celulares y evidencias de activación linfocitaria semejantes a las descritas en enfermedades autoinmunes, incluyendo reducción de los linfocitos T reguladores, Treg<sup>24</sup> y aumento de los linfocitos citotóxicos T 17 (Tc17) y linfocitos T citotóxicos 1, Tc1<sup>25</sup>.

## Papel de la coagulación en la urticaria

Investigaciones recientes demuestran la participación de los factores de la coagulación, en especial los factores tisulares y la trombina en la fisiopatología de la urticaria crónica. Los factores tisulares expresados por los eosinófilos pueden inducir la activación de la coagulación y la consecuente producción de trombina, con incremento de la permeabilidad vascular directamente por activación de las células endoteliales e indirectamente por inducción de la degranulación de los mastocitos y liberación de la histamina. Un producto de la degradación de la fibrina, el dímero D, generado tras la activación de la cascada de la coagulación y la fibrinólisis se incrementa durante las exacerbaciones de la urticaria y ha sido propuesto como un biomarcador de severidad y de resistencia a los antihistamínicos H<sub>1</sub><sup>26</sup>.

## Papel de las citocinas en la urticaria

Las citocinas participan en la patogenia de la urticaria, predominando un patrón tipo TH<sub>2</sub> (IL-4, IL-5) en las formas crónicas<sup>21, 22, 27</sup>. Las quimiocinas contribuyen a la liberación de histamina por los basófilos y mastocitos. El factor alfa de necrosis tumoral (preformado en los gránulos de los mastocitos y sintetizado durante su activación) induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio necesarias para el tráfico de las células inflamatorias<sup>21,23</sup>.

La IL-3 y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) facilitan la producción de algunos factores liberadores de histamina. Por otra parte, la IL-4 promueve el cambio isotípico a IgE en los linfocitos B activados y la IL-5 activa la diferenciación de los eosinófilos<sup>21</sup>.

La IL-6 es una interleucina proinflamatoria, también está incrementada en los períodos de actividad de la urticaria crónica y sus niveles se correlacionan positivamente con los de la proteína C reactiva<sup>27</sup>. Igualmente, se ha descrito que los niveles de IL-18 se correlacionan positivamente con la severidad de la urticaria crónica y su forma libre (FIL-18) está especialmente elevada en aquellos con prueba de suero autólogo negativa. Su inhibidor, la IL-18BP, también está aumentado<sup>28,29</sup>.

Al igual a lo descrito en otras enfermedades autoinmunes, las interleucinas IL-17, IL-23 e IFN $\gamma$  están incrementadas en el suero de pacientes con urticaria crónica espontánea, con sus niveles más elevados en aquellos con prueba de suero autólogo positivo. Cabe destacar que las concentraciones de las mencionadas citocinas se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de actividad clínica de la urticaria ("urticaria activity score -UAS- recomendado por las guías de EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO)<sup>30</sup>.

## Autoinmunidad en urticaria crónica

En el 30 % al 50 % de los pacientes con urticaria crónica (UC), la enfermedad se asocia a autoinmunidad dada por la presencia de autoanticuerpos que provocan la degranulación de mastocitos y basófilos, anticuerpos antitiroideos o asociación con alelos HLA vinculados a autoinmunidad (DRB1\*04-DR4 y DQB1\*0302)<sup>23</sup>.

En 1986, Grattan y colaboradores<sup>23</sup> describieron, en un grupo de pacientes con urticaria crónica idiopática, la formación de un habón tras la inyección del suero autólogo (prueba de suero autólogo) lo cual sugería la presencia de un factor endógeno liberador de histamina. Posteriormente, se identificó en el 30% a 50% de ellos, un autoanticuerpo contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) y un autoanticuerpo dirigido contra la IgE en el 10 %<sup>31,32</sup>. Adicionalmente, se describió un factor liberador de histamina específico para mastocitos, que no estimula los basófilos. Sin embargo, existen evidencias que los anticuerpos anti-IgE y anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  pueden ser encontrados en individuos sanos o en pacientes con otras enfermedades diferentes a la urticaria crónica autoinmune<sup>33-37</sup>. Hallazgos más recientes establecieron que la activación del mastocito por estos autoanticuerpos requiere la estimulación del sistema de complemento, especialmente de C5a<sup>38</sup>.

Leznoff y colaboradores<sup>39</sup> reportaron la relación entre enfermedad tiroidea autoinmune y urticaria crónica. Estos pacientes son más proclives a presentar una prueba de suero autólogo positiva<sup>39,40</sup>. Igualmente, en 85 pacientes con urticaria crónica controlados en el Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela, se demostró una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos<sup>41</sup>. El 17,6.% presentó anticuerpos antitiroideos antimicrosomales positivos, el 8,2% antitiroglobulina y el 4,8.% ambos anticuerpos. Además, el 15 % de ellos mostraron alteraciones en los niveles de TSH, T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub><sup>41</sup>.

Otra evidencia de autoinmunidad en los pacientes con urticaria crónica es el incremento de los niveles séricos de los anticuerpos anti-C1q en 44 % de los mismos en comparación con individuos controles. Aunque estos niveles son muy inferiores a los descritos en la urticaria por vasculitis y en la nefropatía lúpica<sup>42</sup>.

En una cohorte de 12.778 pacientes con urticaria crónica en Israel, Confino-Cohen y colaboradores, demostraron una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (tiroiditis autoin-



munes, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad celiaca, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico) en comparación con un grupo control<sup>43</sup>.

Evidencias de autoinmunidad también pueden observarse en pacientes con urticaria relacionada a infecciones. En individuos con urticaria crónica asociada a *Helicobacter pylori* se ha demostrado la presencia de una prueba de suero autólogo positiva que desaparece luego de resuelta la infección<sup>44-46</sup>.

### **Papel de las infecciones en la urticaria crónica**

En las urticarias agudas está mejor establecida la relación de la urticaria con las infecciones, pero en las formas crónicas esta asociación es controversial. Diferentes agentes bacterianos, virales y parasitarios se han involucrado<sup>46, 47,48</sup>.

La infección por el *Helicobacter pylori* ha sido sugerida en la patogénesis de la urticaria crónica idiopática, aunque los estudios son controversiales. La erradicación de esta bacteria, en ciertos ensayos aleatorios controlados y en algunos no controlados, produjo mejoría de las puntuaciones de severidad clínica de la enfermedad<sup>47, 49, 50,51</sup>.

El *Blastocystis hominis* podría producir urticaria en formas resistentes a antihistamínicos y esteroides. Los antígenos parasitarios inducirían la activación de linfocitos Th2 con liberación de citocinas y subsecuente producción de IgE<sup>52</sup>.

Se han reportado casos aislados de giardiasis como la causa de urticaria crónica o angiodema crónico en niños, los cuales al recibir el tratamiento adecuado para erradicar al parásito tienen remisión de los habones o del edema<sup>53,54,55</sup>. Las infecciones por toxocara y fasciola también son más frecuentes en pacientes con urticaria crónica idiopática<sup>56,57</sup>.

Otros estudios, sin embargo, no han logrado demostrar una asociación entre las infecciones crónicas con *H. pylori*, giardia, otras infecciones bacterianas o virales con la urticaria crónica<sup>47,58</sup>.

### **Hormonas y urticaria crónica**

Una alteración en el sistema integrado inmunoneuroendocrino debido al estrés u otras causas podría ser una teoría para explicar algunos aspectos de la patogénesis de la urticaria<sup>59</sup>.

Ucmak y colaboradores<sup>60</sup> demostraron que la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), un andrógeno de baja potencia con efectos antiinflamatorios, se encuentra significativamente reducida en los pacientes con urticaria crónica espontánea. Por otra parte, estos autores observaron que la prolactina tendió a estar elevada como ocurre en otros procesos inflamatorios crónicos. En el trabajo se concluyó que estas hormonas podrían jugar un papel en la patogénesis de la urticaria crónica aunque se necesitan más estudios en esta área.

### **Histopatología de la urticaria crónica**

En la urticaria, tanto crónica como aguda, la lesión fundamental es el habón y de acuerdo a la duración del habón, las características histopatológicas varían como se demuestra en la Tabla 2. Cabe destacar que en la urticaria hay ausencia de signos de vasculitis (no hay infiltrado celular en la pared vascular ni segmentación nuclear). Tampoco se observan en estas lesiones depósitos de inmunocomplejos, complemento o inmunoglobulinas. Sus hallazgos histopatológicos son similares a los de la fase tardía de la inflamación alérgica con la diferencia que pueden observarse tanto citocinas del patrón Th1 como Th2<sup>8,12, 21,61-63</sup>.



Tabla 2. Características de los habones en la urticaria crónica<sup>9, 61-63</sup>

Fase inmediata (<6 horas)	Fase tardía (≥6 horas)
Edema intersticial y vasodilatación ocasionados, fundamentalmente, por la degranulación de mastocitos (liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores)	<p>Presencia de infiltrado celular (linfocitos, escaso infiltrado celular monocitos, basófilos).</p> <p>En un 10 % – 20 % de los pacientes el infiltrado es a predominio de células polimorfonucleares (segmentados y eosinófilos)</p> <p>No hay infiltrados de las paredes vasculares ni depósitos de inmunocomplejos, complemento o inmunoglobulinas</p>

### Angioedema

El angioedema se produce por un aumento rápido de la permeabilidad de los capilares y las venas poscapilares en el tejido submucoso o subcutáneo, capas profundas de la dermis e hipodermis<sup>7,11</sup>. Producto de esto ocurre extravasación local de plasma y el aumento característico de volumen. Este proceso es debido a la liberación de mediadores vasoactivos preformados en los mastocitos (histamina, proteasas como la triptasa) y productos neoformados (prostaglandinas, leucotrienos, citocinas y quimiocinas). En el angioedema alérgico puede predominar un infiltrado escaso de eosinófilos. Igualmente, las células reclutadas como macrófagos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos participan en la liberación de mediadores. Algunos tipos de angioedema se deben a agentes vasoactivos derivados del plasma y fluidos tisulares como la bradicinina y componentes del complemento (C3a, C5a)<sup>64</sup>.

La urticaria puede asociarse con angioedema, observándose hasta en un 90 % en ciertas formas de urticaria crónica<sup>21,22</sup>. Sin embargo, existen ciertas diferencias entre el angioedema y la urticaria como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Diferencias entre urticaria y angioedema<sup>7,9</sup>

Característica	Urticaria	Angioedema
Histopatología		
Vasodilatación	+++	-/+
Edema	+	+++
Infiltrado celular	++	-/+
Localización	Piel	Piel y mucosas
Coloración	Roja	Rosado o normal
Duración	Transitoria (< 24 horas)	Transitoria (24-72 horas)
Prurito	Siempre	Variable
Tensión o dolor	Raro	Común

La etiopatogenia de los angioedemas varía de acuerdo a su causa. En el alérgico el papel fundamental lo tiene la IgE, con la activación del mastocito. Por otra parte, en la mayoría de los casos de hipersensibilidad a AINES el mastocito es activado por un mecanismo independiente de la IgE (inhibición de la ciclooxigenasa, entre otros)<sup>14,15</sup>.

En las formas inducidas por los IECA, el edema es secundario al incremento de los niveles de bradicinina como resultado del bloqueo de la enzima de conversión de la angiotensina que la degrada y en la urticaria autoinmune, el edema está asociado a autoanticuerpos activadores de mas-



## PUNTOS CLAVE

- La urticaria crónica con o sin angioedema (> 6 semanas) se producen por la activación de los mastocitos
- La liberación de los mediadores preformados (principalmente la histamina) y neoformados (especialmente los leucotrienos) de los mastocitos, son responsables de la vasodilatación, del aumento de la permeabilidad vascular y del prurito que caracterizan al habón y al angioedema.
- Los mecanismos que activan los mastocitos en urticaria crónica son múltiples destacando la autoinmunidad (anticuerpos anti receptor Fc de IgE, anti IgE o IgE antitiroglobulina), alteraciones en las vías de coagulación y fibrinólisis, desbalances hormonales, alergia (medicada por IgE), drogas, estímulos físicos e infecciones.
- En los habones se demuestra fundamentalmente infiltrado de linfocitos sin evidencias de vasculitis

## CONCLUSIONES

La urticaria crónica y el angioedema pueden ser producidos por distintos mecanismos de activación de los mastocitos. Los mediadores preformados y neoformados liberados por estas células son responsables de la mayoría de los síntomas y hallazgos histopatológicos observados en la urticaria/angioedema.

La autoinmunidad (anticuerpos liberadores de histamina, anti-FcεRI, anti-IgE, anticuerpos anti-tiroideos) puede explicar gran parte de las formas de urticaria crónica espontánea.

Basados en la fisiopatología de esta enfermedad, la mayoría de las terapias se orientan a reducir la activación de los mastocitos (anticuerpos monoclonales anti-IgE) y al bloqueo de los mediadores de los mismos. ●

## REFERENCIAS

1. Wu KCP, Jabbar-Lopez ZK. Omalizumab, an Anti-IgE mAb, Receives Approval for the Treatment of Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol* 2015;135:13-15.
2. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;971-77.
3. Du Thanh A. Inducible urticaria and chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:S570-79.
4. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1786-1800.
5. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, et al. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:176-83.
6. Vonakis BM, Saini SS. New Concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709-16.
7. Greaves M. Chronic Urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
8. Doutre MS. Physiopathology of urticaria. *Eur J Dermatol* 1999;9:661-65.
9. Garmendia-P J, Forte MDP, Mogollón M. Inmunopatología de la urticaria crónica. *Rev Venez Alergia Asma Inmunol* 2010;10:9-15
10. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;1224-34.
11. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
12. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen, Walter Canonica G, Chruch MK, Giménez-Arnau, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO. Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709-16.
13. Ferrer M, Kaplan AP. Chronic urticaria: What is new, where are we headed. *Allergol Immunopathol*. 2007;35:57-61.
14. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 123-27.
15. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-106.
16. Ye Y-M, Hur G-Y, Park H-J, Kim S-H, Kim H-M, Park H-S. Association of Specific IgE to Staphylococcal Superantigens with the Phenotype of Chronic Urticaria. *Korean Med Sci* 2008; 23:845-51.
17. Confino-Cohen R, Aharoni D, Golberg, Gurevitch I, Buchs A, Weiss M, et al. Evidence for aberrant regulation of the p21ras pathway in PBMCs of patients. *Immunol*. 2002;109:349-56.
18. Garmendia JV, Zabaleta M, Aldrey O, Rivera H, De Sanctis JB, Bianco NE, et al. Immunophenotype characteristic of peripheral blood mononuclear leukocytes of chronic idiopathic patients. *Invest Clin* 2006;47:361-69.
19. Garmendia JV, Zabaleta M, Blanca I, Bianco NE, De Sanctis JB. Total and biologically active serum soluble CD154 in patient with chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:121-25.

20. Garmendia JV, Blanca I, Bianco NE, De Sanctis JB. Serum leptin levels in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(Suppl):176.
21. Caproni M, Giomi B, Melani L, Volpi W, Antiga E, Torchia D, et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: Comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:507-15.
22. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-68.
23. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: A clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-90.
24. Arshi S, Babaje D, Nabavi M, Tebianian M, Ghalehbaghi B, Jalali F et al. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2014;53:561-66.
25. Lopes A, Machado D, Pedreiro S, Henriques A, Silva I, Tavares B, et al. Different frequencies of Tc17/Tc1 and Th17/Th1 cells in chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:155-62.
26. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects *Allergy* 2014; 69: 683–91.
27. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1386-91.
28. Rasool R, Ashiq I, Shera IA, Yousuf Q, Shah ZA. Study of serum interleukin (IL) 18 and IL-6 levels in relation with the clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir (North India). *Asia Pac Allergy*. 2014;4:206-11.
29. Puxeddu I, Italiani P, Giungato P, Pratesi F, Panza F, Bartaloni D et al. Free IL-18 and IL-33 cytokines in chronic spontaneous urticaria. *Cytokine*. 2013;61:741-43.
30. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- $\alpha$  among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:469-74.
31. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;33(328):1599-604.
32. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-1006.
33. Brodell LA, Beck LA, Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:291-97.
34. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(1):89-98.
35. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243-51.
36. Tedeschi A, Comi AL, Lorini M, Tosini C, Miadonna A. Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:849-53.
37. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995;96:2606-12.
38. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:114-18.
39. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636- 40.
40. 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.
41. Garmendia JV, Zabaleta M, Aldrey O, Tassinari PA, Deibis L, Bianco NE. Antithyroid antibodies and other immunological alterations related with autoimmunity in chronic idiopathic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(Suppl):124.
42. Garmendia JV, Muñoz L, Zabaleta M. Anti-C1q antibodies in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(Suppl):257.
43. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-1313.
44. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:443-45.
45. Mahmoud L B, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:596-98.
46. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
47. Bakiria AH, Mingomataja EC. Parasites Induced Skin Allergy: A Strategic Manipulation of the Host Immunity *J Clin Med Res* 2010;2(6):247-55.
48. de Gentile L, Grandière-Perez L, Chabasse D Urticaria and parasites. *Allerg Immunol (Paris)*. 1999:288-91.
49. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:255-58.
50. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007;12(5):567-71.
51. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci*. 2008;62:157-62.
52. Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A. Chronic urticaria and blastocystis hominis infection: a case report. *Eur Rev*

- Med Pharmacol Sci. 2004;8:117-20
53. Hamrick HJ, Moore GW. Giardiasis Causing Urticaria in a Child. *Am J Dis Child* 1983;137:761-63.
  54. Chirilă M, Panaitescu D, Căpraru T. Frequency of Giardia lamblia in certain allergic syndromes. *Medicine Interne* 1981, 19:367-72
  55. López MP, Huertas AJ, Caravaca F. Angioedema crónico asociado Giardiasis lamblia. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:588-89.
  56. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol.* 2003;777-81.
  57. Cribier B, Noacco G. Urticaire chronique et infections. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1543-52.
  58. Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gür G, Caliskaner Z, et al. Impact of Helicobacter pylori and Giardia lamblia infections on chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000,10:94-97.
  59. Kasperska-Zajac A. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria? A mini review. *Inflammation* 2011;34:362-66.
  60. Ucmak D, Akkurt M, Uçmak F, Toprak G, Acar G, Arica M. Investigation of dermatology life quality index and serum prolactin and serum dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with chronic urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014;32:293-99.
  61. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/ TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:694-700.
  62. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: Comparison of patients with and without anti-Fc epsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:484-93.
  63. Caproni M, Volpi W, Macchia D, Giomi B, Manfredi M, Campi P et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. *Exp Dermatol* 2003;12:621-28.
  64. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
  65. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
  66. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, BorkK, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):629-37.
  67. Temiño VM, Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121:282-86.
  68. Bossi F, Fischetti F, Regoli D, Durigutto P, Frossi B, Gobeil F Jr, et al. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1303-10.
-

## IV.- Clínica y evaluación de severidad

Dr. Francisco González Dr. Oscar Aldrey

### Resumen

La urticaria es un trastorno común que afecta por lo menos al 20% de la población en algún momento de su vida. Las reacciones de urticaria ocurren cuando estímulos inmunológicos o no inmunológicos desencadenan la liberación de mediadores de la inflamación. Estos producen aumento de la permeabilidad vascular y edema, que cuando se localiza en la dermis superior da lugar a habones pruriginosos con eritema. Por el contrario cuando el edema se localiza en el tejido subcutáneo más profundo, da lugar al angioedema (edema localizado y generalmente no pruriginoso debido a la falta de terminaciones nerviosas a ese nivel).

Según la duración de los síntomas la urticaria se clasifica en aguda (< 6 semanas) y crónica (> 6 semanas). La primera suele producirse por una reacción alérgica mediada por IgE, frente a ciertos alimentos, fármacos o picaduras de insectos; como la reacción es inmediata, el paciente aprende a evitar el desencadenante y con frecuencia no busca atención médica. Por el contrario, la urticaria crónica generalmente constituye un problema enojoso, ya que incluso tras una evaluación extensa tan sólo se descubre la causa en menos del 30 - 10 % de los casos, según las series publicadas.

La valoración objetiva de la intensidad de la urticaria se hace a través de índices como el denominado Escala de Actividad de la Urticaria (Urticaria Activity Score) y las escalas analógicas visuales que permiten medir gravedad e impacto vital de los síntomas, para comparar así los cambios globales en relación con los distintos tratamientos.

**Palabras claves:** urticaria, habón, angioedema, aguda, crónica

### Clinical and evaluation of severity

#### Summary

Urticaria is a common disorder that affects at least 20% of the population at some point. Urticaria reactions occur when immunological or non-immunological stimuli trigger the release of inflammatory mediators. These produce increased vascular permeability and edema, which when located in the upper dermis resulting wheals pruritic erythema. On the contrary when edema is located in the deeper subcutaneous tissue, leads to angioedema (localized edema and nonpruriginous generally due to lack of nerve endings that level).

According to the duration of the symptoms urticaria is classified into severe (<6 weeks) and chronic (> 6 weeks). Severe urticaria is usually caused by an allergic reaction mediated by IgE against certain foods, drugs or insect bites; as the reaction is immediate, the patient learns to avoid the trigger and often do not seek medical attention. On the contrary, chronic urticaria is often an vexing problem, because even after extensive evaluation the cause is discovered in less than 30-10% of

The intensity of urticaria is currently evaluated using indices such as the Urticaria Activity Score and visual analog scales to assess itch that would enable us to simultaneously evaluate the severity of the condition and the impact of symptoms in order to compare global changes brought about by different treatments

**Key words:** urticaria, wheals, angioedema, acute, chronic

### INTRODUCCIÓN

La lesión que caracteriza a la urticaria es el habón o roncha: Pápula eritematosa, edematosa, pruriginosa que se puede localizar en cualquier parte del tegumento y es transitoria; la forma y tamaño de los habones, su localización, frecuencia e intensidad del prurito son muy variables. Artralgias, trastornos digestivos y pulmonares pueden ser concomitantes con las lesiones cutáneas.

El color suele ser rosado, pero si el edema es importante en algunas lesiones puede blanquearse el centro de la lesión y dar un aspecto anular

La urticaria presenta 3 características:

1. Habones, generalmente múltiples de tamaño variable
2. Prurito
3. Temporalidad: Se evanescen en un mismo lugar en menos de 24 horas

### **Angioedema:**

Clínicamente se expresa como un edema de grado variable que afecta a piel y mucosas. No suele ser pruriginoso y la resolución es más lenta que la urticaria pudiendo durar días en desaparecer; puede comprometer el tracto respiratorio además de las mucosas anexas a la piel.

#### **Características del angioedema:**

1. Edema súbito de la dermis y tejido celular subcutáneo.
2. Afecta mucosas anexas a piel y tracto respiratorio.
3. Poco pruriginosa; usualmente no hay dolor.
4. Duración: Se evanesce lentamente y su resolución tarda más de 72 horas.

Puede estar asociado a otros signos y síntomas de reacción anafiláctica sistémica: disnea, sibilancia, taquicardia, hipotensión o síncope<sup>1</sup>.

#### **Consideraciones diagnósticas**

a) La diferenciación clínica de la urticaria aguda vs crónica viene dada no tanto por la expresión clínica sino por la temporalidad de las lesiones; así hablamos de urticaria crónica cuando los habones persisten por más de 6 semanas y urticaria aguda cuando es menor a 6 semanas.

b) Recientemente se habla de urticaria crónica intermitente o recurrente, cuando los síntomas persisten en forma interrumpida, con pocos días de duración<sup>2</sup>.

c) Algunas formas de urticaria, como la urticaria facticia o dermatografismo sintomático hacen habones y no angioedema y en la urticaria por presión se presenta edema y no ronchas.

d) Urticaria y angioedema pueden presentarse en forma aislada o simultánea.

e) Cuando la lesión dura más de 1-2 días, en forma general debemos pensar en diagnósticos diferenciales y probablemente la histamina no es el mediador primordial en la formación del habón.

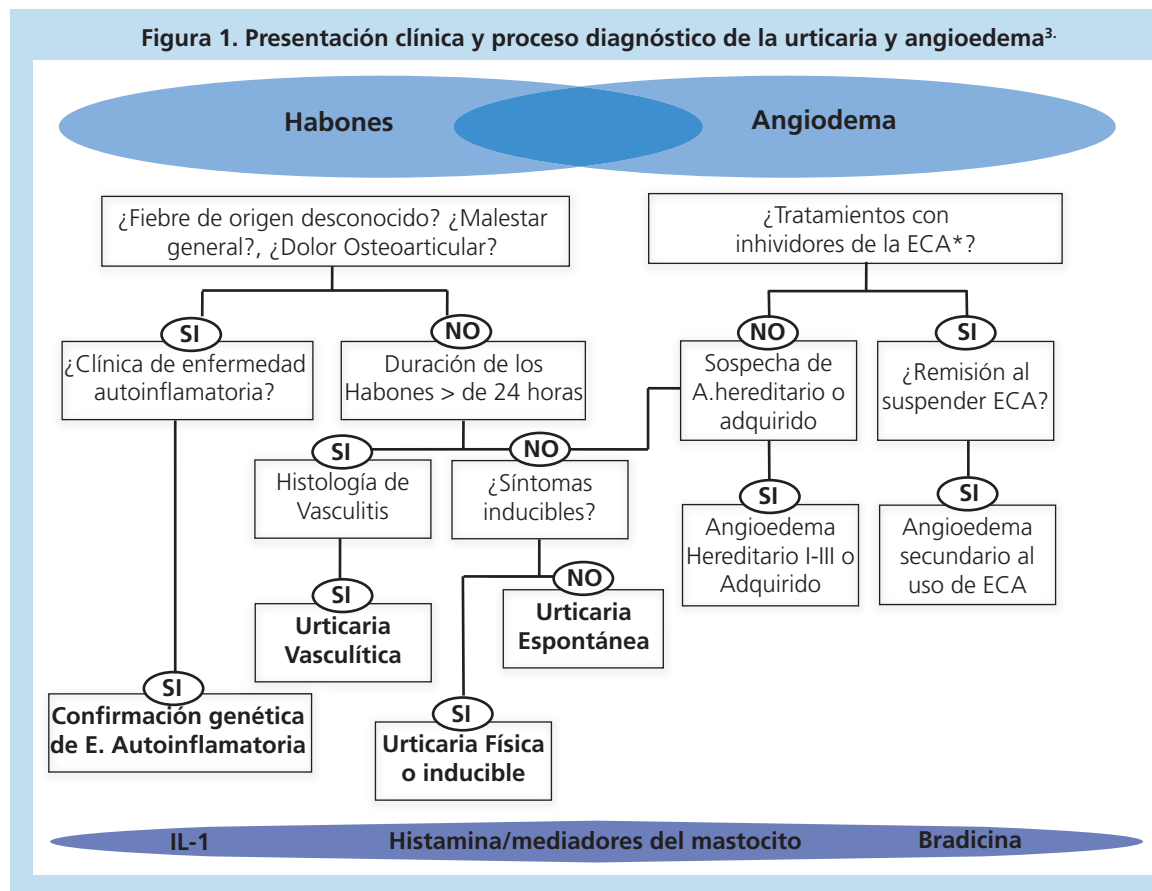
f) En general, el diagnóstico clínico de urticaria y angioedema es sencillo y fácilmente reconocido, tanto por la expresión clínica como por los síntomas y en ambos casos las lesiones son desencadenadas por la activación de mastocitos y liberación de sus mediadores, sobre todo histamina, leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF por sus siglas en inglés); pero existen otros eventos patogénicos con similar expresión clínica, por ejemplo en síndromes autoinflamatorios y vasculitis urticariana, donde los habones tienen otro mecanismo de producción. En el caso de angioedema secundario al uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o en el angioedema hereditario (AEH), los síntomas no son desencadenados por los mastocitos o sus mediadores sino por la bradisinina (Figura 1).

g) Las diferentes causas de urticaria y angioedema han sido reportadas en varios estudios y como se señaló previamente, la expresión clínica es similar en todas ellas. ¿Cuándo pensar en otros diagnósticos? Si la duración de las lesiones es inusual, presencia de otros síntomas



concomitantes tales como fiebre recurrente o de origen desconocido, dolor óseo o articular, malestar general (Tabla 1).

h) El diagnóstico definitivo se obtendrá a través de la historia clínica exhaustiva, las pruebas complementarias y el estudio histopatológico, cuando sea pertinente.



**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de urticaria y angioedema.**

Urticaria	Angioedema
1. Eritema polimorfo	1. Linfedema
2. Urticaria vasculitis	2. Infección (Erisipela, celulitis)
3. Erupción por drogas	3. Dermatitis de contacto
4. Dermatitis herpetiforme	4. Síndrome de Melkersson Rosenthal
5. Mastocitosis	5. Quelitis granulomatosa
6. Erupción polimorfa solar	6. Dermatomiositis
7. Borreliosis de Lyme – eritema migratorio	7. Chagoma de inoculación
8. Penfigoide ampollar	8. Angioedema secundario al uso de IECA
9. Lupus eritematoso	9. Angioedema hereditario (AEH)
10. Poliartrosis	10. Angioedema adquirido (AEA)
11. Prurigo	11. Anafilaxia asociado a Urticaria y Angioedema.
12. Enfermedad de Duhring	
13. Edema agudo hemorrágico del lactante	



## Severidad

En las formas habituales de urticaria, generalmente la severidad es mínima siendo bien controlada con tratamiento convencional y uso de antihistamínicos, cuya especificidad y manejo se profundizará en otro capítulo.

En general, la evaluación de la intensidad de la urticaria se basa en la aplicación de escalas de síntomas muy similares. Este enfoque tan heterogéneo en los distintos estudios epidemiológicos representa un obstáculo en el momento de comparar resultados. Por lo tanto, en el último consenso de la Academia Europea de Alergología e Inmunología clínica, la Red Europea de Asma y Alergia, el Forum Europeo de Dermatología y la Organización Mundial de Alergia (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO)<sup>4</sup>, recomiendan usar una escala bien establecida y directa denominada: Escala de Actividad de la Urticaria o UAS por Urticaria Activity Score, que evalúa las características principales de la enfermedad (prurito, presencia y número de habones) en una escala de intensidad de los síntomas (o al 3), con un registro diario que varía en un rango entre 0 y 6 puntos<sup>5</sup> (Tabla 2). La UAS se ha utilizado en numerosos estudios clínicos controlados y en la práctica clínica habitual; además de estar validada para el seguimiento y monitoreo de la actividad de la urticaria, donde se recomienda registrar diariamente los síntomas durante una semana (UAS7) con el propósito de compensar las fluctuaciones clínicas diarias típicas de la patología<sup>6</sup>.

Otros instrumentos útiles en la práctica clínica incluyen a la Escala de Severidad de Urticaria: “Urticaria Severity Score (USS)”, y la Escala Visual Analógica<sup>6</sup>.

- La Escala de Severidad de Urticaria (USS), se utilizada para categorizar a los pacientes globalmente, registrando además de la intensidad de los síntomas, el impacto de las manifestaciones clínicas en su vida diaria y respuesta al tratamiento. Consiste en un cuestionario auto administrado, donde el paciente responde utilizando una escala del 0 al 7. El instrumento combina data netamente cuantitativa referente a la actividad de la urticaria, cómo el número y la localización de los habones junto con información relevante proveniente de cuestionarios de Calidad de Vida, cómo el impacto de la enfermedad en el sueño, las actividades laborales y sociales;

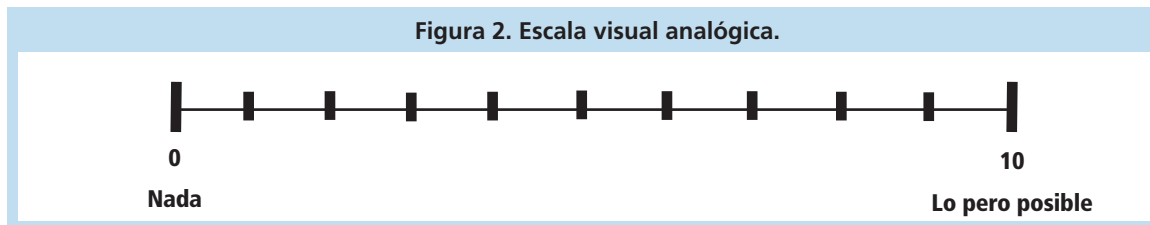
**Tabla 2. Escala de Actividad de la Urticaria**

Puntaje	Habones o ronchas	Prurito
0	Ausentes	Ausente
1	Leve (< 20 habones/24 horas)	Leve
2	Moderado (21 – 50 habones/24 horas)	Moderado
3	Intenso o Severo (> 50 habones/24 horas o áreas extensas de habones confluentes)	Intenso o Severo

Puntaje diario desde 0 hasta 6 puntos

- La Escala Visual Analógica es una extrapolación de un instrumento que cuantifica la severidad o intensidad de síntomas difíciles de medir objetivamente como, por ejemplo, el dolor. La Escala Visual Analógica consiste en dibujar una marca en una línea para dimensionar los síntomas con una escala numérica que va desde el 0 hasta el 10, donde cero es libre de síntomas y 10 es la máxima severidad (Figura 2). En urticaria crónica es útil para evaluar la intensidad del prurito o los niveles de sedación secundarios al uso de varios anti histamínicos y los cambios en el mismo individuo; éste instrumento tiene como limitante que no permite la comparación de síntomas entre diferentes pacientes<sup>6,7</sup>.

Figura 2. Escala visual analógica.



### Condiciones que aumentan la severidad:

Existen condiciones que cursan con angioedema lo cual está estrechamente relacionado a un mayor riesgo de complicaciones y posibles hospitalizaciones, tales como:

- A) Angioedema secundario al uso de IECA,
- B) Angioedema hereditario (AEH)
- C) Angioedema adquirido (AEA)

#### A) Angioedema secundario al uso de IECA.

Es una entidad que aparece fundamentalmente en los afrodescendientes, con el uso de estas drogas, (1 en 1000), induciendo edemas en tejidos blandos (bipalpebrales, labios), como también edema de lengua y lo que realmente representa un grave peligro por inducir signos de asfixia mecánica: el edema de mucosa faríngea y laríngea con edema de glotis. También están descritos signos clínicos en el área gastrointestinal.

Fisiopatológicamente, lo que induce esta reacción es la acumulación de bradicinina, un potente agente vasodilatador, que actúa sobre los receptores vasculares B<sub>2</sub>, siendo degradado en el pulmón, gracias a la actividad de las enzimas de conversión de la angiotensina (ECA) en péptidos inactivos. De ahí, al utilizar los inhibidores de esta enzima, la bradicinina persiste en su acción vasodilatadora, produciendo los síntomas ya descritos<sup>8,9</sup>.

#### B) Angioedema hereditario (AEH)

En principio, se conocía solo un tipo de AEH, siendo una patología de muy baja prevalencia, inducido por una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C<sub>1</sub> esterasa que activa al Sistema de Complemento, (C<sub>1</sub> inhibidor), impidiendo de esta forma su acción en la cascada de este sistema, indispensable en la optimización de la respuesta inmune, con una alta heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, ya que esta proteína también modula la vía de coagulación, la generación de citocinas proinflamatorias, y el sistema fibrinolítico. Todas estas actividades se relacionan entre sí, al activar el factor XIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo por esta razón la producción de bradicinina.

Genéticamente, se trasmite en forma autosómica dominante, desencadenándose por traumas aunque sean mínimos, estrés, cambios hormonales, drogas o procesos infecciosos<sup>10</sup>.

Se inicia en los primeros años de vida, con aparición recurrente del angioedema indoloro, no pruriginoso, no depresible, que dura de 48 a 72 horas, aunque se han visto casos que duran hasta más de 5 días, de carácter leve, moderado o grave, localizándose en piel, tracto gastrointestinal y vías respiratorias superiores con compromiso de la vida.

El 85 % de los casos está representado por el tipo 1, con niveles bajos de C<sub>1</sub> inhibidor. El tipo 2, representa el 14 % de los casos, tienen niveles de C<sub>1</sub> inhibidor normales o incluso altos cuantitativamente, pero totalmente disfuncionales y el tipo 3, exclusivo en sexo femenino, representa el 1%, se le relaciona a cambios hormonales estrogénicos<sup>10</sup>.

### C) Angioedema adquirido (AEA)

Esta entidad se caracteriza por presentar no solo bajas concentraciones en los niveles de C1 inhibidor, sino además presentan disminución de los componentes C1, C2 y C4, con niveles normales en el resto de la cascada de complemento, desde el C3 al C9.

El *subtipo 1* se asocia en forma importante al linfoma de Hodking, leucemia linfocítica crónica, linfomas, linfoma linfocítico, mielomas, macroglobulinemia de Waldenström y crioglobulinemia esencial; ocurre cuando los niveles bajos de C1 inhibidor son inducidos por la interacción del C1 con los antígenos tumorales o la activación del C1 por complejos inmunológicos circulantes (CIC) mientras que el *subtipo 2*, se asocia a patologías autoinmunes, determinando autoanticuerpos dirigidos contra el C1 inhibidor, interfiriendo con su actividad funcional<sup>9</sup>.

#### Anafilaxia asociada a urticaria y angioedema.

La aparición de un cuadro de angioedema con o sin urticaria, asociado a síntomas sistémicos, tales como tos, disnea o broncoespasmo, náuseas, vómitos, o diarrea, hace pensar que la actividad mastocitaria no está localizada solo en la piel, como resultado de la estimulación con un antígeno específico como medicamentos (35%), alimentos (32%), contactos con picadura de insectos (19%), donde clínicamente se asocian a edemas faciales y partes blandas, (labios, párpados, genitales, entre otros), si no que se trata de un posible shock anafiláctico, con hipotensión y riesgo de fallecimiento. Debe tratarse adecuadamente según los parámetros establecidos, con la determinación de la trip-tasa sérica durante el episodio y la utilización de adrenalina para solventar la crisis<sup>11,12</sup>.

Además del angioedema y el shock anafiláctico, las urticarias autoinmunes, representan en término de severidad, otro de los cuadros en los cuales se requiere diagnosticar oportunamente y así referir al paciente con el especialista adecuado para tratar la causa de base. En este sentido, la severidad del proceso urticariano, dependerá fundamentalmente de la evolución fisiopatológica de la enfermedad de base, y un manejo adecuado del mismo garantizará la evolución satisfactoria del cuadro clínico<sup>12</sup>. ●

#### REFERENCIAS

- 1.- Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:166-76.
- 2.- Maspero J, Cabrera H, Arduoso L, Gennaro M, Fernandez R, Galiman J, Galimbert D, Label M, Laforgia M, Medina I, Neffen H, Troielli P, Guía Argentina de Urticaria y Angioedema. Suplemento MEDICINA (Buenos Aires) 2014; 74 (Supl. I): 1-53.
- 3.- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):971-78.
- 4.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009;64:1417-26.
- 5.- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63:777-80.
- 6.- Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, Labrador M, Silvestre JF, Valero A. Assessment of Severity and Quality of Life in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(2):80-86
- 7.- Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan AP, Saini SS, Spector S, Rosén KE. Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:142-48.
- 8.- Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(3):195-98.
- 9.- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C. Plasma bradykinin in angio-edema. *Lancet* 1998;351:1693-97.
- 10.- Pedraz J. Deuden, Garcia-Diez A. Manejo práctico del déficit de C1 inhibidor. *Actas dermosifilog* 2007;98:240-49.
- 11.- Wiggins CA, Diikewicz MS, Patterson R. Idiopathic Anaphylaxis. Classification, evaluation and treatment of patients, *JACI* 1988;82:849-55.
- 12.- Zuberbier T, Maurer M. Urticaria current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.

## V.- Calidad de vida del paciente con urticaria crónica

Dra. Nahir Loyo, Dr. Velmar Castro

### Resumen

Los pacientes con urticaria crónica y/o angioedema tienen diferentes razones para padecer de una pobre calidad de vida (QoL). La intensidad del prurito y la extensión de sus lesiones comprometen su estilo de vida y agravan la producción de estrés que afecta física y psicológicamente al individuo. Afecta al paciente no solo por el costo a las visitas hospitalarias de emergencia sino también por las numerosas evaluaciones de exámenes paraclínicos y medicamentos. Los cuestionarios para evaluar la calidad de vida de los pacientes indican también el beneficio de los esquemas terapéuticos. Evaluar objetivamente los cambios importantes para los pacientes con urticaria y/o angioedema les permite a pacientes y especialistas evaluar en forma eficiente las terapias utilizadas durante largos períodos. Los cuestionarios específicos para urticaria (CU-Q2oL y UAS) y angioedema (AE-QoL questionnaire) permiten simplificar la evaluación de cada una de estas entidades.

**Palabras claves:** Urticaria, angioedema, calidad de vida, UAS; CU-Q2oL, AE-QoL

### Quality of life in patients with chronic urticaria

#### Summary

Patients with chronic urticaria and/or angioedema have several reasons to suffer a poor quality of life (QoL). The intensity of pruritus and density of involvement compromise a patient's lifestyle as well as aggravate stressors that affect physical and psychiatric conditions. The burden of illness is significant in not only costs for emergent practitioner visits, but, often, unnecessary laboratory testing and medication expenses. Questionnaires that assess a patient's QoL serve to document benefit to therapies. Objectively documenting changes that are important to patients with urticaria and/or angioedema allows the patients and clinician to accurately assess effectiveness of therapies over long periods of time. Specific surveys that address urticaria (CU-Q2oL and UAS) and angioedema (AE-QoL questionnaire) allow simplified and sensitive assessments for patients with the corresponding condition.

**Key words:** Urticaria, angioedema, quality of life, UAS, CU-Q2oL, AE-QoL

## INTRODUCCIÓN

La urticaria es uno de los motivos de consulta más frecuentes en dermatología, alergia, y los servicios de emergencias.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la Calidad de Vida (CV) es la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive y en relación a sus objetivos, expectativas, e intereses.

La Calidad de Vida Relacionada Con La Salud (CVRS) refleja la evaluación subjetiva que el paciente realiza ante el impacto que tiene una enfermedad y su tratamiento en su calidad de vida. Engloba por lo tanto aspectos físicos, culturales y de funcionamiento social, educativo y laboral que afectan el bienestar emocional del individuo. Su evaluación brinda un enfoque centrado en cómo se siente el paciente, más que en las características clínicas de la enfermedad<sup>1</sup>.

En Urticaria Crónica (UC) el estudio de la CVRS fue inicialmente subestimado, quizás debido a

que sus manifestaciones pueden ser transitorias o de corta duración; sin embargo, se han reportado alteraciones significativas del sueño, ansiedad e irritabilidad, problemas de interacción social y ausencia laboral debido a crisis de urticaria, por lo que la evaluación de la CVRS en estos pacientes ha despertado un gran interés en los últimos años<sup>2,3</sup>.

### Instrumentos para estimar la calidad de vida en la urticaria crónica

Para evaluar objetivamente la intensidad de la UC y medir su impacto en la vida diaria, se utilizan índices como el *Urticaria Activity Score (UAS)* que cuantifica diariamente la intensidad del prurito y el número de habones. La escala análoga visual (VAS) del prurito permite determinar la intensidad de este síntoma. Ambos índices aportan información en cuanto a las variaciones en el tiempo de la intensidad de los síntomas en un mismo paciente, así como su respuesta al tratamiento. El grupo GAzLEN en sus guías de consenso recomiendan su uso y para algunos autores, son una herramienta complementaria para evaluar la calidad de vida en UC<sup>4</sup>. Sin embargo, no permiten comparar síntomas entre distintos pacientes ni conocer el impacto de la enfermedad en un grupo de individuos<sup>5</sup>.

Los cuestionarios que se han desarrollado para valorar el deterioro de la CVRS pueden ser tipo genérico o específico. Los primeros permiten hacer una excelente evaluación de la mayoría de las condiciones médicas y comparar grado de afectación entre dos enfermedades distintas, mientras que los segundos se utilizan para comparar la CVRS en diversas enfermedades cutáneas o bien en una dermatosis definida.

Los cuestionarios genéricos como el *Short Form-36- Medical Outcomes Survey (SF-36)* y el *Nottingham Health Profile (NHP)* han demostrado que la UC afecta de forma substancial el estado emocional y físico de los pacientes que la sufren, que los hábitos alimenticios, el sueño, y la actividad laboral se ven significativamente más afectadas que en los pacientes que sufren de asma o rinitis alérgica. Además, al comparar la UC con pacientes portadores de cardiopatía isquémica, el deterioro de la CVRS es similar en ambas patologías, con mayor afectación del sueño en la UC<sup>2,5,6</sup>.

*Estudios realizados con instrumentos específicos usados en dermatología tales como: el Dermatology Life Quality Index (DLQI), el VQ-Dermato questionnaire y el Skindex-29* han reportado un deterioro en la calidad de vida en UC similar al de otras dermatosis como la psoriasis y la dermatitis atópica e incluso peor que en pacientes con acné, vitiligo o enfermedad de Behçet. De igual manera, el mayor impacto es en el ritmo del sueño, con más de 55% de los pacientes que reportan síntomas nocturnos en promedio 4 noches a la semana durante un brote. Se ha determinado que esta alteración del sueño puede llevar a una disminución de la productividad laboral hasta en un 30%<sup>2,3,7,8</sup>.

En 2005, Baiardini y colaboradores<sup>6</sup> diseñaron un cuestionario para evaluar la calidad de vida específicamente en UC: el CU-Q2oL (por *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*), cuyos resultados han demostrado ser consistentes, sensibles a cambios, reproducibles y ha sido validado en varios idiomas, entre ellos el español<sup>9</sup>. El cuestionario comprende cinco dominios que a su vez contienen varios ítems: síntomas (prurito, habones), impacto sobre las actividades cotidianas (trabajo, actividades físicas, sueño, tiempo de distracción, relaciones sociales y conducta alimenticia), problemas de sueño (somnolencia, despertar, cansancio, concentración y nerviosismo), límites (mal humor, selección alimentos y actividades deportivas) y expectativas (efectos adversos, preocupaciones, lugares públicos, cosméticos y material de la ropa). Cada ítem se evalúa en una escala del 1 al 5, donde 5 es más afectado y 1 no afectado. La puntuación más alta posible para un ítem es de 5 y de 1 la más baja. El producto de la puntuación se obtiene multiplicando el valor de un ítem por su frecuencia.

El consenso del grupo GAzLEN recomienda su uso para evaluar la alteración de la CVRS en pacientes con UC y monitorear la actividad de la enfermedad<sup>2,4,6,9</sup>. Al comparar los parámetros de calidad de vida entre UCE y otras enfermedades alérgicas se evidencia el impacto que esta tiene sobre las actividades y aspectos psicosociales de los pacientes.

Al aplicar el SF-36 en los pacientes con UC el puntaje resultó significativamente inferior a decenas de pacientes con alergia respiratoria en los siguientes dominios: funcionamiento físico, rol

físico, dolor corporal, salud general y el compromiso emocional. En la Tabla 1, se muestra un mayor compromiso en la calidad de vida en pacientes con UC comparados con alergia respiratoria (AR) al aplicar el SAT-P (Archivo de Satisfacción), diferencias significativas en diferentes dominios y factores<sup>10</sup>.

**Tabla 1. SAT-P Elementos y factores con puntuaciones significativamente diferentes entre Pacientes CU y pacientes con alergia respiratoria (AR)**

Variables	Pacientes UC (n=21)	Pacientes AR (n=27)	Valor p
<b>SAT-P Secciones</b>			
Cantidad de sueño	38,19 ± 26,12	54,55 ± 22,08	0,023
Calidad del sueño	35,95 ± 23,85	63,85 ± 27,51	0,001
Habito Alimenticio	43,14 ± 29,17	62,22 ± 26,40	0,025
Resistencia al estrés	34,95 ± 23,28	54,00 ± 20,27	0,007
Ocio	42,14 ± 28,97	61,04 ± 20,40	0,019
Autoconfianza	54,05 ± 25,19	70,15 ± 22,45	0,019
Tipo de Trabajo	47,87 ± 25,97	65,41 ± 25,86	0,048
Papel Profesional	42,36 ± 32,59	69,45 ± 29,41	0,016
Factores SAT-P	45,28 ± 17,94	57,77 ± 18,57	0,009
Sueño / comida / ocio			

## PUNTOS CLAVES

- El compromiso de la calidad de vida en pacientes con urticaria crónica ha sido subestimado
- Existen cuestionarios que permiten cuantificar el impacto de la urticaria sobre la calidad de vida.
- Al comparar calidad de vida, en pacientes con enfermedades que comprometen piel, los resultados son similares entre dermatitis atópica, psoriasis y urticaria crónica.
- Al comparar calidad de vida, se demuestra mayor compromiso en pacientes con UC que en aquellos con alergia respiratoria. ●

## REFERENCIAS

1. Urzúa M A. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. Rev Med Chil. 2010;138:358-65.
2. O'Donnell BF. Urticaria. Impact on Quality of Life and Economic Cost. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:89-104.
3. Ue AP, Souza PK, Rotta O, Furlani Wde J, Lima AR, Sabbag DS. Quality of life assessment in patients with chronic urticaria. An Bras Dermatol. 2011;86(5):897-904.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2014;69:868-87.
5. Jáuregui I, Frutos FJO De, Ferrer M, Sastre J, Bartra J, Labrador M et al. Assessment of Severity and Quality of Life in Chronic Urticaria. 24(2):80-86.
6. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). Allergy. 2005;60(5):1073-78.
7. Töndury B, Muehleisen B, Ballmer-Weber BK, Hofbauer G, Schmid-Grendelmeier P, French L et al. The pictorial representation of illness and self measure (PRISM) instrument reveals a high burden of suffering in patients with chronic urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:93-100.
8. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: A patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2009;64:581-88.
9. 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):426-32.
10. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy 2003; 58:621-23.



## VI.- Diagnóstico y estudios complementarios de urticaria.

Dra. Luz Marina Aular Machado, Dra. Claudia González Arnal.

### Resumen

El diagnóstico en urticaria representa un verdadero reto para el alergólogo y el dermatólogo. Tanto en urticaria aguda como en crónica, la anamnesis, el interrogatorio dirigido y un buen examen físico son fundamentales para orientar el diagnóstico. En urticaria aguda, proceso auto limitado y de causas reconocibles, solo la historia clínica con un buen examen físico hace el diagnóstico, no siendo imprescindibles la realización de exámenes de extensión. En las formas crónicas las causas son mucho más variadas y en la mayoría de los casos, se desconoce la etiología. La necesidad de descartar enfermedades sistémicas severas, obliga a realizar un minucioso interrogatorio. Esto con la finalidad de dirigir las pruebas diagnósticas que pueden ser requeridas para llegar a una causa o desencadenante específico y aplicar las medidas terapéuticas en cada caso.

En este capítulo se describirán las diferentes pruebas diagnósticas para cada subtipo de urticaria, se hará énfasis en lo importante de la historia clínica dirigida y en el completo examen físico para la correcta utilización de cada examen de laboratorio o prueba de provocación.

**Palabras claves:** Urticaria aguda, urticaria crónica, urticaria crónica espontánea, urticaria crónica inducible, métodos diagnósticos en urticaria.

### Diagnosis and complementary studies in urticaria

#### Summary

The diagnosis of Urticarial Disease represents a formidable challenge for Allergists and Dermatologists. In both acute and chronic manifestations, the use of anamnesis, a specific questionnaire, and a thorough physical examination, are paramount to orient the diagnosis. In acute urticaria, a self-limited process with recognizable causes, the medical history and an appropriate physical examination alone, are sufficient to achieve diagnosis, making the use of paraclinical examinations unnecessary. In chronic urticaria, causes are more diverse, and in many cases, the etiology remains unknown. All this with the objective of directing diagnostic tests, which may be necessary to attain to specific causes or triggering events, and applying the necessary therapeutic measures for the resolution of each case.

In this chapter, several diagnostic tests will be described for each type of urticarial disease, making emphasis on the importance of the directed medical history different and the complete physical examination for the proper use of each laboratory test or provoking exam.

**Key words:** Acute urticaria, chronic urticaria, spontaneous chronic urticaria, inducible chronic urticaria, diagnostic methods in urticaria.

## INTRODUCCIÓN

Como se ha expuesto en los capítulos anteriores la etiología tan amplia y diversa de la urticaria aguda (UA) y crónica (UC) implican que el abordaje diagnóstico del paciente con estas patologías amerite una historia clínica exhaustiva con el interrogatorio dirigido a dilucidar las causas posibles en cada caso particular, lo cual lo convierte en un verdadero reto diagnóstico para el dermatólogo y el inmunólogo<sup>1,2</sup>.

Un buen protocolo diagnóstico implica la utilización de los recursos justos y necesarios para tratar de encontrar la etiología del proceso, sin incurrir en costos médicos injustificables y sin crear falsas

expectativas en el paciente, recordando que un alto porcentaje de urticarias son de causa desconocida.

La historia clínica rica en detalles, orientada por el médico, con preguntas específicas sobre: uso previo o contacto con medicamentos o drogas, enfermedades infecciosas recientes, agentes físicos, ambiente laboral, hábitos de esparcimiento, contacto con plantas o agentes vivos como insectos, contactos con alérgenos, comidas con conservantes, colorantes o aditivos, etc. son necesarios para enfocar el estudio del paciente. Este interrogatorio más un examen físico completo permitirán orientar las pruebas diagnósticas a solicitar en cada caso<sup>1,2</sup>.

Durante el desarrollo de este capítulo se hará un enfoque global de cómo abordar tanto el interrogatorio en la historia clínica como los diferentes estudios diagnósticos para cada tipo y subtipo de urticaria.

### Diagnóstico en urticaria aguda.

La urticaria aguda (UA) es un proceso auto limitado que está más frecuentemente asociado con causas identificables por lo que no suele requerir ningún otro estudio diagnóstico más que la anamnesis y exploración física completa<sup>2,3</sup>. Después que el médico tratante confirme que se trata de una UA, con base, sobre todo, en las características clínicas de las lesiones y al descartar síntomas sistémicos que podrían orientar hacia un padecimiento auto inflamatorio, el interrogatorio se dirige hacia la búsqueda de los factores causales o desencadenantes<sup>1,2,7</sup>.

La historia clínica detallada para hacer el diagnóstico de UA, con o sin angioedema, es esencial. Se recomienda documentar la frecuencia, las circunstancias del inicio, los desencadenantes, el sitio y duración de las lesiones, el patrón de recurrencia y la duración de los eventos, especificando si existe dolor, prurito o ambos. Se explorarán las áreas primordiales en UA como son medicamentos, infecciones, alimentos y factores emocionales. Debe hacerse énfasis sobre todo en la administración de medicamentos o alimentos antes y después de la aparición de las lesiones y los antecedentes familiares<sup>5,6</sup>.

Un buen examen físico debe incluir piel, ganglios linfáticos, ojos, articulaciones, garganta, cuello, oídos, área cardiopulmonar y abdomen a fin de encontrar condiciones específicas asociadas<sup>6</sup>.

Los exámenes de laboratorio se harán en contadas excepciones solo para confirmar las sospechas diagnósticas obtenidas por la historia clínica, lo que implica que en la mayoría de los casos no son necesarios para descartar enfermedades crónicas, a menos que esto sea fuertemente sospechado por el interrogatorio o el examen físico<sup>2,3</sup>.

Como una causa común de UA son los medicamentos, estos deben ser identificados por el detallado interrogatorio e historia clínica y continuar con su eliminación como parte de la prueba diagnóstica<sup>8</sup>. Las pruebas de provocación no se recomiendan en UA. Así mismo, aunque las causas infecciosas ocupan un lugar preponderante dentro de la etiología (40% en adultos y 80% en niños), tampoco se recomiendan evaluaciones para patógenos virales múltiples y específicos<sup>2</sup>.

La evidencia que hace sospechar una relación entre la ingestión de cierto alimento y la aparición de la urticaria aguda es la existencia de una asociación estrecha y repetitiva entre el tiempo de la ingestión del alimento y la aparición de los síntomas<sup>6</sup>. Sólo en el caso de sospecha de una alergia alimentaria se buscará documentar la hiperreactividad tipo I con técnicas de detección de IgE específica contra alimento en suero o una prueba cutánea de reacción inmediata con alimentos (técnica de punción o *Prick test*). Por lo tanto el *Prick test* o el test serológico en UA solo se justifica para identificar un alérgeno como disparador específico si una causa alérgica está fuertemente sugerida por la historia clínica. Los test de piel en este escenario deben ser hechos después de la resolución de síntomas y luego de la suspensión de antihistamínicos o a través de test serológicos si existe dermatografismo marcado<sup>7,8</sup>.

Por último es importante recordar que una UA puede evolucionar a UC, en cuyo caso cambia el abordaje diagnóstico<sup>4</sup>.



## Diagnóstico en urticaria crónica.

La UC tiene grandes implicaciones para el paciente ya que afecta de forma negativa la calidad de vida, tanto por el malestar que causa como por las implicaciones socioeconómicas y el rendimiento laboral. La utilización de los cuestionarios de calidad de vida y los de severidad de la urticaria resultan fundamentales para valorar este aspecto y ya han sido mencionados en capítulos anteriores de esta misma guía<sup>3,6,9</sup>.

La UC difiere de la UA porque en la mayoría de los pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) se trata de una afección de causa desconocida (50%) o auto inmunitaria (40%)<sup>2,3</sup>. Con prudencia y con base en hallazgos específicos de la historia clínica se decidirá la necesidad de estudios de extensión. Si estos sólo se solicitan en ciertos casos específicos se reduce la carga económica sobre el paciente y los sistemas de salud, y la carga emocional sobre el paciente que tiene la esperanza de encontrar una causa tratable<sup>1,2</sup>.

En pacientes con UC con síntomas graves, poco controlables con antihistamínicos o con síntomas durante más de seis meses el médico puede optar por hacer múltiples estudios de extensión, aún en ausencia de síntomas específicos<sup>6,10</sup>.

La evaluación rutinaria del paciente con urticaria crónica, la cual incluye historia clínica, examen físico y descartar enfermedades sistémicas asociadas a través de pruebas especiales y específicas, es determinante para la correcta clasificación de la misma. La heterogeneidad de la urticaria y la necesidad de clasificarla en un subtipo específico puede ameritar del apoyo de variadas pruebas, con el fin de instaurar un tratamiento adecuado y medidas preventivas y de control en el caso que se requiera básicamente en las urticarias físicas o inducibles<sup>1,2</sup>.

Resulta fundamental en UC hacer un interrogatorio amplio basado en los siguientes aspectos:

- Tiempo de evolución y frecuencia de los habones.
- Variación de aparición (diurna, nocturna, fines de semana, días festivos, viaje).
- Distribución, tamaño, forma y duración de los habones.
- Asociación con prurito, dolor o ardor.
- Asociación con angioedema.
- Alergias previas o actuales.
- Enfermedades infecciosas, psicósomáticas o psiquiátricas.
- Correlación con comidas, bebidas, aditivos y colorantes.
- Uso de medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos [AINES], inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antibióticos, vacunas, hormonas, laxantes, soluciones óticas u oftálmicas).
  - Inducción por agentes físicos o ejercicio (con o sin alimentos).
  - Síntomas gastrointestinales.
  - Relación con el ciclo menstrual.
  - Uso de terapias alternativas.
  - Cirugías con o sin implantes de silicona o metales.
  - Relación con el trabajo, pasatiempo y estrés.
  - Influencia en su calidad de vida e impacto emocional,
  - Tratamientos recibidos y la respuesta a estos.
  - Antecedentes familiares de atopia y angioedema<sup>1,6,7</sup>.

## Abordaje en la Urticaria Crónica Espontánea (UCE).

En pacientes con UCE se sugiere investigar específicamente los siguientes cinco aspectos en búsqueda de posibles factores desencadenantes, tomando en cuenta que en la mayoría de los casos no se encontrará ninguna causa específica, pero sí varios factores desencadenantes:

I Reacciones adversas a medicamentos (ingestión de medicamentos en las últimas dos a tres semanas).

II Infecciones subclínicas: parásitos, virus de Epstein-Barr, hepatitis B y C, exantemas virales, micoplasma, *Helicobacter pylori*.

III Alimentos:

IV Intolerancia: Alimentos ricos en histamina y liberadores de histamina.

V Alergia: Relación repetitiva entre ingestión-síntomas en minutos-horas.

VI Los factores emocionales negativos y positivos, laborales, personales o familiares actúan como desencadenantes, pero no son la causa.

VII Otros: Factores específicos según el área de residencia, área laboral y área del cuerpo afectado (urticaria por contacto: sólo síntomas en la región que tuvo contacto con el antígeno) <sup>7</sup>.

En pacientes con UC y angioedema que reciben IECA o AINEs se recomienda suspender el medicamento en coordinación con el médico tratante durante varios meses. La posibilidad de que el inhibidor de la ECA sea la causa, implicaría que su suspensión curaría el angioedema. Para aclarar esta interrogante se necesita suspender durante seis meses, antes de que se pueda valorar su papel como factor causal del angioedema<sup>7</sup>. En aquellos que cursan con angioedema recurrente sin urticaria y sin relación a medicamentos se debe descartar angioedema hereditario y solicitar determinación de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>1q</sub> inhibidor<sup>12</sup>.

En las UCE estará indicada de inicio la realización de hemograma, reactante de fase aguda y sedimento urinario para hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades autoinflamatorias<sup>11</sup>. En especial si la UC tiene escasa o ninguna respuesta a los antihistamínicos se deben descartar colagenopatías (lupus eritematoso sistémico [LES], Síndrome de Sjogren, enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, etc.), trastornos tiroideos (hipo o hipertiroidismo), vasculitis cutáneas y activación del sistema de coagulación y la presencia de tumores malignos<sup>12</sup>.

Los estudios a realizar en estos pacientes estarán dirigidos hacia una orientación etiológica posible, por tal motivo se considerará evaluar lo siguiente de acuerdo con la sospecha derivada de la anamnesis:

- Test para descartar procesos infecciosos (VDRL cuantitativo, proteína C reactiva, virus hepatitis C y B, exudado faríngeo con cultivo, coproanálisis seriado, cribado para *Helicobacter pylori*, serología para *Mycoplasma*).

- Colagenograma mínimo en inicio que incluya anticuerpos antinucleares (ANA), péptido citrulinado, RA test, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>.

- Anticuerpos para enfermedad celíaca (antitransglutaminasa y antiendomisio).

- Anticuerpos antitiroideos (Anticuerpos antitiroglobulinas y antimicrosomales).

- Radiografía de tórax.

- Biopsia de piel si se sospecha de una urticaria vasculítica<sup>6</sup>. En este caso, los hallazgos histopatológicos son muy variables. Los patrones descritos por Ackerman y colaboradores van desde urticaria no vasculítica, donde se describe un patrón de dermatitis perivascular intersticial con infiltrado mixto de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos escaso, hasta edema con denso infiltrado celular mixto y vasculitis necrotizante<sup>6,7,13</sup>.

-

## Urticaria crónica y autoanticuerpos.

En relación a los autoanticuerpos hay evidencias de mayor prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con UCE (antiperoxidasa y antimicrosomal) que en la población general, si bien la mayoría de los pacientes suelen tener función tiroidea normal. La interpretación actual de estas asociaciones es que reflejan la tendencia a formar auto anticuerpos comunes a las dos enfermedades y no una relación causal entre urticaria y tiroiditis<sup>2,7</sup>. La mayor parte de los anticuerpos anti-tiroideos son IgG no funcionales y sólo reflejan la predisposición y facilidad que tiene el paciente para producir auto anticuerpos hacia diferentes autoantígenos y únicamente orientan para investigar la existencia de IgG anti-FcεRIa, mediante la prueba de suero autólogo o con su medición directamente en suero, así como la activación de basófilos y liberación de histamina. Las hormonas tiroideas no son desencadenantes de la activación de las células cebadas<sup>6,10</sup>.

Considerando que en el 45% de los pacientes con UCE se puede demostrar la presencia de anticuerpos con capacidad de estimular la degranulación de mastocitos y basófilos, es importante tratar de identificar estos autoanticuerpos. El método diagnóstico in vivo habitual para determinar estos autoanticuerpos es el Test de Suero Autólogo (TSA) y aunque no existe consenso sobre su valor como herramienta diagnóstica ni de su criterio de positividad, es bastante utilizado<sup>6</sup>.

El protocolo para la realización del TSA, contempla<sup>14</sup>:

1. Asegurar que el paciente no haya recibido antihistamínicos, al menos, 72 horas antes.
2. Extraer sangre venosa y recogerla en tubos de vidrio estéril sin aditivos (etiquetar los tubos correctamente).
3. Permitir que la sangre coagule a temperatura ambiente durante 30 minutos.
4. Centrifugar a 450-500 g, por 10 minutos.
5. Limpiar la piel de la región volar del antebrazo con un antiséptico.
6. Realizar inyecciones intradérmicas con jeringa estéril 27G a una separación de 3 a 5 cm, entre ellas, de:
  - a) 0,05 mL de solución salina normal como control negativo.
  - b) 0,05 mL de histamina 0,1 -1  $\text{Og}$  (si no se dispone de la solución para inyectar, se puede realizar técnica de puntura con solución de histamina (10 mg/mL) como control positivo.
  - c) 0,05 mL de suero no diluido.
1. Esperar 30 minutos.
2. Marcar los sitios de aplicación y delinear la pápula con lápiz dermatográfico.
3. Confirmar una reacción positiva en el sitio de la aplicación de la histamina.
4. Calcular el promedio de los diámetros perpendiculares máximos de la pápula provocada en el sitio de aplicación del suero y del control negativo.
5. Se considera que el TSA es positivo cuando el promedio de diámetros de la pápula obtenido con el suero menos el obtenido con el control negativo es  $\geq 1,5$  mm.

La inyección de suero autólogo recogido durante la actividad de la enfermedad de algunos pacientes con UC en piel clínicamente normal provoca una respuesta inmediata con pápula y eritema; esta observación ha proporcionado una demostración convincente de que existen factores circulantes que serían relevantes para la patogenia, el diagnóstico y manejo de la enfermedad. Debe considerársele más como una prueba para auto-rreactividad en lugar de una prueba específica para urticaria crónica autoinmune (UCA). Tiene solo una moderada especificidad como marcador de auto anticuerpos funcionales contra IgE o el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) detectados por

ensayo de liberación de histamina por basófilos, pero un alto valor predictivo negativo para los pacientes con UC que no los poseen<sup>1,6</sup>.

El TSA es generalmente negativo en otros subtipos de urticaria, incluyendo aquellas inducidas por un estímulo físico (frío, calor, agua y sol). También se ha encontrado TSA positivo en pacientes con intolerancia múltiple a drogas, con alergia respiratoria y controles sanos, aunque las implicancias clínicas de estos hallazgos son inciertas<sup>6,10</sup>.

Ningún examen de laboratorio, ni el TSA por sí solo, se consideran lo suficientemente confiables para utilizarlos como prueba diagnóstica en UCA. El TSA negativo es un marcador útil de la ausencia de auto anticuerpos funcionales circulantes, por lo que se recomienda utilizarlo como una herramienta clínica confiable para excluir su presencia<sup>1,6</sup>.

El panel de expertos de la EAACI (por European Academy of Allergy and Clinical Immunology), propone que el “estándar de oro” diagnóstico para UCA debería ser una combinación de:

1. Un bioensayo positivo (ensayo de liberación de histamina por basófilos o marcador de activación de basófilos) que demuestre funcionalidad in vitro;
2. Una demostración de autorreactividad in vivo con degranulación de mastocitos cutáneos (TSA positivo) y
3. Un inmunoensayo positivo para autoanticuerpos IgG contra receptor FcεR1a y/o anti-IgE para demostrar la especificidad de los anticuerpos<sup>1,6</sup>.

En relación a la determinación de IgE específica en suero y las pruebas cutáneas tipo *PrickTest* e intradermorreacción no están indicadas de rutina en UC ya que las reacciones alérgicas tipo IgE contra un alérgeno exógeno rara vez siguen un curso crónico. Solo si la historia del cuadro sugiere alergias específicas a alimentos o sustancias inhaladas estaría indicada, notándose además que pueden ser cuadros alérgicos coexistentes con la UC y no su causa subyacente<sup>6</sup>.

Es también de hacer notar que en la búsqueda del diagnóstico causal o de factores desencadenantes de la UCE no se recomienda solicitar IgG específica, debido a que las pruebas serológicas con IgG específica contra alimentos no tienen ningún valor diagnóstico, debido a que no existe una reacción alérgica IgG mediada, únicamente IgE mediada<sup>3</sup>.

## Urticaria Crónica Inducible.

En los casos de sospecha de urticaria crónica Inducible (UCI) por agentes físicos, químicos u otros se recomienda considerar la utilidad de pedir que el médico especialista determine el umbral del estímulo desencadenante, especialmente con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento<sup>3,6</sup>.

Las pruebas de provocación estarían indicadas entonces en UCI físicas como dermatografismo, por frío, retardada por presión, solar, calor y vibratoria. Y en casos especiales como acuagénica, colinérgica y por contacto (denominadas químicas por algunos autores)<sup>6</sup>.

En la tabla 1 se muestra la clasificación de las UCI según el estímulo desencadenante ya que orienta las pruebas de provocación en cada caso particular.

En este capítulo se mencionan las pruebas diagnósticas sugeridas en UCI, las cuales serán descritas ampliamente en el Capítulo 9.

En dermatografismo, el diagnóstico definitivo se hace mediante las pruebas de provocación determinando el umbral, es decir, la presión necesaria ejercida sobre la piel para producir la roncha que debe ser pruriginosa y aparecer a los 10 minutos después de la presión sobre la piel. Esta prueba ha de realizarse durante la consulta inicial y en las sucesivas para conocer la evolución del paciente y su respuesta al tratamiento. El método convencional para confirmar el diagnóstico es la utilización de una paleta depresora de la lengua o un bolígrafo cerrado para ejercer presión sobre la piel y producir la roncha palpable<sup>6,15</sup>.

El diagnóstico de urticaria al frío se confirma aplicando sobre la piel hielo, agua o aire frío obte-

Tabla 1. Clasificación de las urticarias crónicas inducibles<sup>3</sup>.

Tipo de urticaria	Tipo de estímulo	Subtipo de UCI	Desencadenantes más relevantes
Urticarias físicas	Mecánico	Dermografismo sintomático§	Fricción o frotamiento
		U. retardada por presión	Presión ejercida en forma estática
		U. vibratoria/angioedema	Vibración
	Térmica	Urticaria por frío	Contacto con frío
		Urticaria por calor	Contacto con calor
	Electromagnéticas	Urticaria solar	Luz ultravioleta, luz visible
Otros tipos		Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal debido a ejercicios, calor, estrés
		Urticaria acuagénica	Contacto con agua
		Urticaria por contacto	Contacto con proteínas
		Anafilaxia/urticaria inducida por ejercicio*	Ejercicio físico solo o asociado a alimentos

§ Sinónimo: Urticaria facticia

\* Algunos autores incluyen esta condición dentro de las UCI

niendo habones en unos 10 a 15 minutos, el tiempo mínimo de exposición es importante para que aparezcan las lesiones dando una reacción positiva, en tiempo umbral menor a 3 minutos se relaciona con un mayor riesgo de reacción sistémica. También se puede realizar sumergiendo un brazo en agua a temperatura < 4°C por 10 minutos para obtener reacción cutánea confirmatoria.

La prueba para urticaria al calor se realiza aplicando una bolsa de agua caliente a 50°C durante 1 a 5 minutos, lográndose la aparición del habón.

La urticaria al sol se evidencia al exponerse unos minutos a la luz solar (rayos ultravioleta) y aparecerá en zonas foto-expuestas una erupción eritematosa y pruriginosa la cual puede persistir hasta una hora posterior a dejar la exposición, el espectro al que reaccionan es entre 290-330nm, se utilizan filtros para separar la actividad a los distintos espectros de ondas utilizando luz artificial. Las lesiones persistentes por más de 24 horas o días corresponden a erupción polimorfa solar. Se debe realizar diagnóstico diferencial con protoporfirias eritropoyética, fotosensibilidad a drogas, urticaria colinérgica y erupción polimorfa solar<sup>16,17</sup>.

En la urticaria colinérgica, indicar al paciente realizar ejercicio físico para desencadenarla y su diagnóstico es netamente clínico. Para realizar el diagnóstico y diferenciarla de la urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio, el paciente debe primero realizar un ejercicio físico moderado, adecuado a su edad y estado general, hasta el momento en que comience a sudar, y mantener el ejercicio durante 15 minutos más. Se considera la prueba como positiva si aparecen ronchas típicas de urticaria a los 10 minutos de haber detenido el ejercicio. Para completar el proceso, luego se debe realizar una segunda prueba, al menos 24 horas después de la primera, reproduciendo un calentamiento corporal pasivo. Para ello el paciente debe realizar un baño por inmersión en agua a 42 °C durante 15 minutos. La urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio no se manifiesta por calentamiento corporal pasivo<sup>6,16</sup>.

La urticaria acuagénica se induce aplicando agua sobre la piel a temperatura ambiente o ropa mojada a 37°C durante 20 minutos<sup>1,6</sup>.

La urticaria de contacto se demuestra realizando Test de Prick y Parche con lectura a los 20 minutos y evidenciando la presencia de habones solo en el sitio de colocación del parche atópico. Es de hacer notar que aun la disponibilidad de estos parches para pruebas a alimentos no está fácilmente disponible en la mayoría de los países<sup>1,6,16,18</sup>.

En la tabla 2 se resumen los estudios complementarios que potencialmente pueden ser de utilidad en el diagnóstico en los diferentes subtipos de urticaria.

Tabla 2. Estudios complementarios en urticaria <sup>19,20</sup>		
Grupo	Subgrupos	Test inicial
Urticaria espontánea	Aguda	Ninguno
	Crónica	Hemograma, VSG (elevada en urticaria vasculítica) Hormonas tiroideas Hierro, vitamina B12, folatos disminuidos en algunas parasitosis y ciertas reacciones farmacológicas. Estudio de enfermedad hepáticas o cribado de H. pylori si coexisten síntomas intestinales. Estudio de heces, si se sospecha de parásitos intestinales. Suspender AINEs pre test.
PRUEBAS ESPECÍFICAS		
Urticaria física	Por frío	Provocación por frío (cubito de hielo, agua o aire frío)
	Por presión	Test de presión (0,2-1,5 kg/cm2, 10-20 minutos)
	Por calor	Provocación con calor (aire o agua caliente)
	Solar	Exposición a radiación UV y luz de otras longitudes de onda
Otras urticarias	Dermografismo	Observar el dermatografismo tras rascado
	Acuagénica	Ropa húmeda a 37°C por 20 minutos
	Colinérgica	Provocación por ejercicio o baño caliente
	De contacto	Prick/patch test-lectura a los 20 minutos
	Por ejercicio	Relación temporal con ejercicio físico (correr)

Abreviaturas: AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; VSG: Velocidad de sedimentación globular.

### PUNTOS CLAVES

- Tanto en urticaria aguda como en crónica, el diagnóstico es fundamentalmente clínico basado en un exhaustivo interrogatorio dirigido y amplio y detallado examen físico.
- En urticaria aguda autolimitada no son necesarios los exámenes de extensión.
- En urticaria crónica se harán exámenes paraclínicos fundamentados en los hallazgos de la anamnesis y el examen clínico.
- El test de suero autólogo nos permite identificar el estado de producción de autoanticuerpos, pero su utilidad es cuestionada.
- Los anticuerpos antitiroideos positivos no necesariamente son causa de urticaria crónica autoinmune.
- Las pruebas de provocación son muy útiles para determinar el umbral de estímulo físico en urticarias inducibles.
- La mayor parte de las UC son de causa desconocida o no identificable, sin embargo la evaluación diagnóstica debe ser acuciosa. ●

## REFERENCIAS

- 1.- Suarez R, Garcia D, Ovalles R, Giansante E. Diagnostico en Urticaria. Revista Venezolana de Alergia Asma Inmunol. 2010; 10 (1): 16-21.
- 2.- Bernstein J, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-77.
- 3.- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica W et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:e1-e29.
- 4.- Curto-Barredo L, Silvestre JF, Gimenez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliograficas* 2014;105:469-482.
- 5.- Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:117-139.
- 6.- Maspero J, Cabrera H, Arduoso I, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J. Guía Argentina de Urticaria y Angioedema. *Medicina*. (Buenos Aires) 2014; 74 (Supl. I): 1-53.
- 7.- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia A, Rojo-Gutiérrez M, Morales-Sánchez M, et al. Guía Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de urticaria. *Revista Alergia México* 2014; 61 (Supl. 2): S 117-193.
- 8.- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J German Society Dermatol* 2013;12:971-978.
- 9.- Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Biardini I, Canonica GW et al. German version of the chronic Urticaria Quality-of-life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical finding. *Allergy* 2009;64(6):927-36.
- 10.- Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui JJ, Baiardini I et al. Diagnostic and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-147.
- 11.- Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-74.
- 12.- Le Fourn E, Giraudeau B, Chosidow O, Doutre MS, Lorette G. Study Design and Quality of Reporting of Randomized controlled Trials of Chronic Idiopathic or Autoimmune Urticaria: Review. *PLoS One* 2013;8(8): e70717.
- 13.- Ackerman AB. Histology diagnosis of inflammatory skin diseases. Third edition 2005.
- 14.- Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(4):267-72.
- 15.- Tařkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *JEADV* 2006; 20(1):58-62
- 16.- Gimenez-Arnau A, Maurer M, De la Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome an protein contact dermatitis - "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010;20:522-62.
- 17.- Leech S. Recurrent urticaria. *Paediatr Child Health* 2011;22:281-86.
- 18.- Veleiro Pérez B, Rico Díaz MA, Vila Sexto L. Alergia, urticaria de contacto y síndromes urticariformes inducidos por frío. *Galicina Clin* 2012;73:151-59.
- 19.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
- 20.- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.



## VII.- Diagnóstico diferencial de urticaria crónica

Dra. Elda Giansante, Dr. Raúl Suarez-Chacón, Dra. Gilda Mancini

### Resumen

Diversos trastornos sistémicos pueden manifestarse con lesiones urticarianas en piel, incluyendo la vasculitis urticariana, enfermedades del tejido conectivo, condiciones hematológicas y síndromes autoinflamatorios. Todas estas situaciones clínicas pueden entrar dentro del ejercicio del diagnóstico diferencial de la urticaria crónica. Por lo general y en contraste a la urticaria, tales condiciones se pueden manifestar con otras lesiones en piel aparte del habón, como pápulas, necrosis, vesículas y hemorragias. Las lesiones pueden tener una distribución bilateral y simétrica; las lesiones individuales son de larga duración y su resolución frecuentemente deja marcas, tales como hiperpigmentación o equimosis. Más aún, pueden estar presentes síntomas sistémicos como fiebre, astenia y artralgia.

**Palabras claves:** Urticaria crónica, vasculitis urticariana, síndromes autoinflamatorios.

### Differential diagnosis of chronic urticaria

#### Summary

There are a number of systemic disorders that can manifest with urticarial skin lesions, including urticarial vasculitis, connective tissue diseases, hematologic diseases, and autoinflammatory syndromes. All of these conditions may enter into the differential diagnosis of ordinary urticaria. In contrast to urticaria, urticarial syndromes may manifest with skin lesions other than wheals, such as papules, necrosis, vesicles, and hemorrhages. Lesions may have a bilateral and symmetrical distribution; individual lesions have a long duration, and their resolution frequently leaves marks, such as hyperpigmentation or bruising. Moreover, systemic symptoms, such as fever, asthenia, and arthralgia, may be present.

**Key words:** Chronic urticaria, urticarial vasculitis, autoinflammatory syndromes

## INTRODUCCIÓN

Consideramos conveniente enfatizar algunos aspectos relacionados con la definición de urticaria y angioedema, y precisar algunas de sus características dado que solo así podemos aproximarnos a las diferencias que marcan las condiciones clínicas que se enuncian más adelante.

Urticaria y angioedema son procesos inflamatorios que pueden afectar la dermis, el subcutáneo y las mucosas; produciendo la aparición de ronchas, o aumento localizado de volumen por edema y vasodilatación capilar. Esta definición excluye a propósito la caracterización como enfermedad o como síndrome, aun cuando uno y otro calificativo podrían estar plenamente justificados en la totalidad de los casos, dado que en algunos se presentan como parte del cuadro clínico bien sea como manifestación de inicio o en el transcurso del proceso de evolución de la enfermedad y en otros domina la clínica por su aparición espontánea, errática e impredecible en el transcurso de la vida del paciente afectado.

**Urticaria**, por consiguiente se caracteriza por la aparición de ronchas pruriginosas de diversos tamaños, de horas de duración, aparición recidivante con desaparición espontánea y que convencionalmente se clasifican como agudas si el cuadro en conjunto dura menos de 6 semanas o crónicas si por el contrario se presentan en forma regular o de brotes en el transcurso de la vida.



El **angioedema**, se puede presentar solo o acompañando a la urticaria y los agentes causales de los dos cuadros se confunden a menudo, pero la frecuencia con que ocurren uno y otro varía dependiendo del agente desencadenante.

A continuación se resumen las características distintivas de varios cuadros clínicos, que se deben mantener en mente al estudiar un paciente que clínicamente impresiona como urticaria o angioedema, pero que en realidad solo exhibe una erupción y/o inflamación que remeda estas manifestaciones clínicas.

### **Mastocitosis cutánea**

Las mastocitosis son un grupo de enfermedades en las que existe proliferación de células mastocitarias y acumulación de ellas en piel y tejidos extracutáneos<sup>1</sup>. La forma más común de presentación es la urticaria pigmentosa. Más frecuente en pacientes pediátricos, con un pico de incidencia desde el nacimiento hasta los 3 años y otro entre la segunda y sexta década de la vida<sup>2</sup>. Puede manifestarse en su inicio con pápulas urticarianas pruriginosas, que duran más de 24 horas, con brotes sucesivos, cuya fricción desencadena un habón (signo de Darier), seguido de placas maculopapulosas pigmentadas persistentes, con episodios congestivos, que desaparecen en forma lenta y progresiva al cabo de muchos años<sup>3</sup>.

La exposición a estímulos físicos como el calor, frío o presión, pueden ocasionar una liberación de histamina y provocar una eritrodermia o una urticaria. El diagnóstico se realiza por la clínica y se confirma histopatológicamente. El estudio histopatológico con hematoxilina y eosina, muestra aumento de la melanina en la unión dermoepidérmica e infiltrado mastocitario en papilas dérmicas a predominio perivascular. La tinción con azul de toluidina y el Giemsa permiten identificar la metacromasia de los gránulos mastocitarios<sup>4</sup>. La forma de comienzo precoz tiene buen pronóstico y desaparece hacia la adolescencia, pero la de comienzo tardío suele ser persistente o asociarse a afectación sistémica.

### **Vasculitis urticariana (VU)**

Es un proceso clínico asociado con inflamación segmentaria y necrosis fibrinoide de pequeños vasos. Se presenta con mayor frecuencia en los adultos, en la cuarta década de la vida, siendo excepcional en pacientes pediátricos. Puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren), neoplasias (linfoma, gammapatía monoclonal), infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, *Borrelia burgdorferi*, enfermedad del suero, fármacos (cimetidina, fluoxetina, procainamida, atenolol, sulfametoxazol, paroxetina, valproato sódico, ciprofloxacino) y exposición solar<sup>5</sup>.

Se postula que la patogénesis de la VU está mediada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo III. Clínicamente se caracteriza por placas urticarianas que pueden ser dolorosas, urentes más que pruriginosas, de más de 24 horas de duración y se resuelven con pigmentación purpúrica residual o hiperpigmentación. Los pacientes pueden asociar angioedema, artralgias, dolor abdominal o torácico, fiebre, enfermedad pulmonar o renal, episcleritis y uveítis. Las manifestaciones sistémicas se presentan con mayor frecuencia en las formas con hipocomplemento, y las asociadas a enfermedad sistémica (LES, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, fiebre mediterránea familiar, artritis crónica juvenil, etc.) o en el contexto del síndrome de UV con hipocomplemento. En la histología muestra una vasculitis leucocitoclástica<sup>6,7</sup>.

### **Dermatitis urticariana**

Este término describe una erupción caracterizada por pápulas y placas, eritematosas, muy pruriginosas, que suelen parecerse a la urticaria. Tiene una duración de más de 24 horas y en ocasiones se acompaña de lesiones ecematosas<sup>8</sup>.

Las características histopatológicas son inespecíficas e incluyen un estrato córneo normal, edema leve con mínima espongirosis epidérmica y un infiltrado perivascular superficial de la dermis formado por linfocitos y eosinófilos con neutrófilos ocasionales y algunas veces queratinocitos apoptóticos, una reacción no específica que se ve en un amplio rango de condiciones de la piel incluyendo reacciones a medicamentos, escabiosis y la fase prodrómica de penfigoide ampollar<sup>9</sup>. La incidencia y prevalencia son desconocidas. Ocurre con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años, con un ligero predominio femenino<sup>10,11</sup>.

La patogenia de la dermatitis urticariana no se conoce bien, algunos autores postulan la hipótesis de una reacción de hipersensibilidad mediada por células (tipo IV)<sup>12,13</sup>.

## Eritema multiforme

El eritema multiforme (EM) es una enfermedad aguda de la piel y/o de las mucosas, autolimitada, que puede comportarse como crónica, recurrente a veces, considerado como una reacción de hipersensibilidad tipo IV, el cual se asocia a diversos factores desencadenantes como infecciones (bacterianas, virales) y medicamentos<sup>14</sup>. La incidencia exacta en los Estados Unidos es desconocida; sin embargo, hasta el 1% de las consultas dermatológicas ambulatorias son por eritema multiforme. A nivel mundial, la frecuencia de eritema multiforme se estima en aproximadamente 1,2 a 6 casos por año por millón de habitantes. En cuanto a la clínica, clásicamente se distingue entre una forma menor o recurrente y las formas mayores que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET); aunque hay autores que la consideran entidades diferentes.

En el caso del eritema multiforme menor, la lesión inicial es una mácula purpúrica, opaco-rojiza o placa urticariana de aproximadamente 2 cm de diámetro, que aparece en 24 a 48 horas. En el centro desarrolla una pequeña pápula, vesícula, o ampolla, se aplanan, y luego puede desaparecer rodeada por un anillo intermedio, pálido y edematoso, hacia la periferia cambia gradualmente hasta convertirse en un halo violáceo; formando una lesión típica concéntrica (en diana o en iris). Algunas lesiones consisten en sólo dos anillos concéntricos y otras son policíclicas o arqueadas. Pueden aparecer en las zonas de traumatismo previo (fenómeno de Köebner). Se localizan generalmente de forma simétrica en superficies extensoras de las extremidades o en la cara, y menos frecuentemente en las palmas y plantas, afectando menos del 10% de la superficie corporal. Compromiso mínimo o inexistente de las mucosas en forma de máculas eritematosas o erosiones superficiales de la mucosa oral y labios.

Las lesiones cutáneas suelen resolverse con una hiper o hipopigmentación<sup>15</sup>.

El eritema multiforme mayor, también llamado Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), es una forma clínica más severa; el inicio es abrupto con lesiones cutáneo-mucosas generalizadas y compromiso multisistémico.

Las lesiones cutáneas, son similares a las del eritema multiforme menor, pero más extensas, van desde máculas y lesiones tipo iris o en diana, hasta ampollas flácidas con tendencia a la necrosis y hemorragia, dejando áreas erosionadas o denudadas con signo de Nikolsky positivo. Afecta una o más mucosas, generalmente la cavidad oral, pudiendo ser la manifestación más importante aunque puede afectar mucosa ocular, nasal y/o genital con secuelas cicatriciales.

La **Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET)**: es una verdadera emergencia, la afectación es similar al SSJ pero es un cuadro más dramático y extenso, con formación de ampollas y desprendimiento epidérmico del 30 al 100% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo. Las lesiones aparecen rápidamente con un rash morbiliforme eritematoso que se generaliza rápidamente, acompañado de una gran sensibilidad cutánea y entre las 12 a 48 horas se forman grandes ampollas flácidas, superficiales que se desprenden fácilmente en láminas o colgajos dejando extensas áreas denudadas. Afecta la mayoría de las membranas mucosas, pudiendo tener una tasa de mortalidad de un 30% aproximadamente<sup>16</sup>.

**Pápulas y placas urticariformes del embarazo (erupción polimorfa del embarazo, penfigoide gestacional o herpes gestationis).** Las lesiones aparecen típicamente durante las últimas semanas del embarazo, generalmente en el tercer trimestre, mayoritariamente en primíparas. Clínicamente se manifiesta con una erupción polimorfa con pápulas y placas pruriginosas, que se inicia a nivel periumbilical y en el trayecto de las estrías del abdomen de aspecto urticariforme, policíclicas o en dianas sobre la cual pueden aparecer pequeñas vesículas, que se van generalizando paulatinamente. El hemograma es normal aunque a veces se detecta eosinofilia<sup>17, 18</sup>.

Suele remitir, espontáneamente, en el postparto. Las características histológicas varían dependiendo del tipo de lesión clínica. Las pápulas muestran un discreto edema y un leve infiltrado perivascular y difuso de linfocitos y eosinófilos, generalmente limitado a la porción más superficial de la dermis. En las lesiones vesiculosas se observa espongiosis discreta. Las placas urticariformes evidencian cambios microscópicos más prominentes. La dermis indica un patrón de reacción urticariforme con edema intenso, en ocasiones con pseudovesiculación y un infiltrado más denso que se localiza en la dermis reticular superficial o superficial y profunda, dependiendo de la intensidad, y está compuesto por linfocitos entremezclados con eosinófilos. La epidermis puede ser normal o presentar discreta exocitosis linfoide y espongiosis. Las lesiones más avanzadas varían desde pequeñas escoriaciones, costras y cambios secundarios al rascado. En algunas lesiones muy pruriginosas se observa liquenificación secundaria al rascado. La inmunofluorescencia directa de piel es positiva.

**Penfigoide ampollar (PA) inicial.** El PA es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmunitaria que habitualmente ocurre en ancianos. Clásicamente el PA se caracteriza por ampollas tensas, grandes en piel normal o eritematosa, con o sin prurito. Es difícil identificar al penfigoide ampollar prodrómico (PAP) o en estadio temprano. El PAP no se presenta con lesiones vesiculares o ampollares como el penfigoide clásico. Las manifestaciones clínicas son polimorfas y se distinguen dos fases:

a) **Fase no ampollar o prodrómica.** Los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, con prurito de leve a severo, solo o con máculas eritematosas, pápulas urticariformes o como placas de borde irregular similares a las del eritema multiforme, duran semanas o meses. Estos hallazgos no específicos pueden ser la única manifestación de la enfermedad.

b) **Fase ampollar.** Se caracteriza por la formación de vesículas y ampollas en la piel, aparentemente sana o eritematosa, junto con pápulas o placas urticariformes e infiltradas. Las ampollas son tensas, miden entre 1 y 4 cm de diámetro, de contenido claro, o hemorrágico. Una característica de estas lesiones es que se curan rápidamente y dejan una zona pigmentada residual, pero no cicatriz. Las lesiones suelen distribuirse de forma simétrica y predominan en las caras flexoras de las extremidades, la cara interna de los muslos y la parte inferior del tronco y el abdomen. Es menos común la afección en la cara y cuero cabelludo. Entre 10% y 50% de los pacientes manifiestan lesiones en la mucosa oral y con menor frecuencia en las mucosas ocular, nasal, faríngea y anogenital.

Se han publicado reportes en los que la enfermedad se manifiesta como prurito generalizado sin lesiones visibles, placas urticarianas, placas eritematosas, parches de eccema y dishidrosis, lesiones tipo prurigo nodular, eritrodermia y lesiones vegetantes<sup>19</sup>.

**Urticaria papular o prurigo.** Se caracteriza por la presencia de pápulas pruriginosas y recurrentes, causado por una reacción de hipersensibilidad a la picadura de insectos, como mosquitos, chinches, arañas y pulgas o también originada por dermatitis atópica<sup>20</sup>. Afecta con mayor frecuencia a niños menores de 10 años y ocasionalmente a adultos<sup>21</sup>. Se caracteriza por cursar con lesiones papulares, eritematosas, a menudo coronada por una vesícula en su superficie, muy pruriginosas, por lo que pueden estar escoriadas. El tamaño de las lesiones es variable con una distribución simétrica en brazos, antebrazos, muslos, parte inferior del tronco y sobre todo en áreas expuestas, respetando el área anogenital y axilas. Cada elemento tiende a ser persistente (> 48 horas), en contraste con la mayor parte de las urticarias agudas<sup>22</sup>.

Las lesiones están condicionadas por una reacción bifásica a la saliva o bien a restos bucales que quedan en la piel tras la picadura. El habón inmediato puede deberse a una reacción de hipersensi-

bilidad de tipo I, mientras que el componente tardío corresponder a una reacción de tipo IV<sup>23</sup>. El diagnóstico se realiza principalmente por la clínica.

### **Exantemas asociadas a infecciones**

**Virales:** Virus de Epstein Barr (Con o sin tratamiento con penicilina), influenza, adenovirus, enterovirus, virus sincicial respiratorio, rotavirus y varicela-zoster<sup>24,25</sup>.

Infecciones por Parvovirus B19 han sido descritas como causa de angioedema en neonatos<sup>26</sup>.

**Infecciones bacterianas:** Infecciones de diversa localización han sido propuestas como causales de exantemas urticarianos en forma aguda y más excepcionalmente de expresión crónica, pudiendo cursar la infección de base en forma asintomática, por lo que la asociación pareciera ser coincidente más que causal<sup>27,28</sup>.

**Erupciones por aspidos, triatomas, himenópteros, polillas, ciempiés y arañas.** Independientemente de la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas, los insectos también inducen reacciones por la presencia de sustancias tóxicas urticantes presentes en sus venenos o en la piel de los mismos y ser transmitidas por mordida o picadura. El simple examen físico ayuda a identificar la picadura inicial<sup>29</sup>.

**Eritema por contacto con plantas, químicos y metales.** Si bien la dermatitis de contacto es una hipersensibilidad retardada, celular que se caracteriza por una reacción eczematosa y descamativa, también puede cursar al inicio como una reacción inflamatoria, eritematosa y pruriginosa que remeda una reacción urticariana<sup>30</sup>.

**Eritema inducido por alimentos.** La causa más probable en este tipo de reacción es la presencia de factores químicos liberadores de histamina. Entre los alimentos más frecuentes se encuentran el huevo, el maní, las nueces, las fresas, los mariscos, frutas y vegetales. La vía de exposición es oral, inhalatoria o por contacto. La mayor frecuencia es en los niños. En múltiples ocasiones el mecanismo de producción no es inmunológico por lo que las pruebas dérmicas pueden ser negativas<sup>31</sup>.

**Intoxicación por histamina (scombroides).** Se presenta por descomposición del alimento, proceso durante el cual la histidina es convertida en histamina<sup>32</sup>.

**Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).** Su nombre identifica las características de la enfermedad (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) que aparece con urticaria diaria desde el nacimiento y se asocia con artritis, macrocefalia y atrofia cerebral por lo que también ha sido reconocida como síndrome CINCA (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular)<sup>33</sup>.

**Exantema en la artritis reumatoide juvenil (Enfermedad de Still).** El cuadro de fiebre, artritis y adenopatías se acompaña de maculas de color salmón de aparición vespertina afectando tronco y extremidades<sup>34</sup>.

**Enfermedad de Kawasaki:** Al cuadro de fiebre, adenopatías y afectación de las mucosas se agrega erupción polimorfa generalizada que puede remedar una urticaria<sup>35</sup>.

**Síndrome de DRESS (*Drug Related Eosinophilia with Systemic Symptoms*).** Se presenta con fiebre, adenopatías y hepatitis simultáneamente con la eosinofilia y el exantema que lo caracteriza. Más frecuentemente es relacionado con la ingesta de anticonvulsivantes, sulfas, allopurinol y minociclina<sup>36</sup>.

**Síndrome de Muckle-Well.** De carácter autosómico dominante, es un exantema presente desde el nacimiento acompañado de fiebre, escalofríos, dolores lancinantes en piernas, sordera progresiva, nefropatía por amiloidosis y mieloma múltiple; sin embargo la tríada clásica está constituida por rash, sordera y amiloidosis<sup>37</sup>.

**Síndrome de Sweet.** Caracterizado por fiebre, leucocitosis neutrofilica y placas eritematosas

en piel, sin vasculitis<sup>38</sup>.

**Síndrome de Schnitzler:** Exantema no pruriginoso que respeta la cara, se acompaña de fiebre, dolor óseo, pérdida de peso, hepatomegalia y adenopatías, hipergammaglobulinemia a IgM, y proteinuria de Bence Jones. La infiltración dérmica es característicamente neutrofílica con presencia de vasculitis en oportunidades<sup>39</sup>.

## Diagnóstico diferencial de angioedema

Por su parte el angioedema se caracteriza por inflamación transitoria de áreas definidas en la dermis, tejido subcutáneo y en las mucosas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades, que han sido resumidas en la publicación de Weldon<sup>40</sup>:

- Dermatitis de contacto (en fases iniciales).
- Traumatismos.
- Quemaduras, especialmente por gases tóxicos o drogas vasoconstrictoras como la cocaína.
- Edema escrotal idiopático agudo. Se presenta en niños entre 2 y 10 años, tiende a ser agudo, doloroso de pocos días de duración y se puede extender al periné.
- Infecciones parasitarias como Tripanosomiasis americana, Trichinosis y Filariasis de localización periorbital.
- Infecciones bacterianas como Rosácea, acné vulgaris, y celulitis facial
- Infecciones virales por Parvovirus B19 (en neonatos)<sup>41</sup>.
- Vasculitis y paniculitis. Se presentan frecuentemente asociadas con enfermedades del colágeno-vascular. La erupción urticariforme y angioedema se acompaña de dolor localizado y fiebre. Una forma de paniculitis se ha vinculado con una mutación del receptor para TNF<sup>42</sup>.
- Enfermedades de la tiroides: Orbitopatías, mixedema facial y pretibial<sup>43</sup>.
- Escleromixedema de la frente: Puede asociarse con paraproteínas de tipo IgG de cadena lambda y evolucionar a mieloma<sup>44</sup>.
- Amiloidosis lingual, frecuentemente expresada como macroglosia<sup>45</sup>.
- Síndrome de Well. Nódulos y placas dolorosas y eritematosas que afectan el subcutáneo principalmente en extremidades, cursa con fiebre y eosinofilia en sangre periférica <sup>46</sup>.
- Síndrome de Shulman. Fasceitis eosinofílica afecta extremidades y respeta la cara, cursa con marcada eosinofilia en sangre periférica; un cuadro similar puede asociarse con la ingestión de triptófano<sup>47</sup>.
- Miositis eosinofílica. Induración subcutánea con eritema, dolor muscular y eosinofilia periférica, CPK y aldolasas elevadas <sup>48</sup>.
- Síndrome hipereosinofílico: Afecta la piel en 56% de los pacientes con formación de pápulas, nódulos, placas urticariformes y variable afectación de diferentes órganos<sup>49</sup>.
- Síndrome de Melkersson Rosenthal- Caracterizado por Infiltración granulomatosa de los labios, lengua fisurada, edema orofacial y parálisis facial, ocasionalmente afecta párpados y región periorbitaria<sup>50</sup>.
- Queilitis granulomatosa presente en enfermedad de Crohn y sarcoidosis<sup>51</sup>.
- Parotiditis en sarcoidosis, puede remedar un cuadro de angioedema<sup>52</sup>.
- Queilitis glandular del labio inferior. Afecta hombres ancianos<sup>53</sup>.
- Scleredema adutorum de Buschke. No pruriginoso, afecta ambos párpados<sup>55</sup>.



- NERDS (síndrome de Gleich). Síndrome de aparición en adultos, caracterizado por la presencia de nódulos, eosinofilia, artritis, dermatitis e inflamación, ocasionalmente se asocia con urticaria y angioedema<sup>56</sup>.
- Síndrome de Clarkson. Se caracteriza por la aparición de un síndrome de fuga capilar de frecuencia y severidad variable con amenaza de muerte, se acompaña de debilidad, dolor abdominal, náuseas y vómitos, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar y shock. También puede aparecer hipoalbuminemia, rabdomiolisis y gammapatía monoclonal<sup>57</sup>.

#### PUNTOS CLAVE:

- Urticaria y angioedema son procesos inflamatorios que afectan la dermis, el subcutáneo y las mucosas; produciendo la aparición de ronchas, o aumento localizado de volumen por edema y vasodilatación capilar.
- La definición excluye la caracterización como enfermedad o como síndrome, aun cuando uno y otro calificativo podrían estar plenamente justificados en la totalidad de los casos, dado que en algunos se presentan como parte del cuadro clínico bien sea como manifestación de inicio o en el transcurso del proceso de evolución de la enfermedad y en otros domina la clínica por su aparición espontánea, errática e impredecible en el transcurso de la vida del paciente afectado.
- Varias condiciones sistémicas remedan las manifestaciones clínicas de la urticaria crónica y el angioedema, pero en realidad solo exhiben una erupción y/o inflamación que son solo parte de la condición en sí. ●

#### REFERENCIAS

1. Pérez Elizondo AD, Zepeda Ortega B, del Pino-Rojas GT. Urticaria pigmentosa: un enfoque actual. *Rev Alerg Mex* 2009; 56(4):124-35.
2. Bocian M. Infiltraciones cutáneas: Mastocitosis. En: Larral-de M, Abad P, Luna C. *Dermatología Pediátrica*. Buenos Aires: Ed Journal; 2010:Págs.421-426.
3. Kaminsky A, Daitch J, Abulafia J. Urticaria pigmentosa. Lesión única. *Arch Arg Dermatol* 1957; 7(3):247-57.
4. Clinical manifestations, pathogenesis, and classification of Mastocytosis (cutaneous and systemic). [Acceso: 12 ene 2011]. Disponible en: [www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathogenesis-and-classification-of-mastocytosis-cutaneous-and-systemic](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathogenesis-and-classification-of-mastocytosis-cutaneous-and-systemic).
5. Tosoni C, Loddi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 34:166-70.
6. Oi M, Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Infectious urticaria with purpura: a mild subtype of urticarial vasculitis?. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85(2):167-70.
7. Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24:183-213.
8. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis: a subset of dermal hypersensitivity reaction pattern. *Arch Dermatol* 2006;142:29.
9. Fung MA. The clinical and histopathologic spectrum of "dermal hypersensitivity reactions," a nonspecific histological diagnosis that is not very useful in clinical practice, and the concept of a "dermal hypersensitivity reaction pattern. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:898-907.
10. Hannon GR, Wetter DA, Gibson LE. Urticarial dermatitis: clinical features, diagnostic evaluation, and etiologic associations in a series of 146 patients at Mayo Clinic (2006-2012). *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:263-68.
11. Banan P, Butler G, Wu J. Retrospective chart review in a cohort of patients with urticarial dermatitis. *Australas J Dermatol* 2014; 55:137.
12. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM, Rosenberg SA et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006; 142:166-72.
13. Fung MA. The clinical and histopathologic spectrum of "dermal hypersensitivity reactions," a nonspecific histologic diagnosis that is not very useful in clinical practice, and the concept of a "dermal hypersensitivity reaction pattern. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:898-907.
14. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012; 51(8):889-902.
15. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; 37(6):366-70.
16. Bowers KE. Oral Blistering Diseases. *Clinics in Dermatology* 2000; 18:513-23.
17. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:395-404.
18. Kroupouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1083-

- 92.
- 19.Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US Medical Center. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1091-95.
- 20.Stibich AS, Schwartz RA. Papular urticaria. *Cutis.* 2001;68(2):89-91.
- 21.Raza N, Lodhi MS, Ahmed S, Dar NR, Ali L. Clinical study of papular urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(3):147-50.
- 22.Corazza M, Tassinari M, Pezzi M, Ricci M, Borghi A, Minghetti S, et al. Multidisciplinary Approach to Pyemotes ventricosus Papular Urticaria Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(2):248-49.
- 23.Heng MC, Kloss SG, Haberfelde GC. Pathogenesis of papular urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):1030-34.
- 24.Forman M, Cherry JD. Enantheis associated with uncommon viral síndrome Pediatrics 1968; 41: 873-82.
- 25.Aftergut K., Cockerell CJ. Update on the cutaneous manifestations of HIV infection. Clinical and pathologic features. *Dermatol Clin* 1999;17:445-471.
- 26.Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A et.al. "Angioedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol* 2000;143:428-431.
- 27.Ostrov MR. Dramatic resolution of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75:227-231.
- 28.Van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:10-15.
- 29.Goddard J. Physicians guide to Arthropods of medical importance. 2nd edition. CRC press. Boca Raton , Fla 1996
- 30.Kim E, Maibach H. Contact Urticaria en Urticaria and Angioedema. Greaves M W and Kaplan A P, eds. Marcel Dekker ,Inc. New York-Basel. 2004
- 31.Beltrami VS. Cutaneous manifestations of hypersensitivity and adverse reactions to food en Marianne Frieri, Brett Kettelhut, eds. Cutaneous manifestations of hypersensitivity and adverse reactions to food, Marcel Dekker ,Inc, New York 1999, pp 219-256.
- 32.Food and Drug Administration. Decomposition and histamine: raw, frozen tuna and mahi-mahi; canned tuna; and related species. Compliance Policy Guide 7108.24; 1995.
- 33.Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR et al. De novo CIAS1 mutations, citokine activation , and evidence of genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-48.
- 34.Setterfield JF, Hughes GVR, Black A K. Urticaria as a presentation of adult onset Still 's disease. *Br J Dermatol* 1998;118:904-27.
- 35.Leung D, Meisner H, Fulton D, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. al. Toxic shock syndrome toxin secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-88.
- 36.Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi MB, Depta J, Strasser I, Schmid S et al, Cellular and Molecular Pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:229-38.
- 37.Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome *Q J Med* 1962;31:235-48.
- 38.Moreland LW, Brick JE, Kovach RE, DiBartolomeo AG, Mullins MC. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome): A review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. *Sem Arthritis Rheum* 1988;17:143-53.
- 39.Almerigogna F, Giudizi MG, Cappelli F, Romagnani S. Schnitzler syndrome: what is new?. *J Eur Acad Dermatol* 2002;16:214-19.
- 40.Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:603-13.
- 41.Miyagawa S, Takahashi Y , Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K et al. Angioedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol* 2000; 143: 428-30.
- 42.Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, Mrowietz U, Csernok E, Kirrstetter M et al Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) *Ann Rheum Dis* 2004;63:1518-20.
- 43.Heyman WR . Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Derm* 1992;39:846-49.
- 44.Rongioletti J, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
- 45.Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis clinical and laboratory features in 474 cases. *Sem Hematol* 1995;32:45-59.
- 46.Brehmer-Anderson E, Kaaman T, Skog E, Frithz A. The histopathogenesis of the flame figure in Well 's syndrome based on five cases. *Acta Derm Venereol* 1986;66:213-19.
- 47.Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fascitis: clinical spectrum and therapeutic responses in 52 cases. *Sem Arthritis Rheum* 1998;17:221-31.
- 48.Trueb RM, Pericin M, Winzeler B, Wüthrich B, Burg G. Eosinophylic myositis/perimyositis: Frequency and spectrum of cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:385-91.
- 49.Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27.
- 50.Lityakova LI, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:188-92.
- 51.Allen CM, Camisa C, Hamzeh S, Stephens L. Cheilitis granulomatosa:report of six cases and review of the literature , *J Am Acad Dermatol* 1990;23:444-50.
- 52.Schwartzbauer HR, Tami TA. Ear, nose and throat manifestations of sarcoidosis. *Otolaryngol Clin North Amer* 2003;36:673-84.
- 53.Cohen DM , Green JM, Diekmann SL. Concurrent anomalies: cheilitis glandularis and double lip: a report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:397-99.
- 54.Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayiotidis J, Tosca AD. Scleredema adultorum of Bushke presenting as periorbital edema: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:41-44.
- 55.Custer P L, Tenzel RR, Kowalzyck AP. Blepharochalasis syndrome. *Am J Ophtalmol* 1985;99:424-28.



56. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling: a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993;23:571-80.
57. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckley EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
-

## VIII.- Tratamiento de la urticaria crónica.

Dr. Fernán Caballero Fonseca; Dr. Ricardo Pérez Alfonzo. .

### Resumen

El tratamiento de la urticaria crónica (UC) espontánea (UCE) es un reto terapéutico frustrante, tanto para médicos como para sus pacientes. La gran afectación en la calidad de vida, los hace dependientes de terapéuticas ocasionales o permanentes, con grandes riesgos a efectos secundarios.

La terapéutica clásica se basa en el uso de antihistamínicos no sedativos, aumentando la dosis convencional según sea necesario, hasta el uso de inmunosupresores o antileucotrienos. Las guías internacionales o locales para el manejo de la UCE son fundamentales en el adecuado control y tratamiento de esta enfermedad.

El advenimiento de nuevas moléculas como los anti IgE (omalizumab) ofrece una alternativa esperanzadora para nuestros pacientes.

**Palabras claves:** Urticaria crónica espontánea, antihistamínicos, inmunosupresores, antileucotrienos, omalizumab.

### Treatment of chronic urticaria

#### Summary.

The treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) is a therapeutic challenge, both for the doctor and for its patient. The effects on the quality of life makes the patient reliant on occasional or permanent therapy, with big risks for side effects. The classical therapies are based on the use of non-sedating antihistamines, increasing the conventional dose when necessary, or the use of immunosuppressive drugs or anti-leukotrienes. The international or local guidelines for the handling of the UCE are fundamental in the appropriate control and treatment of this illness. The introduction of new molecules as anti-IgE (omalizumab) offers an encouraging alternative for our patients.

**Key words:** chronic spontaneous urticaria, antihistaminics, immunosuppressors, antileucotriens, omalizumab.

## INTRODUCCIÓN

La amplia variedad y número de diferentes subtipos de urticaria reflejan el mayor conocimiento sobre sus causas moleculares y mecanismos celulares involucrados en su patogénesis<sup>1</sup>.

El tratamiento de la urticaria, sobre todo en sus variedades crónicas, espontáneas, representa un importante y en muchas ocasiones frustrante reto terapéutico, tanto para el médico como para el paciente, haciéndose éste dependiente de tratamientos sistémicos incluso inmunosupresores con sus inherentes riesgos.

El manejo de la urticaria involucra enfoques farmacológicos y no farmacológicos.

Siempre al evaluar un paciente con UC hay que descartar múltiples factores inductores o exacerbantes donde destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), entre otros diversos medicamentos, el calor, el contacto con agua, el frío, la presión y otros múltiples estímulos descritos como urticarias inducibles<sup>2-3</sup>.

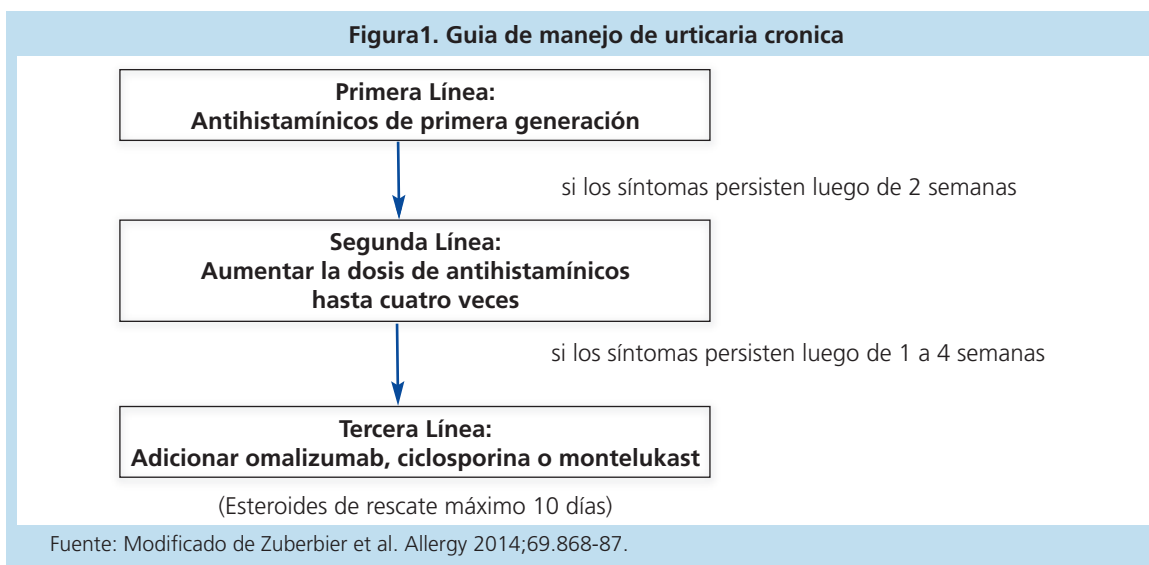
Los medicamentos para el tratamiento de la urticaria crónica con mayor respaldo de estudios clínicos son:

- a. Antihistamínicos
- b. Corticoesteroides vía oral (reservarse sólo como terapia de rescate)

- c. Antagonistas de los receptores de leucotrienos (antileucotrienos)
- d. Ciclosporina
- e. Anticuerpos monoclonales: Omalizumab

Las guías más recientes, tanto europeas<sup>1-3</sup> como la estadounidense<sup>4</sup>, proponen un flujograma progresivo que incluye las distintas clases terapéuticas según la respuesta del paciente. Se recalca el uso de corticoesteroides orales solo como terapia de rescate (Figura 1).

Durante décadas han aparecido nuevas estrategias terapéuticas que con el transcurso de la experiencia y evaluación en los estudios clínicos no han dado los resultados esperados o los mismos han sido controversiales, incluyéndose entre ellos las modificaciones dietéticas, bloqueadores de los receptores de histamina H<sub>2</sub>, sulfasalazina, hidroxicloroquina, dapsona, metotrexate, tacrolimus y mifephenolato<sup>5-22</sup>, por tal razón no se contemplan en esta guía.



### a.- Antihistamínicos

Mecanismo de acción. La histamina es el mediador más importante de los liberados por las células, mastocitos y basófilos, involucradas en la patogenia de la urticaria<sup>23</sup>. Ella es responsable de la respuesta inicial que incluye vasodilatación, eritema localizado, aumento de la permeabilidad vascular y el prurito, seguido de dilatación de las arteriolas perilesionales y la propagación del resto de las manifestaciones clínicas de la entidad<sup>24</sup>.

La histamina ejerce su acción a través de sus receptores específicos<sup>25</sup>. Actualmente se han descrito 4 subtipos de receptores histamínicos: HR<sub>1</sub>, 2, 3 y 4<sup>26,27</sup>. Los receptores se encuentran en un estado de equilibrio entre activo e inactivo.

Los antihistamínicos son agonistas inversos y tienen afinidad por el estado inactivo del receptor por lo cual se produce un bloqueo de la señal transductora a través del receptor<sup>28</sup>.

Los receptores de la histamina HR<sub>1</sub> se expresan en diversos grupos celulares incluyendo neuronas del sistema nervioso central (SNC), células endoteliales y epiteliales y en las células del sistema inmunitario (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T y B, macrófagos, monocitos y células dendríticas), en células musculares lisas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y vascular, así como a nivel cardiovascular. Así mismo, activa las fosfolipasas A<sub>2</sub> y D y es capaz de estimular la transcripción del factor nuclear-κB (NF-κB)<sup>29-31</sup>.

Clasificación. Los antihistamínicos se agrupan de acuerdo a su estructura química o su función.

**Tabla 1. Antihistamínicos de segunda generación usados con más frecuencia en el tratamiento de la urticaria crónica**

Fármacos	Formulación	Dosis diaria habitual adulto	Dosificación diaria pediátrica
<b>Loratadina</b>	Tab. 10 mg	adultos y niños >12 años: 10mg	1-2 años: 2,5 mg/2,5 mL
	Jarabe 5 mg/5mL		2-12 años 5mg/5 mL
	Sol. Pediátrica 5 mg/mL		30 kg: 10 mg/10 mL
<b>Desloratadina</b>	Tab. 5 mg	adultos y niños >12 años: 5mg	6-11m: 1 mg/2mL
	Jarabe y sol. 2,5 mg/5 mL		12m-5 años: 1.25 mg/2.5mL 6-11 años: 2,5mg/5mL
<b>Cetirizina</b>	Tab. 10 mg	adultos y niños >6 años: 10mg	1-6 años 2,5 mg bid
	Sol. Pediátrica 5 mg/mL		dosis x peso: 0.2 a 0.3mg/kg/d
<b>Levocetirizina</b>	Tab. 5 mg	adultos y niños >12 años: 5 mg	6 a 12 meses 1,25 mg/2,5 mL
	Gotas 2,5 mg/10 gotas		1 a 6 años 1,25 mg/2,5 mL bid
	Sol. 2,5 mg/5 mL		6 a 12 años: 5 mg/10mL
<b>Fexofenadina</b>	Tab. 120 y 180 mg	Rinitis alérgica: 120 o 180 mg	6m-2 años: 15 mg (2,5mL) bid
	Susp. 30 mg/5 mL	Urticaria crónica: 180 mg	2-11 años: 30 mg (5 mL) bid
<b>Ebastina</b>	Comp. 10 y 20 mg	adultos y >12 años: 10-20 mg	6-11 años: 5 mg/5 mL
	Sol. 5mg/5mL		
<b>Rupatadina</b>	Comp. 10mg	adultos y >12 años: 10mg	X
<b>Bilastina</b>	Comp. 20 mg	adultos 20 mg	X
<b>Epinastina</b>	Tab. 20 mg	adultos y >12 años: 20 mg	6-10 años: 10 mg/5 mL
	Sol. 2mg/ml		10-12 años 15 mg/7.5 mL 0,4 mg/Kg
<b>Mizolastina</b>	Comp. 10 mg	adultos 10 mg	X

Preferimos la clasificación funcional por ser más práctica y más usada. En la tabla 1 se listan los anti-histamínicos de segunda generación usados con mayor frecuencia en el tratamiento de las urticarias crónicas<sup>32-33</sup>.

Los llamados antihistamínicos de primera generación o sedantes son de vida media corta, lipofílicos, de bajo peso molecular, lo que facilita el poder atravesar la barrera hematoencefálica causando sedación y otros efectos colaterales como anticolinérgicos y antimuscarínicos<sup>34-36</sup>. Igualmente poseen acción sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos produciendo mareos e hipotensión ortostática, bloqueo de canales iónicos cardíacos induciendo prolongación del intervalo QT con riesgo de arritmias cardíacas auriculares y ventriculares, torsades de pointes, fibrilación ventricular e incluso la muerte<sup>37-38</sup>. A pesar de su popularidad en el tratamiento de la urticaria los estudios no han revelado su superioridad sobre los antihistamínicos no sedantes.

La doxepina, antidepresivo tricíclico, demostró cierto efecto beneficioso pero no control total por sus efectos colaterales como letargia, somnolencia, sequedad de las mucosas y estreñimiento limitan su uso<sup>39</sup>.

La hidroxicina, antihistamínico de primera generación sedativo, a una dosis de 25 mg ha probado ser equivalente a 10 mg de cetirizina, que es su metabolito<sup>40</sup> aunque con un menor perfil de seguridad no justificando su utilización<sup>41</sup>.

Aunque en nuestro medio se siguen utilizando antihistamínicos sedativos, especialmente para urticaria aguda, como la clorfeniramina, bronfeniramina, difenilhidramina, cicloheptamina y keto-

tifeno, consideramos que su bajo perfil de seguridad, su vida media baja y la no mayor eficacia han llevado a su exclusión de todas las guías de manejo y tratamiento actuales.

Los antihistamínicos de segunda generación o no sedantes tienen una vida media terapéutica larga, alta efectividad, mayor especificidad por el receptor y un excelente perfil de seguridad<sup>42,43</sup>. La duración de la acción de la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación es por lo menos de 24 horas pudiendo aumentar en casos de disfunción hepática o renal, requiriendo ajustes de dosis. Por otro lado, se ha comprobado que esta clase de fármacos presenta un efecto residual de supresión histamínica a nivel cutáneo una vez suspendidos, siendo de un día para loratadina y desloratadina y de hasta tres a cuatro días para cetirizina y levocetirizina<sup>43</sup>.

Las guías actuales<sup>1-4</sup> proponen los antihistamínicos de segunda generación como la terapia de primera línea para todas las formas de urticaria aguda y crónica.

Los antihistamínicos de segunda generación han evidenciado menor riesgo de cardiotoxicidad o efectos anticolinérgicos. Aunque la mayoría no confieren sedación a las dosis aprobadas, algunos de ellos pudieran inducir sedación a dosis por encima de las recomendadas inicialmente<sup>44</sup>.

Si bien ocurre un elevado porcentaje de respuestas satisfactorias a los antihistamínicos de segunda generación, existen estudios<sup>45</sup> que han revelado que un número importante de pacientes, especialmente aquellos con urticaria crónica, no muestran una respuesta satisfactoria, razón por la cual en las guías vigentes<sup>2-4</sup> se aconseja incrementar progresivamente hasta cuadruplicar la dosis en estos pacientes no respondedores. Sin embargo, se recomienda cautela ante tal aseveración ya que solo una proporción de los pacientes responderá al incremento de la dosis, específicamente con cetirizina, levocetirizina, y desloratadina<sup>44</sup>.

Múltiples estudios justifican la recomendación de la cetirizina como tratamiento de diversas formas de urticaria. Zuberbier y colaboradores<sup>47</sup> administraron cetirizina 20 mg diario o placebo por tres semanas a once pacientes con urticaria colinérgica. La cetirizina indujo una reducción significativa en toda la sintomatología. Los investigadores concluyen que esta dosis es altamente efectiva en pacientes con este tipo de urticaria. Kameyoshi y colaboradores<sup>48</sup> realizaron estudios similares con igual efectividad en urticaria crónica idiopática. Recientemente otros autores han sustentado estos hallazgos<sup>49</sup>.

En relación a la fexofenadina, Finn y colaboradores<sup>50</sup> sugirieron que el incremento de dosis de 60 mg a 240 mg dos veces al día aporta un discreto efecto positivo en el prurito y el número de ronchas. Por otro lado, el estudio de Nelson y colaboradores, en 418 pacientes con UC tratados con fexofenadina o placebo mostró superioridad de la fexofenadina a dosis de 60 mg dos veces al día sobre la de 20 mg dos veces al día. El incrementar la dosis a 120 o 240 mg dos veces al día mantuvo la misma efectividad de 60 mg dos veces al día, sin aumentar la incidencia de efectos adversos<sup>51</sup>. Sin embargo, serán necesarios más estudios para establecer su recomendación.

El efecto de elevar la dosis de desloratadina en pacientes con urticaria ha sido examinado en, al menos, dos estudios prospectivos, aleatorios y doble ciego. Siebenhaar y colaboradores administraron desloratadina 5 o 20 mg diario por 7 días y observaron que ambas dosis reducían significativamente el volumen de las ronchas inducidas por frío. También se notó que la dosis más alta no incrementaba la tasa de somnolencia<sup>52</sup>. Este estudio reafirma las guías actuales que proponen el incremento de dosis en aquellos pacientes que no responden a las dosis convencionales. Otro estudio importante es el de Staevska y colaboradores<sup>53</sup> en 80 pacientes con urticaria crónica tratados con levocetirizina o desloratadina, inicialmente la dosis fue 5 mg siendo incrementadas posteriormente a 10 o 20 mg si la respuesta no era satisfactoria.

Los autores concluyen que el incremento de la dosis convencional de levocetirizina y desloratadina hasta 4 veces mejoraba la urticaria crónica, en aproximadamente, tres cuartas partes de los pacientes sin afectar su seguridad. Igualmente reportan que de 28 pacientes no respondedores a la desloratadina, 7 si lo hicieron a la levocetirizina, pero por el contrario del grupo de 18 pacientes no respondedores a la levocetirizina ninguno respondió a la desloratadina, aun incrementando la dosis<sup>53</sup>.

Otra molécula como la rupatadina pareciera tener mayor afinidad por el receptor H<sub>1</sub> comparada con la fexofenadina y la levocetirizina<sup>54</sup>. Un estudio reciente cruzado, doble ciego en 21 pacientes con urticaria inducida por frío, duplicando la dosis estándar de 10 mg a 20 mg demostró mejoría significativa en todos los síntomas<sup>55</sup>.

Otros antihistamínicos de segunda generación tales como ebastina, mizolastina y bilastina tienen estudios comparativos con otras moléculas de efectividad con resultados positivos<sup>56-58</sup>.

Aunque existe suficiente evidencia con algunas moléculas, debemos hacer notar que no todos los ensayos clínicos son comparables por su variabilidad de las poblaciones participantes.

Se requieren más investigaciones con los nuevos antihistamínicos para su adecuada recomendación dentro de las guías de manejo y tratamiento en urticaria crónica.

## **b.- Corticosteroides**

Los corticosteroides han sido utilizados en el tratamiento de la urticaria aguda y crónica desde hace más de 30 años.

Su mecanismo de acción incluye: Inhibición de la transcripción de genes proinflamatorios (vía genómica) y activación de genes antiinflamatorios (vía no genómica). A pesar de su uso frecuente existen pocos estudios controlados en el uso de los corticosteroides y no se recomienda su uso rutinario y prolongado.

En un estudio retrospectivo, la prednisona a dosis de 0,3 a 0,5 mg por kg/peso controló en conjunto con antihistamínicos alrededor del 50% de los casos<sup>59</sup>.

En resumen, los corticosteroides están indicados por las guías solo por períodos cortos y en exacerbaciones severas que no respondan a los antihistamínicos a dosis máximas<sup>1-4, 60</sup>. Hasta el momento no se han efectuado metaanálisis siguiendo la metodología Cochrane sobre la efectividad de los corticoides en urticaria.

Las formulaciones tópicas de corticosteroides no deben utilizarse en la UC<sup>61</sup>.

Nuestra recomendación es evitar el uso prolongado de corticosteroides y dado el caso ha de preferirse su uso vía oral (prednisona o metilprednisona) evitando las formulaciones inyectables de depósito o acción prolongada, por sus riesgos de efectos colaterales que incluyen afectación de la función adrenal, osteoporosis, cataratas, entre otros.

## **c.- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos.**

Los antileucotrienos son un grupo farmacológico cuyos mecanismos de acción incluyen inhibición de la 5-lipooxigenasa o antagonizando los receptores de los cisteinil-leucotrienos tales como el montelukast y zafirlukast, siendo el primero el más utilizado en la práctica diaria.

El papel de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos en UC se ha asociado con resultados variables. Hay reportes de casos que sugieren mejoría de algunos síntomas<sup>62,63</sup>, pero estudios controlados con placebo o comparados con los antihistamínicos, no demuestran su efectividad<sup>64-67</sup>.

En la revisión sistemática publicada por Di Lorenzo y colaboradores concluyen que los antileucotrienos solos o en combinación con antihistamínicos carecen de efectividad<sup>68</sup>.

Solo se ha demostrado su efectividad en aquellos pacientes con respuesta adversa a la administración de ácido acetilsalicílico<sup>69</sup>.

A pesar que estos estudios no parecieran concluyentes, los antileucotrienos están recomendados por las guías más recientes como terapia de tercera línea<sup>4</sup>.

#### d.- Ciclosporina

Este agente inmunosupresor es un inhibidor de la calcineurina y tiene actividad como fosfatasa que permite la entrada del factor nuclear de células T del citoplasma al núcleo lo que inicia la expresión del gen de la IL-2 que activa las células T; esto a su vez estimula la secreción de interferón, factor estimulador de colonias, así su acción bloquea la síntesis de la IL-2 con lo cual existe una supresión celular y humoral. Por otro lado y de gran importancia es el hecho de la inhibición de la degranulación del mastocito ejercida por la ciclosporina<sup>70-72</sup>.

Desde 1991<sup>73</sup> se han publicado estudios abiertos y reportes de casos en el tratamiento de UC con ciclosporina<sup>74,75</sup>. Posteriormente, Grattan y colaboradores informaron el primer estudio doble ciego, prospectivo documentando la eficacia y relativa seguridad de ciclosporina en adultos con UC<sup>76</sup>. La experiencia en niños también ha sido favorable<sup>77</sup>. Recientemente el mismo grupo publicó un estudio retrospectivo de 46 niños y jóvenes de 9 a 18 años (media de 12,5 años) con UC tratados con dosis menores de las utilizadas para rechazo de trasplantes con monitoreo de niveles plasmáticos obteniendo resultados positivos y mínimos efectos colaterales, incluso en aquellos pacientes resistentes a tratamientos con altas dosis de antihistamínicos<sup>78</sup>.

Entre sus posibles principales efectos colaterales destacan la nefrotoxicidad, hipertensión y un posible incremento en la posibilidad de enfermedades malignas. Los pacientes con UC en tratamiento con ciclosporina deben tener una evaluación inicial y periódica para monitoreo de dichos efectos secundarios.

#### e.- Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con propiedades anti-IgE. Está constituido por un componente humano, que actúa como soporte IgG1 κ (95%) y otro murino que constituye el fragmento de unión a la IgE (5%). Su peso molecular es de 149 kDa<sup>80</sup>.

Mecanismo de acción. El omalizumab se une al dominio Cε3 de la región Fc de la IgE libre, previene su unión a los receptores de alta afinidad FcεR1 en mastocitos y basófilos y disminuye los niveles de la misma. Esta reducción de la IgE libre se asocia a una regulación negativa de los receptores FcεR1 de estas células, con inhibición de la degranulación de mastocitos y basófilos, disminuyendo la liberación de histamina y otros mediadores.

La activación de los receptores de alta afinidad también aumenta la capacidad presentadora de antígenos de estas células a linfocitos T y B. Al disminuir la IgE libre a través de un mecanismo de retroalimentación negativa se disminuye la expresión de los receptores de alta y baja afinidad en las células blanco<sup>81,82</sup>.

El omalizumab reduce la fase temprana como la fase tardía de la respuesta por antígenos tanto a nivel de piel como de pulmón. Este efecto en la UC no está totalmente claro y se encuentra actualmente en estudio<sup>83</sup>.

Un aspecto diferente con respecto al efecto en asma es que la eficacia del omalizumab en urticaria es totalmente independiente de los niveles de IgE sérica o peso del paciente por lo que actualmente y a partir del 2011 no se toman en cuenta para el tratamiento de estos pacientes.

Otros mecanismos propuestos han sido el atrapamiento de antígenos autólogos tipo tiroperoxidasa así como anticuerpos IgG antiIgE los cuales se encuentran aumentados. Es de notar que el complejo IgE-omalizumab no actúa sobre los complejos ya formados de IgE-receptor o IgG-receptor por lo cual la posibilidad de anafilaxia disminuye dramáticamente.

Efectividad en urticaria. El omalizumab fue aprobado para pacientes con asma severa refractaria en el año 2003<sup>84</sup>. Ya en el 2006 se reportan los primeros pacientes con urticaria tratados con omalizumab y en el 2008 se publican estudios con resultados positivos en pacientes con autoanticuerpos<sup>85,86</sup>; posteriormente, Maurer y colaboradores ratifican dichas observaciones<sup>87</sup>.

Más tarde el mismo grupo publica el estudio MYSTIQUE<sup>88</sup>, en el cual se trataron 90 pacientes de



manera prospectiva, aleatoria, doble-ciego, controlado con placebo, con dosis de 300 mg, 150 mg y 75 mg. El omalizumab fue administrado a dosis única al inicio de las 4 semanas de duración del estudio con seguimiento por 12 semanas. El desenlace primario del estudio fue el cambio de índice de urticaria en 7 días (UAS7), desde el inicio a la semana 4. El resultado demostró una mejoría significativa tanto en el grupo tratado de 300 mg como en el grupo tratado con 600 mg. Los efectos colaterales fueron similares en ambos grupos<sup>88</sup>.

Posteriormente se iniciaron los 3 estudios definitivos fase III, publicados recientemente, denominados ASTERIA 1, ASTERIA 2 Y GLACIAL<sup>89-91</sup>, con el fin de demostrar la eficacia y seguridad de omalizumab en pacientes con UCE, entre las edades de 12 a 75 años a las dosis de 75, 150 y 300 mg para los dos primeros estudios y solo de 300 mg para el estudio GLACIAL.

El desenlace primario para los ASTERIA I y II fue el puntaje de severidad del prurito (ISS) en la semana 12, con múltiples desenlaces secundarios tales como número de ronchas semanal, cambios de UAS7 a la semana 12, índice de calidad de vida dermatológico contra placebo. Los pacientes en los dos primeros estudios solo recibían antihistamínicos a dosis convencionales mientras que en el estudio GLACIAL los pacientes venían siendo tratados con antihistamínicos a dosis hasta 4 veces la recomendada, bloqueadores H<sub>2</sub> y/o antagonistas de los leucotrienos. En todos se evaluó la seguridad aunque solo en el GLACIAL fue el desenlace primario. Mientras que un grupo de pacientes respondió a la dosis de 150 mg de manera satisfactoria, solo la dosis de 300 mg fue efectiva tanto en el desenlace primario como en todos los secundarios en la mayoría de los pacientes. El perfil de seguridad de este estudio fue muy similar y no se describieron nuevos efectos adversos distintos a los encontrados previamente en otros estudios bien de urticaria o de asma. No se reportaron episodios de anafilaxis en ninguno de los pacientes tratados en los 3 estudios<sup>89-91</sup>.

Un análisis clínico retrospectivo publicado recientemente analiza los primeros 51 pacientes tratados con omalizumab en un solo centro durante 4 años utilizando la dosis de 150 mg con diferentes tipos de UC todos recibiendo tratamientos máximo, se evaluó la eficacia de omalizumab a través de diario de pacientes, número de ronchas, así como el tamaño máximo de las ronchas definiéndose como respuesta completa a la ausencia de ronchas y de síntomas de evaluación posterior a la provocación. Los resultados indicaron que con la dosis de 150 mg, 25 pacientes obtuvieron mejoría completa y 21 se controlaron de manera parcial. En la mayoría, el intervalo adecuado para las dosis fue de 4 semanas. El inicio de acción fue rápido inclusive después de la primera aplicación en un alto porcentaje de los pacientes. Estos resultados sugieren que el omalizumab no es solamente efectivo en urticaria crónica espontánea sino también en otras formas de urticaria<sup>92</sup>.

Recientemente Labrador-Horrillo y su grupo<sup>93</sup> publicaron su evaluación retrospectiva de eficacia y seguridad de 110 pacientes con UC refractaria a tratamiento convencional, tratados con omalizumab procedentes de 9 hospitales en España entre octubre 2009 y septiembre 2012. Utilizando dosis de 150 o 300 mg, cada 2 o 4 semanas en el contexto de "vida real" obteniendo resultados similares al estudio anterior.

Seguridad del omalizumab. Como se ha mencionado previamente los efectos secundarios han sido menores y los más frecuentes incluyen dolor o inflamación en el sitio de la inyección, cefaleas o mialgias. La anafilaxis es monitoreada a través de un registro a partir del año 2007, siendo extremadamente rara (0,2%) hasta el momento<sup>94-95</sup>.

También es controlada la aparición de enfermedades malignas y hasta el momento no hay detección de un incremento de dichas afecciones<sup>96</sup>.

La seguridad de uso del omalizumab en pacientes con asma, durante el embarazo se estableció en el registro EXPECT (Omalizumab *Pregnancy Registry*). Dicho procedimiento mostró que la prevalencia de defectos congénitos no es mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en la población asmática general. Por otro lado, el omalizumab no pareciera aumentar el riesgo de nacidos pretérminos o pequeños para la edad gestacional más allá que lo observado en la población general asmática. El registro EXPECT proseguirá reportando datos adicionales respecto a la seguridad de uso del omalizumab durante el embarazo.

La seguridad del tratamiento con omalizumab, durante el embarazo, deberá sopesarse con el riesgo de un asma no controlada<sup>97</sup>.

Hasta la fecha no conocemos estudios de seguridad durante el embarazo, del omalizumab en la urticaria crónica espontánea.

### PUNTOS CLAVE

- El tratamiento para urticaria crónica espontánea (UCE), debe ser secuencial desde la administración de antihistamínicos no sedativos, aumentando su dosis convencional según sea necesario, hasta el uso de inmunosupresores o antileucotrienos.
- Los anti IgE (omalizumab) ofrecen una alternativa esperanzadora en los pacientes que sufren de UCE.
- Las guías internacionales o nacionales para el manejo de la UCE son fundamentales en el adecuado control y tratamiento de esta enfermedad ●

### REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-1443.
2. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-132.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-77.
5. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995;75:484-87.
6. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78-83.
7. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz CI. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981;117:404-407.
8. Paul E, Bodeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:277-280.
9. Sharpe GR, Shuster S. In dermatographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol* 1993;129:575-579.
10. Salo OP, Kauppinen K, Mannisto PT. Cimetidine increases the plasma concentration of hydroxyzine. *Acta Dermato Venereologica* 1986;66:349-350.
11. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;3:CD008596.
12. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-65.
13. Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006;142:1337-42.
14. Orden RA, Timble H, Saini SS. Efficacy and safety of sulfasalazine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:64-70.
15. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: the therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-603.
16. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004;34:182-86.
17. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999;54:765-66.
18. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005;85: 254-55.
19. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:191-94.
20. Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:303-306.

21. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:145-48.
22. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:767-70.
23. Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1153-62.
24. MacGlashan D Jr. Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S53-S59.
25. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966;27:427-39.
26. Leurs R, Smit MJ, Timmerman H. Molecular and pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995;66:413-63.
27. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptors. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 3:19-28.
28. Milligan G, Bond RA, Lee M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:10-13.
29. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptors. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 3:19-28.
30. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha (q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001;60:1133-42.
31. Aoki Y, Qiu D, Zhao GH, Kao PN. Leukotriene B4 mediates histamine induction of NF-kappaB and IL-8 in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: (6 Pt 1): L1030-39.
32. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
33. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
34. Gillard M, Sargentini-Maier ML, Poggesi I, Campbell A, Benedetti MS. From pharmacokinetics to therapeutics. *Drug Metab Rev* 2009;41:455-74.
35. McDonald K, Trick L, Boyle J. Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:555-70.
36. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
37. Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *J Am Med Assoc* 1951;145:277-82.
38. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36: 233-52.
39. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, Spector SL, Katz RM, Rachelefsky GS, Drayton G, Indianer L, Peter JB, Barr RJ, et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:867-73.
40. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;30:1075-79.
41. Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, Love S, Miller JK. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:265-72.
42. Jones DH, Romero FA, Casale TB. Time-dependent inhibition of histamine-induced cutaneous responses by oral and intramuscular diphenhydramine and oral fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:452-56.
43. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ, et al. Skin concentrations of H1-receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:526-30.
44. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:217-230.
45. Humphreys E, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-638.
46. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up-dosing? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23:141-144.
47. Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, Henz BM. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-327.
48. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:803-804.
49. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:34-38.
50. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1071-78.
51. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:517-22.
52. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-79.
53. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
54. Barrón S, Ramis I, Garcia-Rafanell J, Merlos M. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27 (Suppl): 161-162 (abstract).
55. Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:86-92

56. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:190-197.
57. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011;60:1107-12.
58. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013;68:921-928.
59. Asero AT. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria; a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;5: 386-390.
60. Pollack CV Jr, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-551.
61. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-50.
62. Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:348.
63. Tedeschi A, Suli C, Lorini M, Airaghi L. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-98.
64. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134-40.
65. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:484-48.
66. Godse KV. Oral montelukast monotherapy is ineffective in chronic idiopathic urticaria: a comparison with oral cetirizine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:312-14.
67. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1763-68.
68. Di Lorenzo G, D'Alcamo A, Rizzo M, Leto-Barone MS, Bianco CL, Ditta V, Politi D, Castello F, Pepe I, Di Fede G, Rini G. Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. *J Asthma Allergy*. 2008;2:9-16.
69. Perez C, Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1060-1061.
70. Casolaro V, Spadaro G, Patella V, Marone G. In vivo characterization of the anti-inflammatory effect of cyclosporine A on human basophils. *J Immunol* 1993;151:5563-73.
71. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, Marone G. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*. 1992; 98: 800-804.
72. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1065-67.
73. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-16.
74. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001;23:205-13.
75. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:285-90.
76. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143:365-72.
77. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
78. Neverman L, Weinberger M. Treatment of Chronic Urticaria in Children with Antihistamines and Cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:434-38.
79. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-1482.
80. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JB, Gorman CM, Fendly BM, Jardieu PM. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993;151:2623-32.
81. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
82. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcepsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-30.
83. Saavedra M, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy* 2011; 9:2.
84. Xolair, omalizumab. European Medicines Agency. En: <http://www.ema.europa.eu/consultado el 17/07/14>.
85. McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs*. 2014;74(14):1693-9.
86. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569-73.
87. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:202-209
88. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study

- of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:567-73.
89. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135 :67-75.
90. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013 ;368:924-35.
91. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:101-109.
92. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73:57-62.
93. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, Silvestre JF, Ortiz de Frutos J, Gimenez-Arnau A, Ferrer M. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13: 1225-28.
94. Barry PJ, O'Mahony A, Finnegan C, O'Connor TM. Delayed allergic reactions to omalizumab: are patients reporting all cases? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:785-86.
95. Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA. Omalizumab-associated anaphylactic reactions reported between January 2007 and June 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:442-45.
96. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, Canvin J. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:983-89.
97. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp Jr JM, Chen H, Carrigan G, Wang Y, Veith J, Andrews EB. The Xolair Pregnancy (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:407-12.

## IX.- Urticarias inducibles

Dra. María Cristina Di Prisco, Dra. Julia Rothe.

### Resumen

Las urticarias Inducibles son patologías crónicas y debilitantes que afectan la calidad de vida de los individuos que las padecen. Los síntomas de estas patologías están mediados por la degranulación de mastocitos, generalmente inducida por la acción de estímulos físicos, sin embargo, el mecanismo íntimo de esta estimulación no es bien conocido todavía. Hemos descrito cada uno de los tipos de urticaria física, los métodos diagnósticos y tratamientos utilizados en cada uno de ellos. Futuros esfuerzos de investigación científica en esta área son necesarios para establecer con más claridad el mecanismo de producción en cada una de ellas, así como los componentes etiopatogénicos derivados del mastocito que producen las lesiones. Solo de esta manera podremos obtener herramientas más eficientes para su diagnóstico y tratamiento.

**Palabras claves:** Urticaria física, presión, frío, calor, vibración, dermografismo

### Inducible urticaria

#### Summary

Physical and cholinergic urticarias are chronic and debilitating diseases affecting the quality of life of these patients. The signs and symptoms of physical and cholinergic urticarias are known to be mast cell mediated but their underlying causes remain to be identified. We described the different types, diagnostic methods and current treatments of these entities. Future research efforts will need to focus on the identification of their causes and associated mast cell secretagogues and degranulation products because this will allow for the development of more efficient diagnostic and treatment schedules

**Key words:** Physical urticarias, pressure, cold, heat, vibration, dermatographism.

## INTRODUCCIÓN

La urticaria es una enfermedad inflamatoria reactiva vascular de la dermis superficial, caracterizada por la aparición de habones o ronchas pruriginosas, papulosas, edematosas, transitorias y recidivantes.

### Clasificación

De acuerdo a su duración las urticarias se clasifican en<sup>1,2</sup>:

**Urticaria aguda:** Se caracteriza por la aparición de ronchas o habones, angioedema o ambos que cursan por brotes y duran menos de 6 semanas

**Urticaria crónica:** Caracterizada por la aparición de ronchas o habones pruriginosos con o sin angioedema que persiste por más de 6 semanas e impacta en la calidad de vida de los individuos que la sufren.

Esta afección representa una condición que afecta a un 15 a 20% de la población en algún momento de sus vidas y debe ser diferenciada de otras condiciones médicas donde también pueden existir habones, angioedema o ambos<sup>1</sup>.



## Urticaria crónica

Se ha subdividido en espontánea e inducible.

### I.- Urticaria crónica espontánea

Se caracteriza por la aparición espontánea de habones y/o angioedema durante 6 o más semanas y que puede o no conocerse su causa.

### II.- Urticaria inducible

Es un heterogéneo grupo de urticarias. Se caracterizan por la aparición de habones con o sin angioedema que persisten por más de 6 semanas y donde existe un estímulo desencadenante conocido (urticarias físicas) (Tabla 1). Anteriormente no se incluían dentro de las urticarias físicas a la urticaria colinérgica, la acuagénica, y la de contacto porque sus síntomas ocurren como repuesta del organismo a estímulos que desencadenan reacciones tales como aumento de temperatura en el cuerpo, como ocurre con el ejercicio, baños con agua caliente, saunas, y no por estímulos físicos exógenos directamente sobre la piel<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en la última revisión de EAACI/GA<sub>2</sub> LEN/EDF/WAO ya no se distinguen estos dos grupos, y las tres mencionadas se incluyen en el grupo de las urticarias inducibles (tabla 2)<sup>1</sup>.

Tabla 1. Tipos de urticarias inducibles

Tipo de urticaria	Tipo de estímulo	Subtipo de UCI	Desencadenantes más relevantes
U. físicas	Mecánico	Dermografismo sintomático o U. Facticia	Fricción o frotamiento
		U. retardada por presión	Presión ejercida en forma estática
		U. vibratoria/ angioedema	Vibración
	Térmica	U. por frío	Contacto con frío
		U. por calor	Contacto con calor
	Ondas Electromagnéticas	U. solar	Luz ultravioleta
Otras urticarias		U. colinérgica	calentamiento por ejercicio, y factores emocionales
		U. acuagénica	Contacto con agua
		U. por contacto	Contacto con diversos productos

En la urticaria inducible los habones y/o angioedema se presentan en piel o mucosas después de un estímulo físico específico: mecánico (fricción, presión y vibración), térmico (frío, calor) y radiación electromagnética (radiación solar)<sup>3,4</sup> o factores ambientales.

De acuerdo a la severidad aparecen habones y angioedema en una misma entidad. Solo se exceptúan el dermatografismo o urticaria facticia donde se ven solo habones sin angioedema y la urticaria por presión retardada caracterizada por la presencia solamente de angioedema<sup>5</sup>.

En las urticarias inducibles el cuadro clínico además de habones y/o angioedema puede acompañarse de anafilaxis y manifestaciones extracutáneas<sup>6,7</sup>.



**Tabla 2. Clasificación de los subtipos de urticaria crónica (que presentan ronchas, angioedema o ambos)**

Subtipos de Urticaria Crónica	
<p><b>Urticaria crónica espontánea</b></p> <p>Aparición espontánea de ronchas, angioedema o ambas <math>\geq 6</math> semanas debido a causas conocidas o desconocidas</p>	<p><b>Urticaria inducible</b></p> <p>Dermografismo sintomático*</p> <p>Urticaria al frío**</p> <p>Urticaria de presión retardada***</p> <p>Urticaria solar</p> <p>Urticaria al calor****</p> <p>Angioedema vibratoria</p> <p>Urticaria colinérgica</p> <p>Urticaria de contacto</p> <p>Urticaria acuagénica</p>
<p>*también llamada urticaria facticia; **también llamada urticaria de contacto al frío; ***también llamada urticaria de presión; ****también llamada urticaria de contacto al calor</p>	

En general los adultos jóvenes son más afectados<sup>8,9</sup> y en un paciente pueden presentarse más de un tipo de urticaria a la vez como el dermatografismo y la urticaria colinérgica, por ejemplo, o urticaria crónica espontánea<sup>10,11,12</sup>. Estas patologías afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes<sup>13</sup>.

Además de la clínica, el diagnóstico se confirma mediante pruebas físicas y existen guías de consenso para estas pruebas<sup>14,15</sup>.

Aunque su patogenia no está clara, se piensa que los estímulos físicos forman neoantígenos que llevan a la degranulación de mastocitos vía IgE (respuesta inmune tipo I) y liberación de mediadores proinflamatorios. Sin embargo, no se conoce porque los mastocitos son activados y cuáles señales son responsables de su activación<sup>16</sup>; por ejemplo, algunos alérgenos específicos como en la urticaria solar un fotoalergeno cromóforo es reconocido por un IgE específico que se une a mastocitos y produce degranulación con liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios<sup>17</sup> o un alérgeno identificado al frío<sup>18</sup>. Se han encontrado también IgE específicos contra algunos alimentos<sup>19</sup>.

La atopia representa un fuerte predisponente en casos de urticarias físicas<sup>20</sup>.

Entre los diferentes tipos de urticarias inducidas, se cuentan:

- a) Dermografismo sintomático o urticaria facticia.
- b) Urticaria retardada por presión.
- c) Urticaria de contacto al frío.
- d) Urticaria de contacto al calor.
- e) Urticaria solar.
- f) Urticaria vibratoria/angioedema.
- g) Urticaria acuagénica.
- h) Urticaria colinérgica.
- i) Urticaria de contacto.

Las cuales se describen brevemente a continuación.

### a.- Dermografismo sintomático o urticaria facticia (DS/UF)

El DS/UF es la forma más frecuente de urticaria física (cerca del 50% son UFs). Se estima que hasta el 5% de la población puede padecer este trastorno<sup>2, 21,22</sup>.

El dermatografismo se caracteriza por aparición de habones de forma lineal o caprichosa, en relación con el estímulo exógeno desencadenante de presión o fricción con prurito y ardor. Estos pueden ser causados por un trauma mecánico como una fricción (rascado, rasguño), presión (vestimenta ajustada) y vibración, respectivamente<sup>2</sup>.

Los síntomas generalmente aparecen entre 5 y 10 minutos después del estímulo sobre la piel y desaparecen entre 30 minutos a 2 horas después<sup>5,23</sup>. Esta condición ocurre a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos jóvenes y permanecer por 2 a 3 años, hasta prolongarse por 6,5 años<sup>24</sup>. Las reacciones pueden aparecer en el lugar donde hay roce de la vestimenta con la piel y el prurito ser severo. El compromiso mucoso y angioedema no ocurren en el dermatografismo<sup>4</sup>.

Se ha reportado que es exacerbado por eventos emocionales y sucesos difíciles de la vida en un alto porcentaje de casos<sup>25,26</sup>. El DS/UF afecta de manera importante la calidad de vida en muchos aspectos: vestimenta, baño, trabajo, provocando depresión y frustración. En un estudio publicado por Wallengren se concluyó que aunque el 33% tiene estrés psicológico, el estrés social agudo no altera la magnitud del dermatografismo<sup>25</sup>.

**Etiopatogenia:** Aún no se conoce y se plantea posiblemente una IgE específica que al contacto con la piel genera autoalergenos que actúan sobre mastocitos y liberan histamina y otros mediadores<sup>26, 27</sup>.

Se ha reportado dermatografismo asociado a factores físicos, atopia, escabiosis, reacción a drogas, hiper e hipotiroidismo, enfermedades infecciosas como glomerulonefritis postestreptocócica, infecciones dentales y hepatitis, diabetes mellitus e inicio de la menopausia. La relación de estas asociaciones no está clara<sup>28</sup>. También se ha descrito por el uso de penicilina, atorvastatina y famotidina y progesterona con aparición primero de rash y luego de la urticaria<sup>29, 30</sup>.

La DS/UF es diferente de otras formas de dermatografismo, como:

1. Dermografismo simple: Habones rojos sin prurito o brotes<sup>31</sup>.
2. Dermografismo colinérgico asociado a urticaria colinérgica<sup>32</sup>.
3. Dermografismo retardado.
4. Dermografismo localizado: Por picaduras de insectos, tatuajes, etc<sup>31</sup>.

**Diagnóstico:** El diagnóstico definitivo se hace mediante las pruebas de provocación determinando el umbral, es decir, la presión necesaria ejercida sobre la piel para producir la roncha que habrá de ser pruriginosa y aparecer a los 10 minutos después de haber ejercido la presión sobre la piel.

Esta prueba se realizará durante la consulta inicial y en las sucesivas para conocer la evolución del paciente y su respuesta al tratamiento.

El método convencional de confirmar el diagnóstico es la utilización de una paleta depresora de la lengua o un bolígrafo cerrado para ejercer presión sobre la piel y producir la roncha palpable<sup>28,33</sup>. En 1996, se realizó el primer consenso que definió las pruebas de provocación diagnósticas en urticarias físicas, concluyendo que el diagnóstico se hace por la aparición de una roncha pruriginosa a los 10 minutos después de ejercer sobre la piel una presión de 36 g/mm<sup>2</sup><sup>34</sup>.

Tratando de alcanzar un criterio diagnóstico adecuado, se publicó el diseño de un dispositivo que debía utilizarse para realizar el diagnóstico del dermatografismo. Este consiste en una sola punta roma pero en su extremo distal se agrega un resorte que puede regular la presión que se aplica a la

piel (*Dermographic Tester HTZ Limited, New Addington, Croydon, Surrey, United Kingdom*)<sup>14</sup>.

Para lograr estimaciones sensibles y reproducibles que produjeran ronchas en cada paciente e individualizar el tratamiento<sup>35</sup> fue diseñado un dermatógrafómetro con 3 diferentes presiones simultáneas: 20, 36 y 60 g/m<sup>2</sup> para obtener respuestas cuantitativas a la fototerapia ultravioleta (UVB). El umbral se establece al obtener la roncha sintomática a los 10 minutos después de aplicar la presión más baja.

Mlyneck y colaboradores publicaron un estudio donde desarrollaron un dispositivo con 6 diferentes presiones, tres por debajo y tres por encima de 36 g/mm<sup>2</sup> utilizado en pacientes y controles<sup>36</sup>.

El dermatógrafómetro denominado *Fric Test* (Moxie GmbH, Berlin, Germany) permite pruebas simultáneas de 4 diferentes presiones lo cual es ideal para realizar pruebas de umbral en cada individuo y detectar la presión más baja que es capaz de producir los síntomas. En la comparación con el dermatógrafómetro sencillo de una sola punta, tanto en pacientes como en controles sanos, resultaron similares en su habilidad de producir la respuesta dérmica; sin embargo, el *Fric test* es más fácil y de rápida utilización. Ambos dermatógrafómetros se colocan en forma perpendicular sobre la piel en la región anterior del antebrazo y se ejerce la presión moviendo el dispositivo de izquierda a derecha. Se esperan 10 minutos para la lectura de la prueba. El diagnóstico es positivo al aparecer una roncha, palpable y con sensación de prurito o ardor. La cuantificación objetiva se logra midiendo el diámetro de la roncha.

Los autores concluyen que el método es sencillo y económico para determinar el umbral de presión. Lo cual hace el diagnóstico más exacto y permite el manejo individualizado de cada paciente con dermatografismo sintomático. Además, el uso de ambos instrumentos reveló resultados comparables y de fácil utilización en la clínica diaria

**Tratamiento:** Educar al paciente sobre los beneficios de evitar la exposición a la presión vertical sobre la piel. La primera opción es el tratamiento con antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación, los cuales, con frecuencia necesitan ser indicados a dosis mayores que las usuales. Otros tratamientos son dapsona, montelukast, sulfasalazina, anti TNF y omalizumab.

## b.- Urticaria retardada por presión (URP)

Es desencadenada por un estímulo mecánico. Se caracteriza por la presencia de angioedema, son lesiones edematosas, pruriginosas y dolorosas y localizadas en sitios expuestos a presión, pero también en mucosas. Puede asociarse manifestaciones sistémicas como malestar, artralgias y fiebre. Las lesiones típicas de dermatografismo están ausentes. La urticaria retardada por presión ocurre 2 a 6 horas después de una presión sostenida perpendicular aplicada sobre la piel (estímulo desencadenante). La vestimenta ajustada es una causa frecuente por lo que se afectan predominantemente las zonas de presión en relación con la ropa (cinturones, fajas), hombros (correa de bolsos y mochilas), nalgas (sentarse mucho tiempo en sillas no acolchadas), manos (cargar bolsas pesadas) y pies (zapatos ajustados) y en contraste con otras urticarias físicas, en las cuales los habones son de vida corta (menor de 1 hora), pueden durar hasta 24 horas. El tiempo de duración es hasta 9 años en la persona que la padece. Se han reportado casos de anafilaxia después de pruebas de presión<sup>2, 37, 38,39</sup>.

**Etiopatogenia:** La causa es desconocida, pero se han encontrado niveles elevados de IL6, IL3 y TNF alfa, factor plaquetario 4, además de histamina<sup>40,41</sup>.

Afecta la calidad de vida de los pacientes, Puede asociarse a otras formas de urticaria. Sobre 1/3 de pacientes con urticaria crónica espontánea reporta empeoramiento de los síntomas con el uso de sostén o cinturón, En estos pacientes es importante clarificar si es una DPU o una UCE, una manera es por el tiempo de duración y otra manera es con pruebas específicas.

**Diagnóstico:** El diagnóstico se realiza con las pruebas de provocación utilizando el dermatógrafómetro y la lectura se realiza a las 4, 8 o 24 horas<sup>14, 23, 42</sup>.

**Tratamiento:** Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación. Cuando no hay respuesta a estos fármacos, puede utilizarse la segunda opción terapéutica montelukast, omalizumab.

### c.- Urticaria por contacto al frío (UCF)

La urticaria por frío es desencadenada por un estímulo térmico. Dentro de ellas, ocupa el segundo lugar en frecuencia, por detrás del dermatografismo o urticaria facticia, y el cuarto puesto entre las urticarias de larga duración<sup>43</sup>. La urticaria por frío es inducida por exposición a bajas temperaturas (aire, agua, objetos, alimentos o bebidas). Aunque el mecanismo aún no es claro, se postula que están involucrados factores séricos, como los anticuerpos. La urticaria por frío comprende una serie de trastornos heterogéneos.

La mayoría de los cuadros adquiridos son diagnosticados mediante un test de exposición con frío, habitualmente un cubito de hielo, sin embargo algunos pacientes con urticaria adquirida por frío no responden al test del cubito de hielo (urticarias adquiridas por frío atípicas) por lo que su diagnóstico se basa en la historia clínica y otros métodos diagnósticos.

Los cuadros familiares son excepcionales y, hasta el momento, se han descrito tres grupos bien diferenciados, todos de herencia autosómica dominante: la urticaria familiar retardada por frío, la urticaria familiar por frío atípica y el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío.

**Tabla 3. Clasificación de la urticaria por contacto al frío**

#### **c.1. Adquirida**

##### **c.1.1. Urticaria adquirida por frío con test de exposición al frío positivo (+)**

- Primaria
- Secundaria, se observa en entidades como
  - Crioglobulinemia
  - Enfermedades infecciosas
  - Vasculitis leucocitoclástica
  - Miscelánea: picadura de insectos, medicamentos, neoplasias

##### **c.1.2. Urticaria adquirida por frío con test de exposición al frío negativo (-) o con respuesta atípica:**

- Urticaria adquirida atípica
- Urticaria sistémica adquirida por frío
- Dermatografismo dependiente del frío
- Urticaria colinérgica inducida por frío
- Urticaria retardada por frío
- Urticaria retardada refleja

#### **c.2. Familiar**

- Urticaria familiar retardada por frío
- Urticaria familiar atípica por frío (FACU)
- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)

### **Urticaria adquirida por frío**

#### **Urticaria de contacto al frío (UCF)**

Es la más frecuente de las urticarias adquiridas por frío. Dependiendo de las series, se corresponde con el 5-34% de las urticarias físicas; esta variación depende de la región estudiada, ya que las incidencias más altas se corresponden con regiones de clima frío<sup>2, 43</sup>. Los últimos documentos de posi-

ción y consenso de clasificación de urticarias se refieren a ella como urticaria de contacto por frío (UCF) y así es como la denominaremos a partir de ahora<sup>2, 3,14</sup>.

La rápida aparición de síntomas como prurito, eritema, habones y/o angioedema en las áreas de contacto o exposición al frío, minutos después de la exposición o contacto es la característica fundamental de la urticaria de contacto por frío y desaparecen generalmente antes de 2 horas (habones de vida corta). Los desencadenantes pueden ser el aire, agua u objetos fríos y también la ingesta de alimentos o bebidas frías. La manipulación de objetos fríos puede inducir edema de las manos, y la ingestión de helados y bebidas frías pueden provocar edema labial y, menos frecuentemente, de lengua. Solo algunos pacientes presentan edema orofaríngeo en relación con la ingesta de líquidos o alimentos fríos, lo que predice una mayor gravedad de la enfermedad por existir mayor predisposición a presentar reacciones sistémicas<sup>44, 45</sup>.

Lo habitual es que la expresión clínica se limite únicamente a la zona de contacto con el frío, pero cuando la extensión del área expuesta o el tiempo de duración del estímulo son amplios (ej., nadar en agua fría) pueden producirse reacciones generalizadas, que exceden el área de contacto o afectan a otros órganos distintos de la piel. La aparición de disnea, taquicardia, hipotensión y pérdida de conciencia son los síntomas más frecuentes<sup>6</sup>. Se han informado de casos de muerte por anafilaxia en pacientes con UCF durante el baño en agua fría<sup>46</sup>. Por eso, es importante advertir a nuestros pacientes del peligro que conlleva la práctica de actividades acuáticas. El porcentaje de afectados con UCF que pueden presentar al menos una reacción sistémica varía entre 35 y 72%<sup>6,47</sup>. Laxenaire y colaboradores, en un estudio francés sobre las reacciones anafilácticas y anafilactoides en quirófano, encontraron que el 31% de las que no encontraban un fármaco como agente causal eran idiopáticas o el frío había sido el desencadenante principal<sup>48</sup>. De ahí que se deban tener en cuenta estos datos cuando se nos consulta por una anafilaxia intraoperatoria.

La UCF puede desencadenarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos jóvenes, y algo más en mujeres. Su incidencia anual se ha estimado en 0,05%<sup>6,45, 49</sup>.

Es una enfermedad autolimitada, de duración media entre 5 y 8 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan remisión o mejoría clínica en los primeros 5 años. Existe una correlación entre la aparición de síntomas en edad temprana y la tendencia a presentar manifestaciones sistémicas (valor pronóstico)<sup>49</sup>.

**Etiopatogenia de UCF:** En la sangre y en la piel de estos pacientes se han encontrado concentraciones elevadas de mediadores de la degranulación mastocitaria: histamina, factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), prostaglandina D<sub>2</sub>, el factor activador de plaquetas, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, y la sustancia P<sup>50,51,52</sup>. El 40% de pacientes presenta anticuerpos contra IgE o contra un receptor de alta afinidad para IgE<sup>53</sup>.

Se ha postulado que estos pacientes produzcan anticuerpos IgE contra antígenos cutáneos dependientes del frío que estimulan a los mastocitos, al descubrirse que al inyectar suero de paciente en la piel de un control sano, se transmitía pasivamente la reacción de contacto al frío. Al calentar el suero a 56 °C se altera la cadena Fc de la IgE, perdiéndose la capacidad de unirse a los receptores, negativizándose la reacción de Prausnitz-Kustner<sup>53</sup>.

Lo que no se ha determinado todavía es por qué se activa el mastocito, ni los mecanismos y señales que se producen cuando estos pacientes se exponen al frío. Otro de los datos que apoya el papel de la IgE en la UCF es su mayor frecuencia en atópicos y su buena respuesta al tratamiento con omalizumab.

La mayoría de las veces no se detecta ninguna causa que origine la UCF. En la literatura médica se han descrito casos de UCF secundarios a una enfermedad sistémica: la más frecuente es la asociada a la crioglobulinemia primaria o secundaria (leucemia linfóide crónica, linfosarcoma, vasculitis leucocitoclástica, VHC o linfadenopatía angioinmunoblástica). Sin embargo, la incidencia de UCF asociada a crioglobulinemia es baja, solo un 3%. Los pacientes con crioglobulinemia y UCF secundaria presentan algunas características diferenciadas: es más frecuente en mujeres, aparece alrededor de

los 49 años, y se asocia al fenómeno de Raynaud, púrpura y necrosis cutánea. En estos casos, los síntomas asociados a la exposición al frío son mucho más graves y los habones duran más tiempo, hasta 24 horas. También se han descrito asociaciones con infecciones virales y bacterianas (hepatitis, mononucleosis infecciosa, sífilis, *Helicobacter pylori*), y parasitarias (toxoplasmosis)<sup>54,55</sup>. Otras infecciones del tracto urinario, dentarias y de la vía aérea superior pueden asociarse a UCF. Esto justificaría que ocasionalmente algunos pacientes se hayan beneficiado de tratamiento antibiótico. Aunque sin tanta consistencia, se han descrito asociaciones con algunos fármacos y con antecedentes de picadura de himenópteros<sup>43</sup>. También se ha relacionado a enfermedades neoplásicas hematológicas<sup>56</sup>.

**Diagnóstico:** El diagnóstico se realiza mediante una prueba de provocación con hielo o mejor aún hielo mantenido en una bolsa plástica con agua, para así mantener la temperatura adecuada. Incluso debe medirse la aparición de los habones buscando el umbral según el tiempo en que permanezca el frío en contacto con la piel<sup>14,23</sup>.

**Tratamiento:** El más usado es a base de antihistamínicos H<sub>1</sub> a altas dosis. En pacientes resistentes a este tratamiento se puede probar la desensibilización al frío y omalizumab<sup>49</sup>. Algunos pacientes han mostrado remisión después del tratamiento con doxiciclina<sup>57</sup>.

#### d.- Urticaria por Contacto al Calor (UCC)

También llamada urticaria al calor localizada, es una forma rara de urticaria que es desencadenada por un estímulo térmico, caracterizada por aparición de habones después de exponer la piel al calor<sup>2, 4,14</sup>. Hay menos de 100 casos reportados, incluyendo ocurrencia en niños y formas familiares muy raras.

Los habones son bien definidos, limitados a áreas de contacto o de exposición, de aparición inmediata en pocos minutos y desaparecen en 1 a 3 horas.

**Etiopatogenia:** Fundamentalmente por activación de mastocitos. Después de la exposición al test con agua caliente se han detectado hay niveles elevados de histamina en plasma<sup>58,59</sup>.

**Diagnóstico:** El diagnóstico se confirma mediante la prueba de provocación con calor en contacto con la piel. Se aplica un objeto caliente a aproximadamente 45°C durante 5 minutos y la roncha aparece a los pocos minutos. Puede hacerse la prueba buscando el umbral de acuerdo al tiempo de contacto del calor sobre la piel<sup>14,23</sup>.

**Tratamiento:** El tratamiento es limitado y de eficiencia variable. La primera opción son los antihistamínicos de segunda generación pudiéndose duplicar o cuadruplicar la dosis si no hay respuesta al tratamiento. Omalizumab ha dado buenos resultados en algunos pacientes. Debe evitarse la exposición al calor sobre la piel<sup>60</sup>.

#### e.- Urticaria solar (US)

Es un tipo de urticaria cuyo estímulo es la radiación electromagnética en este caso la luz solar o artificial<sup>2,4,14</sup>. La US se caracteriza por la aparición súbita de prurito, seguido de eritema y habones, inmediatamente (entre 5 y 15 min) después de iniciarse la exposición al sol, o a luz artificial limitándose las lesiones a las áreas expuestas. Las lesiones desaparecen en menos de 24 horas. Ocurre a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos jóvenes y mujeres<sup>61,62</sup>. Síntomas sistémicos como síncope, mareos y anafilaxis pueden ocurrir, cuando todo el cuerpo se expone a la luz solar<sup>63</sup>. Es fre-



cuenta en atópicos y en un 28% de los pacientes se asocia a otras formas de urticarias. La UVA es la luz más frecuentemente implicada seguida de la luz visible<sup>61,64</sup>.

Debe diferenciarse de la erupción polimorfa a la luz por el tiempo de duración de las lesiones, donde las lesiones son persistentes. Se han reportado casos atípicos en los cuales las lesiones aparecen después de una hora y desaparecen luego de 24 horas y angioedema solar.

Se clasifica de acuerdo con la longitud de onda de luz, induciendo urticaria las longitudes de onda que van de los 2.800 a los 5.000 nm. Generalmente hay un espectro amplio de acción debido a la naturaleza heterogénea de los cromóforos o fotosensibilizantes implicados así como a las diferencias étnicas y geográficas<sup>65</sup>.

Etiopatogenia: Su mecanismo se basa en la activación de una molécula precursora, que con exposición a longitudes de onda de luz particulares se convierte en fotoalérgeno cromóforo que es reconocido por la molécula de IgE específica, se une a mastocitos y produce degranulación con liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios<sup>17,66,67</sup>.

**Clasificación:** En estudios anteriores se postuló que existían distintos tipos de urticaria solar debido a anormales factores séricos y dérmicos<sup>65</sup> y se clasificó en:

1. Tipo I Urticaria Solar por anticuerpos IgE contra un cromóforo anormal.
2. Tipo II Urticaria solar por anticuerpos IgE contra un cromóforo normal.

La terapia anti IgE ayuda a algunos pacientes y otros no responden. Lo que implica que patogénicamente la IgE está involucrada en algunos casos pero no en todos<sup>68</sup>.

**Diagnóstico:** Para el diagnóstico se realizan pruebas de provocación exponiendo la piel a radiaciones UVA a 6 J/cm<sup>2</sup> y UVB a 60 mJ/cm<sup>2</sup>. La prueba es positiva al aparecer la roncha 10 minutos después de la exposición a la luz<sup>14,23</sup>.

**Tratamiento:** Disminución de la exposición al sol; tratamiento con antihistamínicos a dosis alta y protección solar. El tratamiento con omalizumab puede ser efectivo en un grupo de estos pacientes. Sin embargo, no todos ellos responden a este fármaco por lo que se piensa que existen distintos mecanismos inmunopatológicos que contribuyen a la producción de la urticaria solar.

El tratamiento más utilizado son antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación. En pacientes resistentes a este tratamiento se ha utilizado anti-IgE, omalizumab<sup>69</sup>, inmunoglobulina intravenosa<sup>70</sup> y recientemente se ha reportado el uso de ofamelaftide, una droga que favorece la producción de la hormona estimulante de los melanocitos<sup>71</sup>.

## f.- Urticaria vibratoria (AV)

Es un tipo de UF desencadenado por estímulo mecánico. El angioedema vibratorio (AV) es una variedad infrecuente de urticaria, donde las lesiones edematosas son de corta duración y causados por vibración, como por ejemplo el apoyo de las manos en el timón de un corta césped o un firme apretón de manos<sup>2,14</sup>. Esto ocurre usualmente de manera inmediata en los primeros 10 minutos del contacto. Puede acompañarse de cefaleas. Su causa es desconocida y en dos reportes, en uno no se asoció con degranulación del mastocito y en el otro caso si hubo con altos niveles de histamina detectados. Su diagnóstico es con el test de provocación<sup>72, 73,74</sup>.

Existe el reporte de un trompetista que a los pocos minutos de tocar el instrumento presentó edema y prurito en labio superior. Las pruebas específicas de provocación corroboraron el diagnóstico<sup>75</sup>.



**Diagnóstico:** La prueba de provocación diagnóstica se realiza exponiendo al individuo a la vibración de un vortex de laboratorio y esperar la aparición de la roncha.

**Tratamiento:** Se indica al paciente evitar exponerse a estímulos vibratorios. El tratamiento de primera opción son los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación a altas dosis. No hay respuesta al tratamiento con omalizumab en estos pacientes.

### g.- Urticaria acuagénica. (UA)

La urticaria acuagénica es una forma de urticaria inducible caracterizada por la aparición localizada de muy pequeños habones pruriginosos después del contacto con el agua, independientemente de la temperatura, localizados generalmente en cuello, tronco superior y brazos<sup>2,4</sup>. Ocurre a pocos minutos de la exposición, entre 10 y 30 minutos después y puede durar hasta 40 minutos el episodio. Se han publicado menos de 100 casos, de esta rara entidad, en la literatura. Es más común en mujeres y aparece usualmente en la pubertad, pero se han reportado casos en niños<sup>76-79</sup>. Puede asociarse a otros tipos de urticarias físicas como dermografismo, urticaria colinérgica y urticaria al frío y rara vez hay toque sistémico (cefalea)<sup>79,80</sup>.

**Etiopatogenia:** Su mecanismo de acción no se conoce. Se ha sugerido que el agua al interactuar con el sebo o las glándulas sebáceas induce la producción una toxina que causa degranulación de mastocitos llevando a la liberación de histamina y la formación de habones. Una explicación alternativa ha sido que antígenos solubles en agua en la epidermis se difunden en la dermis y causan una reacción mediada por la histamina<sup>81</sup>. Otros mediadores como acetilcolina y serotonina y bradicinina han sido propuestos.

En algunos estudios, en las pruebas de provocación, se ha encontrado que la salinidad y la hipertonicidad del agua pueden ser relevantes<sup>82</sup>.

Se requiere de una subclasificación ya que se han encontrado y reportado casos familiares y casos producidos dependientes de la salinidad del agua<sup>83, 84,85</sup>.

**Diagnóstico:** La aplicación de compresas húmedas sobre la piel durante 15 a 20 minutos puede inducir la aparición de ronchas o habones de pequeño tamaño.

**Tratamiento:** La fexofenadina ayuda a dosis altas, tres o cuatro veces la dosis estándar recomendada.

### h.- Urticaria colinérgica (UCo)

Es una urticaria inducible frecuente. Se caracteriza por la erupción pruriginosa de múltiples habones puntiformes, de 2 a 3 mm de diámetro rodeados por un prominente halo eritematoso desencadenada por aumento en la temperatura corporal bien sea activamente como en el ejercicio o pasivamente como en saunas o baños calientes, otras veces se desencadena por stress emocional. Las lesiones ocurren a los pocos minutos de la exposición, y desaparecen después de 15 a 60 minutos. El angioedema es raro<sup>3,14</sup>. Las lesiones se extienden desde el cuello a los muslos pero cualquier región del cuerpo puede ser afectada. Ocurre principalmente en adolescentes y adultos jóvenes y tiene una alta prevalencia en el grupo de las urticarias (20%)<sup>86</sup>.

Puede ser muy leve solo con la erupción de habones o ser severa y con toque sistémico. La inervación simpático colinérgica de las glándulas sudoríparas está comprometida por lo que hay salivación, lagrimeo, mareos pero el mecanismo como se lleva a cabo se desconoce. Se asocia a otros

tipos de urticaria. Debe diferenciarse de la urticaria por ejercicio físico/anafilaxis la cual es solo inducida por la actividad física, no por ambientes calientes (forma pasiva) y se asocia más a síntomas sistémicos<sup>14</sup>. En muchos pacientes los episodios se van haciendo cada vez más leves hasta desaparecer completamente con la edad. Se ha descrito influencia de los cambios estacionales, algunos pacientes empeoran en invierno y otros en verano o en ambas estaciones, de acuerdo a los países<sup>87</sup>. Parecen existir dos condiciones que provocan UCo estacional:

1. Una percepción de calor provocada por varios estímulos-
2. Baja temperatura.

En algunos pacientes el estrés emocional o comidas picantes o muy calientes contribuyen a desencadenar los síntomas. Es frecuente en atópicos y pacientes con hiperreactividad bronquial y la hiperhidrosis es frecuente.

**Etiopatogenia:** Hay varios reportes que sugieren que la urticaria colinérgica es causada por oclusión del poro lo cual lleva a pérdida de sudor desde las glándulas sudoríparas; el sudor contiene numerosas enzimas, IgA, IgE secretorias, citoquinas, interleuquinas 1 y 8, que inducen inflamación local que origina los habones. En pacientes con obstrucción de poros, los síntomas se exacerban en invierno y mejoran en verano lo que sugiere que la sudoración diaria impide la formación de tapones queratósicos lo que previene la ocurrencia de UC<sup>88</sup>.

La acetilcolina juega un papel importante en la patogenia ya que es un potente degranulador de mastocitos y actúa en la producción de sudor.

Recientes estudios indican que la UCo puede ser debida a una alergia a componentes del sudor humano. Algunos pacientes muestran reacciones de hipersensibilidad inmediata al diluir su sudor después de inyecciones intradérmicas y los basófilos de estos pacientes reaccionan al sudor autólogo y liberan gran cantidad de histamina in vitro<sup>89, 90</sup>.

Además, se han implicado a los antígenos del sudor ya que los pacientes con UC reportan expresión de IgE y de un nuevo alérgeno en suero humano que está en estudio<sup>91</sup>.

#### **Clasificación**<sup>92,93</sup>:

1. Urticaria colinérgica con obstrucción de los poros.
2. Urticaria colinérgica con hipohidrosis
3. Urticaria colinérgica idiopática
4. Urticaria colinérgica con hipersensibilidad al sudor

**Diagnóstico:** Para su confirmación el paciente debe realizar un ejercicio físico que se diseña de acuerdo a su edad y estado general. Este se realiza hasta que comience a presentar sudoración y se mantiene por unos minutos más. La prueba es positiva si aparecen ronchas urticarianas en la piel. Una segunda prueba se hace necesario para diferenciar con la urticaria/anafilaxia producida por ejercicio. Esta tiene como finalidad producir un calentamiento corporal con el paciente en reposo como un baño caliente o la aplicación de calor sobre la piel. Solo si esta prueba es positiva se hace el diagnóstico de urticaria colinérgica.

**Tratamiento:** Va desde la aplicación de protocolos de desensibilización con rutinas de ejercicio que se van alargando progresivamente<sup>94</sup> hasta desensibilización con sudor autólogo<sup>95</sup>. Se ha usado tratamiento con omalizumab, aunque no es exitoso en todos los pacientes<sup>96,97</sup>. La combinación de montelukast, antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación y escopolamina también se ha aplicado con cierta mejoría<sup>98</sup>. Se ha reportado también el uso de toxina botulínica<sup>99</sup>.

### **i.- Urticaria por contacto (UC)**

Es producida por el contacto de la piel o mucosas con agentes o sustancias biológicas, proteicas o químicas. La erupción urticariana ocurre en pocos minutos hasta una hora después del contacto y desaparece dentro de las 24 horas siguientes. Los síntomas varían o progresan desde una reacción urticariana local con prurito y ardor, pasando por una urticaria generalizada sola o con síntomas extracutáneos hasta un angioedema y luego anafilaxis.

**Etiopatogenia:** Su mecanismo de acción no se conoce a cabalidad. Puede presentarse como producto de una reacción inmunológica (requiere sensibilización) o no inmunológica (no requiere sensibilización) o ser provocada por productos químicos de bajo peso molecular o haptenos, como por los de alto peso molecular como proteínas y/o metales<sup>100</sup>.

**Clasificación:** Se clasifica en

- i.1. Urticaria por contacto no inmunológica.
- i.2. Urticaria por contacto inmunológica. El tipo más frecuente es el producido en pacientes atópicos y sensibilizados a proteínas de bajo peso molecular. Ejemplos de esto son la urticaria por contacto a látex y la producida por proteínas de origen alimentario.

#### **i.1. Urticaria por contacto no inmunológica (UCNI).**

Es la más frecuente, y no necesita sensibilización previa. Puede ocurrir en casi todos los individuos, es producida por una gran variedad de agentes. Clínicamente es menos severa que la urticaria por contacto inmunológica (UCI). Es una reacción localizada y su intensidad depende de la concentración de la sustancia y del sitio de piel expuesto.

Los agentes implicados se han subdividido en:

- Animales: Artrópodos, orugas, corales, medusas, polillas.
- Alimentos: Pimienta, mostaza, pescado, tomillo.
- Fragancias y saborizantes: Bálsamo del Perú, ácido cinámico, aldehído cinámico, aceite de canela, benzaldehído.
- Medicamentos: Benzocaína, alcanfor, alcoholes, benzocaína, cantaridina, capsaicina, dimetilsulfoxido, esteres de ácido nicotínico.
- Metales: Cobalto.
- Plantas: Ortigas, algas.
- Preservativos y desinfectantes: Ácido benzoico, formaldehído, benzoato de sodio.
- 

Esta reacción no es mediada por anticuerpos habiendo una acción directa del agente ofensivo sobre las paredes de los vasos dérmicos con liberación por los mastocitos de sustancias vasoactivas tales como histamina, PG y bradiquinina. También interviene la activación del complemento por inducción de la vía alterna y las prostaglandinas.

#### **i.2. Urticaria por contacto inmunológica (UCI)**

Afecta a una pequeña población de personas expuestas con historia de exposición previa sin sintomatología, envuelve un tipo de sensibilidad tipo I de hipersensibilidad mediada por alérgeno-específica de IgE y por tanto requiere una fase de sensibilización. Puede extenderse más allá del

punto de contacto.

El mecanismo más común es mediado por la IgE específica que se encuentra unida a la membrana de los mastocitos, desencadenando liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas y neuropéptidos. La IgE específica y tal vez IgM activarían al complemento por la vía clásica. La histamina juega un rol fundamental ya que puede ser inhibida por anti H<sub>1</sub>.

Existen dos tipos de alérgenos que provocan UCI:

- a. Haptenos (sustancias químicas de bajo peso molecular).
- b. Proteínas como látex, con alto peso molecular. Entre los haptenos químicos que conjugado con proteínas transportadoras (por ejemplo, albúmina), y la proteína hapteno - portador es causante de sensibilización. Los atópicos están más predispuestos a sufrir UCI.

Entre las causas más frecuentes de UCI está el uso de guantes de látex y también la preparación de alimentos. Existe una relación entre alergia al látex y frutas que varía entre 21 y 58%. La severidad varía desde el prurito hasta la anafilaxia. Los alimentos más frecuentemente implicados en esta asociación son kiwi, cambur, aguacate y castaña y menos frecuente lechosa, durazno, papa, espinaca garbanzo, higo y verduras de hojas verdes. Otros elementos que contienen látex y potencialmente alérgenos son condones, pelotas, mamilas de biberones y en el hospital: máscaras, torniquetes, catéteres. Se describe también después del contacto con sustancias como amonio, persulfato, contenido en soluciones de aplicación tópica para el cabello, ácido benzoico y aldehído, usados en alimentos y cosméticos, respectivamente<sup>1,12,101,102,103</sup>.

#### Otros agentes implicados:

- Alimentos: Cualquier alimento puede desarrollar UCI, pero entre los más importantes están productos del mar, como arenques, gambas, bacalao, carpa, langosta y camarón<sup>103</sup>; frutas como manzana, ciruela, cambur, nueces, durazno, mango, melón, estas provocan reacciones a nivel de boca y mucosa oral, la reacción cruzada con el látex no es rara; vegetales entre ellos, lechuga, tomate, papa, zanahoria, apio, endivia, perejil, cebolla, pepino; carnes tales como pollo, cordero, salchichas, pavo, hígado, venado; cereales como harina de trigo, malta, arroz, salvado de trigo; lácteos: queso y leche; oleaginosas: nueces, maní, semillas de sésamo y de girasol; huevos.
- Cosméticos: Fragancias: Aldehído cinámico y alcohol cinámico, blanqueadores del cabello como persulfato amónico, bálsamo de Perú, vainilla.
- Medicamentos tópicos: Bacitracina, neomicina, cloranfenicol, penicilina, rifampicina, gentamicina, anestésicos tópicos, oxybenzona de los protectores solares, aditivos de medicamentos, alcohol y ácido acetyl-salicílico.
- Sustancias orgánicas como saliva de ratas, lobos, perros, entre otros y el pelo de los mismos; ácaro rojo, cucarachas, ácaro de harina, sangre, placenta, seda, lana.
- Plantas: Algas, heno, abedul, semilla de ricino, crisantemo, caoba.
- Metales: Cobre, iridio, níquel, platino, rodio.
- Conservantes: Ácido benzoico, alcohol bencílico, clorhexidina, cloramina, formaldehído, parabenos, fenilmercurio propionato, polisorbato, hipoclorito de sodio, sorbitan sesquiolato.

**Diagnóstico:** Debe evaluarse la reactividad alérgica con el alérgeno específico y de acuerdo al resultado usar protocolos de desensibilización o inmunoterapia

**Tratamiento:** Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación. Evitar el alérgeno causante de los síntomas. De acuerdo al resultado de la evaluación de la reactividad alérgica usar protocolos de desensibilización o inmunoterapia.

### PUNTOS CLAVES

- Las urticarias inducibles son patologías crónicas y debilitantes que afectan la calidad de vida de los individuos que las padecen.
- Los síntomas de estas patologías están mediados por la degranulación de mastocitos, generalmente inducida por la acción de estímulos físicos, sin embargo, el mecanismo íntimo de esta estimulación no es bien conocido todavía.
- Se han descrito cada uno de los tipos de urticaria física, los métodos diagnósticos y tratamientos utilizados en cada uno de ellos.
- Futuros esfuerzos de investigación científica en esta área son necesarios para establecer con más claridad el mecanismo de producción en cada una de ellas, así como los componentes etiopatogénicos derivados del mastocito que produce las lesiones. Solo de esta manera obtendremos herramientas más eficientes para su diagnóstico y tratamiento. ●

### REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868–87.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417–26.
3. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73–88.
4. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12(4):281–87.
5. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225–46.
6. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold- induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(3 Pt. 1):417–23.
7. Nichols AW. Exercise-induced anaphylaxis and urticaria. *Clin Sports Med* 1992; 11(2):303–12.
8. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52(5):504–13.
9. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticarial in young adults *J Am Acad Dermatol* 1994;31(6):978–81.
10. Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J* 2008;84(987):e1–2.
11. Cheon HW, Han SJ, Yeo SJ, Lee SH, Kim MJ, Kim SH, Jang AS. A case of combined cholinergic and cold urticaria. *Korean J Intern Med* 2012;27(4):478–79.
12. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–20.
13. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140:667–71.
14. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715–21.
15. Kobza Black A, Lawfor F Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticaria vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:424–26.
16. Kobza-Black A. Physical and cholinergic urticaria. In Greaves MW, Kaplan AP, eds. *Urticaria and Angioedema*, 1st ed. Marcel Dekker, New York, 2004:171–214.
17. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20:101–104.
18. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177–80.
19. Porcel S, Sanchez AB, Rodriguez E, Fletes C, Alvarado M, Jiménez S, Hernández J. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to pistachio. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:71–73.
20. Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:263–

- 69.
21. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjetic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52(5):504-10.
  22. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country *JEADV* 2011;25:1194-99.
  23. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196-205.
  24. Czubalski K, Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria. *Dermatologica* 1977; 154:1-4.
  25. Wallengren J, Isaksson A. Urticarial dermatographism: clinical features and response to Psychosocial Stress. *Acta Derm Venereol* 2007;87:493-98.
  26. Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermatographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983;8(5):463-76.
  27. Kobza-Black A, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Blackwell Science Ltd 1998
  28. Taşkıran O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *JEADV* 2006;20(1):58-62.
  29. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermatographism: an adverse effect of atorvastatin *Am Board Fam Pract*. 2001;14(2):148-51.
  30. Herman-Kideckel SM, Cadesky K, Sussman D, Maclachlan S, Sussman G. Association of dermatographic urticaria with the use of progesterone in cotton seed oil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:439-40.
  31. Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermatographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983;8(5):463-76.
  32. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, Greaves MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol* 1986;115(3):371-77.
  33. Lewis T. Vascular reactions of the skin to injury. Reaction to stroking: urticarial factitia. *Heart* 1924;II: 331-35.
  34. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:424-26.
  35. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:752-57.
  36. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, Maurer M. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermatographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:360-66.
  37. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009;22 Suppl 1:S22-26.
  38. Warin RP. Clinical observations on delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989;121(2):225-28.
  39. Mijailović BB, Karadaglić DM, Ninković MP, Mladenović TM, Zecević RD, Pavlović MD. Bullous delayed pressure urticaria; pressure testing may produce a systemic reaction. *Br J Dermatol*. 1997;136(3):434-36.
  40. Barlow RJ, Warburton F, Watson F, Kobza Black P, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:954-58.
  41. Lawlor FBC, Camp RDR, Barlow R, Barr RM, Kobza-Black A, Judge MR, Greaves MW. Increased interleukin-6, but reduced interleukin-1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993;128:500-503.
  42. Kobza-Black A. Delayed pressure urticarial. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):148-49.
  43. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241-45.
  44. Mathelier-fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998;13(4):106-107.
  45. Veleiro Pérez B, Rico Díaz M, Vila Sexto L. Allergy, cold contact urticarial and cold induced urticaria-like syndromes. *Galicía Clin* 2012;73(4):151-59.
  46. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004;113:e313-17.
  47. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:243-49.
  48. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. *Ann Fr Anaesth Reanim* 2004;23(12):1133-43.
  49. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Kalogeromitos D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(12):1405-11.
  50. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995;75(5):343-47.
  51. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):307-14.
  52. Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:275-79.
  53. Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981;305(18):1074-77.
  54. Ito A, Kazama T, Ito K, Ito M. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: successful treatment with interferon-beta. *J Dermatol*. 2003;30(4):321-25.



55. Miralles López JC, López Andreu FR, Sánchez-Gascón F. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(3):172-74.
56. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-38.
57. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996 47(7):510-14.
58. Irwin RB, Lieberman P, Friedman MM, Kaliner M, Kaplan R, Bale G et al. Mediator release in local heat urticaria: protection with combined H1 and H2 antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(1):35-39.
59. Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, Ueda M, Nagai H, Bito T et al. Localized heat urticaria in a patient associated with a wealing response to heated autologous serum. *Br J Dermatol* 2002;147(5):994-97.
60. Bullercote U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65(7):931-932.
61. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, Guillot B, Dereure O, Peyron JL. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of literature. *Eur J Dermatol* 2013;23(2):202-207.
62. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balato F, Ayala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: a report on 57 cases. *Am J Contact Dermat* 2000;11(2):89-94.
63. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:909-20.
64. Stratigos AJ, Antoniou C, Papathanakou E, Daboudi M, Tranaka K, Tsara K et al. Spectrum of idiopathic photodermatoses in a Mediterranean country. *Int J Dermatol* 2003; 42(6):449-54.
65. Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 1):237-40.
66. Horio T. Solar urticaria-idiopathic? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(3):147-54.
67. Horio T. Photoallergic urticaria induced by visible light. Additional cases and further studies. *Arch Dermatol* 1978;114(12):1761-64.
68. Horio T, Minami K. Solar urticaria. Photoallergen in a patient's serum. *Arch Dermatol* 1977;113(2):157-60.
69. Guzelbey O, Ardelean E, Magrel M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(11):1563-65.
70. Hughes R, Cusak C, Murphy GM, Kirby B. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin *Clin Exp Dermatol* 2009;34(8):e660-62.
71. Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes LE. Systemic photoprotection in solar urticaria with  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]- $\alpha$ -MSH. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):407-14.
72. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(6-7):750-52 [in French].
73. Keahey TM, Indrisano J, Lavker RM, Kaliner MA. Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:831-38.
74. Metzger WJ, Kaplan AP, Beaven MA, Irons JS, Patterson R. Hereditary vibratory angioedema: confirmation of histamine release in a type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57(6):605-608.
75. Sarmast SA, Fang F, Zic J. Vibratory angioedema in a trumpet professor. *Cutis*. 2014;93(2):E10-11.
76. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol* 2011;23:S371-74.
77. Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ. Aquagenic urticaria: report of a case. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:195-97.
78. Yavuz ST, Sahiner UM, Tuncer A, Sackesen C. Aquagenic urticaria in 2 adolescents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:620-32.
79. Arikan-Ayyıldız Z, Işık S, Çağlayan-Sözmen S, Karaman O, Uzuner N. Cold, cholinergic and aquagenic urticaria in children: presentation of three cases and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2013; 55(1):94-98.
80. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:217-20.
81. Czarnetzki BM, Breetholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:623-27.
82. Gallo RI, Gonçalves M, Cinotti E, Cecchi F, Parodi A. Localized salt-dependent aquagenic urticaria: a subtype of aquagenic urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(7):754-57.
83. Pitarch G, Torrijos A, Martínez-Menchón T, Sánchez-Carazo JL, Fortea JM. Familial aquagenic urticaria and bernard-soulier syndrome. *Dermatology* 2006;6(1):96-97.
84. Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, Orfanos CE. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol* 2002;6(4):611-13.
85. Kai AC, Flohr C. Aquagenic urticaria in twins. *World Allergy Organ J* 2013;31;6(1)2.
86. Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, et al. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J* 2013;4(1):62-63.
87. Ramam M, Pahwa P. Is cholinergic urticaria a seasonal disorder in some patients? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(2):190-91
88. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, Tanita M, Hara M, Saito H, Tagami H. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology* 2002;204(3):173-78.
89. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994;7(2):142-49.
90. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Shindo H, Hide M. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol* 2009;160(2):426-28.
91. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S et al. Fungal protein MGL\_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:608-15.
92. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* 2012;61(4):539-44.
93. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(4):273-79.



94. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria pathogenesis based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):114-16.
95. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, Ogura K, Nagano T, Oka M et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticarial. *Allergol Int* 2011;60(3):277-81.
96. Metz M, Bergman P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(2):247-49.
97. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(4):e127-29.
98. Ujile H, Shimizu T, Natsuga K, Arita K, Tomizawa K, Shimizu H. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:588-89.
99. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2013;168:1369-70.
100. Gomułka K, Panaszek B. Contact urticaria syndrome caused by haptens. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31(2):108-12.
101. Bindsley-Jensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne JP, Schöpf E, Tennstedt D. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol* 2000;14:175-80.
102. Henz B. Antihistamines and alternatives in physical urticaria. *Dermatologic Therapy* 2000;13:392-99.
103. McFadden J. Immunologic contact urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):157-67.

## X.- Urticaria crónica en niños, embarazo y lactancia

Dr. Carlos Ramón Pérez Pérez, Dra. Ana María Pulido Carbonell.

### Resumen

La urticaria aguda es más frecuente que la forma crónica en la edad pediátrica. La etiología de la urticaria crónica en los niños es variable y en la mayoría de los casos no se encuentra una causa identificable. Deben descartarse las urticarias inducibles, las desencadenadas por agentes infecciosos y las alérgicas e iniciar tratamiento precozmente con antihistamínicos en todos los casos. La urticaria crónica puede presentarse en el embarazo, parto y lactancia. Es necesario diferenciarla de otras erupciones pruriginosas del embarazo. Se deben valorar los riesgos y beneficios del uso de antihistamínicos durante el embarazo y lactancia. En el siguiente capítulo se revisan las consideraciones actuales en relación al diagnóstico, manejo y tratamiento de la urticaria crónica en niños, embarazo y lactancia.

**Palabras clave:** Urticaria, infancia, embarazo, lactancia, antihistamínicos

### Chronic urticaria in children and women during pregnancy or lactation

#### Summary

Acute urticaria is more common than chronic urticaria in pediatric age. The etiology of chronic urticaria in children is variable and in the majority of cases there is not an identifiable cause. Inducible urticaria, the triggered by infectious agents and the allergic are the most common causes, it is recommended to start an early treatment with antihistamines in all cases. Chronic urticaria may occur in pregnancy, childbirth and breastfeeding. It is necessary to differentiate it from other itchy eruptions of pregnancy. The risks and benefits of the use of antihistamines during pregnancy and lactation should assess. The next chapter reviews current considerations in relation to the diagnosis, management and treatment of chronic urticaria in children, pregnancy and lactation.

**Key words:** urticaria, children, pregnancy, breastfeeding, antihistamines

## I. Urticaria en niños

### I.1. Prevalencia

Una revisión reciente concluyó que las urticarias crónicas son mucho menos frecuentes en los niños que en los adultos<sup>1</sup>. Se ha demostrado que en la edad pediátrica la mayoría de los episodios de urticaria son agudos, siendo los crónicos del 0,1% al 13% del total de casos, según diversos estudios<sup>2</sup>.

### I.2. Etiología

En las urticarias crónicas en niños no se encuentra una causa identificable en un 52% a 70% de estos pacientes<sup>3,4</sup>. En los casos en quienes se identifica una causa de esta enfermedad, las más frecuentes son las urticarias inducibles (20%), infecciones (18%) y alérgicas (3%)<sup>4,5</sup>.

Las urticarias inducibles incluyen el dermatografismo, la urticaria al calor, al frío, solar de presión retardada, de contacto, vibratoria, colinérgica y acuagénicas<sup>5</sup>. En niños con urticarias inducibles se ha determinado un curso más largo y severo<sup>6,7</sup>.

Entre los agentes infecciosos causantes de urticaria crónica en niños se mencionan el virus de Epstein Barr, bacterias como el *Streptococcus β* hemolítico y el *Helicobacter pylori*, protozoarios

como la *Giardia lamblia* y el *Blastocystis hominis*<sup>8,9,10</sup>.

Otras enfermedades asociadas a urticaria crónica en niños incluyen la tiroiditis autoinmune, la enfermedad celiaca y la enfermedad autoinmune asociada a autoanticuerpos dirigidos principalmente contra el receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E (IgE)<sup>11,12,13,14</sup>. Un estudio realizado en niños con diagnóstico previo de urticaria crónica idiopática demostró la presencia de autoanticuerpos contra la IgE en un 30% de estos pacientes, por lo que se les cambió el diagnóstico a urticaria crónica autoinmune (UCAI)<sup>14</sup>. Esto demuestra que la UCAI es mucho más frecuente de lo que se pensaba originalmente y se confirma con la prueba de suero autólogo.

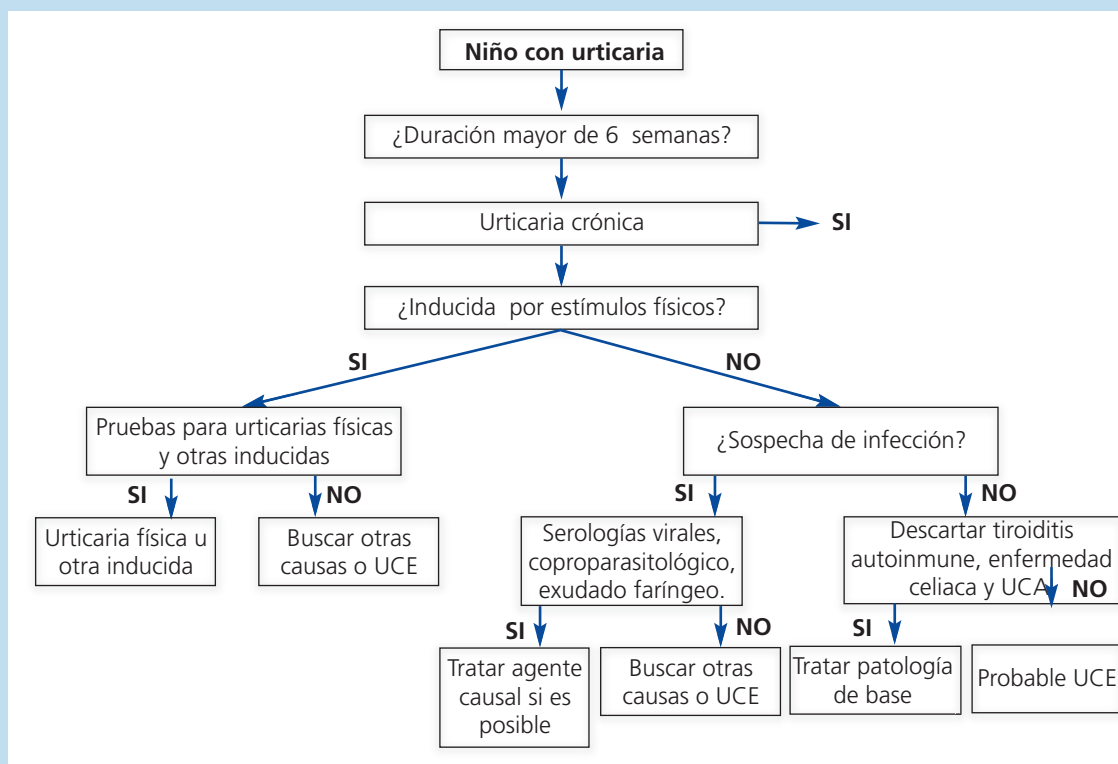
Las causas alérgicas o mediadas por IgE incluyen hipersensibilidad a alimentos, medicamentos y aditivos de alimentos. Estudios con dietas de eliminación realizados en pacientes en edad pediátrica han demostrado que la alergia a alimentos no es un factor frecuente en la etiología de la urticaria crónica en este grupo de pacientes<sup>2</sup>. Debido al poco uso de medicación en forma crónica en los niños, a diferencia de lo que sucede en pacientes adultos mayores, un gran porcentaje de los casos de hipersensibilidad a fármacos en pacientes pediátricos ocasiona episodios de urticaria aguda.

### 1.3. Manejo.

Una vez diagnosticada la urticaria en el niño, proceder a:

1. Clasificar según su duración en aguda o crónica
2. Cuando sea posible determinar el agente causal y éste debe ser tratado específicamente, como en el caso de las infecciones parasitarias.
3. Tratamiento sintomático con antihistamínicos en todos los casos.

Figura 1. Algoritmo de manejo de la urticaria crónica en niños



UCAI: Urticaria Crónica Autoinmune  
UCE: Urticaria Crónica Espontánea

En el siguiente algoritmo se resume el manejo de la urticaria crónica en niños una vez hecho el diagnóstico. (figura 1)

#### 1.4. Tratamiento.

La urticaria crónica en niños ha de ser tratada precozmente debido a los marcados efectos adversos en la calidad de vida, habilidad para jugar y la atención escolar. Los fármacos a elegir, comprenden:

• **Antihistamínicos.** Son el tratamiento de elección de las urticarias crónicas. Estudios de seguridad en niños han demostrado su utilidad en tratamientos prolongados con escasos efectos secundarios. Se deben utilizar en la edad pediátrica los antihistamínicos de segunda generación, debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica evitándose los efectos sobre el sistema nervioso central de los antihistamínicos de primera generación principalmente la sedación, lo que conlleva a trastornos en el sueño y en el aprendizaje.

Otro aspecto a considerar es que el rango terapéutico de los antihistamínicos de primera generación en niños es muy estrecho, por lo que sobredosis accidentales se han vinculado con convulsiones, depresión respiratoria y muerte lo que no ha sucedido con los antihistamínicos de segunda generación<sup>15</sup>.

En la tabla 2 se revisa las dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación, empleados para el tratamiento de urticaria crónica en niños y disponibles en el país. Es importante destacar, que debido a la gran seguridad de estos medicamentos actualmente se recomienda utilizar dosis según el grupo etario del paciente y no su peso, lo que facilita su dosificación por tiempos prolongados.

<b>Productos</b>	<b>Dosis pediátrica</b>
Loratadina	2 a 12 años: 5 mg/día Mayor de 12 años; 10 mg/día
Desloratadina	6 meses a 1 año: 1 mg/día 1 a 5 años: 1,25 mg/día 6 a 11 años: 2,5 mg/día Mayor de 12 años; 5 mg/día
Cetirizina	6 meses a 2 años: 2,5 mg/día 2 a 5 años: 5 mg/día Mayor de 5 años; 10 mg/día
Levocetirizina	1 año a 2 años: 1,25 mg/día 2 a 6 años: 2,5 mg/día Mayor de 6 años: 5 mg/día
Fexofenadina	6 meses a 2 años: 15 mg/día 2 a 11 años: 30 mg/día Mayor de 12 años: 60 mg/día
Ebastina	2 a 5 años: 2,5 mg/día 6 a 11 años: 5 mg/día Mayor de 12 años: 10 mg/día

- Corticosteroides. No deben utilizarse por largo tiempo debido a los efectos adversos que se presentan en el uso prolongado en niños como el retardo en el crecimiento, osteopenia y síndrome de Cushing.

- Otras terapias. No hay estudios pediátricos sobre el uso de los antagonistas de los receptores de leucotrienos, antihistamínicos H<sub>2</sub> u omalizumab para el tratamiento de urticaria crónica en niños menores de 12 años. El anticuerpo monoclonal omalizumab, ha sido aprobado para el uso en la urticaria crónica resistente al tratamiento con antihistamínicos en pacientes mayores de 12 años<sup>16</sup>.

### I.5. Pronóstico.

En estudios de seguimiento de pacientes pediátricos con urticaria crónica se ha observado que el porcentaje de remisión de la enfermedad a los 3 años varía entre un 25 al 50%<sup>2</sup>.

## II. Urticaria crónica en el embarazo y lactancia

### II.1. Introducción

Durante el embarazo, ocurren profundos cambios inmunológicos, metabólicos, endocrinos y vasculares los cuales hacen susceptible a la mujer embarazada a cambios fisiológicos y patológicos en la piel y sus anexos<sup>17</sup>.

La urticaria no es una dermatosis específica del embarazo. No existen datos disponibles de la incidencia y prevalencia de la urticaria en el embarazo. Sólo un tipo de angioedema hereditario (AEH), tipo 3, que es infrecuente y de influencia hormonal, se ha presentado y se reportan exacerbaciones durante el embarazo<sup>18</sup>.

Un tipo de erupción que se presenta durante la gestación, la dermatitis autoinmune por progesterona del embarazo, ha sido reportada por algunos investigadores con una fase transitoria urticariana, por lo que debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la urticaria en el embarazo<sup>18</sup>.

### II.2. Diagnóstico diferencial

Las pápulas y placas pruriginosas urticarianas del embarazo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las erupciones, especialmente en lesiones urticarianas que ocurren en el tercer trimestre<sup>17,19,20,21</sup>. El prurigo del embarazo o prurigo de Besnier es otra dermatosis frecuente en la gestación que inicia en el segundo trimestre y remite tras el parto<sup>17,20,21</sup>.

### II.3. Tratamiento de la urticaria en la mujer embarazada y lactancia.

En principio, aplican las mismas consideraciones en mujeres embarazadas y durante la lactancia.

Es evidente el evitar cualquier tratamiento sistémico en la mujer embarazada, especialmente durante el primer trimestre de la gestación. No obstante, deben considerarse algunos aspectos al momento de decidir la terapéutica más apropiada, ya que no se conocen los efectos que podrían ejercer los niveles elevados de histamina que acompañan a la urticaria<sup>22,23,24</sup>.

En general, hasta ahora no se han reportado defectos congénitos en hijos de pacientes que recibieron antihistamínicos de segunda generación durante el embarazo. Existen estudios con cetirizina y un meta análisis con loratadina<sup>25,26,27</sup>. Adicionalmente, ya que varios antihistamínicos modernos de segunda generación son de prescripción libre y ampliamente usados tanto para rinitis alérgica como para urticaria, se justifica asumir que muchas mujeres deben haber usado estas drogas, especialmente en el comienzo del embarazo, al menos antes que la gestación haya sido confirmada. Sin embargo, como la máxima seguridad es mandataria durante el embarazo es preferible loratadina, con la posible extrapolación a desloratadina y la cetirizina a levocetirizina.

Todos los antihistamínicos H<sub>1</sub> son excretados en la leche materna a bajas concentraciones. Se aconseja el uso de antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación, ya que los lactantes ocasionalmente presentan sedación con los antihistamínicos H<sub>1</sub> de primera generación transmitidos en la leche ma-

terna<sup>5</sup>. Si algún antihistamínico necesita ser usado durante la lactancia, se recomienda la loratadina y cetirizina, a la dosis más baja posible <sup>22,24</sup>.

La dosis incrementada de antihistamínicos de segunda generación solo puede ser sugerida cuidadosamente en el embarazo porque no se han llevado a cabo estudios de seguridad y recordar que la loratadina es metabolizada en el hígado. Los agentes de primera generación, solamente se emplean bajo cuidado estricto cuando los síntomas lo exigen ante la falta de respuesta a los antihistamínicos modernos de segunda generación. El uso de antihistamínicos de primera generación, inmediatamente después del parto, puede causar depresión respiratoria y otros efectos adversos en el neonato (los antihistamínicos H<sub>1</sub> con el mejor historial de seguridad en el embarazo son la clorfeniramina y la difenhidramina).

Todas las otras medidas terapéuticas han de basarse en consideraciones individuales, con preferencia en las medicaciones que tengan una relación riesgo-beneficio en mujeres y neonatos, en referencia con teratogenicidad y toxicidad embrionaria. Por ejemplo, la ciclosporina, aun cuando no es teratogénica, es embriotóxica en modelos animales y está asociada a parto pretérmino y bajo peso al nacer en infantes (la duración de la gestación promedio en niños nacidos de madres con ciclosporina es de 35,7 semanas y el promedio del peso al nacer es 2,2 Kg). Un estudio reciente, evaluó la seguridad del uso del omalizumab en mujeres embarazadas concluyendo que no hay evidencia de un incremento de anomalías congénitas mayores, prematuridad o bajo peso al nacer en los neonatos relacionado con la exposición durante el primer trimestre a este anticuerpo monoclonal<sup>28</sup>. Si bien los beneficios en la urticaria crónica lo valen, los riesgos en mujeres embarazadas requieren evaluarse en cada caso. Sin embargo, todas las decisiones han de ser reanalizadas de acuerdo a las recomendaciones actuales publicadas por las autoridades regulatorias. Se sugiere que el mismo algoritmo de tratamiento se utilice en mujeres embarazadas y durante la lactancia en urticaria.

Tabla 3. Categorías de riesgo de los antihistamínicos durante el embarazo<sup>29</sup>

Antihistamínicos	Categoría
Fexofenadina	C
Loratadina	B
Desloratadina	C
Cetirizina	B
Levocetirizina	B
Clorfeniramina	B

**Categoría A:** No hay incremento en el riesgo de malformaciones fetales en ningún trimestre del embarazo

**Categoría B:** Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal o han mostrado un efecto adverso, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres gestantes.

**Categoría C:** Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en embarazadas. La droga puede ser útil en ellas a pesar de sus riesgos potenciales.

**Categoría D:** Hay evidencia de riesgo para el feto humano, pero los beneficios potenciales del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales.

### PUNTOS CLAVES

- Las urticarias crónicas en niños son menos frecuentes que en los adultos.
- Las causas de urticaria crónica en los niños son las urticarias inducibles, las infecciones y las alergias.

- Los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación son el tratamiento de elección de la urticaria crónica en la edad pediátrica.
- La urticaria crónica debe considerarse en el diagnóstico diferencial de otras dermatosis específicas del embarazo.
- Evitar el uso de antihistamínicos en el primer trimestre del embarazo.
- De ser necesario, se recomienda el uso de antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación en el embarazo y lactancia ●

## REFERENCIAS

1. Hamel-Teillac D. Chronic urticaria in children. *Ann Dermatol Venereol* 2003;1:1569-72.
2. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui JJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
3. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69:61-65.
4. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:922-27.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindsley-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
6. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-66.
7. Allangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113(4):313-17.
8. Di Prisco MC, Jiménez J, Pucci F, Lynch N, Hagel L, Rodríguez O. Asociación entre giardiasis y alergia. *Rev Venez Alergia Asma Inmunol* 2001; III(2):153-57.
9. Hagel I, Lynch NR, Pérez M, Di Prisco MC, López R, Rojas E. Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol* 1993;15:311-15.
10. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kaap A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
11. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-19.
12. Menegheti R, Gerarduzzi T, Barb E, Ventura A. Chronic urticaria and coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004;89:293.
13. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG et al. Autoantibodies to the high affinity Ig E receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:341-44.
14. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:425-30.
15. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
16. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-109.
17. Kroumpouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:1-22.
18. Lawlor F. Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):149-56.
19. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008;52:79-86.
20. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395-404.
21. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2013;26:274-84.
22. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1116-23.
23. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-77.
24. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Gimenez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(5):469-82.
25. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy: a prospective observational cohort study. *Reproductive Toxicology* 2008;26:19-23.
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovivh A, Moerman L, Amon J, Wajnberg R et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1239-43.
27. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovich M, Addis A, et al. Fetal safety loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:479-83.
28. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G et al. The omalizumab pregnancy registry, EXPECT, evaluates maternal, pregnancy, and infant outcomes after exposure to omalizumab, including incidence of congenital anomalies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-412.
29. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohanker A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:105-108.



## XI.- Inquietudes más frecuentes del paciente con urticaria crónica.

Dra. Eliana Rísquez, Dra. María Esther Chirinos.

### Resumen

Urticaria crónica (UC) es una enfermedad de la piel caracterizada por ronchas o habones eritematosos, diarios, intenso prurito o picazón, que pueden cursar con o sin angioedema, por al menos 6 a 8 semanas y durar varios años. Un aspecto crítico del manejo de la urticaria crónica es la afectación del bienestar y calidad de vida del paciente. El cuestionario de calidad de vida, (CUQ20L) se considera una válida herramienta para valorar el impacto de la urticaria en la calidad de vida y el tratamiento visto desde la perspectiva del paciente. El médico debe educar al paciente sobre las características, evolución e importancia de adherirse al tratamiento para asegurar el éxito del mismo. En este capítulo se trata de dar una respuesta adecuada a las inquietudes más frecuentemente manifestadas por los pacientes con UC.

**Palabras claves:** Urticaria crónica, ronchas, CUQ20L, UAS7, urticaria crónica espontánea.

### Most frequently patient Concerns with chronic urticaria

#### Summary

Chronic urticaria (UC) is a skin disorder characterized by erythematous wheals, intense itch with or without angioedema, daily for at least 6-8 weeks and can persist for years. A critical aspect in the management of UC is its burden wellbeing and quality of life. The chronic urticaria Quality of life questionnaire (Cu-Q20L) has specify enough for being a valid tool for detecting the relative burden of UC on subjective wellbeing, and for obtaining a global evaluations both of UC impact and treatment, taking into account the patients point of view. The physician should educate the patient about the general matters of the disease, evolution and the importance of adherence to the treatment, to ensure the success of treatment. In this chapter we tried to give accurate answers to frequently worries ask by the patients with chronic urticaria disease.

**Key words:** Chronic urticaria, wheals, CUQ20L, UAS7, Spontaneous chronic urticaria

## INTRODUCCIÓN

Debido a la diversidad etiológica, en ausencia, en muchos casos, de una causa identificable y debido a su gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica (UC), es frecuente que los mismos presenten una serie de dudas, en cuanto a las causas, manejo, pronóstico y tratamiento de su patología. En el presente capítulo se intentará dar respuesta a las inquietudes más frecuentes que manifiestan los pacientes al acudir a la consulta del especialista dermatólogo o alergólogo/inmunólogo.

### ¿Cómo valora el médico la etiología de la urticaria crónica?

En la mayor parte de los casos de UC la etiología no es identificable, sin embargo, el médico realizará un interrogatorio exhaustivo, debido a que las causas pueden ser externas o internas, por lo cual en el interrogatorio incluirá antecedentes familiares, personales, quirúrgicos, reciente uso o contacto con medicamentos o drogas, enfermedades infecciosas, parasitosis, agentes físicos, posi-

bles exposiciones en el ambiente laboral, hábitos de esparcimiento o contacto con plantas o agentes vivos como insectos. Aunque es poco frecuente, es necesario interrogar la relación con comidas, conservantes, colorantes o aditivos. También, la inducción por agentes físicos o ejercicio (con o sin ingesta de alimentos previos). Se buscarán otros síntomas asociados, como son los gastrointestinales, relación con el ciclo menstrual, articulares, etc y debe interrogarse el uso de terapias alternativas para urticaria o para otras enfermedades que tenga el paciente, aunque haya comenzado a tomarlas antes de la aparición de la urticaria. Todas estas posibilidades y probablemente algunas otras, son necesarias para enfocar el estudio del paciente. Todo esto se valorará durante la realización de la historia clínica, el examen físico y las evaluaciones subsiguientes. De acuerdo a los mismos, se solicitarán los nuevos estudios que se consideren pertinentes en cada paciente<sup>1,2,3</sup>.

### ¿Es esta enfermedad grave?

La urticaria crónica es una enfermedad muy prevalente en la población general, que a pesar de su baja mortalidad puede resultar devastadora para la calidad de vida de quien la sufre. Existe un instrumento o cuestionario de calidad de vida (Cu-Q2oL) que valorará su médico, que tiene una serie de preguntas donde se interrogan los síntomas y como estos han logrado afectar sus actividades diarias en el trabajo, hogar, tiempo libre, sueño, entre otros<sup>4,5,6,7</sup>. Sus respuestas serán evaluadas según la escala de 5 puntos y es importante que sea respondida con sinceridad. Adicionalmente también se puede medir la severidad de la enfermedad, a través de *Urticaria Activity Score* (UAS), es recomendable documentar 24 horas de autoevaluación por los pacientes y a través de su sistema de puntuación, se permitirá la orientación diagnóstica hacia la presencia de una urticaria bien controlada o si estamos en presencia de una recaída, en donde se suman el total de ronchas más el prurito o escozor<sup>8,9,10</sup>.

La calidad de vida del paciente puede estar muy afectada y su severidad ser muy alta, pero la UC no representa un peligro para la vida del paciente y el objetivo del médico será el descartar las posibles causas subyacentes y aplicar el tratamiento adecuado para controlar los síntomas lo más efectivamente posible.

### ¿Qué exámenes de laboratorio o pruebas puede hacer el médico para determinar la posible causa de la UC?

Todos los exámenes de laboratorio o pruebas que el médico decida realizar estarán guiados y orientados por los datos obtenidos del interrogatorio y el examen físico del paciente a su ingreso y durante su evolución. Si la UC cursa con angioedema y el paciente recibe IECA (como antihipertensivo) o AINEs (analgésicos-antiinflamatorios) se recomienda suspender el medicamento, en coordinación con el médico tratante, durante varios meses<sup>3</sup>.

En las UC espontáneas (UCE), estará indicada de inicio la realización de diversos exámenes de laboratorio que decidirá su médico de acuerdo a la historia clínica y de acuerdo a la sintomatología que vaya apareciendo durante la evaluación. Se hará el diagnóstico diferencial con enfermedades autoinflamatorias, colagenopatías, trastornos tiroideos (hipo o hipertiroidismo), vasculitis cutáneas, activación del sistema de coagulación y la presencia de tumores malignos<sup>1,2</sup>.

Existe un método de diagnóstico *in vivo* habitual para determinar autoanticuerpos llamado Test de Suero Autólogo (TSA) y aunque no existe consenso sobre su valor como herramienta diagnóstica, es bastante utilizado. Se extrae sangre venosa del paciente, se centrifuga y se obtiene el suero en el laboratorio y una pequeña cantidad es inyectada intradérmico de nuevo al paciente, para observar su respuesta. La aparición de un habón local, comparándolas con un control negativo (suero fisiológico), va a indicarnos que existen factores internos que puedan estar desencadenando la urticaria.

En relación a la determinación de alergias inmediatas existen las pruebas de piel, llamadas *Prick-Test*. Estas son pruebas cutáneas útiles en el diagnóstico de alergia inmediata pero rara vez son causa de urticaria crónica. Y los llamados paneles de inhalantes y alimentos, que determinan la misma IgE específica (es la misma prueba cutánea pero efectuada en sangre), y se realizan en pacientes que no pueden suspender antihistamínicos o que tienen lesiones extensas de piel. Solo estarían indicadas si la historia sugiere alergias específicas a alimentos o sustancias inhaladas, notándose además que pueden ser cuadros alérgicos coexistentes con la urticaria crónica y no su causa subyacente<sup>1</sup>.

Es también de hacer notar que en la búsqueda del diagnóstico causal o de factores desencadenantes de la UCE, no se recomienda solicitar IgG específica, debido a que las pruebas serológicas con IgG específica contra alimentos no tienen ningún valor diagnóstico, en esta entidad, a menos que esté asociada a intolerancia u otras patologías no frecuentes en UCE<sup>10</sup>.

En los casos de sospecha de urticaria crónica inducida por agentes físicos, químicos u otros el médico especialista considerará determinar el umbral del estímulo desencadenante, especialmente con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento<sup>110</sup>.

Las pruebas de provocación estarían indicadas entonces en UC inducibles físicas como dermatografismo, por frío, retardada por presión, solar, calor y vibratoria. Y en casos especiales como acuagénica, colinérgica y por contacto (denominadas químicas por algunos autores)<sup>1</sup>.

### **¿Cuál será el tiempo estimado de evolución y tiempo de respuesta terapéutica?**

Podría decirse que en la mitad de los pacientes puede desaparecer la urticaria, reciba o no tratamiento, el lapso es variable y puede ser recurrente. Sin embargo, la urticaria crónica puede durar varios años, generalmente entre 3 y 5 años. Todo esfuerzo terapéutico se verá limitado de acuerdo al conocimiento o no de las causas desencadenantes, patologías previas, seguimiento de las indicaciones y adherencia al tratamiento<sup>1,2</sup>.

### **¿Cuál es el mecanismo para que un paciente presente una urticaria por tiempo prolongado?**

Hay diversos mecanismos, pero, la célula efectora más importante en esta condición es el mastocito, cuando ellos se activan liberan varios mediadores inflamatorios, siendo el más resaltante la histamina, la cual produce vasodilatación que conlleva a los síntomas que presenta el paciente (eritema, picor y aumento de la permeabilidad capilar)<sup>13</sup>.

Los mastocitos pueden activarse por múltiples mecanismos de acuerdo al tipo de urticaria, como: estímulos físicos (presión, vibración, frío), ejercicios, alérgenos, drogas y o medicamentos (ej: AINEs, ácido acetilsalicílico).

Se debe resaltar la asociación cada vez más frecuente de UC con enfermedades autoinmunes asociadas y menos frecuentemente con otras patologías sistémicas.

La más frecuentes, entre 50-55%, son las causas no conocidas, a esta últimas se le llama urticaria crónica idiopática; hoy en día se le denomina urticaria crónica espontánea (UCE)<sup>2</sup>.

### **¿Cuál es la importancia de la dieta y su urticaria?**

No es frecuente que la UC sea causada por alergia alimentaria, por lo que sólo ante la fuerte evidencia de esta causa, se recomienda evitar los alimentos involucrados.

Las dietas libres de pseudoalérgenos (colorantes, aditivos, benzoatos, etc.) han demostrado ser útiles en diferentes pacientes y requieren ser consideradas como prueba terapéutica en casos de sintomatología muy marcadas.

Adicionalmente, se recomienda evitar salicilatos, opiáceos (codeína, morfina), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ya que en un 30% pueden agravar el cuadro. Igualmente evitar desencadenantes inespecíficos como el estrés, calor, presión física y el alcohol<sup>2,3</sup>.

### **¿Los cambios emocionales pueden provocar la urticaria crónica?**

Los cambios emocionales, como el estrés, pueden desencadenar o agravar la urticaria por medio de la hormona liberadora de corticotropina y sus efectos al unirse a sus receptores en las células cebadas. También algunas sustancias, conocidas como neuropéptidos, son liberados por el estrés y participan en su fisiopatología.

A su vez, la urticaria también puede causar estrés. Es frecuente que la depresión y la ansiedad empeoren la calidad de vida de los pacientes con UC<sup>9,14</sup>.

### **¿Qué tratamiento debe recibir el paciente con UC?**

El tratamiento de primera línea, tanto en niños como en adultos, son los antihistamínicos no sedantes porque son tan efectivos como los antihistamínicos sedantes y afectan menos el sistema nervioso central. En casos más severos, de no responder a dosis habituales, la segunda opción es el doblar o hasta cuadruplicar la dosis.

Los esteroides parenterales no deben usarse por riesgo de insuficiencia adrenal, ni tampoco las cremas que contienen esteroides están recomendadas. El uso de esteroides se recomienda en ciclos cortos y solo en exacerbaciones<sup>1,2,8</sup>.

En urticaria crónica que no responde a antihistamínicos pueden usarse otros medicamentos inmunosupresores y terapia anti IgE, de acuerdo al criterio del médico especialista.

### **¿En pacientes pediátricos es frecuente la UC?**

La UC es poco frecuente en el paciente pediátrico. Es importante la vigilancia de los padres ante los factores desencadenantes más frecuentes como son físicos, infecciones y alergias. Se debe insistir a los padres en el uso de los antihistamínicos H<sub>1</sub> no sedativos en el tratamiento de dicha entidad<sup>9,11</sup>.

### **Urticaria crónica y embarazo, ¿el tratamiento afecta al bebé?**

En las embarazadas es necesario informarles que no se han reportado defectos congénitos en hijos de madres que recibieron antihistamínicos durante el embarazo, al igual que su uso a mayores dosis en el caso de UC<sup>9,12</sup>.

### **PUNTOS CLAVE**

- Debido a la etiología diversa y compleja de la urticaria, es importante ser explícitos con el médico durante la realización de la historia clínica para ayudarlo a conseguir factores des

encadenantes.

- Es importante comunicar los antecedentes personales y familiares, cuadros infecciosos previos, uso de medicamentos, alimentos, aditivos químicos, drogas, exposición ambiental, stress, entre otros.
- La calidad de vida del paciente con urticaria crónica está muy afectada y se analiza con el cuestionario de calidad de vida. (Cu-Q2oL), al igual que la severidad de la UC puede evaluarse con el interrogatorio (la escala UAS7), los cuales valorará su médico tratante.
- El tratamiento de elección de primera línea en la urticaria aguda y crónica, tanto en niños como en adultos es el uso de antihistamínicos no sedantes que podría aumentarse la dosis hasta cuatro veces la dosis habitual ●

## REFERENCIAS

- 1.- Maspero J, Cabrera H, Arduoso I, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J et al. Guías Argentinas de Urticaria y angioedema. Medicina (B Aires) 2014; 74(1):1-53.
- 2.- Bernstein J, Lang D, Khant D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2014;133 (5):1270-77.
- 3.- Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including urticaria physical. Br J Dermatol 1975; 93:135-44.
- 4.- Shipper H, Clinch J, Powell D. Definitions and conceptual issue. In Spilker B, edits. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press; 1990:11-24.
- 5.- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria Quality Life Questionnaire (Cu-Q2oL). Allergy 2005;60:1073-78.
- 6.- Valero A, Herdman M, Bartra M, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I et al. Adaptation on validation of the Spanish version of the chronic urticaria Quality of life Questionnaire (Cu-Q2oL). J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18(6):426-32.
- 7.- Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. Allergy 2009;64(6):927-36.
- 8.- Maurer M, Magerl M, Metz M et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. JDDG 2014;12:971-978
- 9.- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, Solorio-Gómez H et al. Guía Mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de Urticaria. Revista Alergia México 2014;61 (Supl 2):S117-S193.
- 10.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64:1417-26.
- 11.- Sánchez M, Bouchard M, Balliache N et al. Urticaria en niños. Rev Ven Asma Inmunol 2010;(1):35-39.
- 12.- Sánchez M, Bouchard M, Balliache N et al. Características particulares y diagnósticos diferenciales de urticaria en embarazadas. Rev. Ven Asma Inmunol 2010;(1):40-41.
- 13.- Garmendía J, Forte MP, Mogollón M. Inmunopatología de la Urticaria Crónica. Rev Ven Asma Inmunol 2010;(1):9-15.
- 14.- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organ J 2012;5:125- 147.