

# Urticaria y angioedema: Concepción actual

*Urticaria and angioedema: current conception*

**Oscar W. Tincopa-Wong<sup>1</sup>**

## DEFINICIÓN

Urticaria y Angioedema son reacciones vasculares de la piel caracterizada por ronchas (edema intracutáneo localizado) evanescentes de variado tamaño,<sup>1</sup> de vida corta, pruriginosas, generalmente eritematosas y edematosas (Fig.1), pueden permanecer como 30 minutos hasta 36 horas; que cambian de lugar en cuestión de horas,<sup>2,3</sup> sin manifestaciones sistémicas, salvo ocasionalmente progresan a anafilaxis, aunque la urticaria a menudo es un rasgo en las reacciones anafilácticas y anafilactoides.<sup>4</sup> Es necesario enfatizar que en la actualidad no se considera a la urticaria como un daño independiente del angioedema, sino, ambos procesos suelen constituir uno sólo.<sup>4,5</sup> Este último, a diferencia de la urticaria, es una hinchazón edematosa no pruriginosa, generalmente indolora, aunque puede provocar sensación de quemazón, asimétrico y, compromete a la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo.<sup>3</sup> La piel suprayacente puede ser eritematosa o normal.<sup>2</sup>

## HISTORIA

La urticaria tiene una rica historia documentada en la medicina que datan desde muy antiguo. Es el caso de la escuela de Hipócrates, en el siglo IV antes de cristo, quien observó la similitud entre urticaria y las lesiones



**Figura 1.** Roncha que muestran eritema y edema, región costal.

originadas por el contacto con la ortiga, así también con la picadura de insectos, y el tracto gastrointestinal; son a estas manifestaciones que las denomina *cnidosis*. Y, en el siglo X antes de Cristo fue llamado “Feng Yin Zheng” en la China. En esta misma época, Hali Ben Abbas, usó el nombre de *essera*, que significa elevación, aludiendo al relieve que generan las ronchas sobre la piel. Otros nombres por los que también fue conocido en la antigüedad son *uredo*, *urticatio*, *urticaria escarlatina*, y *morbus porcino*; esta última fue una mala interpretación de *morbus porcellaneus* que se refería al color blanco de la zona central de la roncha. Probablemente fue William Cullen el primero en usar el nombre de urticaria en 1769.<sup>6,7,8</sup> El característico compromiso de articulaciones en cuadros de urticaria observados en la enfermedad del suero, fue primero enfatizado en 1905 por von Pirquet y Schick.<sup>1</sup>

1. Médico Dermatólogo. Excoordinador del Servicio de Dermatología, Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, EsSalud Trujillo, Perú.  
Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.  
Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Dermatología.  
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica.  
Miembro de la Sociedad Internacional de Dermatología. Miembro del Colegio Iberoamericano de Dermatología.

## EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria y angioedema son problemas dermatológicos comunes, con una prevalencia aproximada de 20%, aunque no suelen poner en riesgo la vida, pero, pueden alterar la calidad de vida de quien lo padece en un grado comparable con los que sufren una triple enfermedad coronaria.<sup>8,9</sup>

En la literatura médica cuando se pergeña sobre la frecuencia de urticaria/Angioedema, hallamos que varía desde menos del 1% a tan alto como el 30% en la población general,<sup>5</sup> cifras que dependerán de la edad y método del muestreo.<sup>2</sup> Es muy probable que el rango de presentación se encuentre entre el 1% al 5%.<sup>7</sup> No se describen datos sobre su frecuencia en determinados grupos raciales, pero, existen algunos estimados en la literatura como el realizado en China, en la que se constató que era algo mayor que en los estudios europeos, y alcanzó la cifra de 23%<sup>5</sup> y, su observación es en cualquier edad, ocupación, sexo, localización geográfica y estación del año.<sup>2</sup>

Al tomar la referencia de localización geográfica, es muy descriptivo algunos estudios, uno de ellos realizado en el Reino Unido en estudiantes de una universidad, en la que se encuentra que el 15% y el 20% tuvieron alguna vez un episodio de urticaria/angioedema,<sup>10,11</sup> y sólo 1% al 3% fueron referidos a una clínica de dermatología en un hospital del Reino Unido. Otro estudio, fue realizado por una Encuesta de Atención Médica Ambulatoria Nacional en los años 1990-1997 en los Estados Unidos, el 69% de las consultas las hicieron mujeres. Y, demostraron una curva bimodal en la edad, con picos a los 9 años y entre los 30 a 40 años.<sup>2</sup>

Además, se reporta que el 40% tendrá urticaria/angioedema, 40% urticaria sin angioedema, y el 11% al 20% angioedema sin urticaria. Y en un estudio epidemiológico, la incidencia acumulada de urticaria aguda fue del 18.72%, mientras que en otro realizado en España, la urticaria crónica alcanzó el 0.6%.<sup>12</sup>

En población pediátrica, hasta el 43.9% están comprendidos entre las edades de 3 y 6 años. A pesar de ser una enfermedad benigna pero es de preocupación para los padres y pacientes, ya que origina muchas visitas a los servicios de Urgencias, aunque en pocas ocasiones es necesario la hospitalización, sin dejar de mencionar que afecta la calidad de vida.<sup>13</sup>

Sin olvidar, que en general la urticaria/angioedema tiende a ser autolimitada con completa resolución a las 3 semanas en más del 90%.<sup>14</sup> Así mismo, es probable que un 25% de pacientes con urticaria presenten angioedema. Se entiende por urticaria crónica la ocurrencia de ronchas diseminadas diariamente o casi diariamente por al menos 6 semanas.<sup>15</sup>

A pesar de lo expuesto, la urticaria/angioedema sigue siendo a la fecha pobremente estudiada. Kaplan y Greaves, citan a Champion y colaboradores,<sup>16</sup> quienes estudian a 554 pacientes, en los que encontraron que el 49% de todos los pacientes con urticaria también tuvieron angioedema. El angioedema ocurrió sólo en el 11%. Así mismo, informan que en una reciente serie del Reino Unido, el angioedema ocurrió en 93 de 107(87%) de pacientes con urticaria crónica; y las mujeres son más frecuentemente afectadas que los hombres, involucrando a poblaciones de 40 a 50 años predominantemente. También hay datos que mencionan que en el angioedema idiopático (sin causa identificable) es actualmente más frecuente en los varones sin urticaria concomitante.

Una historia personal o familiar de atopía no es más común en jóvenes pacientes con urticaria que en individuos normales, sin embargo, pacientes con dermatitis atópica activa o fiebre del heno tienen una incidencia aumentada de urticaria alérgica.<sup>1</sup>

## PATOGÉNESIS 1-3,5,7,8,16,17

El más importante efector celular de las diferentes formas de urticaria/Angioedema es el mastocito cutáneo o para otros es el efector primario, aunque indudablemente, otros tipos celulares también contribuyen como los basófilos. Estas células, se las encuentra en la piel y en la submucosa intestinal, contienen proteasas del tipo triptasa y quimasa, mientras los situados en mucosa intestinal, pared alveolar y mucosa nasal sólo contienen triptasa. A pesar de esta diferencia, ambos grupos expresan gran afinidad para los receptores IgE (FcεRI con la capacidad de participar en reacciones alérgicas dependientes de IgE). Así mismo, los mastocitos en su interior tienen gránulos constituidos por sustancias denominadas mediadores vasoactivos que tienen como órgano blanco los vasos sanguíneos y en especial sobre sus paredes. Por lo que es necesario la liberación de estos gránulos. Hecho que es consumado cuando el IgE se une con receptores FcεRI sobre la superficie del mastocito formando un complejo y desencadena su desgranulación. Pero, no sólo es el único mecanismo, existe una variedad de estímulos que incluyen la unión o ligazón con el receptor FcεRI de IgE por alérgenos, de anticuerpos anti FcεRI y por anti IgE, como también de estímulos no inmunológicos, ejemplo: los opioides, la anafilotoxina C5a, factor de células madre, y neuropéptidos del tipo de sustancia P. Esta última sustancia, libera histamina de los mastocitos por encima de 10<sup>-6</sup> M pero sin inducir prostaglandina D2. La permeabilidad vascular en la piel es generada predominantemente por los receptores de histamina H1 (85%) y el resto es realizado por los receptores de histamina H<sub>2</sub> (15%).

Todos estos estímulos inician pasos dependientes de energía y calcio que conducen al acúmulo de los gránulos para fusionarse con la membrana celular del mastocito y posteriormente externalizar ese contenido que incluye mediadores preformados y nuevos sintetizados de la inflamación. No podemos dejar de mencionar que la estimulación del Fc $\epsilon$ RI conduce a la síntesis y secreción de mediadores proinflamatorios.

El mediador más importante es la histamina, pero también hay otros mediadores como el FNT- $\alpha$ , IL3-4-5-6-8-13, factor de estimulación de las colonias macrófago-granulocito (GM-CSF) que son liberados. Los nuevos mediadores sintetizados se generan a partir del ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos de la membrana celular, que incluye a la prostaglandina tipo PGD<sub>2</sub>, y los leucotrienos (LT) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> (sustancia de liberación lenta de la anafilaxis). Así también, el FNT $\alpha$ , la IL8 e histamina, regulan la expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales y, estimulan la migración a la circulación de células inflamatorias desde la sangre hacia la roncha, con el adicional, que la IL4 promueve mayor producción de IgE que origina una retroalimentación positiva.

Otro de los mecanismos a conocer en la patogénesis de la urticaria es la importancia de los factores humorales en la sangre de los pacientes con urticaria, que han sido reconocidos cada vez con mayor frecuencia en las últimas más de dos décadas. Es la evidencia de autoanticuerpos IgG funcionales que liberan histamina de los mastocitos y basófilos en el suero del 30% al 50% de pacientes con urticaria crónica usando para ello análisis in vitro; autoanticuerpos que se unen a la subunidad  $\alpha$  del Fc $\epsilon$ RI extracelular, que reconocen el dominio  $\alpha$ 2 que compite con el IgE por el sitio de unión, mientras que otros autoanticuerpos no competitivos, están dirigidos contra el dominio terminal  $\alpha$ 1 con capacidad de unirse al receptor en presencia de IgE. La unión de los autoanticuerpos al mastocito puede también iniciar la activación del complemento, con la consecuente generación de anafilotoxina C5a que aumenta o facilita su desgranulación. Sin dejar de citar que pueden existir otros factores específicos para el mastocito, pero no IgG, aunque su identificación no está completamente esclarecida y, no hay aún certidumbre que sean las citoquinas reconocidas las que originen directamente la desgranulación del mastocito en la urticaria.

### FISIOPATOLOGÍA<sup>8,12,13,18</sup>

La urticaria es el resultado de la liberación de histamina, bradiquinina, leucotrieno 4, prostaglandina D<sub>2</sub> y otras sustancias vasoactivas derivadas de los mastocitos y

basófilos de la dermis. Las que originan extravasación del fluido plasmático hacia la dermis, generando un edema que suele ser transitorio, y que constituye la lesión tipo roncha de la urticaria. Acompañada de intenso prurito que también es por la liberación de la histamina hacia la dermis. La histamina se une en dos receptores situados sobre la membrana del mastocito, denominados receptores 1 y 2, que están presentes sobre muchos tipos de células. Así, la activación del receptor H<sub>1</sub> sobre el músculo liso y el endotelio del vaso sanguíneo por la histamina, produce un aumento de la permeabilidad capilar, mientras que la activación del receptor H<sub>2</sub> por la histamina conduce a la vasodilatación arteriolar y venular. El proceso expuesto es originado por varios mecanismos. Reacción de hipersensibilidad tipo I, mediado por anticuerpo IgE y antígeno que forman un complejo que se une al receptor Fc en la superficie del mastocito y de los basófilos, lo que conlleva a la desgranulación de estas células, liberándose histamina. Por reacción de hipersensibilidad de tipo II que es mediada por células T citotóxicas causando depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrina alrededor de los vasos sanguíneos, conduciendo a una urticaria vasculítica. Y reacción de hipersensibilidad tipo III, caracterizada por complejos inmunes que se las asocia con enfermedades autoinmunes que causan urticaria (LES). Las urticarias en las que están involucrados el complemento incluyen a las infecciones bacterianas o virales, a la enfermedad del suero, reacciones transfusionales, además de ciertas drogas del tipo opioides, vecuroniom, succinilcolina, vancomicina y otros como los agentes de radiocontraste que causan urticaria porque desgranulan directamente al mastocito/basófilo por un mecanismo no mediado por la IgE. Algo semejante se corrobora cuando es desencadenado por medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en este grupo de pacientes puede intervenir IgE o ser desgranulado el mastocito directamente, pudiendo existir una reacción cruzada entre los AINES originando urticaria y anafilaxis. Las urticarias físicas son precipitadas por un estímulo físico. En las urticarias crónicas no se encuentra causa alguna en muchas de ellas, son las que se denominan urticarias idiopáticas, a pesar de que muchas de ellas son urticarias crónicas autoinmunes, que se confirma por pruebas epicutáneas positivas a suero autólogo (ASST). Esta prueba no es específica para autoanticuerpos contra antígenos específicos o que sean diagnóstico de una enfermedad específica.

### CLÍNICA

La urticaria descrita en la basal literatura médica,<sup>1,2,5,7,12,13,15,17-20</sup> consiste de ronchas o habones polimórficas, redondas o de

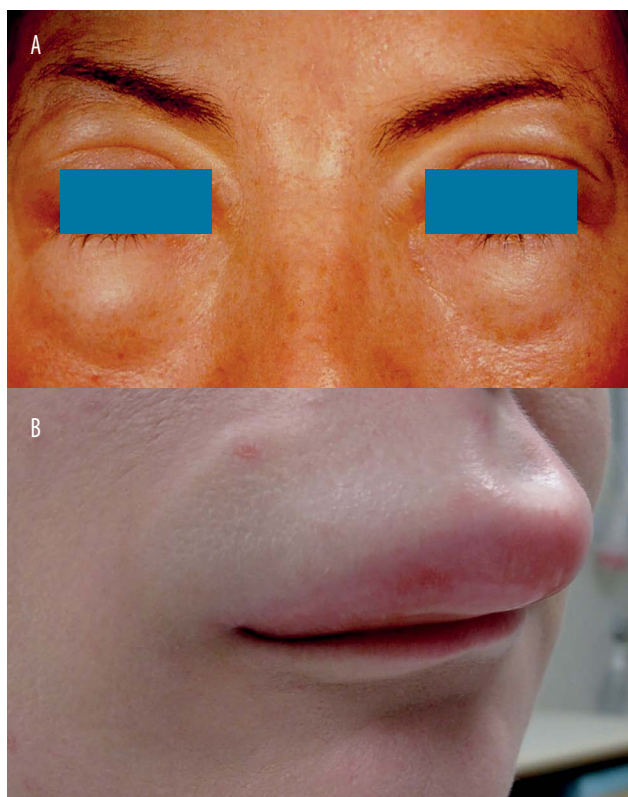
formas irregulares, en combinación con angioedema o sin este trastorno, habitualmente recurrentes, pruriginosas, circunscritas, elevadas, eritematosas, a menudo con una zona central pálida; son áreas evanescentes de edema que involucran a la epidermis y la porción superficial de la dermis, rodeado de eritema asociado a picor y calor. Cuando el proceso edematoso se extiende en profundidad hacia la dermis profunda y el celular subcutáneo es conocido como angioedema (Fig. 2 a y b). Las ronchas o habones, varían en tamaño desde unos pocos milímetros a varios centímetros en su diámetro, pueden confluir y formar placas, que suelen ser pálidos en el centro y rodeados de un halo eritematoso, optan formas muy diversas en la piel de cualquier lugar del cuerpo (Fig. 3 y 4); su evolución no es mayor a las 24 a 48 horas, resolviéndose sin dejar secuelas; pero puede continuar recurriendo por períodos indefinidos. El prurito suele ser más intenso por las noches, el que es único al aliviarse con la frotación antes que con el rascado franco y, las secuelas son equimosis mucho más que excoriaciones.

El angioedema también puede ocurrir en cualquier localización del cuerpo humano ya sea individualmente (20%) o junto con las ronchas (40%). En el caso del angioedema, generalmente afecta la cara o parte de alguna extremidad y puede afectar

también las mucosas; se acompaña de dolor mas no de prurito y su duración oscila algunos días en su resolución, hasta 72 horas; debiendo resaltarse que el compromiso suele darse con frecuencia en los labios, mejillas, áreas periorbitales, lengua, faringe y laringe.

## CLASIFICACIÓN

Para propósitos clínicos a menudo es útil clasificar la urticaria por sus rasgos clínicos antes que por su etiología, esta última, suele ser con frecuencia desconocida al momento de la primera consulta. En ese sentido, la mayoría de las urticarias son espontáneas (sin provocación demostrable) o inducidas (con un estímulo demostrable)<sup>21</sup> y, pueden ser consideradas ordinarias sin tener en cuenta su causa y duración.<sup>5</sup> Es posible reconocer las variedades de urticaria por la forma de presentación, pruebas y biopsias de piel (tabla 1).<sup>4</sup> Además, en este grupo es posible identificar los factores agravantes como el calor, presión que ejerce la ropa que usa el paciente que parece fomentar las lesiones de la urticaria. Pueden ser aguda, episódica o intermitente o crónica. La urticaria en los niños es similar a la de los adultos. Para otros, una clasificación clínica y etiológica serían complementarias más que excluyentes, es el caso



**Figura 2.** A. Angioedema de los párpados. B. angioedema de labio superior.



**Figura 3.** Habon facial grande, con borde eritematoso y palidez central.



**Figura 4.** Numerosos habones eritematosos que tienden a coalescer.

**Tabla 1.** Clasificación de la urticaria/angioedema\*.

1. Urticaria ordinaria
  - ▲ Aguda(no mayor de 6 semanas de actividad continua)
  - ▲ Crónica(6 semanas o más de actividad continua)
  - ▲ Episódica(con actividad intermitente o recurrente)
2. Urticaria física(reproducible por estímulo físico)
  - 2.1. Mecánica
    - ▲ Urticaria por presión retardada
    - ▲ Dermografismo sintomático
    - ▲ Angioedema vibratorio
  - 2.2. Térmica
    - ▲ Urticaria colinérgica
    - ▲ Urticaria de contacto por frío
    - ▲ Urticaria localizada por calor
  - 2.3. Otras
    - ▲ Urticaria acuagénica
    - ▲ Urticaria solar
    - ▲ Anafilaxia inducida por el ejercicio
3. Angioedema sin ronchas
  - ▲ Idiopática
  - ▲ Inducida por drogas
  - ▲ Deficiencia del inhibidor de CI esterasa
4. Urticaria de Contacto(Contacto con alérgenos o químicos)
5. Urticaria vasculítica(definido por vasculitis en biopsia de la piel)
6. Síndromes autoinflamatorios
  - ▲ Hereditarios
  - ▲ Adquiridos

\*Tabla modificada basada en la referencia 4.

de la urticaria ordinaria crónica (UOC) cuando el origen es desconocido. O en el caso de que existe la evidencia de liberación de autoanticuerpos que liberan histamina, el paciente tiene una urticaria autoinmune crónica (UAC) pero donde no hay evidencia de autoanticuerpos funcionales, entonces se denomina urticaria idiopática crónica(UIC).<sup>4</sup>

## URTICARIAS ORDINARIAS

### Urticaria aguda (Fig.5)

Se presentan con ronchas durante un período de tiempo no mayor de 6 semanas. Las lesiones típicamente se resuelven dentro de las 24 horas y mucho más frecuente en la población pediátrica a menudo asociado a atopía. Inclusive, podemos citar que todas las urticarias inicialmente son agudas. Entre 20% y 30% de estos pacientes progresan hacia la urticaria crónica o a urticaria recurrente o episódica.<sup>7,22</sup> Se considera a la urticaria aguda idiopática en un 50%, debido a infecciones del tracto respiratorio en el 40%, a medicamentos en el 9% y, alimentos en el 1%. Cuando es desencadenada por medicamentos, picadura de insectos,



**Figura 5.** Confluencia de ronchas eritematosas con aspecto arciforme en un niño..

contacto con agentes externos, o parásitos es a menudo dependiente de la IgE mientras que los opioides, relajantes musculares, medios de radiocontraste y la vancomicina a menudo desencadenan una urticaria vía desgranulación directa del mastocito con la consecuente liberación de mediadores proinflamatorios;<sup>5,7</sup> pero si es precipitada por el complemento puede ser observado en la enfermedad del suero, reacciones transfusionales e infecciones bacterianas o virales e inclusive, se ha reportado por picadura de garrapata de paloma.<sup>23</sup> Finalmente, a través de la cascada del ácido araquidónico con los antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico.<sup>7</sup>

En la infancia y niñez temprana, los factores causales son dominados por enfermedades virales, otras causas son la terapia con antibióticos, y en forma semejante a los adultos, un 20% a 30% de los casos de urticaria aguda evolucionan hacia urticaria recurrente o crónica.<sup>22</sup>

### Urticaria crónica

Definido como el desarrollo de ronchas de ocurrencia diaria por más de 6 semanas y cuyas lesiones individuales finalizan entre las 4 a 36 horas y, que pueden afectar la calidad de la vida.<sup>24,25</sup> Se estima que del 15% a 25% de los que sufren de urticaria en la población, aproximadamente un cuarto de ellos experimentarán un episodio de urticaria crónica.<sup>26</sup> Así también, las urticarias físicas constituyen el 35% de las urticarias crónicas, mientras que el 5% serían urticaria vasculítica y un pequeño porcentaje se las clasificaría como idiopáticas, término este último que para algunos autores, debe dejarse en desuso, sugiriéndose el uso de la denominación de urticaria crónica.<sup>26,28</sup>

Un pequeño porcentaje de las urticarias crónicas es originado por una infección o pseudoalergia, cabe enfatizar que en la literatura médica en las primeras, se cita a la inflamación del tracto gastrointestinal por el *Helicobacter*

*pylori* (*H. pylori*), sobre todo, como un factor de exacerbación, tanto que la severidad de los síntomas sería dependiente de la densidad de la infección bacteriana como de la intensidad de la inflamación.<sup>26,27</sup> Aunque muchos casos de urticaria crónica permanecen clasificados como idiopáticas, en estas últimas, un porcentaje significativo pueden tener una causa autoinmune.

Siguiendo esta línea de razonamiento, la infestación de cucarachas es causa importante de sensibilización en individuos alérgicos, puede desencadenar episodios de asma como de rinitis alérgica en estos pacientes, a los que se agrega manifestación de urticaria; hecho reportado en un niño de 12 años, quien manifestaba urticaria desde los 7 años, mejorando de la urticaria dramáticamente cuando dejó de exponerse a estos artrópodos.<sup>30</sup>

En general, la urticaria crónica es más prevalente en el sexo femenino y alcanza una razón de 2/1 respecto al hombre.<sup>7</sup> Su curso es refractario, hecho que fue comprobado en un estudio en un centro terciario de referencia en Nijmegen, Holanda, realizado en pacientes con urticaria crónica severa.<sup>31</sup> En la infancia, afecta a niños y mayores, cuyos factores etiológicos son predominantemente físicos (52.94%).<sup>29</sup>

### Urticaria intermitente

Cuando los episodios de urticaria suelen ser episódicos o recurrentes y no continuos o diarios, sino, hay fases en que la presencia de ronchas es ausente<sup>4</sup> y, es muy probable que se identifique un factor desencadenante del medio ambiente.<sup>19</sup>

### URTICARIAS FÍSICAS

Son urticarias precipitadas por uno o más estímulos físicos antes que ocurran espontáneamente, que pueden ser mecánicos o térmicos u otros. Para algunos la urticaria colinérgica es primariamente inducida por el sudor más que por el calor.<sup>4</sup> Este tipo de urticaria puede afectar la calidad de la vida severamente como es el caso de la urticaria por presión retardada y aún la urticaria colinérgica. Las lesiones suelen ser típicamente localizadas en el área estimulada, y sus lesiones ocurren en minutos después de la provocación y se resuelven frecuentemente dentro de las 2 horas, son muy pocas las urticarias físicas que duren o persistan 24 horas o más, es el caso de la urticaria por presión retardada y el dermatografismo retardado.<sup>5,24</sup> Es así, que cuando una roncha dura en resolverse algo más de 1 hora debería considerarse una urticaria física.

Su curso natural después de 1 año, en un estudio prospectivo realizado sobre urticaria crónica y física en 220 pacientes,

los pacientes fueron seguidos durante 1 a 3 años, concluye, que al año, el 35% estuvieron libres de síntomas, en el 28.9% disminuyeron sus síntomas, la remisión ocurrió en 47.4% en quienes no se detectó causa alguna y, sólo en el 16.4 % con urticaria física estuvieron libre de síntomas después de un año. Además, la asociación de urticaria física con urticaria idiopática crónica ocurrió en 10.9%. Concluyéndose que en general el pronóstico para una remisión espontánea es razonable.<sup>30,31</sup> A continuación describiremos cada grupo en sus principales rasgos clínicos.

## MECÁNICAS

### Dermografismo sintomático

Es la forma más frecuente de esta variedad a diferencia de la forma simple que se observa en el 5% de la población normal en respuesta al roce moderado de la piel con un instrumento romo, y que puede ser referido como una respuesta fisiológica exagerada.<sup>5</sup> La manifestación clínica del dermatografismo es como ronchas lineales subyacentes al trauma o roce (Fig.6 y 7). Afecta mucho más a los adultos jóvenes, ocurren en forma episódica y por las noches. No afecta a las mucosas aunque inflamación vulvar después



Figura 6. Dermografismo, ronchas lineales postrascado.



Figura 7. Habones en la V del escote por rascado.

de una relación sexual si está reportado. Su evolución es hacia la mejoría y puede persistir hasta 5 a 7 años y, con la salvedad de que no está asociada a enfermedad sistémica, atopia, alergia a alimentos o autoinmunidad.<sup>7</sup> La prevalencia en la población general es de 1.5% a 4.2% en dos estudios y su prevalencia en pacientes con urticaria crónica es de 22%.<sup>2</sup>

El dermatografismo también es conocido como urticaria facticia, cabe adicionar que se lo ha visto después de infecciones bacterianas y micóticas, después del tratamiento con penicilina, y como un síntoma concomitante de la escabiosis o sarna, de este último, una vez tratada desaparece dentro de los dos meses y, en raros casos la reacción es folicular.<sup>32</sup>

### Urticaria por presión retardada<sup>2,5</sup>

puede acompañarse de manifestaciones sistémicas como malestar general, síntomas de resfrío, y artralgias, cuyos rasgos se evidencian por el desarrollo de edemas inflamatorios profundos en los lugares donde se ha ejercido una presión sostenida mayor a 30 minutos hasta 12 horas, o en promedio de 3 a 6 horas. Así mismo, muchos pacientes con urticaria por presión retardada tienen urticaria crónica idiopática.<sup>32</sup> Sus manifestaciones descritas son de prurito, dolor, o ambos y persistirían varios días. La topografía habitual es debajo de los elásticos de la ropa interior en la cintura y en las piernas cuando usan medias, en palmas después de trabajos manuales o después de caminar o trotar en las plantas e inclusive en los genitales después de un intercurso sexual. Su duración promedio es de 6 a 9 años. Y un 34% a 37% de los pacientes con urticaria crónica ordinaria tienen asociado urticaria por presión retardada.

### Angioedema vibratorio<sup>2,5</sup>

Una forma rara de urticaria que tiene como estímulo la vibración, hecho que induce ronchas localizadas y eritema en minutos para desvanecerse en 30 minutos. Cualquier estímulo vibratorio como trotar, frotar vigorosamente con una toalla o el uso de dispositivos vibratorios son desencadenantes de estas ronchas. Puede ser adquirido (asociado con urticaria colinérgica) o después de varios años de exposición ocupacional a la vibración o familiar; el primero, es leve y se lo asocia a otras urticarias físicas como a dermatografismo inmediato; mientras que la forma familiar, es heredada de forma dominante, y con un estímulo mucho más intenso, induciría eritema facial o generalizado y cefalea. Y, se ha detectado un aumento de la histamina en el plasma sanguíneo durante un episodio experimental en la forma hereditaria y adquirida.



**Figura 8.** Urticaria colinérgica diminutas ronchas.

## TÉRMICA

### Urticaria colinérgica<sup>2,5</sup>

Se presenta con múltiples ronchas no mayores de 2 a 3 mm de diámetro rodeados por un halo eritematoso, y que en ocasiones pueden llegar a ser confluentes o desarrollar angioedema. Se pueden acompañar de rasgos sistémicos, tales como cefalea, mareos, síncope, jadeo, respiración corta, náusea, vómitos, y diarrea. Aparecen dentro de los 15 minutos después del estímulo como son el ejercicio físico, episodios de fiebre, baños calientes, o súbito estrés emocional, así como el desplazamiento de un ambiente frío a otro caliente; otros estímulos son las bebidas alcohólicas, comidas picantes. Ocurre frecuentemente en adultos jóvenes con tendencia atópica y es raramente observado en ancianos (Fig.8). La más alta prevalencia es observada entre los 23 a 28 años. Se ha reportado de algunos casos familiares en hombres, que sugiere una herencia dominante autosómica o un patrón ligado al sexo, con el hecho particular que uno de estos individuos tuvo dermatografismo coexistiendo con urticaria acuagémica.

### Urticaria por calor<sup>34,35</sup>

Es un raro tipo de urticaria inducida físicamente, que se caracteriza por ronchas bien demarcadas, eritematosas y pruriginosas, aparecen poco después de exposición al calor. La mayoría de pacientes son mujeres entre las edades de 20 a 45 años. Existen formas, una de ellas es localizada, la otra es generalizada y, hasta una tercera, retardada mayormente familiar. Es una enfermedad de larga presentación cuyo diagnóstico se demora en hacer un promedio de 2 años. En la mitad de los casos suele asociarse a signos y síntomas sistémicos tales como debilidad, jadeo, cefalea, eritema, náusea, vómitos, diarrea, taquicardia, disnea o síncope. El

principal diagnóstico diferencial se hace con la urticaria colinérgica, con la anafilaxis por ejercicio, y la urticaria solar. La respuesta por contacto con el calor, se produce dentro de minutos hasta 1 hora. Se caracteriza por una respuesta limitada al sitio de exposición al calor. Se puede presentar además del contacto con agua caliente, con la energía radiante caliente o luz solar.

Su patogénesis es oscura, en algunos casos se ha encontrado un aumento de histamina en el plasma en un paciente con urticaria al calor tipo inmediato, con disminución de la misma cuando mejoran los síntomas, llegando a mostrarse hasta niveles normales.

El diagnóstico se establece con las pruebas de provocación con calor, hecho que además es útil para evaluar el umbral crítico de temperatura que desencadena la urticaria. La temperatura media es de 44 °C. Sugiriéndose como terapia un programa de desensibilización al calor combinada con antihistamínicos

### Urticaria por contacto al frío<sup>2,5,33,36</sup>

Constituyen un subgrupo de urticarias que comprende 1% a 3% de los casos, en las que el signo es la roncha que aparece dentro de minutos de haberse abrigado después de una exposición al frío (aire frío, objetos o fluidos también fríos). Se reconocen las formas primaria, secundaria, refleja y familiar (Fig.9). El mecanismo patogénico en el desarrollo de la roncha es desconocido, pero se asume que el mastocito es activado inespecíficamente con liberación de mediadores debido a un estímulo desconocido que es desencadenado por el frío. El diagnóstico es clínico, con la ayuda de la aplicación de un objeto frío sobre la piel, como un cubo de hielo, por segundos hasta 20 minutos. En climas fríos y ventosos, pueden también aparecer las lesiones a la temperatura tan alta de 22°C.



**Figura 9.** Ronchas por contacto al frío, post aplicación de agua helada por 10 minutos, después de calentar la zona.

La forma primaria, también denominada idiopática, afecta al 95% ó 96% de los casos de urticaria por frío. Puede estar precedida por infecciones respiratorias, piquetes de artrópodos y recientemente, se atribuye asociación con el VIH. Ocurre a cualquier edad predominando en los adultos jóvenes, quienes presentan prurito, quemazón, y los síntomas sistémicos de enrojecimiento, cefalea, síncope, y dolor abdominal se presentarían si se afectan grandes áreas de la piel. Duración media es de 6 a 9 años en algunas series a pesar de que suele ser sólo transitoria en infecciones virales.

La forma secundaria, es debido a las anomalías séricas tipo crioglobulinemia o criofibrinogenemia extremadamente raras, asociados con otras manifestaciones como el fenómeno de Raynaud o púrpura. Las ronchas suelen ser similares a la primera. Deben descartarse otras infecciones como la hepatitis B y C, enfermedades linfoproliferativas, mononucleosis infecciosa.

La tercera variedad denominada refleja, en esta forma, el enfriamiento generalizado del cuerpo induce diseminación de ronchas. Con el riesgo de que los pacientes con este tipo de urticaria experimentan reacciones que ponen en riesgo su vida cuando se exponen a actividades como el buceo en aguas frías. Y la última forma que es la familiar, es una rara condición ahora conocido ser alélico con el síndrome Muckle-Wells. Este forma familiar es heredada como un rasgo dominante autosómica. Caracterizado por una mutación en exón 3 del gen CIAS1 en el cromosoma 1q44, que codifica a la proteína llamado cryopyrina. La lesión es una roncha que forman placas pruriginosas que se aclaran a las 48 horas y que se desarrollan cuando la temperatura corporal baja. Además, puede presentar el paciente fiebre, cefalea y en el hemograma leucocitosis. No responde a antihistamínicos, sino al antagonista del receptor de la IL-1 humano anakinra.

## OTROS

### Urticaria acuagénica<sup>2,5</sup>

Las ronchas son inducidas por el contacto con el agua a cualquier temperatura, semejante a la que se observa en las lesiones de la urticaria colinérgica. Su topografía frecuente es en la parte superior del cuerpo, cuya duración no es mayor a una hora. Ha sido reportada en más de un miembro en 5 familias. Es necesario diferenciarla del prurito acuagénico sin urticaria usualmente idiopático y que suele ocurrir en pacientes de mayor edad con piel seca y en casos con policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico y síndrome hipereosinofílico, por lo que



estos pacientes deben ser evaluados para descartar procesos hematológicos. Tanto en la urticaria acuagénica como en el prurito acuagénico, se ha encontrado niveles elevados de histamina en sangre. La transferencia pasiva fue negativa per estuvo presente la desgranulación de mastocitos en las lesiones.

### Urticaria solar<sup>2,5,9,13</sup>

Las lesiones ocurren minutos después de la exposición solar, a la luz visible y a la RUV. Las ronchas desaparecen antes de una hora y nunca sobrepasan las 24 horas, y si es severa la reacción puede acompañarse de cefalea y síncope. La radiación puede penetrar la ropa. Suele respetar zonas habitualmente expuestas al sol, ya que la repetida exposición induce a tolerancia. Así mismo, si se exponen grandes zonas del cuerpo, pueden desencadenar síntomas sistémicos. Su presentación es poco frecuente o rara, pero puede afectar profundamente la calidad de vida. Afecta a pacientes de cualquier edad y raza y aún coexistir con otras fotodermatosis: lupus eritematoso sistémico y porfiria cutánea tarda. Afecta más frecuentemente en la tercera década, y otros reportan la asociación de historia de atopía, más usualmente es idiopática. En su discriminación diagnóstica es relevante la investigación con fotopruebas con luz monocromática, la exclusión de fármacos como las tetraciclina, clorpromacina, fluoroquinolonas, AINES, colorantes de uso externo y alquitranes, y también de la fotodermatosis erupción polimorfa a la luz solar, en esta última, las lesiones aparecen con un mayor tiempo de latencia, hasta 6 horas después de la exposición y persisten hasta 6 días. Experimentalmente en respuesta a la exposición de longitudes de onda específicos ha permitido su clasificación hasta en 6 subtipos. En su patogénesis, existe evidencia de que un antígeno en la piel estaría presente al ser irradiada con luz de longitudes de onda apropiada, seguido por activación del complemento con liberación de C5a. También se ha constatado en pacientes irradiados con luz visible y ultravioleta A y B, factores quemotácticos para eosinófilos y neutrófilos. En algunos individuos al inyectarse intracutáneamente factores séricos no caracterizados de un peso molecular desde 25 a 1000 kd, los que desencadenan reacciones en la piel tipo eritema y roncha, mecanismo que ha sido involucrado en el desarrollo de las lesiones también.

### Anafilaxis inducida por el ejercicio<sup>2,5</sup>

Condición que parece ser un síndrome con nombre propio muchas veces sin presentar las ronchas de la urticaria colinérgica. Caracterizado por prurito, urticaria, angioedema, distrés respiratorio y, síncope. En este

proceso, la anafilaxis y/o angioedema ocurre inducido por el ejercicio en minutos o sigue a la ingesta de un alimento específico, algunas ocasiones dentro de las 4 horas de una comida abundante. En la mayoría de pacientes las ronchas no son puntiformes y semejan a las que se presentan en la urticaria aguda o crónica. Existe una elevada prevalencia de diátesis atópica. En los pacientes que son desencadenados por los alimentos, el ejercicio inducirá un episodio de anafilaxis si el alimento ha sido ingerido dentro de las 5 horas del ejercicio. Cabe enfatizar que si es que no hubiera ejercicio, no se desencadena urticaria. Su evolución en estudios realizados mediante cuestionarios en individuos con este tipo de anafilaxis inducida por el ejercicio por más de una década, se ha reportado que la frecuencia de ataques disminuyó a 47%, estabilizándose en el 46%, 41% estuvo libre de los episodios por un año. Las formas familiares son de presentación muy rara.

### ANGIOEDEMA<sup>5,12,13,16,17,37-41</sup>

Angioedema, se refiere a una hinchazón súbita, transitoria, habitualmente recurrente y de corta vida de la piel y membranas mucosas o de ambos, incluyendo pared epitelial del tracto respiratorio superior (laringe o cavidad oral) poniendo en riesgo la vida, e intestinal imitando cuadros agudos semejando emergencias quirúrgicas abdominales. La hinchazón o edema no deja fovea, es eritematosa o del color de la piel, y con predilección a afectar áreas de piel laxas más que compactas (esencialmente cara, manos, nalgas y genitales). Presentando síntomas adicionales con calor y dolor y raramente prurito. Aunque el angioedema puede acompañar a la urticaria, también ocurre únicamente sin ronchas en el 10% de los casos de angioedema, casos que responden a los antihistamínicos por lo que son considerados histaminérgicos, otros no responden a los antihistamínicos y son llamados bradiquininérgicos.

Según resultados de una amplia investigación, en el 38% el angioedema es idiopático; e el 25% obedece a una deficiencia del inhibidor C1, en el 16% es originado por alimentos, fármacos o alérgenos ambientales, y en el 11% aparece en asociación con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Su fisiopatología consiste de un inicio rápido de un aumento local en la permeabilidad de los capilares y vénulas postcapilares de localización subcutánea y submucosa, conduciendo a una extravasación del plasma y consecuente hinchazón efímera. Mecanismo realizado por una variedad de mediadores vasoactivos moleculares preformados de los mastocitos, que incluyen histamina y proteasas como la tripsina.

El angioedema recurrente sin ronchas generalmente es idiopático, pero, es necesario excluir una reacción medicamentosa y considerar la posibilidad de una deficiencia del inhibidor de la C1q esterasa. Esta variedad última es un angioedema mediado por el complemento (C), en el que se agrupan una serie de formas clínicas: Angioedema hereditario, angioedema adquirido por deficiencia adquirida del inhibidor C1, angioedema espontáneo, angioedema inducido por drogas; los que pasamos a describir.

- ▲ *El angioedema hereditario* (AEH), es una enfermedad dominante autosómica que afecta 1 en 10000 a 1 en 50000 personas. Originado por una deficiencia funcional del inhibidor de C1 (C1-INH) por una mutación en el gen de C1-INH (gene serping 1) en el cromosoma 11(11q12-q13.1). Sin distinción de razas y sexo.<sup>42</sup> Se manifiesta como episodios recurrentes intensos, masivos, de edema localizado sin prurito concomitante, a menudo resultante de una a varios factores precipitantes. Sin embargo, estos episodios pueden ocurrir en ausencia de algún evento identificable. Se conocen dos tipos de AEH, pero también se han reportado mutaciones *de novo* entre el 15% y el 25% y exon deleciones del gen del inhibidor C1 en pacientes con angioedema sin historia familiar.<sup>42</sup>

Y en cuanto a los tipos, reconocidos como el I y II, ambos comparten niveles disminuidos de C4, pero se distinguen en que el tipo I, el inhibidor de C1 está disminuido; mientras que en el tipo II, éstos son normales o elevados pero presentando una funcionalidad alterada. Además, se ha descrito una variante recientemente y, que se la ha denominado AEH tipo III, propuesta para mujeres que presentan angioedema con una historia familiar de esta condición, pero en las que no se demuestra deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa o la anormalidad de otras fracciones del complemento. La genética descrita en 10 familias con esta forma, inicialmente sugirió un modo de herencia dominante ligado a X. Ahora es denominado angioedema hereditario dependiente del estrógeno, para diferenciarlo de los casos con deficiencia de inhibidor de C1 esterasa, aunque no todos los autores reconocen que es una entidad específica. Otra variación es el síndrome del angioedema episódico con hipereosinofilia, con ganancia de peso y fiebre, de origen incierto pero con niveles séricos de IL-5 aumentados. Los signos y síntomas son idénticos en todos los tipos de AEH. Tanto la piel como las vísceras están involucradas por edema masivo local. Las vísceras frecuentemente comprometidas son los del tracto respiratorio y gastrointestinal. Con la particularidad, que cuando afecta a los primeros, el riesgo de la vida está en juego, lo que incluye asfixia.

En todos los casos en que se sospecha AEH debe cuantificarse y evaluar la funcionalidad del inhibidor de C1 esterasa y los componentes de C4 y C1q. La mitad de los pacientes debutan en la primera década de vida. Estos episodios de AEH no suelen asociarse a urticaria pero pueden estar precedidos de una erupción cutánea, denominado eritema marginado en el sitio donde se va a desencadenar. Con frecuencia afecta cara, labios, lengua, laringe, extremidades y el tracto digestivo; en este último caso se acompaña de dolores recidivantes tipo cólico. Se considera que hasta un 50% de los pacientes con AEH padecerán un episodio de angioedema laríngeo que puede comprometer la vida.

En el AEH, los desencadenantes habituales son traumas (intervenciones de todo tipo, especialmente las dentales), infecciones, la menstruación, el tratamiento con anticonceptivos orales y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. La duración de cada episodio es de 12 horas a un máximo de 5 días.

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pueden ser tratados con concentrados purificados del inhibidor C1 esterasa administrado intravenosamente, cuando esté disponible. Así mismo, en caso de no contar con el concentrado purificado, es de utilidad el empleo de plasma fresco congelado, aunque, ocasionalmente exacerbaría los síntomas. El empleo de corticoides, antihistamínicos y epinefrina pueden ser de ayuda pero no son eficaces en abortar el ataque agudo. El manejo profiláctico comprende uso de andrógenos atenuados o agentes antifibrinolíticos.

La probabilidad de deficiencia de C1q esterasa como origen de angioedema es creciente si se comprueba historia familiar o edema laríngeo previo o dolor cólico abdominal. Se han reportado asociaciones con LES, paraproteinemia y enfermedad linfoproliferativa.

- ▲ *Angioedema por deficiencia adquirida del inhibidor C1*, es una variedad poco frecuente de la que se han descrito aproximadamente 140 casos y, se lo aprecia generalmente en la cuarta década de la vida. Carecen de antecedentes familiares. Existen dos formas de esta deficiencia: El tipo 1, observado en pacientes con diversas neoplasias, en especial con trastornos linfoproliferativos; y el tipo 2, cuyo rasgo es la producción de auto anticuerpos contra el inhibidor de C1. Ambas formas se constata un descenso del inhibidor C1 y del C1q. La valoración de los niveles de C4 es útil ya que permite establecer el diagnóstico; la concentración disminuida del inhibidor C1 y del C1q identifica la deficiencia adquirida del primero (C1) con la atingencia tomar en cuenta que en el AEH el C1q es normal.

- ▲ *Angioedema espontáneo*, es una forma clínica frecuente, caracterizado por la aparición de 3 o más episodios en un lapso de tiempo de 6 meses, pero sin determinarse etiología aparente. Generalmente es tratado junto a la urticaria espontánea.
- ▲ *Angioedema inducido por drogas*, la más citada es la originada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Su frecuencia 0.1% a 0.7%. Es cinco veces más frecuente en los pacientes de raza negra y puede ser mortal hasta en el 20% de los casos. Se presenta el angioedema en la primera semana de tratamiento en más del 72%, compromete usualmente cabeza y cuello, incluyendo boca, lengua, faringe, y laringe. La urticaria es rara, además de tos y angioedema del tracto gastrointestinal. La hinchazón es consecuencia de niveles elevados de bradiquinina por un defecto de su degradación más que a una excesiva producción. Así mismo, el C4 es normal en los pacientes con angioedema asociado a los IECA.

Otros medicamentos reportados son los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA), los fibrinolíticos, los estrógenos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la risperidona, paroxetina, la estreptoquinasa y, el alteplase; todos ellos pueden inducir angioedema grave.

- ▲ Otras variedades mucho menos frecuente, se informa de angioedema desencadenado por el contacto con imiquimod y, asociado al síndrome carcinoide.

## URTICARIA DE CONTACTO<sup>5,7</sup>

Ocurre sólo cuando la sustancia desencadenante es absorbida percutáneamente o a través de la membrana mucosa. Nunca es espontánea. Genera una reacción localizada o sistémica, si se presenta en la forma última, ocasionalmente puede progresar a urticaria aguda hasta una reacción anafiláctica en un individuo altamente sensibilizado.<sup>4</sup> Se reconocen dos tipos, inmunológica o alérgica, en la que está involucrada la IgE y no inmunológica o no alérgica independiente de IgE. La primera es debido a la interacción de alérgenos con IgE específica, en personas sensibilizadas a alérgenos del medio ambiente tipo gras, animales, alimentos, o látex en los usuarios de guantes de este material o en individuos expuestos repetidamente al látex vía las superficies mucosas (pacientes con catéteres urinarios). La segunda, es debido al contacto directo de sustancias urticantes sobre los vasos sanguíneos, hecho que observa con la exposición al ácido sórbico y ácido benzoico en las soluciones oculares y alimentos procesados, aldehído cinnámico en cosméticos, o histamina, acetilcolina, y serotonina en contacto con la ortiga. También puede ser causado por sustancias químicas

que desgranulan mastocitos liberando histamina como el dimetilsulfóxido y cloruro de cobalto.

## URTICARIA VASCULÍTICA

Es una enfermedad clinicopatológica en la que las lesiones cutáneas semejan ronchas que se prolongan su duración más allá de las 24 horas e histológicamente muestra signos de vasculitis leucocitoclástica. Su incidencia varía entre 2% a 20% (1% a 10%) de los pacientes referidos a centros médicos con el diagnóstico de urticaria crónica; pero la incidencia probable se aproxima mucho más al 1% en opinión de la mayoría de expertos.<sup>7</sup> Es frecuente en la edad media y en mujeres, raramente se presenta en niños.<sup>5</sup>

La presentación clínica de la urticaria vasculítica puede ser indistinguible de la urticaria crónica, sin embargo, las características de las ronchas pueden ser útiles para diferenciar la urticaria vasculítica de la urticaria crónica, pues están asociadas las primeras, a sensación quemante o de dolor y aún pruriginosas, aunque se menciona que el prurito no es un síntoma, tanto que algunos autores expresan como diferencial, la ausencia de este síntoma “nunca presenta prurito”. Se resuelven con púrpura residual, petequias o lesión pigmentada.<sup>7,13</sup> A menudo se las observa en sitios de presión y semejar urticaria por presión retardada. Otras manifestaciones dermatológicas de rara presentación incluyen livedo reticular y lesiones semejantes al eritema multiforme. El angioedema está presente en el 40% de los pacientes.<sup>5</sup>

Las lesiones se producen por alteración en la permeabilidad y daño de los capilares y vénulas de la dermis, induciendo lesiones que perduran más de 24 horas. Histológicamente se evidencia una vasculitis leucocitoclástica. Hallazgo que depende de la toma de una biopsia de una lesión representativa, preferible de menos de 24 horas de evolución.<sup>5,7,13</sup> Así mismo, existen dos tipos de urticaria vasculítica, la hipocomplementémica y la normocomplementémica.<sup>5,13</sup>

Manifestaciones extracutáneas más comunes son artralgias, que afectan al 50% de los casos, que suelen ser transitorios y migratorios, es muy poco frecuente artritis. En los pacientes del tipo hipocomplementémico, las manifestaciones sistémicas suelen ser más frecuentes. El compromiso gastrointestinal que se manifiesta como dolor, náusea, vómitos y diarrea, todos ellos se los observa aproximadamente en 20%. Un porcentaje similar desarrolla enfermedad pulmonar obstructiva, mucho más en fumadores. El daño renal con proteinuria o hematuria se presenta en 5% a 10% de los casos, pero en ausencia de enfermedad autoinmune del tejido conectivo, progresión a enfermedad severa renal

es improbable. Otras manifestaciones de rara presentación son fenómeno de Raynaud, esplenomegalia, linfadenopatía, conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, pseudotumor cerebral, y afección muscular y pericardial.<sup>2,5,13</sup> Para otros autores, la urticaria vasculítica es típicamente un componente de una enfermedad sistémica crónica tipo lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o crioglobulinemia mixta.<sup>7</sup>

### SÍNDROME AUTOINFLAMATORIOS<sup>2,4,5,7</sup>

Síndromes de muy rara presentación, en los que la urticaria forma parte de sus manifestaciones clínicas, en este grupo existen variedades hereditarias y adquiridas, los que pasamos a describir:

#### ▲ Hereditarias

#### Síndrome de Muckle-Wells

Es una rara condición autosómica dominante caracterizada por urticaria recurrente desde el nacimiento, con escalofríos, fiebre y malestar; desarrollando posteriormente sordera sensorineural, como amiloidosis renal en un tercio de los casos. La identificación de mutaciones en el gen CIAS1 en este síndrome, en la urticaria familiar por frío, y en el síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil (CINCA) proporciona el vínculo entre estos síndrome autoinflamatorios. Se ha considerado que las diferentes expresiones fenotípicas en estos desórdenes, sería determinado por genes modificadores que aún no han sido determinados.

#### Fiebre mediterránea familiar

Enfermedad de herencia autosómica recesiva con una predilección por judíos sefarditas, armenios y árabes. Los pacientes pueden presentarse con signos de peritonitis, pleuresía o sinovitis, semeja al síndrome de Muckle-Wells en que las lesiones cutáneas son eritematosas y urticarianas asociados con fiebre y amiloidosis.

#### ▲ Adquiridas

#### Síndrome de Schnitzler

Variante única de la urticaria crónica caracterizada por ronchas recurrentes no pruriginosas, con fiebre intermitente, dolor óseo, artralgias o artritis y una velocidad de eritrosedimentación elevada además de gamopatía monoclonal IgM. El IgM juega un rol en la formación de la roncha, está situado alrededor de los vasos de la dermis, y los autoanticuerpos contra la IgM de la piel. Algunos investigadores consideran que este síndrome sería una variante de la urticaria vasculítica que de la urticaria crónica. Otros autores han encontrado anticuerpos IgG dirigidos contra la citoquina interleuquina 1 $\alpha$ .

### Síndrome de Clarkson

Conocido también como síndrome de fuga capilar sistémico, desorden adquirido y cuya presentación es muy rara; caracterizado por exudación masiva de plasma episódica de los vasos sanguíneos, con el riesgo de generar una hipotensión que pone en riesgo a la vida, semejante a lo que sucede en la anafilaxis. Con la particularidad que el angioedema puede ser un rasgo. Se lo asocia con paraproteinemia IgG, así como con medicaciones, en particular con interleuquina 2(IL-2).

### Pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo

Es la dermatosis más frecuente asociada al embarazo, también conocido como erupción polimórfica del embarazo. Caracterizada por lesiones urticarianas que afectan el tronco especialmente en las estrías abdominales. Su curso es benigno, autorresolutiva con un inicio en el tercer trimestre. Se debe diferenciar de otra dermatosis de tipo buloso de presentación en gestantes, denominado penfigoide gestacional.

### HISTOPATOLOGÍA DE LA URTICARIA<sup>5</sup>

Se encuentra edema que involucra la porción superficial de la dermis característica de las ronchas. En el angioedema, el edema afecta la dermis profunda y tejido subcutáneo; en ambos está asociado a la dilatación de las vénulas. El infiltrado celular está constituido por linfocitos, eosinófilos, y algunos neutrófilos con extensión de eosinófilos hacia la dermis, ordenados entre los haces de colágeno. La densidad de estas células es escaso. La inmunofluorescencia directa de las ronchas muestra depósitos de inmunoglobulinas y complemento C3 dentro de los vasos sanguíneos, que es un hallazgo inespecífico.

### ETIOLOGÍA<sup>4,5,7,43</sup>

A pesar de la evaluación cuidadosa que se realiza, muchos casos permanecen sin reconocimiento de un origen, a estos casos se les conoce como idiopáticos, pero puede ser posible señalar una causa específica (Tabla 2).

### Urticaria inmunológica

Al menos 35% a 50% de pacientes con urticaria ordinaria crónica(UOC) tienen autoanticuerpos que liberan histamina o están relacionados a autoinmunidad, específicamente la presencia de autoanticuerpos de alta afinidad IgE a una fracción constante del receptor-1(Fc $\epsilon$ R1) localizado sobre el mastocito, por lo que estos autoanticuerpos desgranulan a los mastocitos y basófilos *in vitro* al activar directamente a los receptores de alta afinidad IgE o uniéndose a la IgE. Lo

**Tabla 2.** Etiología de la urticaria<sup>(1)</sup>.

1. Idiopática
2. Inmunológica
  - ▲ Autoinmune(autoanticuerpos contra FcεRI o IgE)
  - ▲ Alérgica(reacción de hipersensibilidad mediada por IgE)
  - ▲ Complejos inmunes(urticaria vasculítica)
  - ▲ Dependiente de complemento(deficiencia del inhibidor C1 esterasa)
3. No inmunológica
  - ▲ Agentes que liberan a los mastocitos directamente
  - ▲ Aspirina, AINES, pseudoalergenos dietarios.
  - ▲ Inhibidores de la encima convertidora de la angiotensina

(<sup>1</sup>) Tabla basada en la referencia 4.

que conduce a una estimulación crónica de los mastocitos con liberación de mediadores vasoactivos. Para diferenciar los casos idiopáticos de los autoinmunes o inmunológicos, existe una prueba cutánea in vivo, conocida como prueba cutánea de suero autólogo (ASST), que usa el suero del propio paciente, el mismo que se inyecta intradermalmente hacia una zona de la piel del antebrazo no comprometida para desencadenar la formación de una roncha.

Una reacción cruzada de IgE específica en los mastocitos cutáneos por alérgenos, originarían la urticaria de contacto, anafilaxis, y algunos casos de urticaria aguda o episódica o recurrente. Pero en la experiencia clínica se demuestra que la alergia no es el origen de enfermedad continua y crónica.

En otras formas descritas como urticaria vasculítica y urticaria aguda por medicamentos o productos sanguíneos (enfermedad del suero) se piensa que son el resultado de la carga de complejos inmunes en los vasos sanguíneos pequeños. En el angioedema por deficiencia del inhibidor C1 esterasa es mediado por kininas como resultado de activación del complemento y formación de bradikinina más que de histamina.

### Urticaria no inmunológica

En este grupo el rasgo fundamental es que los mastocitos y basófilos son desgranulados directamente sin activar a los receptores IgE, después exponerse a ciertas sustancias, estímulos vasoactivos, alteraciones en la vía de las prostaglandinas por ingesta de aspirina(ácido acetilsalicílico) y otros AINES y, algunos pseudoalergenos dietéticos(raramente), y alteraciones en la vía de la bradiquinina como resultado de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina(IECA).

La alergia a alimentos y aditivos alimentarios como preservantes y agentes colorantes, no parecen ser causas significativas de urticaria crónica. Es posible que la

función deteriorada de la barrera gastrointestinal fuera de importancia fisiopatológica en el desarrollo de reacciones pseudoalérgicas, y a pesar de la rara asociación de urticaria crónica con alergia alimentaria, la mayoría sin embargo, considere que una reacción de este tipo se daría en un tiempo no mayor de 30 minutos después de la ingestión del alimento.

Los mecanismos por el cual la aspirina, los AINES y pseudoalergenos dietéticos tipo preservantes de alimentos, azocolorantes, y salicilatos, causan o agravan la urticaria se desconocen aún, pero, es probable que involucre la formación de leucotrienos y así también producen liberación de histamina. En el caso del angioedema por IECA se sostiene sea por inhibición del agotamiento de las kininas.

### Asociaciones<sup>26,27</sup>

Se han encontrado asociaciones, una de ellas es la autoinmunidad tiroidea en la urticaria ordinaria crónica (14%) que en la población control (6%). Tanto la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves han sido asociadas con urticaria crónica. Los anticuerpos antitiroideos y antimicrosomales se han hallado en el 27% de pacientes con urticaria crónica. Otros estudios demostraron que pacientes con urticaria crónica positivos a ASST tuvieron significativamente más enfermedades autoinmunes tiroideas acompañado de función tiroidea anormal, anticuerpo tiroideo microsomal y hormona estimulante tiroidea que en pacientes ASST negativos. Abundando algo más, otros autores reportan casos con urticaria autoinmune crónica tienen más anticuerpos peroxidasa antitiroideos que en pacientes con urticaria idiopática crónica. A pesar de lo descrito, no existe evidencia que los anticuerpos antitiroideos tengan un rol en la patogénesis de la urticaria crónica, asociación que representaría mucho más un evento autoinmune paralelo no relacionado.

Se ha propuesto que el *Helicobacter pylori* que posee una cubierta celular inmunogénica, puede jugar indirectamente un rol en la etiología de urticaria crónica autoinmune, por reducción de la tolerancia inmune e induciendo la formación de autoanticuerpo como Anti FcεR1. Otros investigadores han encontrado una frecuencia aumentada de anticuerpos anti IgG *H. pylori* en pacientes con urticaria crónica, aunque otros no lo han constatado. La erradicación de este agente en la solución de la urticaria es controversial. Aunque muchos expertos no están convencidos del rol causal del *H. pylori* en la urticaria crónica, más una evaluación para descartar su presencia debe ser tomado en cuenta, desde que la infección por *H. pylori* está asociado con linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa y adenocarcinoma gástrico, a lo que

se suma, que se cuenta con una terapia efectiva contra este agente y está disponible.

También se informa de una alta prevalencia significativa de enfermedad celiaca en niños y adolescentes con urticaria crónica severa. También se reporta asociaciones con infecciones ocultas como abscesos dentales, candidiasis gastrointestinal, infecciones parasitarias del tipo estrongiloidiasis, o por nemátode de pescado *Anisakis simplex*, este último basado en la detección de anticuerpos IgG4.

Hay otras posibles asociaciones que más parecen anecdóticas, son los hallazgos de urticaria crónica con cánceres, pero no hay asociaciones estadísticas pero si se informan de casos individuales. Existe evidencia que factores genéticos tienen rol en la patogénesis de la urticaria crónica. Es el de un estudio de más de 1300 pacientes con urticaria crónica idiopática, en los que se halló que la prevalencia de la enfermedad era más elevada en los parientes de primer grado que en la población general. Otros, han demostrado comparando casos control y pacientes con urticaria crónica idiopática, estos últimos tenían una mayor frecuencia de HLA-DR4 y HLA-D8Q; HLA-DR4 está fuertemente asociado a urticaria crónica autoinmune.

Otras asociaciones con urticaria crónica incluyen vitíligo, diabetes mellitus insulino dependiente, artritis reumatoide, y anemia perniciososa.

Pero, según la experiencia clínica escrita, podemos aun sumariamente describir las principales causas de la urticaria:

Urticaria aguda, el 40% está originado por infecciones respiratorias (con gran predominio de las infecciones virales), 9% por medicamentos, 1% por alimentos, y 50% son desconocidos o idiopáticos. En la urticaria crónica, 60% son ordinarias, 35% físicas, 5% vasculíticas. En el primer grupo de las ordinarias predominan las de origen

autoinmune e idiopático, le siguen en menor proporción las relacionadas con infecciones y las pseudoalérgicas. Estos datos son la experiencia en una sala de emergencia de una clínica dermatológica.

## DIAGNÓSTICO<sup>2,5,44-47</sup>

En el diagnóstico, es la anamnesis es la herramienta más útil para diagnosticar la causa de una urticaria. Las pruebas complementarias se basan siempre en una meticulosa historia clínica, por ende, es primariamente clínico, tanto que cualquier investigación debería ser guiada por la historia clínica y, no realizarse pruebas en todos los pacientes, sino, en los resultados que se obtuvo previamente en la historia,<sup>4,7,44</sup> para ello, algunos autores proponen una batería de preguntas de forma sistemática en búsqueda del origen (Tabla 3).<sup>9,13</sup> A pesar de lo descrito, hay un grupo de estudios que deben efectuarse en todos los pacientes según el tipo de urticaria (tabla 4 y 5).<sup>4,45</sup>

▲ En la urticaria ordinaria aguda (UOA) y episódica (UOE), no se requieren de estudios de laboratorio, salvo que por la historia obtenida nos oriente hacia estudios mucho más específicos.<sup>47</sup> Es el caso de pacientes expuestos a alérgenos del medio ambiente mediados por IgE, como alergia al látex, nueces, o pescado, y que pueden ser confirmados por pruebas epicutáneas en lugares donde exista las posibilidades de ejecutarse y, prueba de fluoro inmunoensayo (anteriormente denominada prueba radioalergoabsorbente: RAST) de IgE y IgE específicas en sangre, estudios virales para diagnosticar infecciones. Resultados que deben ser interpretados en el contexto clínica de cada caso. La evaluación ciega y única oral con aditivos alimentarios o aspirina es de valor en los pacientes con urticaria episódica pero en un centro apropiado, donde el material a probar es disponible.<sup>9,13</sup>

**Tabla 3.** Estudios de laboratorio en la urticaria\*.

Tipo de urticaria	Hemograma	VSG	AT/PFT	IgE	C4	Biopsia de piel	Pruebas físicas
▲ UO aguda/episódica	—	—	—	(+)	—	—	—
▲ UO crónica	(+)	(+)	(+)	—	—	—	—
▲ Urticaria física	—	—	—	—	—	—	+
▲ Angioedema sin roncha	—	—	—	—	+	—	—
▲ Urticaria de contacto	—	—	—	(+)	—	—	—
▲ Urticaria vasculítica	+	+	—	—	+	+	—
▲ Síndrome autoinflamatorio	+	+	—	—	—	—	—

UO: urticaria ordinaria, VSG: velocidad de eritrosedimentación, AT: autoanticuerpos tiroideos, PFT: pruebas de función tiroidea, IgE: IgE específica o pruebas epicutáneas, C4: componente del complemento como marcador para la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa y en urticaria vasculítica hipocomplementémica, (+): investigación discrecional, +: pruebas de laboratorio que deben realizarse, —: pruebas de laboratorio que no se realizan, (\*) Tabla basada en la referencia 4.

**Tabla 4.** Pruebas diagnósticas y complementarias según los subtipos de urticaria\*.

Tipo	Subtipo	Pruebas diagnósticas recomendadas	Pruebas diagnósticas complementarias
▲ Físicas	Dermografismo	Roce de la piel leve con instrumento romo.	NP
	Presión	Presión de 200 q 1,500 g/cm <sup>2</sup> por 15 min.	NP
	Frío	Prueba del cubito de hielo, 8 minutos en el antebrazo. En formas sistémicas, paciente en cámara refrigeradora a 4°C.	Hemograma, VSG, perfil hepático, ANA, crioglobulinas, crioagglutininas, complemento, factor reumatoideo, y serología para sífilis y mononucleosis.
	Solar	Lámpara con UV de distintas longitudes de onda y luz visible.	Hemograma, perfil hepático, ANA, porfirinas y biopsia de piel.
	Vibratoria y calor	Someter a vibración mediante agitador tipo vórtex, y vasos con agua a 45-55°C antebrazo, respectivamente.	NP
▲ Mediada por Complemento	Urticaria vasculítica	Sistemático de sangre, VSG, bioquímica (perfil hepático), estudio del complemento (incluido C1q y C1 inhibidor funcionante).	Rx de tórax, aclaramiento de creatinina de 24 horas, proteinograma, serología virus B y C, ANA, ANCA, ENA, crioglobulinas y, biopsia de piel.
	Angioedema hereditario / adquirido		
▲ Espontánea u ordinaria	Aguda	NP	Determinación de IgE específica**
	Crónica	Sistemático de sangre, VSG, PCR y Bioquímica sanguínea.	Detección de <i>H. pylori</i> , serología para virus C, B. Triptasa basal. IgE <i>Anisakis</i> . General de orina. Función y autoanticuerpos tiroideos. Rx tórax, dental, senos paranasales. Determinación de parásitos en heces, test de suero autólogo, proteinograma.
▲ Otras	Colinérgica	Provocación con ejercicio físico o baño caliente.	NP
	Aquagénica	Compresa mojada en agua a temperatura corporal.	NP

(\*) Tabla basada en la referencia 13, NP: no precisa, (\*\*): En aquellos casos en los que se sospeche etiología alérgica.

▲ En la urticaria ordinaria crónica (UOC), no se requiere de estudios de laboratorio en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad leve y que responde bien a los antihistamínicos. Ya que, no contribuyen sustancialmente al diagnóstico o la detección de una causa subyacente,<sup>46</sup> pero cabe hacer énfasis en la intensidad de los síntomas. Sólo en los casos severos y que no responden a la terapia antihistamínica se puede solicitar: hemograma y el diferencial, la velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea si se sospecha de una urticaria autoinmune. En este último, las pruebas de inyección intradermal de suero autólogo o también denominado prueba cutánea de suero autólogo (ASST) ofrece una razonable sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de autoanticuerpos liberadores de histamina. La sensibilidad se la estima

entre 65 al 81% y la especificidad en 71% a 78%, prueba que generalmente se desarrolla en algunos centros apropiadamente implementados y con experiencia, por lo que la prueba de liberación de histamina de los basófilos (BHRA) y de mastocitos dermales de donadores sanos, permanece como el estándar dorado en la investigación para autoanticuerpos funcionales.<sup>44</sup> Y que permite diferenciar algunos casos de urticaria crónica autoinmune de la urticaria idiopática crónica; este último, los pacientes tienen anticuerpos que están dirigidos al receptor de la IgE sobre la superficie del mastocito (FcεR1) postulándose que entre el 40% a 60% están relacionados con este anticuerpo,<sup>44</sup> y si no es encontrado causa alguna, se sugiere discriminar infección de *H. pylori*. También se pueden usar pruebas de plasma autólogo y D-dímeros para diagnosticar

**Tabla 5.** Preguntas orientadas para la anamnesis de urticaria\*.

Motivo	Pregunta
▲ Diferenciar urticaria de otros daños	Frecuencia y duración de las ronchas. Forma, tamaño, coloración, lesión residual al remitir y distribución de las ronchas. Asociación a prurito, dolor, molestia u hormigueo.
▲ Orientación para la clasificación etiopatogénica	Tiempo de duración de la enfermedad. Viajes al extranjero anteriores. Asociación con angioedema. Otros antecedentes personales médicos. Precipitación de los síntomas por agentes físicos. Relación con posibles desencadenantes de hipersensibilidad tipo I: alimentos y fármacos, aeroalérgenos, sustancias de contacto, insectos, ... Presencia de infecciones/fiebre. Uso de medicamentos previos al episodio (antiinflamatorios, antibióticos, vacunas...).
▲ Identificación de exacerbadores del cuadro	Estrés emocional. Intervención quirúrgicas y odontológicas. Uso de antiinflamatorios u otras drogas.
▲ Catalogar la intensidad del cuadro y su enfoque terapéutico	Calidad de vida e impacto emocional de la enfermedad. Terapias previas recibidas y respuesta a las mismas.

(\*) Tabla basada en la referencia 13.

enfermedades, respectivamente, por daños infecciosos, autoinmunes o de la coagulación.<sup>9,48</sup>

- ▲ En las urticarias físicas, existe un grupo de pruebas de provocación que han sido propuestas. El diagnóstico se basa en intentar reproducir la urticaria en condiciones controladas con el estímulo desencadenante, sin ser necesarios otros estudios complementarios, salvo en caso de urticaria por el frío u solares, en las que se hace necesario determinaciones analíticas más específicas.<sup>13</sup> Estas pruebas se realizan para determinar el factor desencadenante como el dermatógrafo para el dermatografismo o bastones pesados para urticaria por presión retardada, hielo para urticaria adquirida por frío, o el ejercicio y calor en la urticaria colinérgica.<sup>9</sup>
- ▲ En el angioedema sin ronchas, la determinación de C4 sérico debería ser usado como una prueba de discriminación inicial para diferenciar la deficiencia adquirida o hereditaria del inhibidor de C1. Si C4 está bajo entre y durante los ataques (menos del 30% de los valores normales) tienen una alta sensibilidad pero baja especificidad para diagnosticar deficiencia del inhibidor de C1. Puede ser confirmado por un análisis cuantitativo

y funcional de un inhibidor de C1.<sup>4,44</sup> El inhibidor C1 está disminuido inmunológicamente y funcionalmente en el AEH tipo I, mientras que sólo la actividad funcional es baja siendo normales C1 y C1q en el AEH tipo II. Así mismo, en el angioedema adquirido, el C1 es normal con C1q bajo. En caso de presentar niveles de C4 y C1 inhibidor funcionante normales, puede tratarse de un angioedema por drogas, principalmente IECA o de un angioedema idiopático.<sup>4,13</sup>

- ▲ En la urticaria vasculítica es esencial una biopsia cutánea para confirmar la presencia de vasculitis de vaso pequeño histológicamente de tipo leucocitoclástica, con daño de la célula endotelial, depósito de fibrina perivascular y extravasación de eritrocitos, todos ellos son cambios claves sin ser rasgos patognomónicos. Estos pacientes requieren de una valoración completa para vasculitis que incluyen determinación de C3 y C4 para distinguir de enfermedad hipocomplementémica cuyo pronóstico es peor. Además de exámenes de laboratorio de serología reumática, ANA, ANCA para descartar otros síndrome autoinmunes.<sup>4,7,9,13,44,47</sup>

Diagnóstico diferencial,<sup>13</sup> debe realizarse con otras dermatosis que cursan con lesiones cutáneas similares a las ronchas; son los casos de la urticaria papular, cuya etiología sería por hipersensibilidad a picadura de insectos, suele localizarse generalmente en las porciones inferiores de las extremidades inferiores y con tendencia a la afectación simétrica, cuya duración suele ser mucho mayor que el de la urticaria. El eritema multiforme, cuyas lesiones son típicas lesiones en tiro al blanco o en diana, mucho más duraderas que las ronchas. La urticaria pigmentosa o mastocitosis cutánea, cuando no está urticariada, se muestra como pápulas hiperpigmentadas, que al frotarlas (signo de Darier) es positivo a la formación de una roncha, además, la biopsia cutánea demuestra un aumento de los mastocitos. Y la dermatitis herpetiformes, en el que sus lesiones son simétricas, sus lesiones iniciales semejan ronchas, son simétricas y la biopsia de la piel con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA.

Otras dermatosis a tener en cuenta,<sup>47</sup> pero cuya semejanza clínica no es muy cercana morfológicamente, se citan a la erupción por medicamentos (antecedente de la ingesta de un fármaco), a la pitiriasis rosada (lesiones papulares eritematosas que siguen las líneas de fuerza de la piel formando placas con collarite interno descamativo), a la púrpura de Henoch-Schonlein (mostrando lesiones de vasculitis o de púrpura palpable), Sarna (topografía y caso antecedente en el entorno familiar presente), dermatitis atópica (antecedente familiar de atopía).



## TRATAMIENTO Y MANEJO

*“El tratamiento debe basarse en evitar el agente desencadenante cuando éste se ha detectado y, si no es posible, paliar los síntomas empleando como fármaco de elección un antihistamínico de segunda generación. En los casos de urticaria aguda grave y/o anafilaxia, el empleo de adrenalina intramuscular precoz es imprescindible”<sup>13</sup>*

### Tratamiento no farmacológico<sup>4,15,19,44</sup>

El objetivo primordial en el tratamiento es evitar el agente etiológico, por ende, el manejo de la urticaria y angioedema depende de su causa. Los factores agravantes deberían ser identificados por la historia clínica detallada, hecho que permite evitar los estímulos desencadenantes, por ejemplo, en una urticaria física, lociones que enfrían al 0.5% o 1% de mentol en una emulsión son útiles. Evitar la aspirina como los AINES en que agravan los síntomas en un 30% de los casos, en favor del acetaminofén como analgésico es adecuado. El riesgo de reacciones cruzadas entre la aspirina y los AINES es difícil de cuantificar pero puede relacionarse

con la potencia de la inhibición de la ciclooxigenasa y su dosis. Así mismo deberían evitarse el uso de medicamentos que inhiben a la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con angioedema sin ronchas y usarlos con mucho cuidado en pacientes con urticaria. Los estrógenos deben ser evitados en casos con angioedema hereditario. Pacientes tomando dosis bajas de aspirina por sus propiedades antitrombóticas pueden continuar haciéndolo regularmente. También se recomienda evitar el consumo de derivados que contengan codeína y otros opiáceos, ya que pueden generar urticaria crónica. Factores inespecíficos de agravación como el sobre calentamiento, el estrés, alcohol y fármacos con el potencial de empeorar la urticaria deben ser minimizados. El rol de la dieta de supresión de pseudoalergenos incluyendo colorantes alimenticios y salicilatos naturales es controversial, salvo que haya sido probado por estudios doble ciego con grupo testigo.

Es indiscutible que el uso de antihistamínicos aunque no todos los pacientes respondan a plenitud, algunos muy ocasionalmente, hasta empeoran.<sup>4,9</sup> Son los que

**Tabla 6.** Clasificación de los antihistamínicos orales HI\*.

Antihistamínicos	Concentración plasmática oral T <sub>max</sub> hora	Interacción con medicamentos	Inicio/duración acción en horas Pico en horas	Dosis usual del adulto	Condiciones que requieren ajuste de la dosis
<b>De primera generación<sup>†</sup></b>					
▲ Clorfeniramina	2.8±0.8	Posible	3.24	4 mg/3-4 dosis/d. 12 mg, 2 dosis, lib.ret.	
▲ Difenhidramina	1.7±1.0	Posible	2.12	25-50 mg/3-4 dosis/d. ó al acostarse	Daño hepático
▲ Doxepina	2	Posible	—	25-50 mg/3 dosis/d. ó al acostarse	Daño hepático
▲ Hidroxicina	2.1±0.4	Posible	2.24	25-50 mg/3 dosis/d. ó al acostarse	Daño hepático
<b>De segunda generación</b>					
▲ Acrivastina	1.4±0.4	Improbable	1.8	8 mg/3 dosis/d.	—
▲ Cetiricina	1.0±0.5	improbable	1.24	5-10 mg/d.	Daño renal y hepático
▲ Desloratadina	1-3	Improbable	2.24	5 mg diarios	Daño renal y hepático
▲ Ebastina		—	2.24	10-20 mg diarios	Daño renal y hepático
▲ (Carebastina)	(2.6-5.7)	—		10-20 mg diarios	Daño renal y hepático
▲ Fexofenadina <sup>β</sup>	2.6	Improbable	2.24	60mg, 2 dosis diaria 120-180 mg diarios	Daño renal
▲ Levocetiricina	0.8±0.5	Improbable	1.24	5 mg diarios	Daño renal y hepático
▲ Loratadina	1.2±0.3	Improbable	2.24	10 mg diarios	Daño hepático
▲ (descarboetoxi loratadina)	(1,5±0.7)	Improbable			Daño hepático
▲ Mizolastina	1.5	—	1.24	10 mg diarios	—

<sup>(\*)</sup> Tabla modificada basada en la referencia 49, T<sub>max</sub>: Tiempo de la ingesta oral y el pico de concentración plasmática, <sup>(†)</sup>: Los estudios fueron realizados décadas después de que estas drogas fueran introducidas al mercado. Persisten su dosaje empírico, <sup>(β)</sup>: No debe ser administrado hasta 15 minutos después de la ingestión de antiácidos que contienen aluminio y magnesio, porque estos minerales disminuyen su absorción, lib.ret.: liberación retardada, d: día.

**Tabla 7.** Clasificación de antihistamínicos para uso pediátrico<sup>(1)</sup>.

Grupo antihistamínico	Principio activo	Dosis
▲ Primera generación tipo I	Dexclorfeniramina	0.15-0.2 mg/kg/día(en 3 a 4 dosis). Máx: 20 mg/día
	Difenhidramina	>1año: 5 mg/kg/día, Máx: 150 mg/día
	Hidroxicina	2 mg/kg/día (en 3 a 4 dosis). Máx: 100 mg
	Ciproheptadina	0.25 mg/kg/día (en 3 dosis); 2-6 años: Máx 12 mg día; 7-14 años Máx: 16 mg/día
	Ketotifeno	6 meses a 3 años: 0.05 mg/kg/12 horas >3 años: 1 mg/12 horas
	Mequitazina	>1 año: 0.25 mg/kg/día; Máx: 5 mg/12horas
	Doxepina	>12 años: 25-50 mg en dosis única.
▲ Segunda generación tipo I	Cetiricina	1-6 años<20 kg: 2.5 mg/24 horas 6-12 años: 2.5 a 5 mg/12 horas
	Levocetiricina	2-6 años: 1.25 mg/12 horas 6-12 años: 2.5 mg/24 horas >12 años: 5 mg/24 horas
	Ebastina	2-5 años: 2.5 mg/24 horas 6-11 años: 5mg/24 horas >12 años: 10 mg/24 horas
	Loratadina	>3 años: <30 Kg: 5 mg/24 horas >30 kg: 10 mg/24 horas
	Desloratadina	1-5 años: 1.25 mg/24 horas 6-11 años: 2.5 mg/24 horas >12 años: 5 mg/24 horas
	Mizolastina	>12 años: 10 mg/24 horas
	Fexofenadina	6-11 años: 60 mg/24 horas (2 tomas) >12 años: 120 mg/24 horas
	Rupatadina	>12 años: 10 mg/24 horas
	Bilastina	>12 años: 20 mg/día
	▲ Antihistamínicos tipo 2	Cimetidina
Ranitidina		2-4 mg/kg/día en dos tomas al día

(1): Tabla modificada basada en la referencia 13, Máx: máximo

tienen la capacidad de inhibir la liberación de histamina de los mastocitos y de los basófilos, que actúan sobre determinados órganos blancos. Cuya actividad es la de un agonista inverso de los receptores H1, reduciendo la acumulación de eosinófilos inducido por los alérgenos. Cuyas características se reúnen en las tablas 6 y 7, así mismo, estos medicamentos se los clasifica de primera generación con capacidad sedativa importante ya que cruzan la barrera hematoencefálica y los de segunda generación, que su capacidad sedativa es muy poca o nula.<sup>48,49</sup> Tradicionalmente los antihistamínicos se los ha clasificado en seis grupos químicos: las etanolaminas, las etilendiaminas, las alquilaminas, piperacinas, piperidinas y, fenotiacinas. Pero, en la actualidad se los reúne por sus efectos sedativos, como los de primera generación en los que la sedación es un rasgo importante comparado con los de segunda generación, en los que esta característica

son relativamente no sedantes.<sup>8</sup> Como regla general, los antihistamínicos son seguros y tienen pocos efectos adversos, y deberían ser tomados diariamente, dependiendo de su vida media, debe evitarse usarlos sólo cuando presentan síntomas o signos.<sup>5</sup>

Para una mejor comprensión del tratamiento de la urticaria y angioedema, actualmente en la literatura cuando se usan fármacos,<sup>4,5,7,9,13,19,20,41,42,44,54</sup> se ha estratificado en tres niveles, denominándose terapia de primera línea, segunda línea y tercera línea. Separándose el manejo del angioedema por deficiencia de inhibidor C1. Así mismo, debe explicarse al paciente que los corticoides sistémicos alivian la urticaria y angioedema, en una palabra, eliminan sus lesiones; pero no pueden ser optados como tratamiento prolongado por los efectos secundarios y el rebote que se presenta cuando se suspende su terapia. Existiendo otras terapias alternativas que también se pueden combinar para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

## Terapia de primera línea

En la actualidad los antihistamínicos que producen sedación, conocidos como antihistamínicos H1 de primera generación, han dejado de ser usados siendo reemplazados por los de segunda generación, los que ahora constituyen la terapia de primera línea.

En esta línea de tratamiento, denominado terapia de primera línea, los investigadores hallaron que los efectos de los antihistamínicos de segunda generación no sedantes como la cetiricina, levocetiricina tienen efectos antiinflamatorios que involucran al factor de activación de las plaquetas (PAF) dependiente de la quimiotaxis del eosinófilo, del PAF-dependiente de la adhesión del eosinófilo al endotelio, y a la migración transendotelial a través de las células endoteliales de la dermis. La ocupación del receptor por el antihistamínico predice su eficacia en humanos, pues no es sólo su afinidad *in vitro* y su vida media, sino la concentración de la droga en el sitio del receptor *in vivo*, un ejemplo es que hay estudios que han encontrado que aunque la desloratadina tiene una elevada afinidad por receptores H1 y una vida media prolongada que la fexofenadina y levocetiricina, su capacidad para inhibir ronchas la respuesta inmediata están disminuidas porque está disminuida la ocupación del receptor *in vivo*.

Generalmente se acepta que un 40% de los pacientes que asisten a una clínica terciaria experimentan completa aclaración o desaparición de sus síntomas, ya que en otros sólo reduce la severidad del prurito y disminuye el número y duración de las ronchas. Es útil expresar que los antihistamínicos son más efectivos si es que se toman diariamente que según aparecen los signos y síntomas.

Los antihistamínicos de la primera generación H1 como la difenhidramina, hidroxicina, clorfeniramina, ciproheptadina, son poco usados como monoterapia por sus efectos sedativos y anticolinérgicos, pero pueden ser valiosos cuando se suman a los no sedativos, sobre todo, cuando el sueño es alterado por la urticaria.

Los antihistamínicos H1 de segunda generación han sido desarrollados desde hace casi 20 años, demostrando su eficacia tanto o mejor que los de la primera generación. Citaremos de este grupo a la cetiricina, levocetiricina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, ebastina, mizolastina, con un rasgo, su carencia de efecto sobre el SNC y anticolinérgico.

Desglosando los rasgos de algunos de estos antihistamínicos de segunda generación, diremos que la desloratadina es un metabolito activo de la loratadina y con mayor potencia antihistamínica e antiinflamatoria que la misma loratadina,

tiene el tiempo de eliminación más prolongado que alcanza las 27 horas y debe ser discontinuado cuando se tenga que realizar pruebas epicutáneas 6 días antes. La cetiricina es un componente activo de la hidroxicina con semejantes efectos que esta última pero con menor sedación, mientras que la levocetiricina es un enantiomero de la cetiricina y es más potente que la cetiricina, además, ha demostrado alivio rápido del prurito y de las ronchas en pacientes con urticaria crónica. La mizolastina debe ser usado con cuidado en pacientes que toman inhibidores del citocromo P450 como la cimetidina, ciclosporina, nifedipino, porque pueden generar arritmias cardíacas (prolongación del QT), por ende, está contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca. La acrivastina es dosificada tres veces al día por su vida media corta, todos los demás se toman una sola vez al día. Pero, se considera útil ofrecer a los pacientes dos antihistamínicos no sedantes por que la respuesta y la tolerancia varían entre los individuos.

Así como se han descrito los antihistamínicos para los receptores H1, también hay para los receptores H2, conocidos como los antagonistas de los receptores H2. Puesto que el 15% de los receptores de histamina en la piel son de este tipo. Los antihistamínicos H2 han demostrado ser de utilidad al sumarse a la acción de los antihistamínicos H1 en algunos pacientes con urticaria crónica, sin embargo, estos antihistamínicos H2 no deben ser usados solos desde que ellos tienen mínimo efecto sobre el prurito, en este grupo de medicamentos están la cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina. En realidad, la eficacia de estos medicamentos es limitado, a pesar que se reporta que cuando se usa en conjunto con antihistamínico H1, el control de la urticaria puede ser mejor.

Si el paciente presenta enfermedades en otros órganos es necesario tomar en cuenta que la acrivastina debe evitarse en pacientes con daño renal moderado (clearance de creatinina 10-20 mL min<sup>-1</sup>) y las dosis de cetiricina, levocetiricina e hidroxicina debería ser reducido a la mitad. Pero en caso de que el daño renal fuera mucho más severo, la cetiricina, levocetiricina y alememacina (trimepracina) deben evitarse (clearance de creatinina < de 10 mL min<sup>-1</sup>) mientras también debe ser usado con cuidado la loratadina y desloratadina en severo daño renal.

En presencia de daño hepático, la mizolastina está contraindicada, así como la alimemacina también está contraindicada por su efecto hepatotóxico y puede precipitar coma en enfermedad hepática severa. La clorfeniramina y la hidroxicina deben evitarse por su efecto sedante que es inapropiado en estos pacientes hepáticos severamente enfermos.

En el embarazo, se considera muy prudente evitar todo tipo de medicación durante el primer trimestre y durante la lactancia. En casos extremos, se indicará la clorfeniramina o la loratadina y cetiricina. En la niñez, ninguno de los antihistamínicos está contraindicado en niños de 12 años o mayores. En niños menores, estos medicamentos se prescribirán de acuerdo a su peso.

### Terapia de segunda línea

En este grupo están aquellos medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, corticoides, antagonistas del canal del calcio, suplementos de levotiroxina, antagonistas de los receptores de los leucotrienos y otros fármacos. Es una etapa que se opta cuando la urticaria no ha respondido a los fármacos de la primera línea.

Los antidepresivos tienen una potente actividad de antagonistas en los receptores H1 y H2, demostrando ser más efectivo y menos sedante que la difenhidramina en el tratamiento de la urticaria crónica. Pero no es todo bueno en el uso de estos fármacos, uno de ellos es la doxepina, cuyo efecto sedante es mayor que la de los antihistamínicos de primera generación, con el adjunto de que es metabolizado por el sistema del citocromo P450 por lo que debe ser usado con cuidado en pacientes que toman medicamentos metabolizados por este sistema: cimetidina, eritromicina y ciclosporina, aun así, se considera útil en casos de pacientes con signos de depresión y urticaria crónica. Su dosis es de 10 a 30 mg/día, debe ser tomado por las noches, Otro antidepresivo es la mirtazapina que ha demostrado un efecto significativo sobre los receptores H1 demostrando una buena actividad antiprurítica, también ha sido reportado útil en algunos casos de urticaria física y urticaria por presión retardada, su dosis es de 30 mg/día.

Los antileucotrienos pueden ser tomados en adición a los antihistamínicos H1 en casos de urticaria pobremente controlada pero hay poca evidencia escrita que sea de utilidad como monoterapia. Benefician mucho mejor en pacientes sensibles a la aspirina, con urticaria ordinaria crónica con ASST positiva, el fármaco usado es el montelukast a la dosis de 10 mg por las noches.

Corticoides orales pueden acortar la duración de la urticaria aguda (prednisolona 50 mg diarios por 3 días en adultos) aunque dosis menores también son efectivas, 10 a 20 mg en días alternos. La administración de mayor tiempo está indicado en la urticaria vasculítica y en urticaria severa por presión retardada, en ambos procesos debe disminuirse la dosis progresivamente hasta suspenderlo en un tiempo no mayor de 3- 4 semanas. No se debe administrar como una terapia de rutina, por las recidivas frecuentes, tampoco se

lo indica en la urticaria crónica, salvo sea manejado bajo supervisión de un especialista. El principal problema de la terapia corticoide es el desarrollo de tolerancia y por sus efectos adversos.

Y un medicamento que si bien no es de los más usados, pero, el nifedipino se ha reportado ser efectivo en disminuir el prurito y las ronchas en pacientes con urticaria crónica cuando se lo usa sólo o en combinación con antihistamínicos. Su probable mecanismo se postula que es la modificación del ingreso del calcio hacia los mastocitos cutáneos. Quizás sería de mejor beneficio en aquellos pacientes con urticaria crónica con hipertensión.

Otros fármacos se describen a la tiroxina que se ha informado de suprimir la urticaria crónica ordinaria en pacientes eutiroideos bioquímicamente pero con autoanticuerpos antitiroideos, Ocasionalmente exitoso pero aun sus resultados en otros es poco consistente.

Otro medicamento es la sulfazalacina, de utilidad en la urticaria crónica en el que predomina la urticaria por presión retardada (UPR), habiendo demostrado ser útil. Pero que debe ser evitado en pacientes sensibles a la aspirina y deficiencia a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La dapsona puede ser considerada en los pacientes con UPR sensibles a los AINES.

La colchicina, sería beneficioso en urticaria crónica cuando predominan los neutrófilos en su infiltración histológicamente (urticaria neutrofilica) y, es también usado en urticaria vasculítica. Como efectos adversos se incluyen a la náusea, vómitos, y dolor abdominal. También se reporta neuritis periférica, miopatía, alopecia y desórdenes sanguíneos raramente en terapias prolongadas.

### Terapia de tercera línea

En esta línea de acción se describen pacientes con urticaria que no responden a los tratamientos de primera y segunda línea, en este grupo están los agentes inmunomoduladores, que involucran a la ciclosporina, tacrolimus, metrotexato, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, colchicina, dapsona, albuterol, ácido tranexámico, terbutalina, sulfasalacina, hidroxiclороquina, warfarina. Estos pacientes generalmente son los que padecen urticaria crónica autoinmune. La mayoría de los estudios son en pequeño número de pacientes.

Y uno de los medicamentos más usados en esta línea de tratamiento es la ciclosporina que al momento actual, es la que ha sido mejor estudiada. En una dosis de 4 mg/kg<sup>-1</sup> diariamente en pacientes con urticaria autoinmune severa

por dos meses, pero sólo un 25% de los que respondieron permanecieron libres de urticaria por 4 a 5 meses. Se consideran que las publicaciones publicadas de los otros fármacos suelen ser muchas veces anecdóticas.

La infusión de inmunoglobulina intravenosa, una dosis total de 2 g/kg de peso, administrado en 5 días, ha sido beneficiosa en la mayoría de casos de urticaria crónica autoinmune, con remisión durante tres años. Es su costo elevado y morbilidad potencial que limita su uso.

La ciclosporina, en dosis de 3-5 mg/kg/día parece ser claramente beneficiosa en 2/3 de pacientes con urticaria crónica autoinmune que es refractaria a los antihistamínicos. Ha sido confirmado en un estudio doble ciego a la dosis de 4 mg/kg/día por 4 a 8 semanas, sin efectos adversos. Sin embargo, sólo un 25% permanecieron libre de síntomas por 4 a 5 meses aproximadamente después de discontinuar el tratamiento, pero si fueron comunes algunos efectos colaterales sintomáticos como manifestaciones gastrointestinales. El riesgo es mantener por tiempo prolongado con este fármaco ante los riesgos de efectos sistémicos adversos y el rebote cuando se suspende la medicación.

Otros agentes inmunomodulatorios que se reportan son con los agentes: Tacrolimus, metotrexato, y ciclofosfamida. Con el primero, a la dosis de 20µg diarios en pacientes con urticaria dependiente de corticoide. Con la segunda, se informa del uso intravenoso alcanzando remisión completa de un caso similar al anterior. Y con la tercera, se informa de haberse manejado exitosamente en dos pacientes con urticaria crónica refractarios a las terapias convencionales.

La plasmaféresis ha reportado ser beneficioso en el manejo de la urticaria crónica autoinmune severa. Se han estudiado una serie de casos en los que 6 pacientes aliviaron sus síntomas de un total de 8. Sin embargo, esta modalidad terapéutica no puede ser empleado por largo tiempo como monoterapia por lo costoso, por el riesgo de efectos secundarios y, por la temprana recidiva al suspender el tratamiento; por ende, la plasmaféresis sola no es suficiente para evitar la reacumulación de autoanticuerpos que liberan histamina por lo que es necesario se investigue su uso en conjunción con otros inmunosupresores.

Otros fármacos se citan al micofenolato de mofetilo en urticaria idiopática crónica y autoinmune, en un estudio retrospectivo, en 19 pacientes quienes no habían respondido a la terapia con antihistamínicos u otros fármacos; de los cuales 17 pacientes experimentaron mejoría y 10 alcanzaron completo control de la urticaria. La mejoría ocurrió en un promedio de 4 semanas en el rango de la dosis entre 1000

a 4000 mg; mientras que el control completo se obtuvo después de un promedio de 14 semanas, en el rango de dosis de 1000 a 6000 mg. Aun así, se considera necesario estudios prospectivos para delinear su uso.

### Otras terapias

La exclusión de aditivos de alimentos y salicilatos naturales se aconseja en una serie de reportes, aunque hay un consenso que la alergia alimentaria que origina la urticaria crónica es excepcional, por lo que estudios en esa orientación sólo deben realizarse con una historia que así lo muestre.

También se menciona la inducción de la tolerancia por repetida exposición gradual al factor precipitante puede ser de utilidad en urticaria por frío, urticaria solar, urticaria de contacto al calor localizado. Siendo necesario tiempo y disponibilidad por parte del paciente.

Otra modalidad es el uso de la fototerapia con rayos ultravioletas más psoralenos, hecho que se conoce como fotoquimioterapia (PUVA), pero se reporta de resultados poco concluyentes. Ha demostrado utilidad en algunos pacientes con dermatografismo sintomático.

### Tratamiento de la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa

A diferencia del angioedema ordinario, el originado por la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa, los corticoides, antihistamínicos, y la adrenalina son escasamente eficaces. Su tratamiento está en el control de los episodios agudos, la profilaxis preoperatoria, y la prevención a largo plazo; tanto, que el diagnóstico, seguimiento y terapia de los pacientes debe realizarse desde una atención especializada. El tratamiento de elección debe ser lo más precoz posible, para lo cual se administra intravenosamente a la dosis de 20U/kg del concentrado del inhibidor de C1 purificado, además existe otro inhibidor C1 para ser usado ambulatoriamente por el propio paciente. En las ocasiones que no está disponible, es sustituido por plasma fresco administrado en una emergencia, aunque su empleo puede ser controversial, pues, además de tener el inhibidor C1, contiene otros precipitantes del angioedema. Si no se contara con el concentrado o plasma fresco, se usaría inhibidores de calicreína y antagonistas de bradicinina, el primero por vía subcutánea y el segundo por vía oral, este último es de utilidad cuando los ataques agudos son en el domicilio. Estos pacientes deben ser vigilados intensivamente y, recibir terapia sintomática para el dolor abdominal, reposición de líquidos intravenosos y, traqueotomía o intubación con tubo fino en casos de edema glótico. La profilaxis preoperatoria o a corto plazo se efectúa administrando el inhibidor C1 purificado una hora antes, en esta ocasión puede ser útil el

plasma fresco. En el caso de prevención de episodios a largo plazo en casos con crisis recidivantes se usaría andrógenos atenuados (esteroides anabólicos) como el danazol, que ejercen su acción estimulando la síntesis hepática de C4 y C1. Es necesario en su empleo de estos fármacos, tener en cuenta sus efectos secundarios y contraindicaciones, manejándose en dosis no mayores a 200 mg, administrado por médicos expertos en su manejo.

Para procedimientos quirúrgicos menores, se puede usar el ácido tranexámico, 1 g 4 veces al día en los adultos y 500 mg 4 veces al día en niños, 48 horas antes y después de la intervención o si está recibiendo dosis de mantenimiento, sea el ácido tranexámico como de un esteroide anabólico, se aumentará la dosis. Tener en cuenta que la dosis de mantenimiento está indicada en pacientes con angioedema recurrente o con dolor abdominal relacionado (Tabla 8).

Los esteroides anabólicos que se administran para la terapia de mantenimiento son el stanozolol y el danazol, para adultos son la elección mientras que en niños hay que usarlos con cuidado por sus efectos secundarios de virilización aun a dosis bajas cuando se usa dosis de mantenimiento. Es necesario vigilar la inflamación hepática y los adenomas.

## PERSPECTIVA FUTURA

Estudios recientes<sup>7,54</sup> demuestran que los mastocitos y basófilos en la urticaria aguda y angioedema contribuyen tanto a la inmunidad en las infecciones parasíticas como en la inactivación de veneno de arañas y serpientes. Estas células expresan múltiples receptores que responden a antígenos específicos como a numerosos y a menudo desencadenantes inespecíficos, ejemplo, cambios en la presión sanguínea y activación inmunológica. Además, en adición a la vía clásica alérgica mediada por IgE, es probable la presencia de receptores sobre los mastocitos para fragmentos del complemento, complejos inmunes circulantes que se unen a la IgG e IgM, para citoquinas, todos ellos para generar la activación del mastocito en la urticaria aguda y angioedema, es el caso de la existencia de

receptores específicos sobre los mastocitos para proteasas, lo que explica su alta naturaleza de estas proteasas en los aeroalergenos y alimentos, así mismo, proteasas en la respuesta del complemento a agentes infecciosos, de este modo, sugiriendo un rol en la urticaria aguda. También se reporta la identificación de otra gran familia de receptores inmunes innatos a los que se les ha denominado "inflammasome" que es diferente a los receptores de IgE, de corticoides, del complemento, e histamina en varios síndromes genéticos que tienen un componente de urticaria. Potencialmente esta nuevo receptor podría estar implicado infecciones, estados agudos postvirales, y otras urticarias inflamatorias que además responderían a nuevos tratamientos contra los receptores anti-inflammasome.

Recientemente se han reportado<sup>9,18,48</sup> en tres pacientes con urticaria crónica, quienes respondieron a omalizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE libre. Con la observación de que no todos los pacientes con urticaria crónica tienen IgE elevados previa a la terapia. Se especuló que una disregulación de los receptores de IgE mejoró los síntomas.

Se reporta un estudio<sup>52</sup> en fase 3, multicéntrico, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad del omalizumab en pacientes con urticaria crónica idiopática (urticaria espontánea crónica) quienes permanecieron sintomáticos a pesar de recibir tratamiento con antihistamínico H1. Se estudiaron 323 pacientes asignados al azar para recibir tres inyecciones subcutáneas espaciadas a intervalos de 4 semanas, a la dosis de omalizumab 75mg, 150 mg, y 300 mg o placebo, seguido de una observación de 16 semanas. Hallaron como conclusión, que durante las 12 semanas iniciales de estudio, omalizumab a 150 mg y 300 mg significativamente mejoraron, resultado que está en relación a la dosis. Otro informe,<sup>53</sup> muestra que se puede usar en el retratamiento de manera efectiva y segura en pacientes con urticaria crónica, quienes se han beneficiado anteriormente de este tratamiento a la dosis de 150-600 mg/mes, aunque el número de 25 pacientes es pequeño para extrapolar los resultados.

**Tabla 8.** Tratamiento de la deficiencia del inhibidor C1 esterasa\*.

Medicamento	Mantenimiento	Profilaxis corto tiempo	Emergencia
▲ Stanzolol	2 mg días alternos a 10 mg diarios	10 mg, 48 h antes y después del procedimiento	
▲ Danazol	200 mg a 400 mg/día	600 mg, 48 h antes y después del procedimiento	
▲ Ácido tranexámico	0.5 a 3 g diario	≤ 4.5 g, 48 h antes y después del procedimiento	
▲ Concentrado inhibidor C1 esterasa	—	1000 U, 1 h antes del procedimiento	500-1500 U
▲ Plasma fresco congelado	—	—	3 unidades

U: unidades, proc: procedimiento, mg: miligramos, h: hora. (\*) Tabla basada en la referencia 4.

Otro autor,<sup>7</sup> informa del tratamiento con un nuevo antihistamínico H1 no sedante como la rupatadina, fue asociado con significativa mejora de los síntomas de 195 pacientes con urticaria crónica, con el adicional de que además tiene un efecto antiinflamatorio como resultado de su factor de activación antiplaquetas y muy elevada afinidad al receptor H1. Y, recientemente se ha descubierto un receptor H4 sobre el mastocito con relación a la patogénesis del prurito con la observación de que un antihistamínico selectivo para este receptor, JNJ7777120, redujo el prurito en ratones más efectivamente que cuando se usó antihistamínicos H1.

### PRONÓSTICO<sup>4,5,44</sup>

En el tiempo de algo más de 35 años, el pronóstico para una completa recuperación ha cambiado muy poco. Así, en una encuesta realizada en 1969 antes del advenimiento de los antihistamínicos no sedantes demostró que el 50% de pacientes con urticaria crónica asistiendo a una clínica de un hospital sólo con ronchas, estuvieron libres de ellas después de 6 meses. Y por contraste, más del 50% de pacientes con ronchas y angioedema persistió la enfermedad activa después de 5 años y con una pobre perspectiva. Otra investigación retrospectiva en 1998 halló que el 44% de pacientes hospitalizados con urticaria respondieron bien al tratamiento con antihistamínicos. Por lo descrito, es probable que el pronóstico no haya cambiado mucho en más de 40 años. Pero podemos concluir diciendo que la perspectiva en la mayoría de pacientes con urticaria crónica, es aun pobre.

### CONCLUSIONES<sup>4,44</sup>

1. La urticaria puede usualmente ser clasificada clínicamente sin necesidad de extensas investigaciones de laboratorio. Pues, las ronchas de la urticaria física suelen desaparecer en menos de un hora(excepto las de urticaria por presión retardada), mientras que aquellas que se presentan en una urticaria ordinaria finalizan en 2 a 24 Horas. Si estamos frente a una urticaria vasculítica debería realizarse una biopsia de piel si es que la roncha permanece mayor tiempo.
2. La urticaria se la considera idiopática, después de haber excluido las causas relacionadas con drogas, infecciones, alérgicas y físicas. Por lo menos el 30% de los pacientes con urticaria crónica ordinaria, parecen tener una etiología autoinmune. La prueba de ASST es una prueba razonablemente sensible y específica para detectar autoanticuerpos que liberan histamina.
3. Un consejo sobre información y medidas generales pueden ser de ayuda para la mayoría de pacientes con urticaria, especialmente si se identifica un desencadenante alimenticio o físico. Ya que, sobre el 40% de pacientes hospitalizados con urticaria han demostrado buena respuesta a los antihistamínicos, que constituyen la piedra angular en el tratamiento.
4. Ha llegado a ser práctica común aumentar la dosis de los antihistamínicos de segunda generación, por encima de la recomendación farmacológica del laboratorio cuando el riesgo potencial de beneficio es mayor.
5. Las combinaciones de antihistamínicos H1 no sedantes con otros agentes como los antihistamínicos H2, o con antihistamínicos sedantes en las noches, o la adición de antileucotrienos, ha demostrado ser de utilidad en los casos resistentes al tratamiento convencional.
6. Los corticoides orales deben ser restringidos sólo para cursos cortos en urticaria severa o angioedema que afecta la boca. Tratamientos más prolongados sería necesario en caso que estemos frente a urticaria vasculítica y, urticaria por presión retardada.
7. Los tratamientos con inmunomoduladores para urticaria autoinmune crónica se restringiría para pacientes con enfermedad incapacitante quienes no han respondido a los tratamientos convencionales.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maize JC. Urticaria and non-hereditary angioedema. In: Demis DJ, editor. *Clinical dermatology*. 26th revision. Vol 2. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.7-9:1-15.
2. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York:McGraw-Hill; 2008.p.330-343.
3. Nebreda Pérez V. Urticaria. Angioedema. Protocolos diagnósticos terapéuticos de urgencias pediátricas SEU-AEP(Asociación Española de Pediatría). Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/documentos/urticaria\\_angioedema.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/documentos/urticaria_angioedema.pdf)
4. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007; 157:1116-1123.
5. Grattan CEH, Black A K. Urticaria and Angioedema. In: Bologna JL, Lorizzo JL, Rappini R. editors. *Dermatology*. 2da ed. Philadelphia:Elsevier Inc. 2008.
6. Czarnetki BM. The history of urticaria. *J Int Dermatol*. 1989; 28(1): 52-57.
7. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria-Areview. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(1):9-21.
8. Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una visión general. *Acta Med Per*. 2014; 4:31:111-124
9. Alexandroff AB and Harman KE. Urticaria an evidence-based update. Conference report. *Br J Dermatol*. 2010; 163:275-278.
10. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, and Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation on the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol*. 1991; 30(6):381-386.
11. Humphreys F and Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998; 138:635-638.
12. Frigas E, Park M. Acute urticaria and angioedema. *Amer J Clin Dermatol*. 2009; 10(4):239-250.
13. Rodríguez del Río P, Sandín I. Urticaria y angioedema. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(9):616-627.
14. Peroni A, Colato C, Schena D, and Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2010. 62:541-555.
15. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Eng J Med*. 1995; 322(26):1767-1772.
16. Kaplan AP, and Greaves W. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:373-378.

17. Muller BA. Urticaria and angioedema: A practical approach. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 1123-1128.
18. Linscott MS. Urticaria. Medscape. Updated: May 2, 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/762917>
19. Guidbakke KK, Khachemoune A. Classification and treatment of urticaria: A brief review. *Dermatol Nurs*. 2005; 17:361-364.
20. Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. *N Eng J Med*. 2002; 346(3): 175-179.
21. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, and Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:387-391.
22. Mortureux P, Leute-Labreze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood. A prospective study. *Arch Dermatol*. 1998; 134:319-323.
23. Veraldi S, Scarabelli G, and Grimalt R. Acute urticaria caused by pigeon ticks (*Argas reflexus*). *Int J Dermatol*. 1996; 35(1):34-35.
24. Grob J, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, and Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005; 152:289-295.
25. Dia JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24(2):225-246.
26. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, and Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 1998; 37:515-519.
27. Abdou AG, Elshayeb El, Farag AGA, and Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: Correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol*. 2009; 48:464-469.
28. Maurer M, Bindsley-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Gods K, Grattan CEM, Hide M, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update [letter]. *Br J Dermatol*. 2013; 168:455-456.
29. Sackesen C, Sekerel BU, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, and Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Ped Dermatol*. 2004; 21(2):102-108.
30. Tahan F. Chronic urticaria with cockroach hypersensitivity [letter]. *Ped Dermatology*. 2006; 23:300-301.
31. Van der Valk PGM, Moret G, and Kiemeny LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patient visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 1998; 146:110-113.
32. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3(5):363-368.
33. Juhlin L. Dermatographism and cold-induced urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24:1087-1089.
34. Baba T, Nomura K, Hanada K, and Hashimoto I. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release. *Br J Dermatol*. 1998; 138:326-328.
35. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi, and Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*. 2016; 175:473-478.
36. Buss YL, Stirling M. Cold urticaria; disease course and outcome an investigation of 85 patients before and after therapy [letter]. *Br J Dermatol*. 2005; 153:440-466.
37. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema. *Arch Dermatol*. 2001; 161:2417-2429.
38. Barton JC. Angioedema associated with imiquimod [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(3):477-478.
39. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Arch Intern Med*. 2004; 164:910-913.
40. Bozek A, Rachowska R, Krajewska J, Paliczka-Cieżlic E, Filipowska B, Jarzab J. Carcinoid syndrome with angioedema and urticaria [letter]. *Arch Dermatol*. 2008; 144:691-692.
41. Kadar L, Kivity S. Urticaria and angioedema in pregnancy. *Curr Derm Rep*. 2013; 2:236-242.
42. Ferrante G, Scavone V, Muscia MC, Adrignola E, Corsello G, Passalacqua G and La Grutta S. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *WAO Journal*. 2015; 8:5(1-10).
43. Sheikh J. Autoantibodies to high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: How important are they?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(5):403-407.
44. Grattan C, Powell S and Humphreys. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol*. 2001; 144:708-714.
45. Kaliner MA. What tests conclusively diagnose idiopathic urticaria?. Medscape. Jan 13 2006. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/520293>
46. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1575-1580.
47. Linscott MS. Emergency care of urticaria. Medscape. Updated: Sep 11, 2013. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/195697>
48. Bernstein JA, Lang DM, and Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 123:1270-1277.
49. Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Eng J Med*. 2004; 351:2203-2217.
50. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, and 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; 66:767-770.
51. Winters M. Initial evaluation and management of patients presenting with acute urticaria or angioedema. Medscape. Jul 10 2006. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/552643>
52. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saine S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Eng J Med*. 2013; 368(10):924-935.
53. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology*. 2014; 150:288-290.
54. Dreyfus DH. Urticaria and angioedema. A rational approach to diagnosis and therapy. *Skin Therapy Letter*. 2013; 18(1). Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/777624>