

**Carrera de Médico Especialista
en Alergia e Inmunología Clínica**

**Directora: Dra. Ana Marta Koatz
Subdirector: Dr. Luis Daniel Berrutti**

Monografía.

TÍTULO:

ACTUALIZACIÓN EN URTICARIA CRONICA

ALUMNO: DR. IVAN OSWALDO TINOCO MORAN

Año 2013

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. HISTORIA..... | 4 |
| 3. MORFOLOGÍA DE LA PIEL..... | 5 |
| 4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIE..... | 7 |
| 5. FISIOPATOLOGÍA..... | 11 |
| 6. CLASIFICACIÓN. | 15 |
| 6.1. Por su patogenia..... | 15 |
| 6.2. Por tiempo de evolución, etiopatogenia y clasificación clínica..... | 24 |
| 7. LESIONES..... | 26 |
| 8. PREVALENCIA..... | 26 |
| 9. DIAGNÓSTICO..... | 27 |
| 9.1. Interrogatorio al paciente..... | 29 |
| 9.2. Examen físico del paciente..... | 29 |
| 9.3. Pruebas complementarias..... | 32 |
| 9.4. Test cutáneos..... | 33 |
| 10. TRATAMIENTO..... | 37 |
| 10.1. Etiológico..... | 37 |
| 10.2. Farmacológico..... | 37 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA..... | 52 |

1. INTRODUCCIÓN.

La urticaria se define como un síndrome reaccional de piel y mucosas caracterizado por ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis que dura algunas horas, días o meses; puede ser recidivante y de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido (Bedin, Gimenes y Bedín, 2007); la lesión elemental es una pápula edematosa dérmica (roncha)

Del latín *urticarie* o *urtica* (hierba irritante), la urticaria es una enfermedad cutánea caracterizada por una erupción denominada habones o ronchas que son placas rosadas, rojas o blancas, pruriginosas, de poco relieve y evanescentes que desaparecen en menos de 24 horas sin dejar secuelas; las ronchas, producidas por edemas tisulares locales en la dermis papilar o superficial, están casi siempre rodeadas por eritema al tiempo que producen intenso picor (prurito) o sensación de quemazón. (Santos y Beltrán, 2003; Zitelli y Cordoro, 2011)

Esta enfermedad cutánea se trata de una erupción polimorfa caracterizada por la presencia de elevaciones eritematosas o blanquecinas, circunscritas que cambian de lugar en cuestión de horas o minutos (Maurer, Bindslev-Jensen, Giménez-Arnau, et al., 2011); las lesiones inflamatorias aparecen localizadas en piel y también con cierta periodicidad en mucosas. La urticaria puede aparecer sola, edemas que se localizan en la dermis superior o dermis papilar, o acompañada de angioedemas cuando también se afectan la dermis profunda y la hipodermis; los angioedemas consisten en una inflamación de zonas laxas de la piel como labios o párpados que, de ser muy intensos, pueden producir deformación completa de la cara e inclusive, con menor frecuencia, puede observarse inflamación de la lengua o la glotis provocando dificultades respiratorias que requieren atención inmediata en un servicio de urgencias (Axelrod y Davis-Lorton, 2011).

Las ronchas, que pueden persistir minutos, días o semanas, son de carácter variable, generalmente eritematosas, de consistencia elástica que desaparecen o se blanquean a la presión de la punta de un dedo (Abajian, Mlynek y Maurer, 2012) y pueden variar en tamaño, desde ronchas o habones de dimensiones de una lenteja, típicas de la urticaria colinérgica hasta la presencia de grandes placas de bordes circinados o geográficas; la aparición de las ronchas se asocia a infecciones, desórdenes alimentarios, así como a intolerancia y alergia a medicamentos, agentes físicos, reacciones auto inmunes y mecanismos inmunológicos o no inmunológicos

Según clasificación universal, en la urticaria se describen dos categorías: agudas con menos de 6 semanas de duración y crónicas que exceden las 6

semanas; las crónicas son desordenes comunes de la piel que afectan el bienestar y la calidad de vida de los pacientes (Zuberbier, Balke, Worm et al, 2010).

2. HISTORIA.

Es indiscutible que estamos en presencia de una enfermedad que, por su manifestación externa cutánea, interesó su estudio, caracterización y formas de tratamiento desde la antigüedad; para desarrollar una breve historia evolutiva médica de la urticaria utilizaremos como documento base “La historia de la urticaria y angioedema” de Lennart (2001).

La definición más antigua de la urticaria se encuentra en “The yellow emperor’s inner classic” de Huang Di NNei Jing escrito entre los 1000 y 200 años antes de Cristo que en su capítulo 64, relativo a las cuestiones básicas (Sin wen), define la urticaria como el Fen Yin Zheng que significa eritema oculto serpenteante, nombre que se mantiene actualmente en chino para definir la enfermedad ya que desde un principio se pensó era debido a la reducción del Yin que produce retención de líquidos en la piel.

Hipócrates (460-377a.C.), considerado el padre de la medicina, describió unas lesiones urticantes que sobresalían en la piel producidas por ortigas y mosquitos, a las que llamó cnidosis, de la raíz griega cnido que significa ortigas, además también mencionó que pueden encontrarse lesiones urticantes en pacientes con trastornos gastrointestinales aunque en estos casos era menor el prurito. Por otro lado, Plinio el viejo (23-79 a.C.) introdujo el nombre *uredo*, que significa quemazón, vocablo empleado por los médicos que hablaban en latín como Carl Von Linné para definir ciertas erupciones pruríticas de color rojo tenue. En el siglo X, Ali Ibu Al-Abba las llamó *essera*, que en lengua persa significa protuberancia. Con la caída del Imperio Romano, este término se usó durante varios siglos en el mundo árabe y europeo.

En el libro “El rey Ricardo III” de Thomas More, este hace una descripción excelente de la enfermedad describiendo el primer caso de urticaria que produjo una muerte, aunque no del paciente, ocurrido en 1480 durante la coronación del rey Ricardo. Relata que los lores deseando agradar al monarca le sirvieron una taza de fresas pero unas horas más tarde, repentinamente, el rey los reunió abriéndose la camisa y mostrándoles el tórax, que estaba cubierto de zonas enrojecidas, prominentes, y con prurito acusando a uno de ellos de tratar de envenenarlo por lo que de inmediato lo mandó a ejecutar.

Zedler, en su obra "Grosses vollständige Universallexikon" (1734-1740) cambió el término *uredo* por *urticatio* mientras la palabra *urticaria* fue introducida por

primera vez por William Cullen (1769) en su libro "Synopsisae Nosologiae Methodica"

Según Lennart (2001), los trabajos antes mencionados tuvieron gran impacto en la comunidad médica de la época permitiendo nuevos trabajos en Inglaterra como los de Robert Willan (1783) que perfeccionó la clasificación de las enfermedades cutáneas basándola en la morfología de las lesiones, Bateman (1813) que en su obra Sinopsis Práctica de las Enfermedades Cutáneas describió diversos tipos de urticaria y Frank y Borsch (1792) que definieron la urticaria al frío y la solar respectivamente por primera vez, aunque se plantea que fue Veiel (1887) quien demostró que sólo los rayos solares la producían y no el calor de una estufa o de una vela.

En el pasado siglo, en sus estudios sobre la urticaria, Duke (1924) describió la urticaria producida por calor o por una enfermedad mental o física, Urbach y Fasal (1929) la urticaria por presión, Shelley y Ramsey (1964) la urticaria acuagénica y Shelley (1985) la urticaria adrenérgica.

3. MORFOLOGÍA DE LA PIEL.

La piel, tegumento externo del organismo que establece relación directa con el medio ambiente, está constituida por tres estratos o capas al tiempo que, en los vertebrados superiores, presenta un conjunto de estructuras anexas como glándulas sudoríparas y sebáceas, diferentes formas de cubrimiento corporal según la especie animal (pelos, lana, plumas) y partes queratinizadas (uñas, cascos, pezuñas, etc.); las funciones de la piel son: protectora, sensorial (sentido del tacto), depósito de sangre, órgano de excreción-absorción, termorregulación y desempeña un importante papel en el crecimiento somático o desarrollo corporal (Alvarez Díaz, Pérez, De la Cruz Martín et al, 2009).

Descrita como el mayor órgano del cuerpo animal, en los humanos ocupa aproximadamente 2 m², su espesor varía entre los 0,5 mm en los párpados y los 4 mm en los talones mientras tiene un peso aproximado de 5 kg. (Pérez, 2010).

El grosor de la piel es variable, en general es más gruesa en la parte posterior del cuerpo, espalda, y en las caras laterales de las extremidades y más delgada en la la parte ventral del cuerpo y caras mediales de las extremidades existiendo diferencias en las zonas relacionadas con el sexo y la raza; en la piel se distinguen tres estratos (Figura 1): epidermis, parte epitelial o estrato de superficie, dermis, parte conjuntiva o estrato intermedio profundo, e hipodermis o tejido celular subcutáneo (Pérez, 2010).

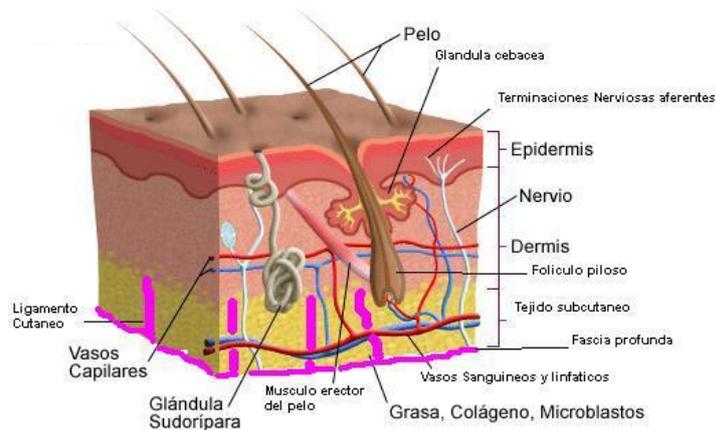


Figura 1. Estructura histológica de la piel (Pérez, 2010)

La epidermis o estrato más superficial de la piel esta formada por epitelio poliestratificado que se cornifica y consta de 5 estratos principales: germinativo, espinoso, granuloso, lúcido y córneo siendo más gruesa en las áreas del cuerpo con mayor irritación mecánica como ocurre en las personas en lo relativo a la palma de las manos y planta de los pies; el limite entre la epidermis y la dermis no es de ordinario regularmente plano sino que forma elevaciones desiguales debido a que la dermis presenta habitualmente elevaciones cónicas, las papilas, sobre las cuales se dispone la epidermis (Pérez, 2010). El grosor de la dermis depende de la zona del cuerpo; en las personas por ejemplo, alcanza su mayor profundidad en espalda, hombros y caderas. En el corion de la dermis se pueden distinguir dos capas: capa papilar, en posición más superficial y capa reticular, en posición más profunda (Alvarez Díaz, Pérez, De la Cruz Martín et al, 2009); la capa papilar o superficial de la dermis situada inmediatamente por debajo de la epidermis, consta de una trama densa de tejido conjuntivo irregular fibroso laxo que cumple una función trófica y recibe su nombre por las numerosas papilas que se proyectan sobre la epidermis.

La dermis contiene y sirve de apoyo a gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos, estructuras glandulares, folículos pilosos, elementos musculares, prolongaciones de tejido graso y nervios; se describen dos capas: la dermis papilar, la más superficial que debe su nombre a las papilas esparcidas por toda la superficie en donde se encuentran los capilares terminales y las terminaciones de los nervios sensoriales y la dermis reticular más profunda, formada por haces de fibras colágenas más gruesos que los de la dermis papilar (Pérez, 2010).

La hipodermis, capa de tejido conjuntivo que fija la piel a huesos y músculos consta de fibras colágenas y elásticas laxamente dispuestas que permiten la flexibilidad de la piel; la función primaria de esta capa es el amortiguamiento a las presiones externas al tiempo que permite el movimiento libre sobre las estructuras subyacentes (Alvarez Díaz, Pérez, De la Cruz Martín et al, 2009); en la hipodermis se halla presente una capa de tejido adiposo que puede adoptar la forma de pequeños grupos de células o de grandes masas que dan lugar a la formación de las almohadillas o cojines de grasa que reciben el nombre de panículo adiposo que cumplimenta una importante función termorreguladora en función a la especie animal

Los mastocitos o células cebadas son células de tejido conjuntivo originadas de células mesenquimatosas pertenecientes a los mieloidocitos o células mieloides originadas en las células madres de la médula ósea; estas células actúan en la mediación de procesos inflamatorios y alérgicos. Los mastocitos, presentes en la mayoría de los tejidos del cuerpo y en la dermis de la piel, sintetizan y almacenan histamina (compuesto implicado en los procesos de reacciones alérgicas) y heparina (compuesto anticoagulante), entre otros. Los mastocitos desarrollan un papel relevante en las enfermedades alérgicas y en la urticaria al ser las células efectoras de las reacciones alérgicas inmediatas a través de los receptores de alta afinidad para la IgE presentes en su membrana (Torchia, Francalanci, Bellandi y Fabbri, 2008); la histamina, el mediador mejor conocido, incrementa la permeabilidad vascular, tiene acción quimiotáctico para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas y al sistema parasimpático. Mientras los basófilos abandonan la médula ósea en estado maduro, los mastocitos circulan en forma inmadura.

4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.

La etiología de la urticaria es difícil de enunciar ya que sus causas primarias se deben a una variedad amplia de factores capaces de provocar el cuadro clínico en la población (Ring y Grosber, 2012). Son causas de urticaria estados provocados por alimentos, aditivos, fármacos, alérgenos inhalantes, contactantes, infecciones virales, infestaciones parasitarias como las observadas en casos *Blastocystis hominis*, *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Ascaris lumbricoides*, *Anisakis*, *Giardia lamblia*, protozoarios e infecciones fúngicas como el diagnóstico de pacientes con urticaria crónica (UC) con hipersensibilidad cutánea a *Cándida albicans* y elevados niveles de IgE específica a los alérgenos del parásito (Thanya, Maurera, Cova y Paredes, 2007; Jirapongsananuruk, Pongpreuksa, Sangacharoenkit et al, 2010; Brzoza, Grzeszczak, Trautsolt et al, 2012). Se reportan casos de urticaria por ingestión de larvas o estadios superiores del parásito *Anisakis* presente en peces e

ingeridos por las personas al consumir pescado crudo o poco cocinado (Daschner, Rodero, Frutos et al, 2011).

A pesar de que la etiología bacteriana es la menos documentada, se relacionan casos de urticaria con el *estreptococo β hemolítico* y el *Helicobacter pylori* (Sebekina, Trubitsyna, Masharova y D'iakova, 2011); el papel de la bacteria *Helicobacter pylori* en la patogenia de la urticaria crónica ha sido discutido y aunque algunos autores niegan una implicación directa en su etiología, sí admiten y demuestran en sus estudios una mayor exacerbación de los síntomas en pacientes infectados, estableciendo una relación directamente proporcional entre dicha severidad, el inóculo bacteriano y el grado de infiltración inflamatoria demostrada por biopsia gástrica.

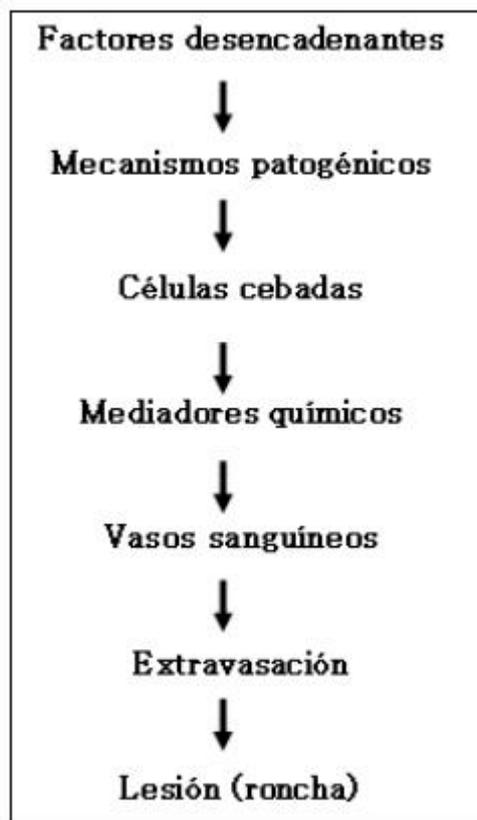
En el caso del *Helicobacter pylori*, se plantean diversos mecanismos etiopatogénicos que pretenden explicar la relación entre esta infección y la presencia de UC. Un mecanismo establece la posibilidad de una reacción inmunológica mediada por la inmunoglobulina E₂ al constatarse en pacientes con niveles elevados de IgE₂ al diagnóstico, una mejoría muy evidente de los síntomas tras el tratamiento de erradicación de la bacteria, no obstante, otras investigaciones no muestran resultados estadísticamente significativos para este resultado; otro mecanismo explica que la presencia de esta bacteria en la mucosa gástrica estimula la secreción por parte de eosinófilos activados de proteínas citotóxicas implicadas en la producción del cuadro urticarial (Sadighha, Shirali y Mohaghegh, 2009). La infección por *Helicobacter pylori* parece también influir en la producción de citoquinas pro-inflamatorias así como en la expresión de ciertos epítomos de adhesión a células endoteliales que intervienen en la puesta en marcha de una respuesta inmune sistémica (De Breucker, Pepersack y Cogan, 2010; Ben Mahmoud, Ghazzi, Hakim et al, 2011; Akashi, Ishiguro, Shimizu y Kawashima, 2011).

Se han diagnosticado casos de urticaria asociada a colagenosis, vasculitis, neoplasias malignas, hormonas, estrés mental y físico, agentes físicos y urticaria física, látex, fluido vaginal, veneno de insectos, vacunas, déficit de inactivador de C₃b, Protoporfiria eritropoyética y trastornos genéticos como el Síndrome de Muckle –Wells que se acompaña de urticaria, sordera y amiloidosis y el Síndrome de Ascher que se caracteriza por edemas recurrentes de labios y párpados así como atrofia y laxitud cutánea (Staubach, Vonend, Burow et al, 2009; Brito, Gonçalves, Penattil et al, 2012)

La patogenia de la urticaria tiene su expresión en la roncha o habón, consecuencia de la extravasación plasmática a nivel de la dermis papilar, producto al patrón de respuesta vascular como resultado de estímulos inmunológicos y no inmunológicos (Nosbaum, Braire-Bourrel, Dubost et al, 2013). En el caso de la urticaria mediada por IgE, el entrecruzamiento de la

proteína de la IgE localizada en la superficie de mastocitos y basófilos ocasiona liberación de mediadores inflamatorios como histamina, leucotrienos, prostaglandina D₂, factor activador de plaquetas y factor quimiotáctico de eosinófilos de anafilaxia (Leech, Grattan, Lloyd et al, 2011) siendo la histamina el principal mediador que desencadena edema y urticaria.

Los mastocitos o células cebadas, son las principales de la patogenia de la urticaria (Esquema 1). En su proceso de degranulación, por mecanismos inmunológicos o no, se libera histamina la que al unirse a los receptores H₁ en la piel produce eritema, edema y prurito.



Esquema 1. Cascada de la urticaria (Madero y Madero, 2004).

Los efectos farmacológicos de la histamina incluyen relajación intensa de vasos de pequeño calibre y constricción de grandes venas, aumento de la permeabilidad capilar, edema, eritema y tumefacción, regulación de la migración leucocitaria, estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas, contracción de músculos lisos de bronquios e intestinos, contracción uterina, estimulación glandular salival, pancreática y lagrimal, prurito y dolor en la inyección subcutánea (Mendiola y Castillo, 2000).

Se ha establecido asociación entre altos niveles del factor activador de células B (BAFF) en pacientes con urticaria crónica y test cutáneo positivo a suero autólogo, presencia de anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares, altos niveles de IgE total y la severidad de la enfermedad urticariana (Marrouche y Grattan, 2012). La urticaria autoinmune crónica es causada por una elevada afinidad de auto anticuerpos para los receptores IgE (anti-FcRI) y menos frecuentemente por auto anticuerpos anti inmunoglobulina E (anti-IgE), activación del complemento y de los basófilos (Kessel, Yaacoby-Bianu, Vadasz et al, 2012). En la patogenia de algunas urticarias se ha constatado que la IL₃ es crucial en la activación de basófilos y que existe un incremento de neutrófilos y de proteína C reactiva (Gentinetta, Pecaric-Petkovic, Wan et al, 2011; Llamas, Fraga, Requena, et al, 2012)

La interleuquina 6 (IL₆) y la proteína C reactiva (CRP) se elevan más en pacientes con urticaria crónica (UC) severa que en los que muestran síntomas de urticaria más leves aunque no está claro si este aumento son meramente un epifenómeno o pueden contribuir a la patogénesis de UC (Kasperska-Zajac, Sztylc, Machura y Jop, 2011; Wardhana, 2012). En la urticaria crónica idiopática asociada a otras enfermedades autoinmunes, en particular la tiroiditis autoinmune, el diagnóstico debe incluir la determinación de anticuerpos antitiroglobulina y de otras enfermedades autoinmunes (Kasperska-Zajac, 2012). El sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario y el polimorfismo genético (GP) no parecen tener mayores implicaciones en la en la patogenia de la UC autoinmune (Irani, Jammal, Asmar et al, 2012; Calamita, Pelá, Gamberini et al, 2012). Se ha reportado que pacientes con UC están en riesgo aumentado de padecer cáncer, especialmente tumores malignos de tipo hematológico aunque esta posible asociación necesita de más investigaciones a la luz de los conocimientos actuales (Brzoza, Grzeszczak, Trautsolt et al, 2012)

La urticaria mediada por IgE suele serlo a alimentos, medicamentos, aeroalergenos, látex e insectos; en el caso de los Himenópteros puede haber anafilaxia grave con edema y riesgo para la vida (Stoevesandt, Hain, Kerstan y Trautmann, 2012). Los alergenios responsables de urticaria causan los síntomas tras su ingestión, inhalación, inoculación o contacto como ocurre con el látex; los alergenios específicos procedentes de alimentos pueden ser de crustáceos como cangrejos, camarones, langostinos, langostas, huevos, pescado, leche, maní, soja y de nueces de árboles como almendra, nuez de Brasil, castañas, castañas de Cajú, avellana, entre otras (Akoglu, Atakan, Cakir et al, 2012; Hsu y Li, 2012). El alergeno al unirse a la IgE específica que se encuentra en la superficie de basófilos y mastocitos, se manifiesta como una reacción inmediata de urticaria y/o angioedema agudo, habitualmente durante la primera hora, e inclusive puede presentarse como la única manifestación de

la reacción alérgica (Bossi, Frossi, Radillo et al, 2011; Mathias, Tschosi y Zazzali, 2012).

5. FISIOPATOLOGÍA.

La evolución de la fisiopatología de la urticaria tiene momentos importantes como la demostración de que la inflamación era el edema debido a una obstrucción local descrita por el fundador de la dermatología e histología modernas, Astruc (1684-1766), la triple respuesta señalada por Marey (1858) y el aporte de Dale y Laidlow que identificaron en los tejidos la presencia de una amina que afectaba la musculatura lisa de los vasos sanguíneos a la que denominaron histamina.

La urticaria es una enfermedad frecuente que involucra a los mastocitos cutáneos como principales efectores de manera que los mecanismos moleculares y celulares vinculados con su fisiopatología tienen que ver con estas células que pueden ser activadas como resultado de interacciones ligando-receptor o en forma directa por señales intracelulares. En cuanto a la fisiopatología de la urticaria crónica, los últimos estudios apuntan a la implicación de autoanticuerpos, de factores de liberación de histamina y de una alteración en la sensibilidad a la histamina de los mastocitos y de otras células liberadoras de histamina.

Las células efectoras primarias en la fisiopatología de la urticaria son los mastocitos, células productoras de los mediadores de la inflamación, preformados o de nueva síntesis, que dan respuesta tisular urticariana con la participación de basófilos, monocitos y linfocitos Th.2 y en menor extensión neutrófilos y eosinófilos (Vasagar, Vonakis, Gober et al, 2006). La urticaria neutrofilica o con predominio de infiltrados de neutrófilos guarda una posible asociación con las enfermedades reumáticas (Staubach, Dechene, Metz et al, 2011); la presencia de la IgE adherida a la pared del mastocito y su activación corresponde al mecanismo inmunológico aunque una gran variedad de elementos han sido descritos como capaces de activar el mastocito sin la presencia de la IgE (mecanismo no inmunológico de la urticaria)

En los procesos inflamatorios crónicos participan células proinflamatorias como mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos- macrófagos y linfocitos T y los mediadores liberados por ellas; el mediador histamina es la amina derivada del aminoácido histidina (β -imidazol-etilamina, ergamina o ergotidima) presente en casi todas las células del cuerpo que al ser liberada por los mastocitos y basófilos, se une a los receptores H₁ de los vasos sanguíneos, iniciándose así la reacción inflamatoria producto a la dilatación de estos. La dilatación vascular se acompaña de una disminución de la presión sanguínea y un aumento de la permeabilidad de las paredes capilares por lo que trasudan, hacia el líquido

intersticial de los tejidos circundantes, anticuerpos, macrófagos y/o los componentes del sistema de complemento. Otro mecanismo fisiopatológico propuesto es el aumento de la reactividad linfocitaria provocado por la propia infección en las urticarias infecciosas.

Desde el punto de vista inmunopatológico la urticaria es consecuencia de la liberación de mediadores preformados por parte de mastocitos y basófilos correspondiéndole a la histamina ser el compuesto más importante y responsable de la expresión cutánea (Zuberbier, 2012). El factor activador de plaquetas provoca que estas células liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la urticaria crónica. El factor quimiotáctico de los eosinófilos sería el responsable de la migración de estas células hacia el foco inflamatorio. Los eosinófilos activados liberan proteína catiónica (ECP), peroxidasa (EPO) y proteína X (EPX). En particular, los eosinófilos son activados por la IL-5, transformándose en células de mayor tamaño, las cuales se reclutan de forma selectiva en las reacciones inflamatorias de la fase tardía. Ellos también se unen a las células endoteliales que expresan E-selectina, pero adicionalmente expresan VLA-4 (antígeno muy tardío tipo 4 o CD49d/CD29) que les sirve para adherirse firmemente a las células endoteliales que expresan la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1 o CD106). Reclutados los eosinófilos, actúan como células efectoras de las reacciones iniciadas por la IgE, de esta forma, sus principales proteínas: proteína básica mayor y proteína catiónica del eosinófilo lesionan el tejido blanco de las reacciones alérgicas.

Por otro lado, un segundo grupo de mediadores van a ser sintetizados por las células o tejidos circundantes, por acción directa de los mediadores primarios. Estos mediadores secundarios son de aparición más tardía y su acción se prolonga en el tiempo, son metabolitos del ácido araquidónico, leucotrienos C y D.

La activación del complemento da lugar a la producción de anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a) y su acción directa sobre la superficie celular es capaz de liberar histamina. El factor C5a es el más activo sobre la permeabilidad vascular, y dado que su inhibición por parte del factor inhibidor de anafilatoxinas se produce más tardíamente, le hace actuar no sólo como favorecedor de la permeabilidad, sino también como factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos que aparecen en el foco inflamatorio.

La urticaria se produce por la estimulación y degranulación de los mastocitos que, a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, liberan diferentes mediadores, principalmente histamina, en respuesta a ciertos alimentos, fármacos, picaduras de insectos, estímulos físicos, etc.; los mediadores, accionan sobre los vasos provocando un aumento en la permeabilidad de la pared vascular con extravasación líquida que produce el

edema al tiempo que un reflejo nervioso medular local (reflejo antidrómico), produce vasodilatación arteriolar que origina el eritema. Un mismo factor etiológico puede producir urticaria a través de mecanismos diferentes.

El mediador más importante del mastocito es la histamina, aunque también pueden intervenir mediadores no mastocitarios; la activación mastocitaria puede ser inducida además por otros estímulos como citoquinas, opiáceos, calor, presión y vibraciones así como también el mastocito puede ser activado por el stem cell factor (SCF) que es un mecanismo independiente de la IgE (Schaefer, 2011). La liberación de estos mediadores, desde las células cutáneas inflamatorias conduce a la formación del habón o roncha por una parte, como consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular, y por otra, a una estimulación de receptores nerviosos que origina tanto una dilatación vascular como la consecuente respuesta eritematosa y el prurito. Por acción de los mediadores, también se atraen poblaciones celulares que a su vez liberan nuevos mediadores. Los posibles mecanismos implicados en la activación de los mastocitos cutáneos son:

- **Activación de los mastocitos mediado por IgE.**

Los mastocitos poseen un gran número de receptores de alta afinidad para la IgE (FcRe1) por medio de los cuales esta inmunoglobulina se adhiere a su membrana; la activación se produce cuando un antígeno interactúa con dos moléculas de IgE produciendo la agregación y entrecruzamiento de receptores.

Este es el mecanismo responsable de las urticarias alérgicas, la mayoría de las cuales son agudas y dependientes de la hipersensibilidad tipo I que se produce en dos etapas: **sensibilización** en la que los anticuerpos IgE producidos en respuesta a un antígeno se unen a los receptores de membrana de los mastocitos y/o basófilos y **desencadenamiento**, en la que se reconocen dos fases, una inicial en la que tras una nueva exposición al antígeno ocurre la unión a los anticuerpos fijados a las células provocando la activación y liberación de diversos mediadores preformados y de otros que son sintetizados y una tardía que ocurre entre 2 a 24 horas después de la exposición inicial sin que exista una nueva exposición al antígeno.

- **Activación de los mastocitos mediado por IgG.**

Los mastocitos y basófilos poseen receptores para el fragmento Fc de la IgG; su agregación también produce la activación mastocitaria, aunque esta ocurre de forma menos eficaz que con la IgE.

- **Activación de los mastocitos mediado por complemento.**

Se debe a la acción de las anafilotoxinas, fragmentos peptídicos producidos durante la activación del complemento; entre ellas, las más importantes son C3a y C5a que son péptidos que actúan sobre receptores mastocitarios e inducen su activación.

- **Activación de los mastocitos mediado por mecanismos neurológicos.**

Los mastocitos están estrechamente vinculados a receptores nerviosos y sobre ellos pueden actuar diferentes neurotransmisores, como los neuropéptidos de los que la sustancia P es la más importante; esta sustancia neurotransmisora interviene en la transmisión del estímulo doloroso al tiempo que la acetilcolina está implicada en las urticarias colinérgicas. Los mecanismos neurológicos son los responsables de la acción de algunos agentes histaminoliberadores.

- **Activación de los mastocitos por factores liberadores de histamina.**

Moléculas endógenas como citocinas y autoanticuerpos, de importancia en algunas urticarias crónicas, son capaces de actuar sobre los mastocitos e inducir su degranulación.

- **Activación de los mastocitos por factores exógenos que inducen la degranulación.**

Factores ecógenos que inducen la degranulación como compuestos policatiónicos que interactúan inespecíficamente con el receptor de IgE (polimixina B, compuesto 40/80, polilisina, poliarginina), ionóforos de calcio, que aumentan la concentración de calcio intracelular, péptidos con secuencia formilmetionina, que se unen a receptores específicos de basófilos, proteínas derivadas de leucocitos, como la PBM de los eosinófilos, o proteínas de neutrófilos y fármacos como morfina, codeína, tubocuránina, dextrano, quimiotripsina y algunos anestésicos, actúan sobre los mastocitos por mecanismos no inmunológicos desconocidos:

- **Activación de los mastocitos por interferencia con el metabolismo del ácido araquidónico.**

La aspirina (AAS) y otros AINE pueden inducir o agravar algunas urticarias al bloquear la COX, con hiperactividad de la lipoxigenasa, lo que conduce a la producción de leucotrienos y a la activación mastocitaria.

- **Mediadores no mastocitarios.**

En ocasiones, puede ocurrir un trastorno en el aumento de producción de cininas sin que participen los mastocitos como se observa en el déficit de C1 inhibidor y en el angioedema provocado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como captopril, enalapril, lisonipril y quinapril. En cuadros característicos con episodios de angioedema recidivante en adultos, pueden estar implicados otros medicamentos antihipertensores del grupo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartan.

6. CLASIFICACIÓN.

Aunque algunos autores las clasifican según su duración, frecuencia y causas (Ring y Grosber, 2012), en sentido general por sus variadas causas se clasifican en inmunológicas y no inmunológicas o idiopáticas (Axelrod y Davis-Lorton, 2011).

Esta clasificación tiene sus inconsistencias como se puede observar en las urticarias físicas en que son también condiciones crónicas pero agrupadas por separado debido a la naturaleza especial de sus factores desencadenantes; en las típicas urticarias agudas y crónicas, las ronchas surgen espontáneamente, sin estímulo físico externo. Con estas reservas, las urticarias crónicas se pueden clasificar en: espontánea, física, autoinmune, colinérgica, por contacto, pigmentosa (mastocitosis cutánea) y vasculitis (Bousquet, Anto, Demoly et al, 2012).

6.1. Por su patogenia

Según su patogenia, Lizondo, López, y Vargas (2005), clasifican las urticarias en:

- **Inmunológicas mediadas por IgE:**
 - Urticaria alérgica, por sensibilización a antígenos específicos tales como penicilina, insulina, alimentos, veneno de insectos, serpientes, pólenes, epitelios de animales, etc.
 - Urticarias físicas (IgE).
 - Urticaria facticia o dermatografismo.
 - Urticaria colinérgica (por aumento de temperatura, emociones, estrés).
 - Urticaria a frigore.
 - Urticaria por presión.
 - Urticaria acuagénica.
 - Urticaria por calor.
 - Urticaria solar.

- **Inmunológicas mediada por el Complemento:**
 - Angioedema hereditario.
 - Angioedema adquirido (por ej.: por linfomas, LES, Cáncer, enfermedades autoinmunes, etc.).
 - Urticaria vasculítica.
 - Urticaria por calor.
 - Enfermedad del suero.
 - Reacciones a productos sanguíneos o sustitutos.

- **No Inmunológicas** (Agentes que estimulan la degranulación de los mastocitos):
 - Opiáceos.
 - Antibióticos: Penicilina, tetraciclina, Estreptomicina, Cefalosporinas, sulfonamidas.
 - Medios de contraste radiológicos.
 - Químicas (dextrano, colorantes "tartracina", conservantes "benzoatos").
 - Aspirina y demás AINE (inhibición de PG pueden aumentar la producción de leucotrienos en los mastocitos, causan urticaria, angioedema y broncoconstricción).
 - Alimentos (huevos, fresas, marisco; nueces, pescados, chocolates, ajo, cereales, leche, patata, cerdo, legumbres, naranja, etc.).
 - Idiopáticas: a pesar de la gran cantidad de etiología, la mayoría de los casos no se sabe la causa.

Alergia por alimentos.

La alergia a alimentos es una de las causas que con más frecuencia desencadena urticaria aguda en niños, correspondiéndole a la leche, huevo, pescados, mariscos y legumbres en los niños pequeños, y frutas como plátano, kiwi, papaya, pepino, aguacate, maracuyá, melón, mango, castaña, entre otros, nueces, frutos secos y mariscos en los mayores ser los más implicados; con frecuencia, el alimento al que el paciente es alérgico, se ingiere de forma inadvertida en productos elaborados o manufacturados y se caracterizan porque no suelen ser responsables de la urticaria crónica, pero sí de la urticaria recidivante o recurrente (Lennart, 2001; Khakoo, Sofianou-Katsoulis, Perkin y Lack, 2008; Nosbaum, Braire-Bourrel, Dubost et al, 2013).

Alergia por medicamentos.

Los medicamentos que suelen estar implicados en la urticaria/angioedema son entre otros, antibióticos β -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos no esteroideos (Rössing, Novak,

Mommert et al, 2011). La urticaria y el angioedema, pueden ser los primeros síntomas de una reacción más grave, por lo que debe suspenderse la administración del fármaco hasta que se realice el estudio alergológico; no siempre es fácil determinar si el medicamento ha sido el responsable del cuadro de urticaria ya que el proceso infeccioso por el cual se administró el fármaco, también puede desencadenar esta reacción (Rössing, Novak, Mommert et al, 2011); en muchas ocasiones cuando se cura la infección, desaparece la “alergia” al medicamento en cuestión. Como es de suponer, en la mayoría de estos casos no puede confirmarse en la prueba de provocación ya que suelen ser también exantemas víricos o de otros orígenes coincidentes pero no causados por el fármaco. En el caso de confirmar el diagnóstico de alergia a un medicamento, siempre se debe realizar el estudio de tolerancia a fármacos alternativos para conocer la variante a aplicar en el paciente.

En algunos casos, la reacción desencadenada por un medicamento es similar a una enfermedad del suero; la urticaria que aparece entre los 7-12 días de iniciado el tratamiento, se asocia a fiebre, afectación articular y del estado general del enfermo y suelen requerir corticoides para su resolución; el cefaclor puede producir, con cierta frecuencia, este tipo de reacción (Sahiner, Civelek, Tuncer et al, 2011).

Las vacunas como el toxoide tetánico, la triple vírica, las anti hepatitis y meningitis pueden desencadenar una urticaria que, aunque en muchas ocasiones, no ha podido demostrarse el mecanismo de respuesta alérgica, no es menos cierto que se ha constatado una sensibilización mediada por IgE a excipientes de la vacuna como proteínas de huevo, gelatinas o thiomersal (Buss y Sticherling, 2005); se ha asociado urticaria generalizada y angioedema luego de la aplicación de material desvitalizador de la raíz dental compuesto por lidocaína, para-formaldehído y fibras excipientes (fenol, óxido de titanio, fibras de polietileno, copolímero de cloruro y acetato de vinilo).

Alergia por contacto.

Una causa de urticaria es el contacto con látex o caucho natural, producto vegetal procesado que se obtiene a partir del jugo lechoso del árbol *Hevea brasiliensis* originario de Brasil; este producto, de elevado poder sensibilizante, es la materia prima de más de 40,000 productos que se utilizan a diario tanto en el medio hospitalario como en la vida cotidiana; desde la primera infancia entramos en contacto con el sobre todo a través de chupetes y juguetes de goma para en la edad adulta utilizar guantes de goma, preservativos, gomas adhesivas, telas y fibras elásticas (Bedin, Gimenes y Bedín, 2007). En principio, la sensibilización al látex se produce por contacto y manipulaciones repetidas constituyéndose en la vía sensibilizante más frecuente, aunque hay

pacientes que también se pueden sensibilizar por inhalación y a través de mucosas.

Es frecuente que se sensibilicen los niños que han sufrido múltiples intervenciones quirúrgicas como los afectados de espina bífida y malformaciones urológicas; el látex puede desencadenar urticaria de contacto local o puede asociarse a manifestaciones alérgicas sistémicas. La reactividad cruzada, que se puede dar entre diversas proteínas tanto de látex como de algunas frutas, se ha denominado síndrome látex-fruta; este síndrome fue descrito por primera vez por Raihi (1991) y sus manifestaciones clínicas pueden ser urticaria, angioedema, síndrome alérgico oral o anafilaxia.

La exposición a alérgenos, como pólenes, ácaros o epitelio de perro, gato, caballo, y de otros animales, pueden producir urticaria de contacto generalizada o angioedema (Ring y Grosber, 2012).

Alergia por enfermedades infecciosas o parasitarias.

Muchas enfermedades de origen infeccioso, virales y bacterianas, y de origen parasitario, cursan con manifestaciones cutáneas unidas a otros síntomas clínicos; los exantemas maculopapulares sobre todo y los urticariales, reacciones cutáneas que con más frecuencia se asocian a cuadros infecciosos, son desencadenadas fundamentalmente por virus por lo que se plantea ser éstos la principal causa de urticaria aguda en niños; entre los virus más frecuentes aparecen los enterovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, virus respiratorio sincitial, adenovirus, rinovirus, influenza A y B, Ebstein-Barr, parvovirus, citomegalovirus, herpes simple, micoplasma pneumoniae y virus de la hepatitis A, B y C. (Torchia, Francalanci, Bellandi y Fabbri, 2008).

La infestación por parásitos como *Enterovirus vermicularis* (oxiuro) y *Toxocara*, ha sido implicada como agente etiológico de la urticaria, aunque se requieren de mayores evidencias. Se han descrito casos de urticaria por *Giardia lamblia*, y se ha ensayado el tratamiento con extractos de giardina en los que la prueba cutánea ha resultado positiva; existen ensayos clínicos que demuestran que este protozoo es causa frecuente de un cuadro de urticaria. Por otro lado la rotura de quiste de equinococo durante la intervención quirúrgica o espontánea puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia.

Alergia por causas físicas.

El término “alergia física” fue introducido por Duke (1923) para designar aquellas reacciones anormales producidas, en personas sensibles a agentes físicos como calor, frío, luz, irritación mecánica y esfuerzo mental y físico (Khakoo, Sofianou-Katsoulis, Perkin et al, 2008; Metz, Altrichter, Ardelean et al, 2011). Se han descritos una serie de cuadros de urticaria y angioedema en los

que puede asegurarse que su etiología se debe a causas físicas; para estos cuadros, se han establecido conceptos como dermatografismo, ejercicio físico, térmicas por frío o calor, vibratoria, colinérgicas, solar, presión y acuagénicas. La historia natural de la urticaria física en los niños pone de manifiesto que un porcentaje elevado logran la remisión, en promedio 30 meses después del comienzo de los síntomas; el 13 % de los casos presentaron síntomas respiratorios con los episodios de urticaria y un 67 % angioedema asociado (Khakoo, Sofianou-Katsoulis, Perkin y Lack, 2008); es interesante señalar que una historia de condiciones alérgicas y episodios de urticaria muy frecuentes se asocian con un mal pronóstico.

Entre las urticarias de causa física se encuentran, el dermatografismo y las urticaria por frío, calor, contacto, retardada por presión, solar, inducida por el ejercicio y la acuagénica (Ring y Grosber, 2012). En la urticaria física, los desencadenantes exógenos se descomponen en factores tales como agentes térmicos, radiación solar y mecánicos incluyendo fricción o presión que son responsables del desencadenamiento de síntomas en la piel de los pacientes. La urticaria por presión (UPP) es una variedad infrecuente de urticaria física (Metz, Altrichter, Ardelean et al, 2011). Las urticarias colinérgica y adrenérgica son incluidas por algunos autores en este grupo aunque otros les confieren una categoría especial a estos subtipos de urticaria (Magerl, M., Borzova, E., Giménez-Arnau et al, 2009).

El **dermatografismo o urticaria facticia** en ocasiones se manifiesta por la aparición transitoria y hallazgo casual en pacientes asintomáticos, de una roncha o habón localizada a veces lineal en el sitio de roce y presión de la piel mientras que en otras ocasiones se caracteriza por prurito cutáneo que precede a la lesión y que aumenta tras el rascado, por baño de agua caliente, ejercicio, emociones, zonas de roce y presión de toallas y etiquetas de ropa entre otras causas no asociadas a síntomas sistémicos (Llamas, Fraga, Requena et al, 2012); el dermatografismo más frecuente es la aparición de un habón inmediatamente tras un estímulo de presión moderada de duración limitada (entre 20 a 30 minutos) pudiendo aparecer dermatografismo en el lugar de una reacción alérgica previa o en los sitios de picaduras o de escarificación de pruebas epicutáneas con alérgenos. Con relación a este tipo de urticaria Torchia, Francalanci, Bellandi et al (2008) y Abajian, Mlynek y Maurer (2012) plantean pueden distinguirse las siguientes formas

- **Simple.** Las ronchas alcanzan su tamaño máximo en 6-7 minutos y comienzan a desvanecerse a los 10-15 minutos. Es asintomático o se asocia a un leve prurito, afecta al 4-5 % de la población, con una incidencia mayor en mujeres. El dermatografismo simple aparece en el 6 % de los pacientes con urticaria crónica, se desencadena por una combinación de roce o fricción y presión por lo que el grado de

reactividad cutánea es mayor en sitios no expuestos como el dorso en relación con los brazos.

- **Sintomático.** La incidencia es menor que la forma anterior (0,36 %) y afecta a adultos jóvenes. El prurito es intenso y tiende a disminuir con los años; el rascado de unas pocas ronchas lleva a la producción de otras en su vecindad, cubriendo, a veces, extensos sectores con ronchas gigantes. Las ronchas aparecen entre los 2 a 5 minutos del estímulo y resuelven entre 30 minutos a 3 horas. Los pacientes empeoran con el calor, el estrés y las emociones. Puede deberse a infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias, acariosis, picaduras de insectos y medicamentos como penicilina, barbitúricos, aspirina, codeína y sulfonamida que pueden aumentar la susceptibilidad o determinar su aparición. El dermatografismo sintomático se asocia también a alteraciones tiroideas (hiper e hipotiroidismo).
- **Demorado.** Las lesiones aparecen entre la hora y hasta 8 horas después del estímulo apropiado y se resuelve en 24-48 horas. Puede tener una roncha inmediata, local y profunda. El síntoma asociado es una sensación de ardor y dolor más que prurito y perdura hasta 48 horas. Al parecer está vinculado con la urticaria por presión.
- **Consecutivo a urticaria aguda.** Consiste en la aparición de dermatografismo sintomático luego de un ataque agudo de urticaria debido a penicilina o picaduras. La tendencia a formar ronchas persiste por semanas o meses.
- **Colinérgico.** En ocasiones forma parte del cuadro clínico de la urticaria colinérgica; se distingue de esta porque aparece una ancha banda de eritema salpicada de ronchas minúsculas, pudiendo causar prurito generalizado.
- **Asociado a mastocitosis cutánea difusa,** aparece en más del 50 % de estos pacientes.
- **Rojo.** Es una roncha eritematosa transitoria que aparece en algunos individuos en respuesta al roce más que al rascado. El prurito es variable y el rascado produce eritema y no roncha. La incidencia se estima en 3 % de la población general, siendo frecuente en la mujer y en climas cálidos. Suele involucionar en menos de 6 meses. Se explora deslizando suavemente el dorso de la uña.

- **Blanco.** Es el dermografismo de los pacientes atópicos; consiste en un blanqueamiento posterior al eritema que sigue al rascado, que determina un área blanquecina por fuera de la línea eritematosa provocada.

La **urticaria por frío (UF)** se corresponden con un conjunto de síndromes incorporados a las urticarias físicas y representan el 15 % de los casos de urticarias físicas, después del dermografismo y la colinérgica (Hong-Woo, Su-Jung, So-Jeong et al, 2012); este tipo de urticaria que puede acompañarse o no de angioedema y asociarse a prurito intenso de localización muy característica en función de la zona expuesta o de contacto se diagnostica por el test del cubito de hielo al desencadenarse por contacto con agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. Los habones pueden aparecer en las zonas expuestas entre 2-5 minutos, o poco después de que la piel inicie el recalentamiento reportándose que más del 50 % de los pacientes tienen manifestaciones sistémicas e incluso anafilácticas. La UF más frecuente es la adquirida o primaria aunque en algunas ocasiones estas manifestaciones son secundarias a ciertas anomalías como el fenómeno de Raynaud, púrpura, vasculitis o enfermedades que cursen con crioglobulinemia (Hong-Woo, Su-Jung, So-Jeong et al, 2012).

La urticaria por frío (UF), que puede ser una de las causas de muertes por inmersión, se clasifica en: primaria, la forma diferida en 9 a 18 horas tras la exposición que tiene su carácter familiar debido a un tipo de herencia autosómica dominante (Calvo, López y Marco, 2011) y secundaria que se asocia a enfermedades como crioglobulinemia, criofibrinogenia, hemoglobinuria paroxística por frío, sífilis, rubeola, varicela, hepatitis, infecciones virales respiratorias y mononucleosis infecciosa o por inducción farmacológica con griseofulvina.

En la UF, los pacientes presentan lesiones cutáneas pruriginosas con eritema, pápulas y edemas que pueden ser desencadenadas por exposición a elementos fríos como agua, viento, alimentos, contactos con metales, y otros e inclusive, en ocasiones hay edema de mucosas, boca, laringe y esófago; al sumergirse bruscamente en agua fría, los pacientes pueden presentar hipotensión severa acompañada o no del cuadro de urticaria y angioedema (Llamas, Fraga, Requena et al, 2012); se han reportado casos de urticaria al frío asociadas a las urticarias colinérgicas (Hong-Woo, Su-Jung, So-Jeong, et al, 2012).

La **urticaria solar (US)**, descrita por Duke (1924) en un paciente que desarrolló urticaria en zonas expuestas al sol e inducida por los distintos tipos de UV, (UVC, UVB, UVA), y la luz visible, es más frecuente en adultos aunque puede aparecer a cualquier edad, se observa una respuesta inmediata, en los 5 primeros minutos, tras la exposición solar y se caracteriza por lesiones que

pueden aparecer debajo de ropas finas o a través de vidrios en forma de habones pruriginosos y eritematosos; comienza con prurito, eritema y edema y es seguida de la formación de ronchas que persisten por 15 minutos a tres horas y desaparecen sin dejar cambios residuales. La US representa menos del 1 % de las urticarias crónicas. En general, en este tipo de urticaria, los pacientes tienen buen estado general, no obstante esta urticaria puede asociarse a manifestaciones sistémicas como colapso, disnea y mareos si la extensión de las lesiones es amplia; la US puede persistir por años, con periodos de remisión.

La US se clasifica del I al V grado según la longitud de onda de luz que la provoque y que sea o no posible transferir el fenómeno pasivamente por suero; los tipos I y IV se transfieren pasivamente por suero y se producen entre los 2 800 Å a 3 200 Å para la I y 4 000 Å a 5 000 Å para la IV de la longitud de onda mientras los tipos II, III y V, no se pueden transferir pasivamente por el suero y se inducen con longitudes de onda de 4 000 Å, de 4 000 Å a 5 000 Å y de 2 800 Å a 5 000 Å respectivamente. En el caso de la US tipo VI, que se induce con una longitud de onda de 4 000 Å, se trata de un trastorno metabólico en el que la protoporfirina IX actúa como fotosensibilizante (protoporfirina eritropoyética).

La **urticaria retardada por presión (URP)** son lesiones habonosas que suelen presentarse en las zonas habituales de presión como palmas de las manos, plantas de los pies y cintura; suele aparecer al cabo de unas horas de haber recibido el estímulo y tiende a desaparecer entre las 24-48 horas posteriores.

La **urticaria colinérgica (UC)**, descrita inicialmente por Dukes (1924) como urticaria por calor, se trata de una forma generalizada de urticaria física caracterizada por un tipo particular de roncha desencadenada por variadas causas como ejercicio físico, calentamiento generalizado del cuerpo y estrés emocional, actuando aislados o en combinación; su incidencia en el total de urticarias es entre el 5 y el 7 %, siendo más común en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino (Kiran, Shaista, Nitin y Sharmila, 2013). Son múltiples los agentes físicos que determinan una descarga de acetilcolina capaz de provocar la UC en la que las lesiones característica son ronchas papulosas, peri o interfoliculares de 1 a 3 mm de diámetro, muy pruriginosas y rodeadas por un área eritematosa grande (1 a 2 cm) planteándose una la enfermedad puede durar en algunos pacientes hasta 5 a 10 años; se han reportado remisiones en un 14 % de los pacientes con un promedio de duración de 8 años (Magerl, Borzova, Giménez-Arnau e al, 2009).

En la UC, las pápulas se instalan rápidamente siguiendo al prurito o sensación de calor y ardor que aparecen a los minutos de iniciado el cuadro en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en zonas de transpiración abundante,

reportándose la no aparición de estas pápulas en axilas, palmas, plantas y dedos y ser rara su presencia en la cara (Kiran, Shaista, Nitin y Sharmila, 2013); la erupción que dura entre 30 minutos a 4 horas con un periodo refractario de 12 a 24 horas, puede presentarse con síntomas asociados como angioedema, mareos, salivación, calambres, dolores abdominales, vómitos, diarreas, aumento de actividad bronquial y síncope.

La **urticaria adrenérgica (UA)**, aunque rara, se trata de ronchas eritematosas, puntiformes y con un halo blanco; en contraste con la urticaria colinérgica, que presentan un halo eritematoso; la UA se desencadenan por estrés y no por ejercicio o incremento de la temperatura corporal.

La **urticaria por ejercicio (UE)** aparece entre minutos y una hora después de iniciar el ejercicio o justo al finalizarlo, comienza con calor y prurito y sigue con eritema; en este tipo de urticaria, se pueden presentar bronco espasmo, trastornos gastrointestinales e hipotensión. La UE puede ser anafilaxia de ejercicio y anafilaxia de ejercicio dependiente del alimento ya sea este cualquier alimento o el alimento al que este sensibilizado (IgE específica). En la urticaria inducida por ejercicio, por hipersensibilidad alérgica o no, debe tenerse en cuenta las reacciones a los alimentos, especialmente en la alergia tipo I al trigo y a la gliadina, así como reacciones no específicas a las bebidas alcohólicas.

En la **urticaria por presión (UP)**, la presión o el roce sobre la piel pueden provocar una respuesta urticariforme en el plazo de unos minutos, urticaria inmediata por presión, observada en el síndrome hipereosinofílico. Con mayor frecuencia que la UE, puede también ocurrir una respuesta tardía a la presión o el roce de la piel. Aparece a las 4 a 6 horas y suele acompañarse o no de prurito; por lo general se caracteriza por edema profundo y doloroso.

La **urticaria acuagénica (UA)**, reportada por Shelley (1964), es una erupción pruriginosa diseminada de pequeñas pápulas perifoliculares que duran entre 15 a 90 minutos de la que no se conoce la causa de la formación de la roncha. Es la urticaria secundaria al contacto con el agua independientemente de la temperatura a la que se halle y ocurre generalmente durante el baño o ducha, baño de mar, perspiración y contacto con nieve derretida; este tipo de urticaria, de tendencia familiar, respeta palmas y plantas, suele aparecer en la tercera década de vida siendo mas común en las mujeres y se asocia a dermatografismo, erupción polimorfa solar y asma.

Alergia por otras causas.

La **urticarias por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico** se manifiesta por la producción del ácido acetil salicílico (AAS) y otros

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que pueden actuar directamente como causas fundamentales de urticaria, o exacerbando las reacciones urticariales producidas por otros mecanismos. Las personas con hipersensibilidad a la aspirina pueden presentar urticaria o angioedema tras la ingestión de tartracina y otros colorantes azoados derivados del ácido benzoico. La respuesta urticariforme ante estos agentes puede estar relacionada con su efecto sobre el metabolismo del ácido araquidónico, por bloqueo de la COX e hiperactividad de la lipoxigenasa, que conduciría a la producción de leucotrienos y a la activación de los mastocitos (Di Lorenzo, Pacor, Candore et al, 2011).

Se puede producir **urticaria por degranulación del mastocito** debido a contrastes radiológicos, opiáceos (codeína, morfina), antimicrobianos (clortetraciclina, polimixina B, quinina), relajantes musculares (curarínicos), sales biliares, tiamina, dextrano, desferroxamina y alimentos como clara de huevo, fresas, cítricos, tomate y langosta. Las **urticarias sistémicas o secundarias**, se pueden producir en el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea, en el síndrome de Sjögren, el hipertiroidismo, en alteraciones hepáticas y procesos malignos.

La **urticaria papulosa (prurigo estrófulo)** se caracteriza por brotes de pápulas pequeñas y habones pruriginosos de partes expuestas del niño generalmente debido a picaduras de insectos como respuesta local ante el contacto con las piezas bucales o la saliva del insecto. El mecanismo suele ser tipo I o tipo IV ya que se han identificado reacciones inmediatas y tardías.

Los himenópteros (avispa y abejas) pueden ser responsables de reacciones de urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas; los niños suelen presentar reacciones locales importantes por picadura de estos insectos, pero no es frecuente que aparezca una reacción sistémica. Otros insectos artrópodos (mosquito, pulgas, tábanos y garrapatas) pueden producir reacciones locales intensas tras su picadura y con menos frecuencia reacciones sistémicas aunque en algunas ocasiones se ha podido demostrar IgE específica a estos insectos. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el prurigo estrófulo o urticaria papular por insectos, cuya patogenia no es inmunológica.

6.2. Por tiempo de evolución, etiopatogenia y clasificación clínica.

Las formas más generales en que se clasifican las urticarias (Gupta, Aakalu, Sajja et al, 2011; Zuberbier, 2012) toman en consideración el tiempo de evolución (tabla 1), la etiopatogenia (Tabla 2) y la clasificación clínica (Tabla 3)

Tabla, 1. Clasificación de las urticarias según el tiempo de evolución.

| Urticaria | Característica |
|--------------------------|---|
| Aguda | Episodio de comienzo brusco, que persiste horas o pocos días, desaparece sin dejar huella en menos de 6 semanas y no suele volver a aparecer. Es la forma más frecuente en niños. |
| Recidivante o recurrente | Los brotes se repiten a lo largo del tiempo, pero su duración es limitada. Los episodios de urticaria duran menos que los intervalos asintomáticos. |
| Urticaria crónica. | Forma de urticaria cuyas pápulas brotan a diario o casi a diario, durante más de 6 semanas y pueden persistir durante meses o años. |

Tabla, 2. Clasificación según etiopatogenia de la urticaria.

| | |
|---|---|
| Mediada por IgE | Alimentos, medicamentos, aeroalergenos, látex e insectos |
| Inducida por infecciones | Virus, bacterias y parásitos |
| Física | Dermografismo, ejercicio físico, térmicas (frío, calor), vibratoria, colinérgicas, adrenérgicas, solar, presión y acuagénicas |
| Alteraciones del metabolismo del ácido Araquidónico | Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Colorantes y conservantes |
| Degranuladores del mastocito | Contrastes radiológicos, opiáceos, polimixina B, curarínicos y antibióticos |
| Secundaria | Hipertiroidismo, alteraciones hepáticas, enfermedades malignas, mastocitosis, otras enfermedades sistémicas. |
| Otros | Urticaria papulosa (prurigo estrófulo) Por contacto con irritantes |

Tabla, 3. Clasificación clínica de la urticaria

| Urticaria espontánea | Urticarias físicas | Tipos especiales |
|--|--|---|
| Aguda Crónica Crónica continua Crónica recurrente | Dermografismo De presión tardía Por frío Por calor Solar Urticaria-angioedema vibratorio | Colinérgica Adrenérgica De contacto Acuagénica |

7. LESIONES.

Las lesiones de piel en la urticaria física son resultado de la activación de las células cebadas con liberación de mediadores; los mecanismos mediante los cuales los estímulos físicos activan las señales en la piel ocasionando urticaria no son enteramente comprendidos (Magerl, Borzova, Giménez-Arnau et al, 2009; Abajian, Mlynek, y Maurer, 2012). En el 40% de los sujetos con urticaria crónica idiopática se encuentran autoanticuerpos para FcepsilonRIalpha o IgE. La asociación más frecuente es la presencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra la subunidad alfa del receptor para IgE (Vasagar, Vonakis, Gober, 2006); este anticuerpo es capaz de entrecruzar las subunidades a de dos receptores en la superficie de mastocitos y basófilos activándolos y precipitando la liberación de histamina y otros mediadores.

En la biopsia de la urticaria aguda se observa la vasodilatación de pequeños vasos en la dermis superficial con edema papilar. El angioedema se debe a causas similares que ocurren en la dermis profunda y tejido subcutáneo; como en las capas profundas de la piel hay pocos mastocitos y terminaciones nerviosas sensoriales, el angioedema no suele asociarse a prurito y puede ser descrito como sensación dolorosa o quemazón.

En la biopsia cutánea de la Urticaria/angioedema crónico idiopático se observan cúmulos perivasculares constituidos predominantemente por linfocitos, con presencia de algunos monocitos, mastocitos y ocasionalmente eosinófilos.

8. PREVALENCIA.

La urticaria, según su curso evolutivo, se clasifica en aguda o crónica y según su origen etiológico en alérgica, espontánea y física. La mayoría de las urticarias suelen presentarse como urticaria y angioedema, otras como urticaria sin angioedema y en menor medida angioedema sin urticaria (Zuberbier, 2012).

La urticaria, que afecta casi al 25 % de la población en algún momento en su vida, en un subconjunto de niños puede desarrollarse en una condición crónica que puede afectar grandemente su calidad de la vida (Zitelli y Cordero, 2011); las urticarias suelen afectar a adultos comprendidos en edades entre 30 y 50 años, sobre todo a mujeres al tiempo que se reporta que entre el 1 y 2% de los pacientes de la práctica dermatológica general presentan urticaria y/o angioedema.

La urticaria espontánea crónica, anteriormente conocida con el nombre de urticaria idiopática crónica y urticaria crónica (UC) es más común de lo que

previamente se pensó; aunque todos los grupos etarios pueden ser afectados, la incidencia máxima se ve entre los 20 y 40 años de edad y una prevalencia considerada entre 0.5 a 1.0 % (Samarasinghe y Marsland, 2012; Maurer, Weller, Bindslev-Jensen, et al, 2011).

Las urticarias crónicas más frecuentes son los subtipos físicos que se presentan en el 25% de los casos, principalmente en adultos jóvenes, de ellas, el 5% corresponden a dermatografismo, urticaria colinérgica y urticaria vasculíticas mientras que el 60% restante se trata de urticaria crónica idiopática o crónica no alérgica (Abajian, Mlynek y Maurer, 2012). Por otro lado, el dermatografismo aparece en el 6 % de los pacientes con urticaria crónica; esta baja prevalencia es similar a la que tiene en la población general. La urticaria por frío afecta aproximadamente del 1% a 3% de todos los pacientes con urticaria (Buss y Sticherling, 2005).

En la población alemana, en un estudio reciente en base a cuestionario, la tasa de prevalencia para todas las urticarias fue de 8.8% y en la urticaria crónica de 1.8% (Zuberbier, Balke, Worm et al, 2010). La prevalencia de la urticaria colinérgica en estudiantes de la India fue de 4.16% (Kiran, Shaista, Nitin y Sharmila, 2013). En otros estudios se reafirma una prevalencia mundial de urticaria crónica de 0.5 a 1% con predominio del sexo femenino (Silpa-archa, N., Kulthanan, K. and Pinkaew, S. 2011).

En el curso natural de la urticaria de pacientes egresados de un hospital de atención terciaria de un país tropical, Weller, Altrichter, Ardelean et al (2010) reportan que el índice de prevalencia de la urticaria física fue de 7.2 % siendo las más frecuentes, el dermatografismo sintomático (40.7%), la urticaria por presión (12,8%), la urticaria crónica espontánea (13,9%) y la urticaria relacionada con infecciones (4,6%).

9. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la urticaria crónica muchas veces resulta embarazoso. La historia clínica en busca de los posibles factores causales y aspectos significativos del origen de la urticaria es la base del diagnóstico siendo necesario tomar en consideración los componentes psíquicos y trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad y distress emocional que se aprecian sobre todo en niños (Hergüner, Kiliç, Karakoç et al, 2011; Gupta y Gupta, 2012; Kocatürk, Weller, Martus et al, 2012).

Si no existe causa aparente, habrá que orientarle al paciente o al tutor/a del niño/a hacer un diario de alimentación, llevar un control sobre consumo de

medicamentos y registro de actividades; las pruebas complementarias se realizarán siempre en función de los datos clínicos.

En el caso de que el episodio esté en clara correspondencia con un alimento o medicamento que el paciente no ha tolerado o si el episodio dura más de 6 semanas, está indicado realizar un estudio de alergología en el laboratorio así como investigar un posible foco infeccioso por un especialista de Otorrinolaringología y otras especialidades de acuerdo a la sospecha. Las pruebas diagnósticas, como test cutáneos y pruebas de provocación o ejercicio, deben ser realizadas siempre según la valoración del especialista capacitado para ello y bajo su supervisión. Los pacientes con urticaria crónica y angioedema recidivante deben ser valorados en interconsulta por el dermatólogo y el alergólogo para su estudio y tratamiento.

Es importante tomar en consideración que las causas subyacentes de la urticaria crónica no parecen ser diferentes entre niños y adultos, excepto posiblemente en lactantes; a pesar de se necesitan más estudios epidemiológicos en los niños, cada vez es más evidente que las diferencias entre las causas de la urticaria en estos y en adultos son pequeñas lo que indica que el abordaje diagnóstico debe, por tanto, ser el mismo para ambos.

El diagnóstico de sospecha del angioedema por déficit de C_1 se basa en una historia clínica característica por lo que su despistaje se realiza mediante la determinación de C_4 y su confirmación viene dada por niveles antigénicos bajos de C_1 inh o disminución de su actividad funcional (Karaman, Sener, Calik et al, 2011); los niveles bajos de C_4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades como en la crioglobulinemia mixta; el C_4 se destruye únicamente cuando se activa la vía clásica. Desde el punto de vista clínico, lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida, es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C_1q que es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, aunque existe algún caso de AEA con C_1q normal. Por otro lado, las mutaciones espontáneas no tienen antecedentes familiares y pueden ser hasta un 25% de los pacientes con AEH. La tabla 4 muestra las características diagnósticas diferenciales del angioedema.

Tabla, 4. Características diagnósticas que exigen estudio de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C_1 (BSI, 2005).

| | |
|------------|--|
| Angioedema | Sin urticaria Recurrente >24 horas No pruriginoso No responde a antihistamínicos |
|------------|--|

| | |
|-------------------|--|
| Exantema | Serpiginoso(se extiende por un extremo) |
| Dolor abdominal | No explicado Recurrente Tipo cólico. |
| Historia familiar | Sí |
| C4 | Bajo |

9.1. Interrogatorio al paciente.

En el interrogatorio del paciente, primer paso del diagnóstico, debe tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

- tiempo de evolución de la enfermedad.
- forma, tamaño, distribución, frecuencia, duración y variación circadiana; de las ronchas.
- angioedema asociado.
- síntomas subjetivos asociados (prurito, dolor).
- historia familiar de urticaria o atopia.
- alergias previas o actuales, infecciones u otras enfermedades y la posible inducción por agentes físicos o ejercicio.
- uso de fármacos (AINES, inyecciones, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios y terapias alternativas).
- alimentos.
- tabaquismo, tipo de trabajo, hobbies.
- ocurrencia en relación a los fines de semana, días festivos y viajes.
- implantes quirúrgicos, reacciones a picaduras de insectos, relación con el ciclo menstrual.
- respuesta al tratamiento, estrés, calidad de vida relacionada a la urticaria.

9.2. Examen físico del paciente.

La exploración clínica confirma el juicio diagnóstico inicial si el paciente presenta las lesiones en el momento de la consulta por lo que debe hacerse un minucioso examen físico descartando procesos infecciosos, neoplásicos o una enfermedad del tejido conectivo. Debe valorarse la presencia de eritema, prurito y habones.

La urticaria, que afecta la dermis superficial, se identifica por la aparición de elementos cutáneos de aspecto eritematoso y presencia de prurito. El angioedema puede considerarse, en muchos aspectos, como de igual parecido que la urticaria pero de localización distinta ya que afecta la dermis profunda y

la hipodermis. Es precisamente su localización, lo que hace que el angioedema no suela mostrar prurito aunque suele acompañarse de una sensación de opresión.

El síntoma clásico que se presenta en la urticaria es el prurito aunque paradójicamente, en “enfermos raros”, puede no estar presente. El prurito intenso interfiere la calidad de vida de los paciente, niños y adultos, aunque para ambos grupos etarios, la urticaria suele ser una enfermedad benigna. Como resultado de la estimulación de receptores del sentido del tacto, el prurito es considerado una forma leve de dolor ya que ambas sensaciones son modalidades de este órgano del sentido; la estimulación nerviosa puede ser el resultado de irritantes internos o externos de origen químico, mecánico, eléctrico o térmico. La estimulación de los receptores nerviosos cutáneos está mediada por sustancias como histamina y prostaglandinas entre otras,

El prurito es una sensación desagradable que produce el deseo de rascarse, es un síntoma que además de causar molestias, pone en peligro la eficacia de barrera protectora de la piel que, al ser lesionada, incrementa el riesgo de infección. Los síntomas de un picor generalizado con o sin lesiones cutáneas pueden estar relacionados con un gran número de patologías. En la piel, en las zonas de hipoalgesia un estímulo normalmente doloroso sólo provoca prurito mientras que por el contrario, zonas cutáneas analgésicas no son pruriginosas como ocurre en la lepra. Tampoco hay prurito en la analgesia congénita y en las heridas, una vez iniciada la cicatrización, el dolor inicial se transforma en prurito.

La sensación del picor en tronco y extremidades es transmitida por las raíces sensitivas de los nervios espinales, por las que viajan también los impulsos nerviosos de los estímulos dolorosos, para alcanzar los cuernos posteriores o dorsales de la médula espinal y ascender por el tracto espinotalámico hasta llegar a los núcleos laminares del tálamo contralateral y de aquí son proyectadas a las áreas somestésicas corticales haciéndose consciente el picor lo que genera la respuesta motora voluntaria del rascado, modulada por el fascículo córticoespinal; en ocasiones se produce el rascado reflejo medular por respuesta de este nivel nervioso mediante impulsos transportados por la raíz motora de los nervios espinales como ocurre ante sensaciones de picor de baja intensidad cuando estamos durmiendo. La sensación de picor en la piel de la cara emplea la vía sensitiva de los nervios craneales mixtos

El habón o roncha es también otro signo clásico de la urticaria; las lesiones en los niños habitualmente son agudas, con pseudópodos e hinchazón intensa y variación de su morfología durante un periodo de minutos a horas. Las ronchas pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, ofrecer distintas formas, variables tamaños, tendencia a confluir, suelen acompañarse de prurito y tener

como característica, tanto para la urticaria como para los angioedemas, ser de carácter recidivante.

Además, el aspecto del sujeto con urticaria generalizada y/o hinchazón de diferentes partes del cuerpo como labios, lengua, párpados, laringe, genitales, palma de las manos y plantas de los pies puede crear alarma en el paciente y familiares por la desfiguración que le ocasiona.

El angioedema asienta en la dermis profunda, es generalmente asimétrico, habitualmente indoloro, no pruriginoso, afecta párpados, labios, pabellones auriculares, lengua, genitales y extremidades, no deja fóvea a la presión; cuando es mediado por IgE, los alergenos responsables suelen causar síntomas tras su ingestión, inoculación, inhalación o por contacto como ocurre con el látex, los alimentos y los medicamentos. Las características diferenciales entre habón y angioedema se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Características diferenciales entre habón y angioedema

| Características distintivas | Habón | Angioedema |
|-----------------------------|--|--|
| Definición | Edema que afecta la dermis superficial | Edema que afecta la dermis profunda |
| Síntoma característico | Prurito casi siempre | No prurito, a veces sensación de quemazón |
| Signo Característico | Roncha | Áreas difusas de inflamación. |
| Descripción | Placas edematosas, bien definidas, de color blanco rosado, rodeadas de halo eritematoso. Blanquean a la presión. Diámetro y forma variable. Evanescence. | Edema sin bordes bien definidos. No pruriginoso. No deja fóvea a la presión. |
| Localización | Pueden aparecer en cualquier localización, con predilección en las zonas de presión. | Predilección por región de la cara y áreas de tejido conectivo laxo como orbitas, labio y genitales. Puede afectar la submucosa de faringe, laringe e intestino. |

Se conoce como “síndrome de alergia oral” a la afectación de la mucosa bucal con edema labial y posterior aparición de urticaria y/o angioedema, que pueden acompañarse de síntomas bronquiales, nasales, conjuntivales o gastrointestinales y excepcionalmente de shock anafiláctico; este síndrome, puede ser atribuido en la mayoría de las ocasiones a una hipersensibilidad de tipo inmediato mediada por IgE frente al consumo de frutas.

La exposición a alérgenos, como pólenes, ácaros o epitelio de perro, gato, caballo, y de otros animales pueden producir urticaria de contacto generalizada o angioedema. Los himenópteros pueden ser responsables de urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. Los niños suelen presentar reacciones locales por picadura de estos insectos, se trata de brotes de pápulas pequeñas y habones pruriginosos de partes expuestas denominada urticaria papulosa o prúrigo estrófulo.

La urticaria colinérgica, se caracteriza por una erupción pruriginosa y generalizada de habones múltiples de 1 a 3 mm de diámetro, rodeados de un halo eritematoso que aparece a los pocos minutos de la exposición al calor, a una situación emocional o a un ejercicio físico intenso. La urticaria por ejercicio, aparece entre minutos y una hora después de iniciado o justo al finalizarlo. La urticaria solar se refiere a los habones pruriginosos y eritematosos que aparecen a los pocos minutos de la exposición al sol. La urticaria acuagénica se produce tras el contacto con agua, independientemente de su temperatura; en ella aparecen las lesiones poco después del contacto como pequeñas pápulas pruriginosas semejantes a la de la urticaria colinérgica.

El ácido acetil salicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden actuar como causa de urticaria, o exacerbar las producidas por otros mecanismos. Las personas con hipersensibilidad a la aspirina pueden presentar urticaria o angioedema tras la ingestión de tartracina y otros colorantes derivados del ácido benzoico.

Para evaluar las características clínicas de la urticaria crónica según las evidencias actuales se requiere considerar la calidad de vida antes, durante y después del tratamiento (Dias, Pires, Valle et al, 2011; Kocatürk, Weller, Martus et al, 2012).

9.3. Pruebas complementarias.

Las pruebas complementarias se hacen en dependencia de la sospecha etiológica (Tarbox, Gutta, Radojicic et al, 2011); entre las más empleadas internacionalmente están:

- Estudio parasitológico en heces fecales.
- Recuento y fórmula de sangre con recuento de leucocitos y eosinófilos.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Radiología de senos paranasales, tórax, abdomen simple y/o contrastado.
- Ecografía de órganos internos.

- Estudio de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE, así como IgE específica por CAP o RAST.
- Para el angioedema estudio del complemento: C3, C4, CH50, C1inh, actividad de C1inh.
- Estudio de autoinmunidad, factor reumatoide.
- Serologías víricas, VDRL, crioglobulinas.
- Test específicos de provocación con alimentos, inhalantes, fármacos.
- En sospecha de vasculitis: anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas y criofibrinógeno.
- Sospecha de parásitos: prueba cutánea de IgE específica a *Anisakis*, investigación de huevos y parásitos, serología para hidatidosis y otros según sospecha.
- Intubación duodenal y bilicultivo buscando giardias si las heces fecales son negativas.

Los estudios de autoinmunidad desarrollan un importante papel en la determinación de las causas de la urticaria crónica (Confino-Cohen, Chodick, Shalev et al, 2012; Viswanathan, Biagtan, and Mathur et al, 2012)

9.4. Test cutáneos.

Los test cutáneos para tratar de confirmar la sensibilización no deben hacerse de rutina y siempre tener presente que en la urticaria los test son de relativa validez para hallar causa-efecto. Si la etiología es de Tipo I, los prick con alimentos pueden llegar a tener cierto valor ya que presentan el inconveniente de que la negatividad no es excluyente; el alimento puede contener, según se presente, aditivos, conservantes, saborizantes y otros elementos que utiliza la industria alimenticia por lo que las dietas de exclusión y provocación tienen mayor valor que los test. Es posible que un episodio de urticaria no sea el resultado de un evento alérgico, pero "en un paciente alérgico", los test tienen el valor de confirmar su condición de tal, y predecir o suponer que los repetirá.

En el Angioedema los test no tienen igual valor ni predicción; generalmente no son pacientes con IgE elevada ni antecedentes de sintomatología alérgica frecuente o común, aunque, si hay imposibilidad del laboratorio para dosificar IgE, C1 Inhibidor, C3, C4, es más accesible el test para confirmar o descartar la condición del paciente. En general, con los alimentos los resultados de los test son buenos a pesar de que las baterías habituales ofrecen gran cantidad de falsos negativos; la utilización de alimentos en estado natural amplía notablemente la posibilidad diagnóstica.

Tanto en medicamentos como alimentos, el test de provocación es la prueba definitiva a la hora de etiquetar la etiología.

Test con medicamentos: en relación con los medicamentos, al igual que ocurre con los alimentos procesados, en la mayoría de los países la particularidad de las industrias de tener "secretos de fórmulas" hacen prácticamente inaccesible obtener sus componentes químicos por lo que confirmar si un producto es al menos sospechoso o si lo son sus aditivos y/o conservantes es realmente difícil. Para los medicamentos, los test cutáneos pueden entrañar peligro para la salud del paciente, por lo que se aconseja investigar la sensibilidad por RAST y Test de Degranulación de Basófilos Humanos (TDBH). Los tests cutáneos con medicamentos suelen tener una limitada rentabilidad puesto que son antígenos incompletos; con otros agentes supuestamente responsables, hay que recurrir al test de provocación.

Prueba de provocación con medicamentos (PPM): Las prueba de provocación con medicamentos, están ampliamente considerados como el "gold standard" por lo que deben realizarse sólo si otros métodos diagnósticos menos peligrosos no permiten llegar a conclusiones relevantes y si el resultado podría ayudar a descartar otro tipo de patología. Las PPM se realizan mediante la administración controlada bajo supervisión médica con el fin de establecer o excluir el diagnóstico de hipersensibilidad en casos seleccionados o para aportar medicación alternativa al paciente que lo necesite. Si la reacción original es retardada y/o no peligrosa, las PPM pueden realizarse de forma ambulatoria pero los pacientes con reacciones más graves deben ser hospitalizados. Es necesario realizar una distinción entre las PPM y la desensibilización terapéutica o los procedimientos de inducción de tolerancia.

Aunque el medicamento debe administrarse, en principio, por la misma vía por la que se produjo la reacción, la vía oral es la recomendada, si es posible, de forma típica se utilizan los preparados comerciales que en caso de combinaciones, se estudiarán los componentes por separado, así como los aditivos. No obstante, la prueba de tolerancia a un medicamento, debe realizarse con el preparado comercial.

La dosificación e intervalos de administración depende del tipo de medicamento, gravedad de la reacción, vía de administración, tiempo de latencia, estado de salud del paciente y comedicación.

En el caso de una reacción de menos de una hora tras la administración, la dosis de inicio debe estar entre 1:10.000 y 1:10 de la dosis terapéutica e dependencia a severidad de la reacción, el intervalo entre dosis debe ser por lo menos de 30 minutos, pero para muchos medicamentos y en situaciones específicas, se requieren intervalos más largos. Cuando la reacción anterior no es inmediata (más de 1 hora), la dosis de inicio no debe ser superior a 1:100 de la dosis terapéutica y cuando la PPM se realiza con el fin de encontrar un

medicamento alternativo, se debe alcanzar el máximo de una dosis terapéutica única.

Los aspectos prácticos de las PPM recomiendan realizarlas de forma controlada con placebo, simple ciego y en ciertas situaciones doble ciego, cuando prevalecen los aspectos psicológicos. Los pacientes deben observarse en función de la severidad de la reacción; para una reacción leve se aconseja un periodo de observación tras la estabilización de 2 horas mientras que tras una reacción grave, se precisa ingreso hospitalario por la posibilidad, de tratarse de un episodio bifásico que puede resultar fatal en caso de no reconocerse precozmente y no ser tratado de forma adecuada y de darle el alta, el paciente debe estar provisto de un kit de emergencia para en el caso de presentar síntomas posteriores.

Suero autólogo: en la actualidad no existe un test de laboratorio que evalúe la presencia de autoanticuerpos liberadores de histamina, sin embargo en centros con experiencia, el test intradérmico con suero autólogo ofrece razonable sensibilidad y especificidad (Yildiz, Karabudak, Dogan et al, 2011). Para el test intradérmico se extrae la sangre del propio paciente durante un episodio de urticaria, se centrifuga para obtener el suero que será inyectado intradérmico, 0.05 ml, en un área de piel clínicamente sana que no presente lesiones de urticaria. La reacción en la piel inoculada se somete a lectura pasados 30 minutos; la formación de una roncha o habón con diámetro de al menos 1,5 mm y mayor que el edema provocado por la inyección vecina de una solución salina, usada como control, es considerado un test positivo. Los fármacos con efecto antihistamínico deben suspenderse de 2 a 3 días antes del test.

Un conjunto de test para el diagnóstico de algunos subtipos de urticaria, estandarizados a nivel internacional, pueden ser realizados con relativa facilidad en cualquier centro, entre estos:

Test de Dermografismo: se logra su reproducción tras una aplicación suave con la punta de un objeto romo, sobre cualquier zona de la piel, recomendándose hacerlo en la espalda. El habón es de aparición inmediata y suele ser visible durante unos minutos, aunque no suele durar más de los 30 minutos. Podemos utilizar un dermatógrafo, instrumento diseñado para aplicar presión constante y controlada sobre la piel entre 3.600 g/cm² y 4.900 g/cm² sobre la piel de la espalda.

Test de urticaria adquirida por contacto al frío: aplicación de hielo envuelto en una bolsa plástica sobre la piel por un periodo de 5 minutos (Test del cubito de hielo). La respuesta ocurre en 10 minutos; también se puede sumergir el brazo en agua fría (5 a 10⁰ C) por 10 minutos.

Test de urticaria refleja al frío: la exposición del cuerpo al frío induce la urticaria aunque el test de hielo sea negativo. Las ronchas pueden ser provocadas por el enfriamiento del cuerpo en una sala a 4 ° C por 30 min. Se valora la respuesta cutánea frente a la exposición al frío haciendo el test del cubito de hielo para ello se pone, sin presionar, un cubito de hielo dentro de una bolsa en el antebrazo del paciente durante 5 minutos y se observa la reacción a los 10 min. Se considera el test como positivo cuando aparece habón y/o angioedema.

Test de urticaria por calor: aplicar un frasco conteniendo agua caliente entre 38 y 50°C de 1 a 5 min; las lesiones aparecen rápidamente, en un minuto en el lugar de aplicación.

Test de urticaria inducida por el ejercicio: se observa en los pacientes como resultado del ejercicio físico, la respuesta se produce entre minutos y una hora después de iniciado este o justo al finalizarlo, comienza con calor y prurito y sigue con eritema;

Test de urticaria retardada por presión: se puede desencadenar sometiendo a brazo y antebrazo a un peso de 3-5 Kg, durante 10-20 minutos o aplicando a nivel de espalda una presión 100 g/mm² con un dermatógrafo. El resultado será positivo si aparece una pápula indurada entre 30 minutos y 6 horas tras la aplicación.

Test de urticaria solar: en esta prueba se somete la piel a distintas longitudes de onda para descartar la presencia de porfiria eritropoyética (tipo VI, 4000 Å de inducción); en el diagnóstico se utiliza el fototest que consiste en exponer pequeñas áreas de la piel del paciente a la radiación con lámpara ultra violeta. durante por 10 minutos exposiciones de ondas de 10-630 nm a 10 cm de distancia.

Test de urticaria acuagénica: aplicar agua a diferentes temperaturas utilizando una gasa húmeda a 37° C por 20 min o bañar al paciente con agua a la temperatura corporal.

Test de urticaria colinérgica: el diagnóstico se hace cuando se produce urticaria después de un baño o ducha de agua caliente o tras ejercicio físico; las lesiones urticariales son posibles provocarlas mediante la inoculación intradérmica de metacolina.

Prueba del parche: en algunos procedimientos estomatológicos, esta prueba con el material original desvitalizador de raíz dental está indicada y sus resultados positivos se obtendrán a las 24 horas de aplicada.

Test diagnóstico del angioedema por déficit de C1: el diagnóstico de sospecha se basa en una historia clínica característica; el despistaje de la enfermedad se realiza mediante la determinación de C4 y su confirmación viene dada por unos niveles antigénicos bajos de C1inh o por disminución de la actividad funcional de C1inh. Los niveles bajos de C4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades como la crioglobulinemia mixta. El C4 se destruye únicamente cuando se activa la vía clásica. A los efectos clínicos, lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1q, normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, aunque existen caso de AEA con C1q normal y por otro lado, las mutaciones espontáneas no tienen antecedentes familiares y pueden ser hasta un 25% de los pacientes con AEH.

10. TRATAMIENTO.

10.1. Etiológico

Cuando se confirma la existencia de un alérgeno responsable, el tratamiento se fundamenta en la eliminación del agente al que el paciente está sensibilizado como ocurre con alimentos, medicamentos y látex, entre otros. En la práctica, para el caso de los alimentos, estos se han reintroducido al cabo de 6 meses de retirado sin que se hayan presentado, muchas veces, de nuevo manifestaciones de urticaria.

Con respecto a la urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición a este, practicar deportes de invierno, actividades acuáticas o ingerir alimento o bebidas frías mientras que en la urticaria por roce o presión se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio. En el tratamiento de la urticaria por frío, Greiding (2013) recomienda tomar suero del paciente posterior a la estimulación local y comenzar un tratamiento de inmunoterapia desensibilizante en la que, estudios realizados, muestran en 3 meses mejoría en más del 70 % de las urticarias crónicas por el frío (la mayoría con procesos de larga data); en la actualidad trabajos sobre urticaria colinérgica abren la posibilidad de obtener un alérgeno de la sudoración de los pacientes como causal de la reacción.

La urticaria solar se trata mediante la exposición graduada a la luz solar (Aydogan, Karadogan, Tunali et al, 2012).

10.2. Farmacológico

Los antihistamínicos son los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la urticaria al bloquear los receptores H₁ de la histamina (Weller, Ziege, Staubach et al, 2011); estos antihistamínicos, de primera y segunda generación, son efectivos en el control del prurito, disminución del número,

tamaño y duración de las lesiones al tiempo que reducen la intensidad y frecuencia de los episodios (Kavosh y Khan, 2011; Ferrer, Sastre, Jáuregui et al, 2011). En el caso de la urticaria, dos de los antihistamínicos más utilizados, antiguos pero eficaces, son la Hidroxicina y la Difenhidramina. En los cuadros agudos, se pueden utilizar los antihistamínicos de primera generación porque tienen más efecto sobre el prurito debido a su acción sedante mientras que en las urticarias más prolongadas se recomiendan los antihistamínicos de segunda generación por su menor efecto sedante (Zuberbier, 2012). En ocasiones se recomienda asociar un antihistamínico de primera generación, como la Hidroxicina por las noches ya que por su efecto sedante mejora los estados de insomnio y ansiedad (Yasharpour, y Randhawa, 2011) o utilizarla en dosis desde 10 mg/dos veces al día hasta 25 mg 3 veces al día o cada 12 horas. La Ciproheptadina en dosis de 4 mg cuatro veces al día, ha sido de utilidad cuando fracasa la Hidroxicina (Tabla 6).

Tabla 6. Antihistamínicos de primera generación más usados en la práctica

| Medicamento | Presentación | Dosis |
|----------------------|-----------------|---|
| Ciproheptadina | Tabletas: 4 mg | Adultos y niños mayores de 12 años: 4 mg cada 6 a 8 horas. Niños mayores de 1 año: 0.26 mg/kg/día en 2 dosis |
| Clorfenamina maleato | Tabletas: 2 mg | Adultos y niños mayores de 12 años: 2 mg cada 6 a 8 horas Niños mayores de 1 año: 0,15-0,2 mg/kg/día, en 3-4 dosis |
| Hidroxicina | Tabletas: 25 mg | Adultos: 25 mg 4 veces al día. Niños: 2 mg/kg/día en 4 dosis |

La dosis recomendada para la Difenhidramina es de 50 mg/6 u 8 horas; en los casos agudos debe administrarse por vía EV. La desventaja de este antihistamínico es que induce somnolencia por lo que está contraindicado conducir o manejar maquinarias y mucho menos ingerir bebidas alcohólicas, La Hidroxicina tiene derivados modernos de segunda generación más empleados en la práctica clínica como Cetirizina, con tomas de 10 mg cada 12 ó 24 horas, Levocetirizina a dosis de 5 mg (Maiti, Jaida, Raghavendra et al, 2011; Pampura, Papadopoulos, Spicák, et al, 2011), Fexofenadina, uno de los más modernos en nuestro medio, que se presenta en dosis de 60, 120 y 180 mg, elastina en tabletas de 10 mg y Loratadina también en tabletas de 10 mg (Tabla 7).

Tabla 7. Antihistamínicos de segunda generación más usados en la práctica

| Medicamento | Presentación | Dosis |
|---------------|---|--|
| Cetirizina | Tabletas: 10 mg Solución: 1 mg/ml | Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mg/día Niños: 5 mg/día |
| Elastina | Tabletas: 10 mg Jarabe: 1 mg/ml | Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mg/día Niños: 5 mg/día |
| Loratadina | Tabletas: 10 mg Gotas, Jarabe: 1 mg/ml | Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mg/día Niños > de 2 años: < 30 kg de peso: 5 mg/día |
| Desloratadina | Tabletas 5 mg Jarabe: 2 mg/ml | Adultos: 5 mg/día Niños: 2.5 mg/día |
| Fexofenadina | Tabletas 120 y 180 mg | Adultos y niños mayores de 12 años: 120 a 180 mg/día |

Pacientes graves.

Si el angioedema, por su localización, produce dificultad respiratoria, el tratamiento de elección es la adrenalina, solución 1/1.000, subcutánea o intramuscular en dosis de 0.01 ml/kg y posibilidad de repetir 1 o 2 veces cada 20 minutos hasta controlar el cuadro; si el paciente ha sufrido cuadros intensos de urticaria y/o angioedema con afectación de la vía respiratoria, se le debe recomendar que lleve consigo adrenalina (autoinyectable), corticoides y antihistamínicos para que se aplique o le apliquen un tratamiento de emergencia.

Tratamiento local.

Pueden ser de gran utilidad para calmar el prurito los baños de almidón o avena; una taza llena de almidón de maíz refinado o avena, puede ser suficiente para un baño caliente que proporciona bienestar y placer. Se puede emplear de forma alterna Calamina con 0.25% de mentol y 0.5% de fenol.

Otros tratamientos incluyen: Sulfasalazina, Methotrexato, Ciclofosfamida, Stanozolol, Hidrixicloroquina, Colchicina (Pho, Eliason, Regruto et al, 2011; Di Leo, Nettis, Aloia, et al 2011) y Dapsona.

Tratamiento del angioedema hereditario (AEH).

Los ataques agudos de este tipo de angioedema responden poco o nada al tratamiento habitual de los edemas de tipo alérgico con adrenalina, antihistamínicos o esteroides. La decisión de tratar un episodio agudo debe estar basada en la localización y severidad. Los edemas de extremidades son generalmente no dolorosos y autolimitados por lo que no es necesario aplicar medicamentos que solo se hará si son muy frecuentes, severos y afectan la actividad diaria del paciente por lo que se debería considerar la profilaxis a largo plazo.

Cuando el angioedema afecta la laringe puede producir asfixia y muerte por lo que debe tomarse una conducta más enérgica; generalmente este edema comienza como una sensación de irritación faríngea, seguida de disfonía y disfagia, antes de que el compromiso de la vía aérea sea aparente siendo en ocasiones ineludible la intubación, que debe ser realizada por un profesional experimentado e inclusive, en casos graves, puede ser necesaria una traqueotomía de urgencia.

Cuando se presenta con ataque agudo abdominal, es preciso aliviar el dolor en primera instancia; cada episodio de dolor abdominal debe evaluarse individualmente, con especial atención en aquéllos en que el dolor tenga características diferentes o se asocie a fiebre, leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular.

El tratamiento de elección en las crisis es la administración de concentrado de C₁-inhibidor parcialmente purificado de pool de plasma humano. Los episodios ceden en 30-60 minutos, los niveles de C₁-inhibidor alcanzan cifras máximas en 15 minutos y los niveles de C₄ aumentan a las 12 horas; los episodios de mucosas responden antes que los localizados en extremidades. La administración de concentrados debe limitarse a ataques severos, situaciones de emergencia y en lugares donde no se disponga de C₁-inhibidor para lo que puede utilizarse plasma fresco congelado que contiene C₁ inhibidor aunque esto está en discusión ya que aporta también C₂ y C₄ que pueden empeorar el angioedema.

En la profilaxis a largo plazo (Tabla 8) se emplean fundamentalmente dos tipos de fármacos: antifibrinolíticos y andrógenos atenuados para lograr una mejoría clínica y no la normalización de las cifras de complemento.

Tabla 8. Resumen del tratamiento a largo plazo (BSI, 2005).

| Intervención | Tratamiento | Posología (adulto) | Posología (niños) | Pruebas de monitorización |
|--------------------------|----------------------|--|---|--|
| Profilaxis a largo plazo | Andrógenos atenuados | Danazol 200 mg una o dos veces al día. Estanazol hasta 5 mg una o dos veces al día. Oxandrolona 2,5-20 mg dividiendo las dosis 2-4 veces al día. | Danazol 100-200 mg/día (usar la dosis de mantenimiento eficaz más baja, valorar una pauta de administración en días alternos. | Cada 6 meses: pruebas de función hepática Anual: perfil lipídico Cada 2 años: ecografía hepática (anual después de 10 años de tratamiento) |
| | Ácido tranexámico | Dosis inicial 1-1,5 g 2-3 veces al día, disminuyendo hasta 0,5 g una o dos veces al día | 1-2 g al día. La norma es usar 50 mg/kg/día | Cada 6 meses: pruebas de función hepática |

Entre los antifibrinolíticos, se ha demostrado que el ácido e-amino caproico (EACA) es eficaz en la prevención de ataques de angioedema en dosis mínimas de 8-10 mg/día. El ácido tranexámico, derivado cíclico del EACA, también es un segundo antifibrinolítico eficaz en la profilaxis a largo plazo de los ataques de angioedema; se reportan algunos pacientes que tratados satisfactoriamente con ácido tranexámico, notaron los síntomas prodrómicos pero los ataques no progresaron.

Los andrógenos atenuados aumentan la síntesis hepática de C₁-inhibidor gracias a la presencia del gen normal para C₁inh que hace factible aumentar los niveles de proteínas, C₄ y C₁inh. Los andrógenos más utilizados son Estanazolol y Danazol a pesar que sus efectos se obtienen en unos cinco días. Los andrógenos atenuados son el tratamiento de elección en pacientes con la forma hereditaria I o II, salvo que exista contraindicación como ocurren con niños y embarazadas; su administración se recomienda en días o ciclos alternos para reducir los efectos secundarios. La eficacia de la Metiltestosterona en el tratamiento del angioedema hereditario ha sido validada por los resultados obtenidos en una familia.

En el AEH, los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos por lo que se reservan para niños y embarazadas en los que están contraindicados los andrógenos atenuados. Se ha constatado una eficacia algo mayor del Estanozolol sobre Danazol y una menor frecuencia de efectos secundarios del Estanozolol comparado con el Danazol.

En algunos pacientes con forma severa de la enfermedad y que no responden a los tratamientos con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos pueden realizarse tratamientos con C1-inhibidor intravenoso cada 4-5 días de forma continua.

En la profilaxis a largo plazo, el ácido Tranexámico (Tabla 3) es más eficaz que los andrógenos atenuados; durante el embarazo se puede producir un descenso o un agravamiento de la actividad del angioedema y de no conocerse el sexo del feto, están contraindicados los andrógenos debido a su potencial virilizante en caso de ser hembra (Kasperska-Zajac, 2011). En el tratamiento de los ataques agudos puede utilizarse C₁-inhibidor intravenoso. Si la severidad de la clínica lo requiere puede utilizarse antifibrinolíticos como profilaxis a largo plazo. Generalmente no se requiere el tratamiento profiláctico en partos no complicados, pero el C₁ inhibidor se ha utilizado de forma preventiva en cesáreas.

En la profilaxis a corto plazo (Tablas 9 y 10) se utilizan andrógenos atenuados y C₁-inhibidor; se recomienda realizar profilaxis en cualquier procedimiento médico o quirúrgico que conlleve anestesia local o general así como en aquellos procedimientos diagnósticos, como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea y en cualquier intervención quirúrgica mayor, especialmente aquéllas que requieren intubación. Si el paciente está recibiendo tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos debe continuarse con el mismo. Si la profilaxis se puede iniciar 3-7 días antes del procedimiento, los andrógenos atenuados en dosis elevadas son generalmente utilizados. Si no se dispone de C1-inhibidor puede utilizarse plasma fresco congelado 24 horas antes e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico. Se deben evitar los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) que reducen el catabolismo de las quininas potenciando la severidad de los ataques, los anticonceptivos que contengan estrógenos y la terapia sustitutiva con estrógenos.

Tabla 9. Resumen del tratamiento de urgencia en crisis agudas (BSI, 2005).

| Intervención | Tratamiento | Posología (adulto) | Posología (niños) | Pruebas de monitorización |
|--|--|---|--|---|
| Tratamiento de urgencia en crisis agudas | Concentrado de inhibidor de la esterasa C1 | 500-1.500 U; infusión adicional y reevaluación si los síntomas persisten durante >2 horas | <10 años de edad 500 U >10 años de edad 1.000 U | Basal: pruebas de función hepática, virología de la hepatitis |
| | Andrógenos atenuados | Danazol hasta 1 g/día Estanazol hasta 16 mg/día | | |
| | Ácido tranexámico | 1 g cuatro veces al día durante 48 horas | | |
| | Plasma fresco congelado | 2 unidades (sólo para su uso cuando no se disponga del concentrado del inhibidor de la esterasa C1) | | Basal: pruebas de función hepática, virología de la hepatitis |
| Embarazo | Alivio del dolor | Según proceda | | |
| | Andrógenos atenuados | Contraindicado | | |
| | Ácido tranexámico | Puede usarse con precaución | | |
| | Concentrado de inhibidor de la esterasa C1 | Tratamiento de urgencias citado anteriormente. | | |

Tabla 10. Resumen tratamiento como profilaxis a corto plazo como por ejemplo para un problema dental. (BSI, 2005).

| Intervención | Tratamiento | Posología (adulto) | Posología (niños) |
|--|--|--|---|
| Profilaxis a corto plazo (p. ej., para un problema dental) | Concentrado de inhibidor de la esterasa C1 | 500-1.500 U hasta 24 horas antes del procedimiento | <10 años de edad 500 U, >10 años de edad 1.000 U hasta 24 horas antes del procedimiento |
| | Andrógenos atenuados | Danazol 100-600 mg/día durante 48 horas antes y después del procedimiento Estanazol 2-6 mg/día durante 48 horas antes y después del procedimiento | Danazol 300 mg/día los 5 días previos y 48 horas después del procedimiento |
| | Ácido tranexámico | 1 g cuatro veces al día durante 48 horas antes y después del procedimiento | 500 mg cuatro veces al día durante 48 horas antes y después del procedimiento |

En la actualidad se desarrollan nuevos fármacos como el C1-inhibidor recombinante y los bloqueadores de bradiquinina y calicreína.

Inmunoterapia e histamina.

La inmunoterapia no es eficaz para la urticaria y el angioedema; en caso de que el paciente sea altamente histamina-liberador se le puede administrar Histamina, 1/100000, en gotas sublinguales en dosis crecientes diarias buscando un efecto de mitriadización (Leyenda de Mitriades).

Respecto de la urticaria por el ejercicio, en el pasado siglo el grupo de Mathov (década del 70) trabajo con pacientes a los que se les dosificó ácido láctico, producido por los músculos en exceso durante el ejercicio, constatando que un porcentaje de pacientes formaban habones importantes ante la reacción intradermo de diluciones 1/1000 ó más; a esos pacientes los "hiposensibilizaron" con ácido láctico comenzando con 1:100.000, según peso/volumen para ir progresando en la administración subcutánea lográndose mejorías en los mismos (Bursztyn, 2013).

Loratadina.

La Loratadina, antihistamínico tricíclico potente de acción prolongada, basa su mecanismo de acción en su competencia con la histamina sobre los receptores H₁ de las células efectoras. Los efectos antihistamínicos se presentan en las primeras 1-3 horas posteriores a su administración para alcanzar el máximo efecto sobre las 8-10 horas, que se prolonga hasta por 24 horas permitiendo su administración una vez al día. La Loratadina previene pero no revierte la respuesta mediada por la histamina ya que no bloquea la liberación de histamina pero resulta un buen antagonista de la mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina, incluyendo la urticaria y el prurito. No tiene acción anticolinérgica significativa.

En dosis terapéuticas, se absorbe en el tubo digestivo, se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se eliminan en heces fecales y orina. Este medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que puede administrarse a personas con urticaria que necesitan permanecer despiertos; Son variadas las formulaciones que pueden ser utilizadas en adultos y niños no lactantes (Tabla 11).

Tabla 11. Formulaciones de Loratadina y Loratadina con Betametasona.

| Principio activo | Dosis | Formulación |
|-------------------------|--|---|
| Loratadina | Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta una vez al día. 10 ml una vez al día. Niños de 2 a 12 años. Peso > 30 Kg. 10 ml Jarabe una vez al día. Peso < 30 Kg. 5 ml Jarabe una vez al día. Niños de 1 a 2 años: 2.5 ml solución una vez al día. | Cada tableta: Loratadina 10 mg Cada 5 ml jarabe contienen: Loratadina 5 mg Cada ml de solución contiene: Loratadina 1 mg |
| Loratadina/betametasona | Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta cada 12 horas. Niños: De 6 a 12 años con peso mayor a 30 Kg. 5 ml cada 12 horas. De 4 a 6 años con peso de 30 Kg o menos: 2.5 ml cada 12 horas. | Tableta: Loratadina 5 mg Betametasona 0.25 mg Cada 100 ml de solución: Loratadina 100 mg Betametasona 5 mg |

El principal metabolito activo de la Loratadina, el descarboetoxiloratadina se produce en el hígado y posee una vida media de 18 horas, algo superior a la de su predecesor que solo es de 12 horas por lo que presenta una actividad antihistamínica hasta por 24 horas. La vía de eliminación más importante es por la orina (90%) y el resto por las heces fecales. La Loratidina atraviesa la barrera placentaria y aparece en a leche materna, de ahí que no debe administrarse durante el embarazo ni en la lactancia.

Los efectos adversos más comunes de la Loratadina incluyen: fatiga, cefalea, somnolencia, boca seca, trastornos gastrointestinales, náusea y gastritis.

Loratadina/Betametasona.

Es una combinación que da buenos resultados al unirse el efecto antihistamínico de la Loratadina con el efecto antiinflamatorio de la Betametasona permitiendo la desaparición completa de los síntomas y signos de la urticaria (Tabla 11). La formulación se absorbe por completo después de ser administrada por vía oral.

El positivo efecto combinante se basa en la vida media de ambos productos; el inicio de acción de la Loratadina es muy temprano, estimándose en 30 minutos con efecto antihistamínico persistente durante 24 horas y vida media de eliminación del plasma de 9 horas mientras que la Betametasona, bien absorbida por vía oral, alcanza su efecto pico entre la primera y segunda hora después de su administración con un efecto mayor sobre las 72 horas, vida media en plasma entre 3 y 5 días y vida media biológica entre 36 y 54 horas. La Betametasona se administra por vía subcutánea a razón de 0.1 mg/kg/24 horas (sin exceder 4 mg) en una dosis diaria durante 4 días.

La administración de Betametasona durante el embarazo y la lactancia, requiere algunas precauciones, de ahí que debe valorarse el riesgo y los posibles beneficios así como observar con cuidado la aparición de reacciones imputables a corticosteroides. Los efectos de la Betametasona son iguales a los reportados con otros preparados similares, sin embargo, la pequeña cantidad presente en la combinación, reduce la probabilidad de efectos indeseables.

Desloratadina.

La Desloratadina, antihistamínico no sedante que actúa bloqueando los receptores periféricos de histamina H₁, está indicada para el alivio de los síntomas y signos de la urticaria aguda y crónica al actuar significativamente en la remisión del prurito y el tamaño de los habones; este producto produce la inhibición de la cascada de eventos que inician y propagan la inflamación

alérgica como la liberación de citosinas y quimosinas proinflamatorias, la producción de superóxidos aniónicos por los polimorfonucleares neutrófilos activados y la adherencia y quimiotaxis de eosinófilos.

Las concentraciones plasmáticas de Desloratadina se pueden detectar desde los 30 minutos posteriores a su administración lográndose concentraciones máximas al cabo de 3 horas; tiene una vida media de aproximadamente 27 horas. La Desloratadina se excreta en la leche materna por lo que debe suspenderse durante la lactancia. Las dosis en adultos y niños mayores de 12 años aparecen reflejadas en la tabla 12.

Tabla 12. Formulaciones de Desloratadina.

| Principio activo | Dosis | Formulación |
|------------------|--|---|
| Desloratadina | Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml Jarabe una vez al día, con o sin comidas. Niños de 6 a 11 años: 5 ml Jarabe una vez al día, con o sin comidas. Niños de 2 a 5 años: 2.5 ml Jarabe una vez al día, con o sin comidas. | Cada 100 ml jarabe contiene: Desloratadina 50 mg 5 ml = 2.5 mg |
| Desloratadina | Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta de 5 mg una vez al día. Sin importar el horario de la alimentación. | Cada tableta contiene: Desloratadina 5 mg |

Isotipendilo.

Es un antihistamínico que actúa por antagonismo de competición sobre las células efectoras bloqueando la respuesta de estas a la histamina; está indicado para el tratamiento sintomático de la urticaria ya que posee un grupo químico semejante a la histamina que le permite reemplazar en su unión a los receptores de histamina impidiendo que ésta se fije en ellos y ejerza su acción. El Isotipendilo, que se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal (vía oral y rectal) y por vía dérmica local, alcanza una respuesta relativamente rápida en 20 a 30 minutos después de su ingestión para llegar a un pico de concentración entre 1 y 2 horas con una duración máxima de 6 horas (Tabla 13). Una vez absorbido, se distribuye por todos los órganos, metabolizándose casi totalmente en el hígado y sus metabolitos inactivos excretarse por orina y heces.

El Isotipendilo pasa en pequeñas cantidades a la leche materna por lo que puede producir ligera sedación en el lactante. Aunque su efecto de sedación se presenta en menos del 1% de los pacientes tratados, puede provocar además reacciones que incluyen mareos, tinnitus, lasitud, fatiga y paradójicamente euforia; en raras ocasiones pérdida del apetito y náuseas.

Tabla 13. Formulaciones de Isotipedilo.

| Principio activo | Dosis | Formulación |
|------------------|---|---|
| Isotipendilo | Adultos: 1 gragea de 4 mg cada 6 u 8 horas. Puede aumentarse la dosis a 2 grageas cada 6 u 8 horas. Jarabe: Niños de 6 a 12 años: 1 cucharadita (2 mg) cada 6 u 8 horas. | Cada gragea: Clorhidrato de isotipendilo 4 mg Jarabe 5 ml Clorhidrato de isotipendilo 2 mg |

Clorfenamina.

La clorfenamina compite con la histamina por los sitios receptores H₁ en células efectoras bloqueando potentemente la acción de la histamina al tiempo que impide también la respuesta al neurotransmisor acetilcolina. La acetilcolina actúa sobre las células blanco a través de dos grupos distintos de receptores: muscarínicos y nicotínicos; la clorfenamina compite con los receptores muscarínicos de ahí sus efectos antihistamínico y anticolinérgico. Este fármaco se absorbe bien por vía gastrointestinales, alcanza su máxima concentración plasmática máxima en 2-3 horas y sus efectos se mantienen por 4-6 horas. En niños su vida media de eliminación tiene un rango entre 9.5 a 13.0 horas mientras que en adultos es de 14 a 24 horas, es metabolizado en gran parte por las células de la mucosa gastrointestinal y en el hígado.

La excreción urinaria de Clorfenamina depende del pH; en orina ácida (pH 5.0) del 20 al 26% de la droga modificada aparece en orina después de 24 horas pero en orina básica (pH 8.0) sólo del 0.3 al 0.4% es excretada en el mismo periodo. Con una dosis oral de 8 mg/12 horas, el estado de estabilidad después de la administración es de 7 días. Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a antihistamínicos con estructuras químicas similares, como Dexclorfeniramina, Bromfeniramina o Triprolidina y en pacientes que en las dos semanas anteriores han tomado inhibidores de la monoaminooxidasa.

Debido a sus efectos anticolinérgicos, la Clorfenamina está contraindicada en pacientes que presenten glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción del esfínter

pilórico o de la vejiga por hipertrofia prostática o estrechez del cuello así como debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedades cardiovasculares como hipertensión y en caso de hipertiroidismo.

La Clorfenamina puede afectar al sistema nervioso central produciendo somnolencia ligera o moderada, letargo, mareo, vértigo, trastornos de la coordinación, excitabilidad, sudación excesiva y escalofríos, por su efecto sobre el centro cardiovascular bulbar puede producir hipotensión y palpitaciones, provocar respuestas indeseables en el sistema digestivo como anorexia, náuseas, estreñimiento, malestar epigástrico, vómito, sequedad bucal y faríngea en el sistema renal como retención de orina, en el sistema respiratorio como espesamiento de las secreciones bronquiales en las vías respiratorias y reacciones cutáneas como urticaria, erupción y fotosensibilidad.

Fexofenadina

Antihistamínico no sedante con actividad antagónica selectiva sobre los receptores H₁ periféricos. El Clorhidrato de Fexofenadina se absorbe rápidamente después de su administración oral, no atraviesa la barrera hemato-encefálica, se une a las proteínas plasmáticas en un 60 a 70% y es metabolizado de manera insignificante; posterior a la administración de una dosis oral de 60 mg, el 80% del fármaco se recupera en las heces y el 11% en la orina. En dosis múltiples (Tabla 14), la Fexofenadina tiene una vida media de eliminación de 11 a 16 horas especulándose que la vía principal de eliminación es por la bilis, mientras que hasta un 10% de la dosis ingerida se excreta sin cambios en la orina.

Tabla 14. Formulaciones de Fexofenadina

| Principio activo | Dosis | Formulación |
|------------------|---|---|
| Fexofenadina | Niños 6 a 11 años: 60 a 120 mg dos veces al día, Adultos y niños mayores de 12 años: un comprimido de 120 a 180 mg al día. | Cada comprimido contiene: Clorhidrato de fexofenadina 60, 120 y 180 mg |

La Fexofenadina administrada en concentraciones 32 veces superiores a la concentración terapéutica no tuvo efecto sobre el canal rectificador de K⁺ tardío clonado de corazón humano; la farmacocinética del Clorhidrato de

Fexofenadina es lineal tanto para dosis únicas como para dosis múltiples, dentro del rango de 20 a 120 mg. Al igual que otros fármacos, el Clorhidrato de Fexofenadina no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido.

Oxatomida.

La Oxatomida es un antihistamínico que inhibe las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad por bloqueo o atenuación de los efectos mediados por receptores para histamina H₁, serotonina (5-HT₁), leucotrienos (LTC₃, LTC₄) y del factor de agregación plaquetaria (PAF) por lo que el comienzo e intensidad de la reacción alérgica es más lenta como resultado de la disminución en la liberación de estos mediadores.

Este antihistamínico, de absorción completa en el tracto gastrointestinal, alcanza su concentración plasmática máxima en las 2 primeras horas después de su administración oral; se metaboliza en el hígado a través de hidroxilación aromática, N-dealquilación oxidativa y conjugación. Más del 50% de sus metabolitos se eliminan por la bilis-heces fecales y por la vía urinaria. La Oxatomida, tiene una vida media de 14 horas, alcanzando niveles estables en plasma después de 3 días (alrededor de 35 ng/ml con una dosis de 30 mg dos veces al día). La unión a proteínas es del 98%.

Los pacientes que manejan u operan maquinarias deben ser advertidos de la posibilidad de somnolencia; cuando sea necesario administrar durante el embarazo los riesgos potenciales deben ser cuidadosamente sopesados contra los beneficios terapéuticos esperados. Se recomienda, tener precauciones en niños menores de 6 años por el riesgo del fenómeno de sobredosificación, debido a un incremento en su distribución en el SNC.

En su administración en dosis recomendadas (Tabla 15), son raras la somnolencia y fatiga que usualmente son de naturaleza transitoria. Si es necesario, la dosis puede ser reducida temporalmente.

Tabla 15. Formulaciones de oxatomida.

| Principio activo | Dosis | Formulación |
|------------------|---|--|
| Oxatomida | Adultos: una tableta cada 12 horas. Niños mayores de 1 año: 0.5 mg/kg dos veces al día: Suspensión oral, de 1 a 4 años: 0.2 ml , 0.5 mg/kg de peso, dos veces al día. | Cada tableta contiene: Oxatomida 30 mg Cada ml de suspensión |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Entre 15-35 kg 15 mg (½ tableta) dos veces al día. Peso mayor de 35 kg: 30 mg (1 tableta), dos veces al día.</p> | <p>contiene: Oxatomida 2.5 mg,</p> |
|--|---|--|

Rupatadina.

Es un nuevo antihistamínico de segunda generación, antagonista del PAF e indicado para el tratamiento de procesos alérgicos. Este fármaco, no sedante, selectivo y de acción prolongada, tiene una intensa actividad antagonista frente a los receptores de histamina H₁ y los receptores de factor activador plaquetario (Merlos, Giral, Balsa, et al, 1997; Picado, 2006).

La Rupatadina posee propiedades antialérgicas por sus efectos inhibidores de la degranulación de los mastocitos inducida por estímulos inmunológicos y no inmunológicos y la inhibición de la liberación de citocinas, en particular de TNF, en mastocitos y monocitos humanos (Picado, 2006). Se presenta en tabletas de 10 mg recomendándose como dosis una tableta cada 12 horas.

Aunque es un antihistamínico no sedativo como ocurre con otros antihistamínicos no sedantes de segunda generación, estudios clínicos controlados han mostrado como efectos secundarios más comunes somnolencia, dolor de cabeza y fatiga.

Omalizumab.

Es un medicamento que pertenece al grupo de los anticuerpos monoclonales derivado del ADN recombinante que se une a la IgE reduciendo su cantidad libre por lo que interrumpe la cascada alérgica de fenómenos bioquímicos que desencadenan los síntomas del asma, de ahí su empleo en el tratamiento del asma bronquial de origen alérgico (Büyükoztürk, Gelincik, Demirtürk et al, 2012); no es útil en los episodios agudos y se considera como una terapia complementaria que puede ser de beneficio en algunos enfermos, asociado a otros fármacos con un uso plenamente establecido.

Se recomienda su utilización únicamente en pacientes con asma grave de origen alérgico, mayores de 12 años con frecuentes exacerbaciones y falta de respuesta a los medicamentos que se emplean habitualmente en esta enfermedad (Saini, Rosen, Hsieh et al, 2011) como corticosteroides o agonistas β_2 inhalados.

Se administra en forma de inyección subcutánea a una dosis que oscila entre 75 y 375 mg, dependiendo del peso corporal y los niveles de IgE en sangre. La

duración del tratamiento es variable según la respuesta. En general se repite la administración a intervalos de 2 o 4 semanas hasta las 16 semanas del inicio

Los efectos secundarios más frecuentes han sido cefalea y reacción local en el punto de inyección; los efectos secundarios más graves como reacción anafiláctica, síncope y angioedema se han notificado con una frecuencia inferior a 1/1000.

Algunas investigaciones han sugerido que la IgE podría jugar un papel importante en el reconocimiento y destrucción de las células malignas por lo que existe la posibilidad de que el uso de Omalizumab podría aumentar ligeramente la probabilidad de adquirir algún tipo de cáncer. Al tratarse de un medicamento con poca experiencia de uso, se desconocen los posibles efectos a largo plazo por lo que en la actualidad se realizan estudios para determinarlo.

11. BIBLIOGRAFIA.

- Abajian, M.; Mlynek, A. and Maurer, M. 2012. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*; 12(4):281-287
- Akashi, R., Ishiguro, N., Shimizu, S. and Kawashima, M. 2011. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol*;38(8):761-6
- Akoglu, G., Atakan, N., Cakir, B., Kalayci, O. and Hayran, M. 2012. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*; 304(4):257-62
- Alvarez Díaz, C.A., Pérez, H., De la Cruz Martín, T., Quincosa, J. y Sánchez, A. 2009. *Fisiología Animal Aplicada*. Editorial Universidad de Antioquia. Colombia. 380 Pág.
- Asero, R. y Tedeschi, A. 2010. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 20(5):386-90
- Axelrod, S. and Davis-Lorton, M. 2011. Urticaria and angioedema. *Mt Sinai J Med*;78(5):784-802
- Aydogan, K., Karadogan, S.K., Tunali, S. and Saricaoglu, H. 2012. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol*;51(1):98-103
- Bedin, C., Gimenes, P. y Bedin, G. 2007. Urticaria. Causas y tratamiento. *Rev. Post. Cátedra Medicina*: 172:8-11.
- Ben Mahmoud, L. Ghozzi, H., Hakim, A., Sahnoun, Z. and Zeghal, K. 2011. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries*; 5(8):596-8
- Brito, R.F., Gonçalves, M. PenattiI, H.C., Cavariani, M.R., Nogueira, C.R., Ferreira da Silva, G. and Mazeto GM. 2012. Autoimmune thyroid disease

- as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J.*; 130(5):294-8
- Brzoza, Z., Grzeszczak, W., Trautsolt, W. and Moczulski, D. 2012. Lack of association of programmed cell death 1 gene (PDCD1) polymorphisms with susceptibility to chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test. *Investig Allergol Clin Immunol*; 22(6):432-6
 - BSI. British Society for Immunology. 2005. Clinical and Experimental Immunology. Modificado de: Deficiencia del inhibidor de la esterasa C1: documento de consenso. 139: 379–394
 - Bossi, F., Frossi, B., Radillo, O., Cugno, M., Tedeschi, A., Riboldi, P., Asero, R., Tedesco, F. and Pucillo, C. 2011, Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*;66(12):1538-45
 - Bousquet, J., Anto, J.M., Demoly, P., Schünemann, H.J., Togias, A., Akdis, M., Auffray, C. and Bachert, C. 2012 Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach--a MeDALL--GA2LEN--ARIA position paper. *Int Arch Allergy Immunol*;158(3):216-31
 - Buss, Y.L. and Sticherling, M. 2005. Cold urticaria; disease course and outcome—an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol*: 153(2): 440-1.
 - Bursztyń, R.D. 2013. Comunicación personal.
 - Büyüköztürk, S., Gelincik, A., Demirtürk, M., Kocaturk, E., Colakoglu, B. and Dal, M. 2012. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol*;39(5):439-42
 - Calamita, Z., Pelá, A.B., Gamberini, M., Baleotti, W., Almeida, O.M., Ruiz, M.O., Arevalo, D.G. and Fabron, A. 2012. HLA among Brazilian patients with spontaneous chronic urticaria and positive autologous serum skin test. *An Bras Dermatol*; 87(4):578-83
 - Calvo, I., López, B. y Marco, A. 2011. Syndrome of Muckle-Wells and autoinflammatory familiar syndrome induced by cold. *Med Clin (Barc)* 2011;136 Suppl 1:16-21
 - Confino-Cohen, R., Chodick, G., Shalev, V., Leshno, M., Kimhi, O. and Goldberg, A. 2012. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*;129(5):1307-13
 - Daschner, A., Rodero, M., Frutos, C., Valls, A., Vega, F., Blanco, C. y Cuéllar, C. 2011. Different serum cytokine levels in chronic vs. acute Anisakis simplex sensitization-associated urticaria. *Parasite Immunol*;33(6):357-62
 - De Breucker, S., Pepersack, T. and Cogan, E. 2010. Chronic urticaria in a middle-aged woman. *Acta Clin Belg*;65(3):190-1
 - Dias, G.A., Pires, G.V., Valle, S.O., França, A.T., Papi, J.A., Dortas, S.D., Levy, S.A., Baiardini, I. and Canonica, G.W. 2011. Cross-cultural

- adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy*;66(11):1487-93
- Di Leo, E., Nettis, E., Aloia, A.M., Moschetti, M., Carbonara, M., Dammacco, F. and Vacca, A. 2011. Cyclosporin-A efficacy in chronic idiopathic urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol*;24(1):195-200
 - Di Lorenzo, G., Pacor, M.L., Candore, G., Listi, F., Ditta, V., Leto-Barone, M.S., D'Alcamo, A., Martinelli, N., Corrocher, R. and Caruso, C. 2011. Polymorphisms of cyclo-oxygenases and 5-lipo-oxygenase-activating protein are associated with chronic spontaneous urticaria and urinary leukotriene E4. *Eur J Dermatol*; 21(1):47-52
 - Ferrer, M., Sastre, J., Jáuregui, I., Dávila, I., Montoro, J., del Cuvillo, A., Mulla, J., Bartra, J. and Valero, A. 2011. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* ;21 Suppl 3:34-9
 - Gentinetta, T., Pecaric-Petkovic, T., Wan, D., Falcone, F.H., Dahinden, C.A., Pichler, W.J. and Hausmann, O.V. 2011. Individual IL-3 priming is crucial for consistent in vitro activation of donor basophils in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*; 128(6):1227-1234.e5
 - Greiding, L. 2013. Comunicación personal
 - Gupta, S., Aakalu, V.K., Sajja, K., Rosso, R.O. and Ahmad, A.Z. 2011. Periorbital physical urticaria in an anophthalmic patient with dermatographism. *Ophthal Plast Reconstr Surg*;27(1):e20-1
 - Gupta, M.A. and Gupta, A.K. 2012. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity. *Clin Dermatol*;30(3):351-4
 - Hergüner, S., Kiliç, G., Karakoç, S., Tamay, Z., Tüzün, U. and Güler, N. 2011. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* ;164(6):1342-7
 - Hong-Woo, C., Su-Jung, H., So-Jeong, Y., Sun-Hyo, L., Min-Jin, K., Shin-Hee, K. and An-Soo, J. 2012. A Case of Combined Cholinergic and Cold Urticaria. *Korean J Intern Med*. December; 27(4): 478–479.
 - Hsu, M.L. and Li, L.F. 2012. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *Br J Dermatol*;166(4):747-52
 - Irani, C., Jammal, M., Asmar, G. Hajj, H. and Halaby, G. 2012. Chronic urticaria and autoimmune thyroiditis. *J Med Liban*;60(2):88-90
 - Jirapongsananuruk, O., Pongpreuksa, S., Sangacharoenkit, P., Visitsunthorn, N. and Vichyanond, P. 2010. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol*; 21(3):508-14
 - Karaman. U., Sener, S., Calik, S. and Sasmaz, S. 2011. Investigation of microsporidia in patients with acute and chronic urticaria. *Mikrobiyol Bul*;45(1):168-73

- Kasperska-Zajac, A. 2011. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria?-a mini review. *Inflammation* ;34(5):362-6
- Kasperska-Zajac, A. 2012. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(6):665-72 }
- Kasperska-Zajac, A., Sztylc, J., Machura, E- and Jop, G. 2011. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*; 41(10):1386-91
- Kavosh, E.R. and Khan, D.A. 2011. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* ;12(6):361-76
- Kessel, A., Yaacoby-Bianu, K., Vadasz, Z., Peri, R., Halazs, K. and Toubi, E. 2012 Elevated serum B-cell activating factor in patients with chronic urticaria. *Hum Immunol*; 73(6):620-2
- Khakoo, G., Sofianou-Katsoulis, A., Perkin, M.R. and Lack, G. 2008. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol*;19(4):363-6
- Kiran, G., Shaista, F., Nitin, N and Sharmila, P. 2013. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J. Jan-Mar*; 4(1): 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
- Kocatürk, E., Weller, K., Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul., S. Baiardini, I., Canonica, G.W. Brzoza, Z., Kalogeromitros, D. and Maurer, M. 2012. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol*; 92(4):419-25
- Lennart J. 2001. La historia de la urticaria y angioedema. *Historia de la Dermatologia*; 4(1):61-63.
- Leech, S., Grattan, C., Lloyd, K., Deacock, S., Williams, L., Langford, A. and Warner J. 2011. The RCPCH care pathway for children with urticaria, angio-oedema or mastocytosis: an evidence and consensus based national approach. *Arch Dis Child*;96 Suppl 2:i34-7
- Lizondo, Giovanna, López, J.L. y Vargas, H. 2005. Urticaria. *Rev Pac Med Fam*; 2(2): 98-103 Disponible en: www.mflapaz.com/Revista_2_pdf/6%20URTICARIA.pdf Consultada Junio. 25. 2013
- Llamas, M., Fraga, J., Requena, L., Sánchez, J., Ovejero, E. y García, A. 2012. Neutrophilic urticaria or urticaria with predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate: study of its clinical and histopathologic characteristics and its possible association with rheumatic disease. *Actas Dermosifiliogr*;103(6):511-9
- Madero, M. y Madero, M. 2004. Capítulo IV. Urticaria. Disponible en: www.medicosecuador.com/librodermatologia/capitulos/capitulo_13.htm Consultada Julio. 5. 2013.

- Maiti, R., Jaida, J., Raghavendra, B.N., Goud, P., Ahmed, I. and Palani, A. 2011. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol*;10(12):1444-50
- Magerl, M., Borzova, E., Giménez-Arnau, A., Grattan, C.E., Lawlor, F., Mathelier-Fusade, P., Metz, M., Mlynek, A. and Maurer, M. 2009. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*;64(12):1715-21
- Marrouche, N. and Grattan, C. 2012. Childhood urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 12(5):485-90
- Mathias, S.D., Tschosi, E.A. and Zazzali, J.L. 2012. Adaptation and validation of the Urticaria Patient Daily Diary for adolescents. *Allergy Asthma Proc*; 33(2):186-90
- Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C., Giménez-Arnau, A., Bousquet, P., et al. 2011. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A task force report. *Allergy*; 66(3):317-30
- Mendiola, Matilde y Castillo, Rosa. 2000. Urticaria, edema angionerótico. Disponible en: www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20... Consultada Junio. 25. 20013
- Merlos, M., Giral, M., Balsa, D. et al. 1997. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther*; 280 (1): 114-121.
- Metz, M., Altrichter, S., Ardelean, E., Kessler, B., Krause, K., Magerl, M., Siebenhaar, F., Weller, K., Zuberbier, T. and Maurer, M. 2011. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*; 154(2):177-80
- Nosbaum, A., Braire-Bourrel, M., Dubost, R., Faudel Pharm, A., Parat, S., Nicolas, J.F. and Frédéric, B. 2013. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 110: 263-266
- Pampura, A.N., Papadopoulos, N.G., Spicák, V. and Kurzawa, R. 2011. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*;155(4):367-78
- Pho, L.N., Eliason, M.J., Regruto, M., Hull, C.M. and Powell, D.L. 2011. Treatment of chronic urticaria with colchicine. *J Drugs Dermatol*; 10(12):1423-8
- Pérez, Y. 2010. Histología de la piel. Disponible en: conocimientos-histologia.blogspot.com/.../histologia-de-la-piel.html Consultada Julio. 10. 2013

- Picado, C. 2006. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 7: 1989-2001.
- Ring, J. and Grosber, M. 2012. Urticaria: attempts at classification. *Curr Allergy Asthma Rep*; 12(4):263-6
- Rössing, K., Novak, N., Mommert, S., Pfab, F., Gehring, M., Wedi, B., Kapp, A., and Raap, U. 2011. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*;41(10):1392-9
- Sadighha, A., Shirali, R. and Mohaghegh, G. 2009. Relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*; 23:169---243.
- Sagi, L., Solomon, M., Baum, S., Lyakhovitsky, A., Trau, H. and Barzilai, A. 2011. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*;91(3):303-6
- Sahiner, U.M., Civelek, E., Tuncer, A., Yavuz, S.T., Karabulut, E., Sackesen, C. and Sekerel, B.E. 2011. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*; 156(2):224-30
- Saini, S., Rosen, K.E., Hsieh, H.J., Wong, D.A., Conner, E., Kaplan, A., Spector, S. and Maurer, M. 2011. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):567-73.e1
- Santos, Rina y Beltrán, G. 2003. Urticaria crónica. *Dermatol. Peru*; 13 (1): 35-41
- Samarasinghe, V. and Marsland, A.M. 2012. Class action of oral coumarins in the treatment of a patient with chronic spontaneous urticaria and delayed-pressure urticaria. *Clin Exp Dermatol*; 37(7):741-3
- Sebekina, O.V., Trubitsyna, I.E., Masharova, A.A. and D'iakova, E.N. 2011. Clinical variants of chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori*. *Eksp Klin Gastroenterol*;(5):20-5
- Schaefer, P. 2011. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*; 83(9):1078-84
- Silpa-archa, N., Kulthanan, K. and Pinkaew, S. 2011. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 25(10):1194-9
- Staubach, P., Vonend, A., Burow, G., Metz, M., Magerl, M. and Maurer M. 2009. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses*; 52(4):334-8
- Staubach, P., Dechene, M., Metz, M., Magerl, M., Siebenhaar, F., Weller, K., Zezula, P., Eckhardt-Henn, A. and Maurer, M. 2011. High prevalence

- of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*;91(5):557-61
- Stoevesandt, J., Hain, J., Kerstan, A. and Trautmann, A. 2012. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):698-704.e1
 - Tarbox, J.A., Gutta, R.C., Radojicic, C. and Lang, D.M. 2011. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*;107(3):239-43
 - Thanya, L., Maurera, R., Cova, J.A. y Paredes, L. 2007. Parasitosis más frecuentes en pacientes con urticaria crónica. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa*; 1 (1)
 - Torchia, D., Francalanci, S., Bellandi, S. and Fabbri, P. 2008. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J*;84(987):e1-2
 - Vasagar, K., Vonakis, B.M., Gober, L.M., Viksman, A., Gibbons, S.P. and Saini, S.S. 2006. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy*;36(6):770-6
 - Viswanathan, R.K., Biagtan, M.J. and Mathur, S.K. 2012. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 108(5):337-341.e1
 - Wardhana, E.A. 2012. Chronic autoimmune urticaria. *Acta Med Indones*;44(2):165-74
 - Weller, K., Altrichter, S., Ardelean, E., Krause, K., Magerl, M., Metz, M., Siebenhaar, F. and Maurer, M. 2010. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt*;61(9):750-7
 - Weller, K., Ziege, C., Staubach, P., Brockow, K., Siebenhaar, F., Krause, K., Altrichter, S., Church, M.K. and Maurer, M. 2011. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One*;6(9):e23931
 - Yasharpour, M.R. and Randhawa, I. 2011. Antidepressants in chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*; 32(6):419-24
 - Yildiz, H., Karabudak, O., Dogan, B. and Harmaneri, Y. 2011. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*;165(6):1205-9
 - Zitelli, K.B. and Cordoro, KM. 2011. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr Dermatol*; 28(6):629-39
 - Zuberbier, T. 2012. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;26(1):9-18
 - Zuberbier, T. 2012. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*; 12(4):267-72

- Zuberbier T; Balke M; Worm M; Edenharter G; Maurer M. 2010. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol;35(8):869-73