

GUÍA ARGENTINA DE URTICARIA Y ANGIOEDEMA

**JORGE MÁSPERO¹, HUGO CABRERA², LEDIT ARDUSSO³, MÓNICA DE GENNARO¹,
RAMÓN FERNÁNDEZ BUSSY⁴, JOSÉ GALIMANY⁵, DANIEL GALIMBERTI⁶,
MARCELO LABEL⁷, MARTA LA FORGIA⁸, IRIS MEDINA⁹, HUGO NEFFEN¹⁰, PATRICIA TROIELLI¹¹**

¹Fundación CIDEA, Buenos Aires, ²Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, ³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario y Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, ⁴Cátedra de Dermatología, Universidad Nacional de Rosario y Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, ⁵Sanatorio Británico de Rosario, Santa Fe, ⁶Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁷Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, ⁸Hospital Dr. J. M. Penna, Buenos Aires, ⁹Especialista consultor en Alergia e Inmunología Clínica, ¹⁰Hospital de Niños Orlando Alassia, Santa Fe, ¹¹Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen Se actualiza el diagnóstico de la urticaria crónica (UC) y los conceptos, definiciones y sugerencias basados en la evidencia para su tratamiento. La urticaria ocurre en al menos 20% de la población en algún momento de la vida. Su etiología difiere en la forma aguda (menos de 6 semanas), y en la crónica. No es posible pronosticar si las formas agudas evolucionarán a UC, ya que todas son agudas al comienzo. La UC ocurre como espontánea (UCE) o inducible (UCI). El diagnóstico es sencillo, pero incluye un minucioso estudio para descartar diagnósticos diferenciales; para UCI son útiles las pruebas de provocación en la caracterización y manejo. Los estudios complementarios se deben limitar y orientar según sospecha clínica. El tratamiento se divide en tres enfoques: evitación, eliminación o tratamiento del estímulo desencadenante o de la causa, y tratamiento farmacológico. Recientemente éste se modificó, con empleo de antihistamínicos de segunda generación como primera línea y aumento de dosis de antihistamínicos H1 no sedantes, hasta 4 veces, como segunda línea. Los antihistamínicos son fundamentales para tratar la UC; sin embargo, un 40% de los pacientes no logra un buen control pese al aumento de dosis y requiere otro medicamento adicional. La evidencia más reciente considera que un grupo de fármacos puede utilizarse como tercera línea en estos casos, para mejorar la calidad de vida y limitar la toxicidad por el uso frecuente o crónico de esteroides sistémicos. Se recomiendan para esta tercera línea solo 3 fármacos: omalizumab, ciclosporina A o antileucotrienos.

Palabras clave: urticaria crónica, angioedema, urticaria crónica espontánea, urticaria crónica inducible, omalizumab

Abstract *Argentine Guidelines for Urticaria and Angioedema.* This interdisciplinary paper summarizes the news in the diagnosis and treatment of chronic urticaria (CU), and provides concepts, definitions and evidence-based suggestions for its management. Urticaria occurs in at least 20% of the population at some point in their lives. Acute urticaria (less than 6 weeks' duration), differs from CU in its etiology, but the onset of this disease is always acute. CU may occur as spontaneous (SCU) or induced (ICU). The diagnosis is simple, although a careful evaluation is necessary for differential diagnosis. ICU's diagnosis is mainly clinical, even if provocation tests can be useful. Supplementary studies should be limited and based on the clinical suspicion. Treatment may be divided into three approaches: avoidance, elimination or treatment of the cause, and pharmacological treatment. Recently treatment has been modified with the use of second-generation antihistamines as first-line and increased doses of nonsedating H1 antihistamines, up to 4 times, as second line. Antihistamines are essential to treat CU; however, 40% of patients do not achieve good control despite increased doses and require additional treatment. The most recent evidence indicates a group of drugs to be used as third line in these cases, to improve quality of life and to limit toxicity from frequent or chronic use of systemic steroids. Only 3 drugs are recommended as third line: omalizumab, cyclosporin A or anti-leukotrienes.

Key words: chronic urticaria, angioedema, spontaneous chronic urticaria, induced chronic urticaria, omalizumab

Este documento interdisciplinario es fruto del esfuerzo de dos sociedades científicas: la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) y la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD), y de la dedicación de

sus autores, revisores y editores, especialistas de ambas disciplinas.

Su finalidad es acercar, tanto al médico general como a los especialistas, una síntesis actual y práctica de las últimas novedades en el diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica, buscando aportar conceptos, definiciones y sugerencias útiles y basadas en la evidencia, para el manejo de este grupo de pa-

cientes, reconociendo las similitudes y diferencias que deben tomarse en cuenta para diagnosticar y tratar los diferentes tipos de urticaria.

Algunos conceptos prácticos

La mayoría de los conceptos enunciados a continuación se encuentran desarrollados en esta guía. Se resumen en esta sección solo a efectos didácticos, pero no reemplazan la lectura del documento. En particular destacaremos algunas recomendaciones acerca de la evaluación y el tratamiento.

Educación del paciente

La urticaria es una enfermedad que desafía muy especialmente al médico en su rol de guía y educador de sus pacientes. Es central que el profesional brinde al paciente y a su familia información calificada y jerarquizada sobre las características de esta enfermedad, su evolución y tratamiento. Todo esfuerzo terapéutico se verá limitado si el paciente no comprende las causas y desencadenantes de su enfermedad –cuando se identifican– así como los objetivos del tratamiento y la importancia de seguir las indicaciones y controles en el largo plazo.

Uso y abuso de exámenes complementarios en urticaria crónica espontánea

Se deben limitar, inicialmente, los estudios complementarios, y orientar los estudios accesorios según la sospecha clínica. No tiene sentido realizar enorme cantidad de estudios de laboratorio ni tests de alergia extensos a la mayoría de los pacientes en forma sistemática. Las biopsias deben limitarse a los casos de sospecha de vasculitis o, de ser necesarias, para diagnóstico diferencial.

Recomendaciones sobre dietas

Solo ante fuerte evidencia de alergia alimentaria se recomienda indicar que se evite el alimento involucrado. Las dietas libres de pseudoalergenos han demostrado ser útiles en algunos pacientes y deben ser consideradas como prueba terapéutica en pacientes con síntomas marcados y diarios.

Definición de exacerbación de la urticaria crónica

Es la situación clínica en la cual se produce un aumento marcado de síntomas por sobre el nivel usual del paciente, que no puede ser controlado por el aumento de dosis o el agregado de otros antihistamínicos al tratamiento habitual, y que requiere del empleo de esteroides sistémicos para su control.

Recomendación sobre el empleo de antihistamínicos

Se recomienda el uso de antihistamínicos de segunda generación –no sedativos– como primera línea de tratamiento de la urticaria. En los pacientes que no logran controlar la urticaria con dosis estándar se debe aumentar la dosis hasta el cuádruple como segunda línea de tratamiento. Se recomienda especialmente el uso continuo (diario) de los antihistamínicos, ya que el resultado es superior al del uso reactivo o a demanda. Se desaconseja el empleo de antihistamínicos de primera generación o sedativos por el riesgo de efectos colaterales, tanto en adultos como en niños.

Recomendaciones sobre el uso de esteroides sistémicos

Los esteroides sistémicos se deben limitar al tratamiento de las exacerbaciones. En estos casos se recomienda el empleo de esteroides orales (prednisona o meprednisona) entre 4 y 7 días. No se aconseja el uso de esteroides sistémicos inyectables de depósito, ya que no tienen eficacia adicional a los orales y presentan un mayor riesgo de afectar la función adrenal.

Recomendación sobre el empleo de omalizumab

Omalizumab es eficaz en la mayoría de los pacientes con urticaria crónica espontánea, pero por razones exclusivas de costos su uso debe limitarse a aquellos pacientes con formas graves que no controlan su afección con dosis de antihistamínicos de segunda generación hasta 4 veces las habituales, o que presentan efectos colaterales con estas dosis no aprobadas; es decir, como tercera línea de tratamiento.

Se recomienda el empleo de dosis de 300 mg, aunque es evidente que existen pacientes que responden adecuadamente a 150 mg. Asimismo, se enfatiza que aún están en curso estudios destinados a evaluar si el mantenimiento de largo plazo puede hacerse con 150 mg una vez controlada la enfermedad.

Urticaria crónica: definiciones y clasificación actual

La urticaria es una entidad diagnosticada comúnmente, que ocurre en al menos un 20% de la población. La denominación urticaria comprende un grupo heterogéneo de afecciones que suelen no ser reconocidas. Esta es una de las razones que, entre otras, dificultan el diagnóstico y el progreso del tratamiento de esta enfermedad.

Urticaria y angioedema

La lesión de urticaria puede resultar sencilla de identificar a primera vista. Se trata de una pápula (elevación cir-

cunscripta de la piel) de coloración eritematosa, tamaño y forma variable, que pica y se conoce como “roncha”. Las claves para su diagnóstico son la variación en el tiempo de aparición y desaparición de las lesiones. Las ronchas son evanescentes, no permanecen más de 24 horas y la respuesta al prurito, por rascado con frotamiento, no lastima la piel. Una vasodilatación localizada produce el enrojecimiento, y el reflejo axónico por vasodilatación arteriolar, el eritema periférico. El incremento del flujo genera calor y aumenta la permeabilidad vascular responsable del edema y del blanqueamiento central (los hallazgos de la triple respuesta de Lewis)¹. Una variedad de sustancias –entre ellas cininas, prostaglandinas, leucotrienos y enzimas proteolíticas– se asocian a la histamina, el principal desencadenante de las reacciones urticarianas dependientes de una activación anormal de los mastocitos cutáneos.

El angioedema, que muy frecuentemente acompaña a la urticaria², se expresa como una deformidad, reflejo del edema más profundo, que ocurre en cualquier parte del tegumento y puede comprometer el tracto respiratorio. Suele tener una resolución más lenta que las lesiones de urticaria y manifestarse como una desagradable sensación de distensión, no necesariamente pruriginosa.

Epidemiología

Las urticarias constituyen una de las veinte enfermedades cutáneas más frecuentes. En algún momento de la vida, más del 20% de la población general tendrá un episodio de urticaria, angioedema, o ambos. Sin embargo, según los distintos autores, la prevalencia difiere ampliamente. Las formas agudas son más frecuentes que las crónicas (18.9%-0.59%, respectivamente)³. Las formas agudas son también frecuentes en la infancia y afectan entre el 15% y 20% de los niños antes de la adolescencia⁴. Las crónicas tienden a ser más comunes entre la tercera y la sexta década, con un pico a los 40 años, particularmente entre las mujeres, probablemente debido a que del 35% al 40% de las urticarias crónicas (UC) tienen origen autoinmune, enfermedades de mayor prevalencia en mujeres⁵.

Histopatología

Si bien no se recomienda como procedimiento de rutina, la biopsia cutánea en la urticaria muestra edema dérmico y dilatación de los vasos capilares y linfáticos en la piel afectada. La diferencia entre las lesiones de UC y urticaria aguda (UA) es la presencia de un infiltrado celular mixto perivascular, compuesto en su mayoría por células mononucleares, que rodea las vénulas post-capilares dérmicas. El número de mastocitos en las lesiones puede ser mayor que en la dermis normal aunque no hay acuerdo definitivo sobre esta cuestión⁶.

La biopsia debe realizarse siempre ante lesiones de duración mayor a 24 horas, estándar de oro para el diagnóstico de urticaria vasculitis, que demuestra evidencia histológica de vasculitis leucocitoclástica (edema endotelial de las vénulas post-capilares, polvillo nuclear, depósito de fibrina y diapédesis de eritrocitos). Una práctica que optimiza el diagnóstico es la diascopía de las lesiones posibles de biopsiar, con toma de muestras donde se refleje púrpura⁷.

Además de la urticaria vasculitis, la biopsia también es útil en el diagnóstico de la dermatitis urticariana, un particular subgrupo de patrones de reacción por hipersensibilidad cutánea no restringida a una simple entidad, más frecuentemente asociado a eczemas y reacción por drogas⁸.

La definición histológica propuesta para la dermatitis urticariana es la de una combinación de inflamación linfocitaria con eosinófilos de la dermis superficial con mínima espongirosis.

Definiciones y clasificación

Según la duración de los síntomas, la urticaria se divide en dos tipos principales: aguda es aquella que dura menos de 6 semanas y crónica, la que persiste por un período mayor. Los pacientes tienen UC intermitente o recurrente cuando los síntomas son persistentes pero interrumpidos por intervalos libres, de pocos días de duración.

Las guías recientemente publicadas ayudan a clarificar distintos aspectos de la urticaria y el angioedema en cuanto a clasificación, diagnósticos diferenciales y determinación del nivel de actividad, entre otros⁹. La UC ocurre como espontánea (UCE) –antes denominada idiopática, común u ordinaria– o inducible (UCI). Este último grupo, en el cual la aparición de las lesiones es provocada por un estímulo, incluye a las urticarias físicas: dermatografismo sintomático, urticaria por frío, urticaria demorada por presión, urticaria solar, urticaria por calor y angioedema vibratorio, la urticaria colinérgica, la acuagénica y por contacto. Las urticarias espontáneas, es decir aquellas que no tiene un provocador, pueden ser de causa reconocida o desconocida¹⁰ (Tabla 1).

Abordaje clínico en relación a la patogenia

La UC, ya sea espontánea o inducible, siempre involucra la participación de los mastocitos, su activación por diversos mecanismos y la consiguiente liberación de mediadores preformados y sintetizados *de novo*. La histamina desempeña un papel importante, aunque otros mediadores, tales como leucotrienos y factor activador de plaquetas, también están implicados en el desencadenamiento de los síntomas.

En ciertas circunstancias clínicas, como los trastornos autoinflamatorios que pueden cursar con urticaria, y en

la urticaria vasculitis, los habones son provocados por otros mecanismos y deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Asimismo, en ciertas formas de angioedema sin urticaria –como el angioedema hereditario o adquirido o angioedema debido a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina– los síntomas no dependen de la activación de mastocitos, sino que se deben a la acumulación de bradicinina, y no responden a antihistamínicos.

La presencia de síntomas asociados a la UC, como malestar general, dolor de articulaciones o fiebre recurrente de causa desconocida, obligan a considerar el diagnóstico diferencial con enfermedad autoinflamatoria (raras). Ante lesiones de más de 24 horas de duración es necesario investigar, ya que éste es un signo de urticaria vasculitis. Se indicará biopsia para confirmar el diagnóstico con el hallazgo de signos histopatológicos de vasculitis. A continuación se debe diferenciar la urticaria espontánea de la inducible¹⁰ (Figura 1).

Uno de los factores recientemente reconocidos, que produce la degranulación de los mastocitos en la UC, es la presencia de autoanticuerpos IgG contra la α -subunidad del receptor de alta afinidad IgE ($FC\epsilon R1\alpha$) o contra de la IgE, demostrado en el 50% de los pacientes con UC¹¹. Informes recientes revelan que los pacientes con UC muestran signos de generación de trombina y activación de la vía del factor tisular de la cascada de coagulación. El dímero D es un producto de degradación de fibrina, formado durante la lisis del trombo, que se ha observado aumentado en UC¹². Criado y col. observaron dicho aumento en pacientes con UC activa y urticaria vasculitis, respecto de controles con psoriasis¹³.

En los pacientes con angioedema sin ronchas, ante la posibilidad de angioedema mediado por bradicinina, se debe pesquisar la toma del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y estudiar los factores del complemento².

TABLA 1.– Urticaria crónica. Clasificación

Urticaria crónica	
Urticaria crónica espontánea (UCE)	Urticaria crónica inducible (UCI)
	Urticarias físicas
	Dermografismo
	Urticaria por frío
UCE de causas conocidas (por ejemplo autoinmune)	Urticaria por presión retardada
	Urticaria solar
	Urticaria por calor
	Angioedema vibratorio
UCE de causas desconocidas	Urticaria colinérgica
	Urticaria por contacto
	Urticaria acuagénica

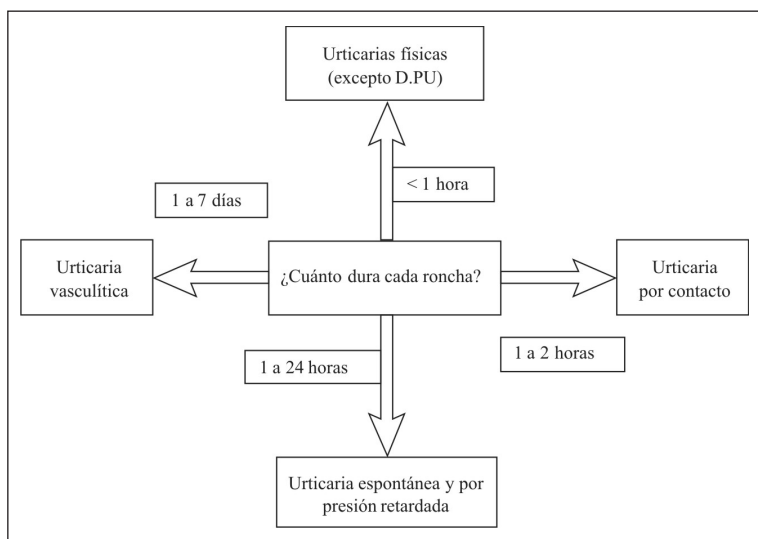


Fig. 1.– Diagnóstico diferencial de la urticaria según la duración de cada roncha

Angioedema

Con el nombre de angioedema deben reconocerse el relacionado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el angioedema hereditario (AEH) y el adquirido (AEA).

Angioedema IECA

El IECA ocurre en 1 de cada 1000 tratamientos con dichas drogas y es más común en pacientes africanos/ afro-americanos. Además del edema en párpados, labios, lengua, faringe y laringe, se puede observar a veces también dolor abdominal. La urticaria concurrente es muy rara. La relación con la droga es poco reconocida, ya que el episodio puede ocurrir meses o años después del inicio del tratamiento. La activación del complemento no está involucrada, pero sí la acumulación de bradiquinina. Este ubicuo y potente agente de vasopermeabilidad actúa sobre los receptores vasculares B2 y es degradado en los pulmones por la ECA en péptidos inactivos. El mecanismo específico de los IECA causantes de la elevación de la bradiquinina en sangre y tejidos conduce al angioedema. La razón de la reacción en una pequeña minoría de usuarios no está clara, pero se sospecha de polimorfismos de ECA o de otras enzimas responsables de la degradación de cininas^{14, 15}.

Angioedema hereditario o adquirido

Se reconocen en la actualidad distintas variantes de angioedema causado por mecanismos diferentes a la liberación de mediadores de los mastocitos. En primer lugar se identificó el AEH, enfermedad de baja prevalencia y heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, producido por una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1esterasa activada (C1-INH), provocando su síntesis deficiente o anómala y evitando la activación del sistema del complemento. Además de regular la cascada del complemento, también modula la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, interrelacionadas entre sí, al inactivar el factor XIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo la producción de bradisinina. Se transmite de forma autosómica dominante y se desencadena por estrés emocional, trauma -aún mínimo-, cambios hormonales, drogas o infecciones. El comienzo suele ocurrir en los primeros años de la vida, con la aparición recurrente de angioedema indoloro, no pruriginoso y no depresible (de 48-72 horas de duración, aunque raramente, puede persistir hasta 5 días) de carácter leve, moderado o grave, localizados en piel, y además en tracto gastrointestinal y vías respiratorias superiores, con compromiso de vida.

Se reconocen tres tipos de AEH. En el tipo 1 (80-85% de los casos), los niveles séricos del IHE-C1 son bajos.

El tipo 2 representa 25% de los casos y los niveles del IC1 pueden ser normales o incluso encontrarse elevados, pero su función es anormal. El tipo 3 representa el 1% de los casos y los pacientes tienen niveles normales del IC1, la mayoría son mujeres, con pocas excepciones. Se lo relaciona con actividad estrogénica, con niveles y función del INH C1 normales y, probablemente, con la mutación del factor XII, al menos en un *subset*¹⁶.

El AEA se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones del INH C1 y de los componentes C1, C1q, C2 y C4, con niveles normales de los componentes terminales C3-C9, ausencia de evidencia de herencia, e instauración de síntomas en la edad mediana. Tiene dos formas de presentación: tipo1, donde los niveles bajos del INH C1 son debidos a la activación de C1 por complejos inmunes circulantes o a la interacción de C1 con antígenos de superficie de células tumorales (se asocia con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström, linfosarcoma, crioglobulinemia esencial, linfoma linfocítico y mieloma), y tipo 2, donde existen autoanticuerpos dirigidos contra el INH C1 que interfieren con su actividad funcional¹⁷.

Relación urticaria/angioedema con anafilaxis

La presencia de angioedema con o sin UA requiere considerar la posibilidad de progresión a anafilaxis cuando la actividad de activación mastocitaria no queda confinada a la piel, como resultado de un precipitante exógeno como drogas (35%), alimentos (32%), picaduras de insecto (19%), entre otros. El angioedema es frecuentemente facial con edema de labios, lengua o faringe, así como de laringe, miembros o genitales. Los síntomas sistémicos incluyen tos o disnea causada por broncoespasmo, náuseas, vómitos, retortijones o diarrea (los dos últimos más comunes) e hipotensión. Un episodio de anafilaxis debe ser adecuadamente documentado en base a la observación personal, registros del *shock room*, pruebas de función pulmonar y la demostración de elevación aguda y transitoria de la triptasa sérica durante el episodio^{18, 19}.

Urticaria aguda y crónica: fisiopatogenia

La urticaria puede ser clasificada tanto por el tiempo de evolución como por la etiología subyacente. Las etiologías y mecanismos que llevan a la aparición de la urticaria no son idénticos en la forma aguda y en la crónica. De hecho, las reacciones mediadas por IgE, por ejemplo frente a alimentos, son más comunes en la urticaria aguda y mucho más raras en la forma crónica. En la práctica, no es posible pronosticar si la urticaria aguda evolucionará a crónica, ya que todas las urticarias son agudas en su comienzo.

Si bien el mecanismo que lleva a su activación puede variar, prácticamente en todas las formas de urticaria

aguda y crónica la sintomatología se debe a la liberación de mediadores preformados y neo sintetizados por parte de los mastocitos de la piel.

La urticaria con o sin angioedema puede ser la resultante de una variedad de estímulos desencadenantes, o parte de una enfermedad adquirida (urticarias para-infecciosas por ejemplo por *Helicobacter pylori*, o urticarias paraneoplásicas) o hereditaria.

En base a la fisiopatogenia podemos agrupar los mecanismos de activación del mastocito en inmune, no inmune e idiopático (Tabla 2).

La principal célula efectora es el mastocito, que puede degranularse en respuesta a diferentes estímulos (Fig. 2). Los mastocitos tienen receptores de membrana que, al interactuar con sus ligandos, activan vías de transducción de señales:

- receptores de inmunoglobulinas
- neurotransmisores, neurohormonas y neuropéptidos (puede explicar las exacerbaciones de los episodios de urticaria con el estrés emocional)
- receptores para moléculas del complemento especialmente C3a y C5a (anafilotoxinas)
- receptores *toll-like* capaces de interactuar con microorganismos (las infecciones pueden inducir la activación de los mastocitos)
- drogas, compuestos químicos secretagogos y proteasas

Una vez activados los mastocitos y/o basófilos, los gránulos se transfieren a la periferia de su citoplasma, donde gránulos adyacentes se funden formando un complejo. Las membranas de estos gránulos se adhieren con las del citoplasma, descargan sus compuestos almacenados, liderados por la histamina, y también sintetizan productos que luego serán liberados. Todos ellos son responsables de la formación de las lesiones que caracterizan a este síndrome

reaccional: pápulas eritemato-edematosas (ronchas, en inglés *hives*) y angioedema, en un 40% de los pacientes. Esta expresión clínica se observa en múltiples afecciones de diverso origen. Además de la vasodilatación y el edema (dérmico en las pápulas, más profundo en el angioedema), la urticaria se asocia con un moderado infiltrado perivas-cular de células T, monocitos, neutrófilos y eosinófilos.

En general, en las urticarias inmunes (alérgicas), por mecanismos predominantemente tipo I (IgE), así como también en las pseudoalérgicas por drogas, el curso de la urticaria es agudo. En cambio, las desencadenadas por autoinmunidad, vasculitis y estímulos físicos suelen seguir un curso crónico.

En las urticarias crónicas, aun cuando la etiología no se conozca, los síntomas pueden desencadenarse en respuesta a drogas, estímulos físicos o presentarse como un componente de enfermedades inflamatorias o hereditarias. En un 50 a 55% de los casos no se llega a determinar cuál es el desencadenante y se las denomina de causa desconocida o idiopáticas.

Urticarias inmunes alérgicas

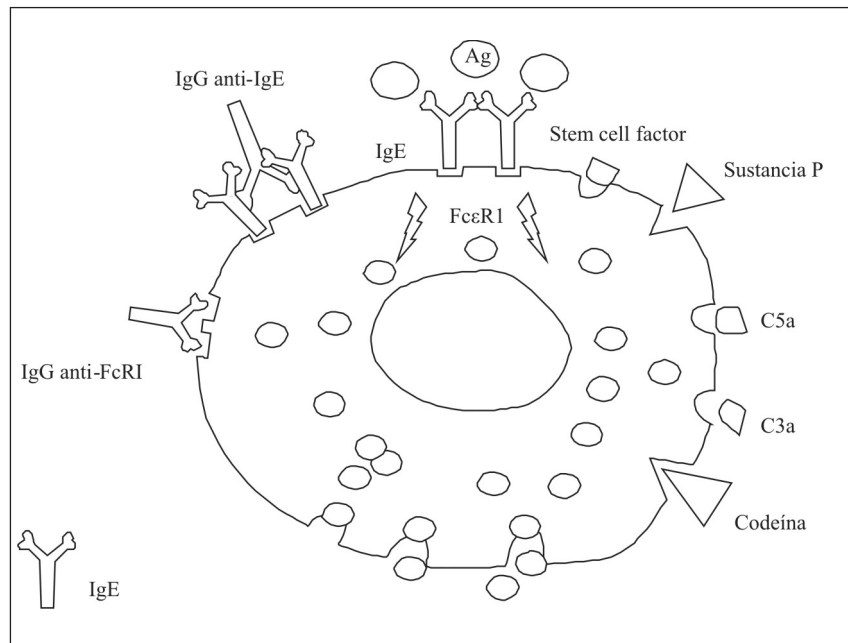
Se denominan urticarias alérgicas a aquellas que están mediadas por mecanismos tipo 1 con la presencia de anticuerpos específicos de la clase E (IgE) que se adhieren a los receptores (FcεRIα) en la membrana de mastocitos y basófilos (Fig. 2). Si luego el Ag contacta con los fragmentos Fab de estas inmunoglobulinas, produce señales de membrana y ocurre la degranulación de estas células. Actualmente este mecanismo dejó de considerarse como el principal y se considera muy poco frecuente en urticaria crónica y más común en casos agudos.

La causa que más frecuentemente desencadena las crisis agudas de urticaria es la infección, particularmente

TABLA 2.– Clasificación de la urticaria según el mecanismo que ocasiona las lesiones (activación de mastocitos)*

Inmunes	Alérgicas IgE dependientes (hipersensibilidad de Tipo 1, en general reacciones frente a alimentos y fármacos, más frecuente en urticaria aguda)	
	Autoinmunes (hipersensibilidad tipo II, mucho más común en urticaria crónica)	Autoanticuerpos contra el receptor FcεRI en mastocitos Autoanticuerpos contra IgE
	Por inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III): urticaria vasculítica	
No inmunes	Agentes liberadores directos de los mastocitos: drogas opioides, anti-inflamatorios no esteroides, otros	
	Físicas	Como componente de otras enfermedades
Idiopáticas		

*Modificado de Saini SS. *Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 33-52.



Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I que involucran la unión de un alérgeno sobre IgE cuyos fragmentos cristalizables (Fc) se encuentran en los receptores de los mastocitos (FcεR1). Están muy bien documentadas desde hace años para algunos casos de urticaria aguda, pero no parecen ser tan importantes en la patogénesis de la urticaria crónica y recurrente. En aproximadamente el 50% de los pacientes con urticaria crónica idiopática se detectan auto-anticuerpos contra el receptor de IgE o hacia la IgE

Fig. 2.— Estímulos desencadenantes de la degranulación de los mastocitos.

del tracto respiratorio superior (aproximadamente 40% de los casos), y le siguen en frecuencia las drogas, las picaduras de insectos, los alimentos y los conservantes^{20, 21}. Los medicamentos que con más frecuencia se responsabilizan de episodios de urticaria y/o angioedema agudos son los antimicrobianos (particularmente la penicilina y sus derivados, y las sulfonamidas), los anti-inflamatorios no esteroideos, los analgésicos, los inhibidores de la angiotensina y los hemoderivados o sustitutos de la sangre.

Sin embargo, la urticaria crónica no involucra habitualmente la unión de la IgE a un alérgeno exógeno²², si bien puede ocurrir frente a antígenos endógenos como la tioperoxidasa, ya que algunos pacientes tienen IgE contra esta enzima.

Los basófilos sanguíneos probablemente no tienen un papel primordial en la etapa inicial de formación de la pápula (roncha) pero pueden amplificar y mantener las lesiones migrando hacia el área de la lesión, como se observa en las fases tardías²³.

La liberación de mediadores biológicos almacenados incluye histamina, proteoglicanos (heparina y condroitin sulfato E), proteasas (triptasa α y β , quimasa, carboxipeptidasa A, kininogenasa, arilsulfatasa B, catepsina G), y peroxidasa, el factor quimiotáctico de eosinófilos en la anafilaxia (ECF-A), que estimula la quimiotaxis, la activación de eosinófilos y el aumento de expresión de receptores de C3b.

La histamina (β -aminoetilimidazol) se encuentra preformada en los gránulos. Es una potente bioamina que desempeña múltiples funciones tanto en los procesos biológicos como en los patológicos. Sus efectos farmacológicos son mediados por cuatro subtipos de receptores: H1 a H4, que tienen una expresión diferente en los distintos tejidos.

Entre los efectos más notorios de la histamina que promueven el desarrollo de los procesos alérgicos podemos citar:

- Estimula las terminaciones nerviosas (prurito/dolor).
- Incrementa la permeabilidad vascular (edema).
- Contrae la musculatura lisa bronquial (broncoespasmo).
- Relaja la musculatura lisa vascular (hipotensión arterial).
- Actúa sobre las células dendríticas, inhibiendo su capacidad de estimular la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th1 y promoviendo su diferenciación hacia un perfil Th2.

Otros mediadores son sintetizados al momento de la reacción. Algunos se producen en cuestión de minutos como los derivados del metabolismo del ácido araquidónico por las vías de la ciclo-oxigenasa y 5-lipoxigenasa (eicosanoides: prostaglandina D2 y leucotrienes LTC4, D4 y E4). También produce el factor activador de plaquetas. Esto contribuye a los fenómenos inflamatorios posteriores. La prostaglandina D2 y el leucotriene C4 estimulan

la contracción de la musculatura lisa bronquial, producen hipotensión y estimulan las secreciones mucosas por las células epiteliales. El factor activador de plaquetas estimula la contracción de la musculatura lisa bronquial, incrementa la permeabilidad capilar y promueve la quimiotaxis de neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

Otros mediadores se presentan después de horas, como la variedad de citoquinas:

- las interleuquinas 1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,13,15,18,21, 23; el TNF- α y β , IFN- 1 e IFN- γ
- múltiples quimioquinas: CCL1, CCL2, CCL3, CXCL8 y CXCL10
- la expresión de factor de necrosis tumoral α y de interleuquina 3 están incrementadas y esto puede promover la respuesta inflamatoria regulando en exceso la expresión de moléculas de adhesión vascular como las integrinas, la molécula de adhesión leucocitaria de los endotelios (ELAM-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1)²⁴.

Patogénesis de la urticaria crónica

La patogénesis de la urticaria crónica en la mayoría de los casos permanece desconocida. Durante años se la relacionó con la intolerancia a alimentos y/o conservantes, también a *distress* emocional o ansiedad, o a infecciones subyacentes. Como consecuencia de ello se ha sometido a los pacientes a dietas restrictivas, estudios parasitológicos y micológicos seriados de materia fecal, tratamientos contra el *H. pylori* y estudios radiológicos dentales, incluso seguido de extracciones de granulomas apicales o piezas dentarias, con poco o nulo beneficio²⁵.

En muchos pacientes se producen exacerbaciones o pérdida del control por exposición a medicamentos (anti-inflamatorios no esteroides), infecciones virales o bacterianas y aditivos alimentarios o pseudo-alérgenos que pueden empeorar la sintomatología de la urticaria crónica pero no son su causa. Los anti-inflamatorios no esteroides, incluyendo el ácido acetilsalicílico, agravan la urticaria crónica en 20 al 30% de los casos durante la fase de actividad de la enfermedad, y no tanto durante su remisión.

Si bien existen múltiples teorías acerca de la patogénesis, ninguna ha sido establecida de modo concluyente. Las más sólidas examinan el rol de la autoinmunidad, de anomalías en los mastocitos y basófilos, como también el de algunas infecciones crónicas. Se analizarán brevemente estos aspectos.

Urticaria como enfermedad autoinmune

Muchas enfermedades autoinmunes son más prevalentes en pacientes con UCE, entre ellas las siguientes se encuentran más frecuentemente en pacientes que en la población control: alteraciones tiroideas, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y diabetes tipo 1.

Los desórdenes de la tiroides merecen un párrafo aparte. La frecuencia de hipotiroidismo (9.8%) y de hipertiroidismo (2.6%) duplican como mínimo la de la población general. Hay evidencias de mayor prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con UC (antiperoxidasa y antimicrosomal) que en la población general, si bien la mayoría de los pacientes suelen tener función tiroidea normal. La interpretación actual de estas asociaciones es que reflejan la tendencia a formar auto anticuerpos comunes a las dos enfermedades y no una relación causal entre urticaria y tiroiditis.

¿Cómo impactan estas evidencias en nuestro conocimiento? De un modo esquemático, si descartamos la urticaria vasculítica y las UI (dermografismo, colinérgica, etc.), el resto de los casos puede dividirse entre las UCE de causas conocidas, por ejemplo autoinmunes (45%) y las de causas desconocidas (55%)²⁶. Esto es porque en aproximadamente el 45% de los pacientes con UC se puede demostrar la presencia de anticuerpos con capacidad de estimular la degranulación de mastocitos y basófilos, pero en el otro 50% no se puede establecer con certeza cuál es el mecanismo que provoca la liberación de histamina y otros mediadores. El método habitual disponible en Argentina para evaluar a estos pacientes es el llamado test del suero autólogo, que se describe con mayor detalle en otra sección. Brevemente, el test del suero autólogo (ASST), consiste en la inyección intradérmica de 50 microlitros del propio suero del paciente, con la obtención de habón y eritema, ante la presencia de auto anticuerpos funcionales. Se realiza una lectura a los 30 minutos y se considera positiva cuando genera una reacción mayor a 2mm del control negativo. En una proporción variable de pacientes con enfermedad activa (40 a 60%) se obtuvieron ASST + y el suero de algunos pacientes con UC indujo liberación de histamina en cultivos de basófilos de sujetos sanos. Ambos fenómenos han sido atribuidos a la presencia de anticuerpos IgG circulantes frente al receptor de alta afinidad de IgE sobre los mastocitos y basófilos, y frente a la IgE.

Debe mencionarse también que no hay mayores diferencias en las características histopatológicas descriptas en biopsias obtenidas de pacientes con y sin evidencia serológica de urticaria autoinmune.

La urticaria autoinmune y su patogenia se desarrollan con más detalles en otra sección, un esquema que resume algunos aspectos de la fisiopatogenia se muestra en las Figuras 3 y 4.

Relevancia de los auto anticuerpos anti IgE y anti Fc ϵ RI en urticaria crónica inducible

Ambos tipos de anticuerpos pueden producir entrecruzamientos de los receptores Fc ϵ RI y desencadenar la degranulación de los mastocitos o pueden activar el complemento generando la formación de los subproductos

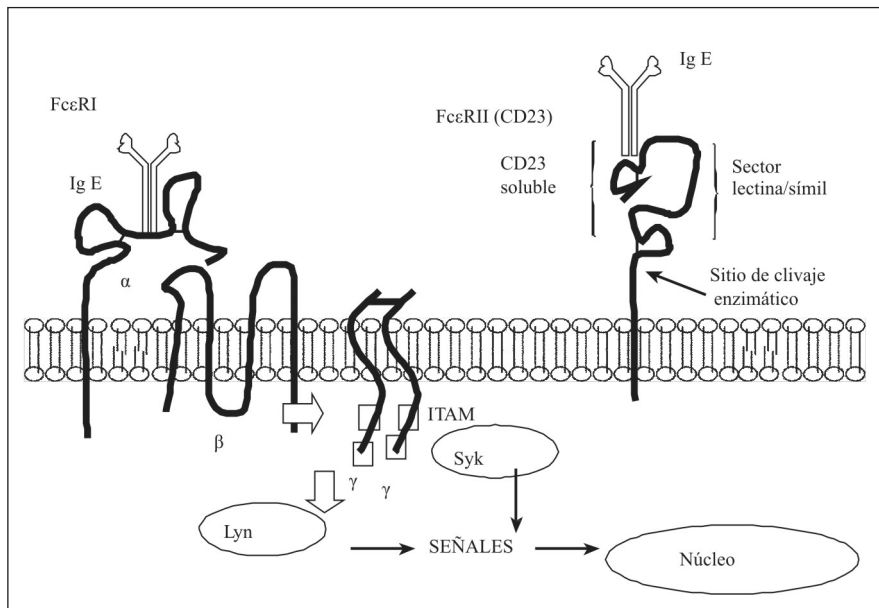
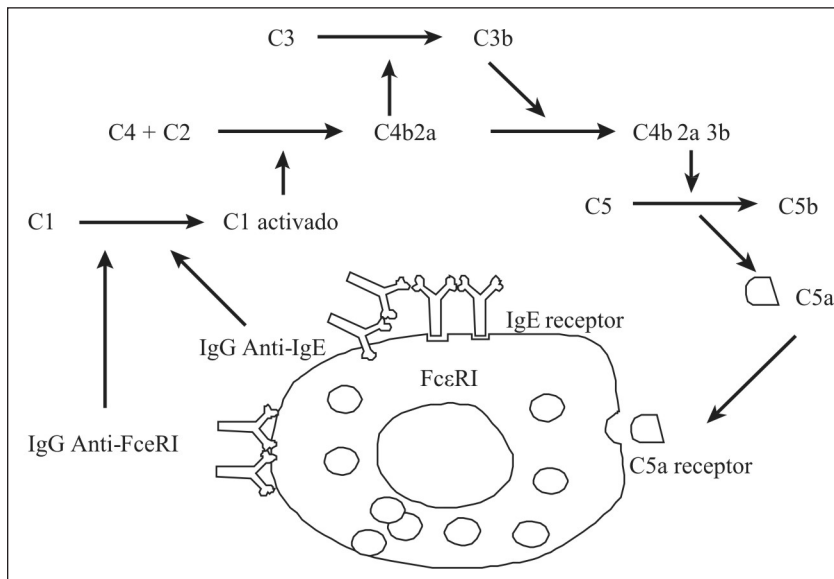


Fig. 3.- Receptores de IgE (FcεR)



Adaptado de Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009; 39: 777-87

Fig. 4.- Urticaria crónica, fisiopatogenia: auto anticuerpos y complemento

denominados anafilotoxinas. Además, las fracciones C5a (anafilotoxinas) incrementan la liberación de productos vasoactivos inducidos previamente por los autoanticuerpos anti FcεRI. Dichos anticuerpos fueron detectados en 25% de los pacientes con UCI²⁷.

Alteraciones de mastocitos y basófilos

La cantidad de mastocitos por milímetro cúbico es similar en el área afectada que en las tomas de piel sana²⁸. El

contenido de histamina de la piel, sin embargo, está elevado en las lesiones. Los mastocitos no están aumentados en la UCE pero sí está potenciada su capacidad de liberar mediadores. Un rol para los basófilos ha sido establecido recientemente al demostrarse su presencia en biopsias de lesiones de UCE, pero también en piel sin lesiones exclusivamente en pacientes con UCE. En sangre periférica se ha descrito basopenia que correlaciona con la gravedad de la UCE y aparenta reflejar el reclutamiento de basófilos desde la sangre hacia las

lesiones. Cuando la urticaria mejora o remite la basopenia desaparece.

Se ha corroborado que los basófilos sanguíneos de los pacientes con UCE tienen reducida su capacidad para liberar histamina luego de ser estimulados a través de la activación del receptor de IgE. Esta situación paradójica se encuentra limitada al mecanismo dependiente de activación a través del receptor de IgE y no es evidente cuando las células se activan por otras vías. Se han dividido las poblaciones de basófilos en dos subpoblaciones, respondedoras y no respondedoras. Esta última no degranula eficazmente por estímulo de la vía IgE, ya que posee elevados niveles de las fosfatasa regulatorias inhibitorias del receptor de IgE SHIP-1 y SHIP-2. Estos fenotipos funcionales son estables en la UCE activa pero la hiporespuesta mejora en remisión espontánea o provocada por omalizumab. Esto da soporte a la idea que considera relevante la respuesta de los basófilos con la patogénesis de la urticaria^{29, 30}.

Patogénesis de las urticarias físicas

Las urticarias desencadenadas por estímulos externos y denominadas inducibles comprenden las denominadas urticarias físicas, ya comentadas anteriormente. Factores locales incluyendo calor y presión pueden estimular la vasopermeabilidad y facilitar la extravasación de proteínas, incluso anticuerpos hacia la dermis, en una concentración suficiente como para inducir degranulación de los mastocitos.

El mecanismo íntimo por el cual se produce la degranulación de los mastocitos después de estímulos físicos, como la exposición al frío, todavía no se ha dilucidado en su totalidad, aunque en algunos casos la transferencia pasiva de suero ha demostrado inmunoglobulinas capaces de activar a los mastocitos y provocar la degranulación de los mismos (dermografismo, urticarias por frío, solares). Otros autores no pudieron demostrar la presencia de anticuerpos en dermografismos sintomáticos y urticaria colinérgica y lo relacionan a mayor reactividad y facilidad de degranulación de los pacientes que padecen dichas urticarias³¹.

Urticarias y coagulación

En los pacientes con UC se activa la cascada de la coagulación por vía extrínseca con la participación de células inflamatorias, conduciendo a la activación de trombina que es responsable de la generación de fragmentos C5a y de un incremento en la permeabilidad vascular.

Aunque la liberación de histamina mediada por anticuerpos es el principal mecanismo patogénico en pacientes con UC con síntomas graves, otros activadores intervienen en la mayoría de los pacientes y el principal parece ser la activación de la cascada extrínseca de la coagulación con la generación de trombina.

En recientes estudios se ha encontrado activación de la cascada de la coagulación en forma paralela a la gravedad de la enfermedad. El mecanismo de activación involucrado está relacionado con el factor tisular expresado por los eosinófilos presentes en el infiltrado inflamatorio. En algunos pacientes la activación puede ser suficientemente intensa como para elevar los niveles plasmáticos del dímero-D, un marcador de fibrinólisis. La trombina es capaz de activar los mastocitos, gatillando su degranulación. La medición del dímero-D es un procedimiento disponible y representa un potencial marcador pronóstico ideal para pacientes con UC grave, en particular si es refractaria a antihistaminicos^{32, 33}.

Urticaria crónica inducible

Generalidades y clasificación

Si utilizamos la clasificación de urticaria que cuenta mayor consenso en la actualidad³⁴, las UCI se subdividen en urticarias físicas y otras desencadenadas por estímulos externos no físicos.

Las UCI se definen como aquellas que, compartiendo las mismas características clínicas de cualquier otro tipo de urticaria, son desencadenadas por factores físicos externos que incluyen los estímulos mecánicos (fricción, presión y vibración), térmicos (frío, calor) y radiación electromagnética (radiación solar)³⁵ u otros estímulos tales como agua, sustancias o aún, aumento del calor corporal (Tabla 3).

La urticaria colinérgica, que es también una forma inducible de la urticaria, no está incluida dentro de las urticarias físicas, dado que sus síntomas se producen como respuesta a un aumento de la temperatura corporal central. Los signos y síntomas de la urticaria colinérgica típicamente son provocados por baños o duchas de agua caliente o ejercicio que genere sudoración y no por desencadenantes físicos exógenos actuando sobre la piel.

En las urticarias físicas, las ronchas y/o el angioedema aparecen rápidamente (es decir, en pocos minutos) después de la exposición a un gatillante específico en ese sitio y permanecen por un corto tiempo (menos de 2 horas, excepto la urticaria demorada por presión). Las urticarias físicas como las colinérgicas comprenden hasta un 25% y 5% de los casos de UC, respectivamente. Ocurren más frecuentemente en adultos jóvenes. Es común, en algunos pacientes, la presencia simultánea de distintas variantes (agrupamiento) o con urticaria espontánea³⁶.

Si bien reconocidas como enfermedades desde hace muchos años, las causas subyacentes de la urticaria física y de la colinérgica siguen siendo poco comprendidas. En algunos casos se cree que el estímulo físico induciría la liberación de un neoantígeno no identificado³⁷. La activación de mastocitos de la piel y la liberación de

TABLA 3– Clasificación de la urticaria crónica inducible

Tipo de urticaria	Tipo de estímulo	Subtipos de UCI	Gatillante más relevante
Urticarias físicas	Mecánica	Dermografismo sintomático [§]	Fricción, frotamiento
		Urticaria retardada por presión	Presión ejercida en forma estática
		Urticaria/angioedema vibratorio	Vibración
	Térmica	Urticaria por frío	Contacto con frío
		Urticaria por calor	Contacto con calor
	Electromagnética	Urticaria solar	Luz UV/luz visible
Otros tipos		Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal debido a ejercicios, calor, estrés
		Urticaria acuagénica	Contacto con agua
		Urticaria por contacto	Contacto con proteínas
		Anafilaxia/urticaria inducida por ejercicio*	Ejercicio físico sólo o asociado a alimento

[§]Sinónimo: *urticaria facticia*

*Algunos autores incluyen esta condición dentro de las UCI (Zuberbier T. *Chronic urticaria. Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 267-272.)

histamina y otros mediadores proinflamatorios son los factores más relevantes, sin embargo, se desconoce en gran medida cómo y por qué los estímulos físicos o el aumento de la temperatura corporal son capaces de activar esas células³⁸.

El diagnóstico es eminentemente clínico y las pruebas de provocación con los distintos gatillantes resultan de utilidad para conocer el umbral de respuesta de la piel a esos estímulos y, eventualmente, la respuesta al tratamiento.

El tratamiento se basa en dos principios básicos: evitar la exposición a los desencadenantes e inhibir la acción de la histamina y otros mediadores liberada por mastocitos. El primero es a menudo imposible o impacta sensiblemente en la calidad de vida del paciente y el segundo se logra generalmente con el uso de antihistamínicos H1 no sedantes de segunda generación. Estos compuestos son las drogas de elección para el tratamiento sintomático, y en algunos casos se deben utilizar dosis mayores a las estándar para controlar los síntomas³⁹.

Urticarias físicas “clásicas”

Dermografismo sintomático o urticaria facticia

Es la forma más frecuente de urticarias físicas (aproximadamente el 50%) con una prevalencia estimada en la población general del 5%⁶. La palabra dermatografismo precisamente significa “escribir en la piel”, dado que la enfermedad se caracteriza por aparición de picazón o ardor

de la piel y lesiones en forma de pápulas lineales luego de una presión deslizante que actúa sobre la piel como por ejemplo al rascarse o frotarse. La máxima respuesta ocurre entre los 5 y los 10 minutos y desaparece entre 30 y 60 minutos después. La afección puede durar meses o años, con un promedio de entre 20 meses y 5 años según distintos estudios, y puede también presentarse intermitentemente³⁷.

Debe diferenciarse del dermatografismo simple donde se produce una pápula pero no prurito, y la presión a ejercer sobre la piel generalmente debe ser mayor que en el dermatografismo sintomático. También debe diferenciarse del dermatografismo blanco, una respuesta vascular alterada (vasoconstricción) que se observa en los pacientes con dermatitis atópica^{40, 41}.

La prueba de provocación es mandatoria ante la sospecha de dermatografismo sintomático e incluye la evaluación de niveles umbrales, esto es, el menor esfuerzo de presión deslizante necesaria para causar pápulas³⁵. Esta evaluación debería realizarse tanto en la primera visita como en las siguientes, a fin de monitorear la evolución de la enfermedad y evaluar la eficacia de la terapia. El sitio donde se recomienda realizarla es la piel de la región volar del antebrazo o la región superior de la espalda. Se puede utilizar una espátula de madera o algún elemento con punta roma que no cause daño a la piel. Para obtener resultados reproducibles debería usarse un dermatógrafo-metro. Si bien existen diferentes dispositivos, hasta hoy no están disponibles en nuestro medio.

Si se dispone de un dermatógrafo, deben hacerse tres de las líneas paralelas (hasta 10 cm de largo) con tres diferentes presiones, 20, 36 y 60 g/mm².

La reacción se considera positiva cuando aparece un habón en el sitio de la reacción luego de ejercer una presión de 36 gmm² (353 kPa) o menos. El paciente debe estar libre de antihistamínicos y la lectura de la prueba se realiza a los 10 minutos. Una respuesta con pápula sin prurito obtenida con una presión de 60 g/mm² (589 kPa) o mayor, indica dermatografismo simple.

Urticaria retardada por presión

La urticaria retardada por presión se caracteriza por la aparición de inflamación y eritema que pueden ser parecidos al angioedema después de la aplicación de un estímulo de presión sostenida a la piel³⁶. Es la única urticaria física que no se presenta con las pápulas o ronchas características del resto de las urticarias. Es poco común (1% al 2% de las urticarias), pero se asocia en un porcentaje mayor al 37% con UCE u otras urticarias físicas. Si bien el edema se manifiesta en sitios de la piel expuestos a la presión, también puede ocurrir en membranas mucosas. Hasta un tercio de los pacientes con UCE refieren agravamiento de sus síntomas en los sitios de piel expuestos a presión, como la correa o el sostén. El edema es producido por la presión vertical y puede estar asociado a prurito, ardor o dolor. Las situaciones típicas que provocan el síntoma en los pacientes que presentan este tipo de urticaria es cuando llevan objetos con correa sobre el hombro (mochilas o bolsas), caminan en zapatos apretados, están parados, por ejemplo, con los pies descalzos sobre una escalera, o permanecen sentados durante un tiempo prolongado en una silla. La alteración de la calidad de vida en estos pacientes es la mayor de este grupo. Las respuestas se producen entre 30 minutos y 12 horas (generalmente 6 a 8 horas) después de la exposición y pueden durar hasta 72 horas.

El principio de la prueba de provocación diagnóstica es la aplicación de presión sostenida a la piel. Se puede suspender pesos por encima del hombro (7 kg en una correa de 3 cm de ancho sobre el hombro, aplicar barras con diferentes pesos en la espalda, muslos o antebrazo, o utilizar un dermatógrafo). Los dos últimos métodos permiten mediciones reproducibles y la evaluación de los niveles umbrales. La prueba debe considerarse positiva si en el sitio de presión se observa un edema palpable, rojo, seis horas después del desafío.

Urticaria/edema vibratorio

Se define por la presencia de prurito y edema unos minutos luego de que un sitio de la piel se expuso a algún tipo de vibración⁴². Es una muy rara variante de urticaria física, descrita inicialmente en casos familiares (forma

autosómica dominante), habiéndose encontrado esporádicamente formas adquiridas. A los fines diagnósticos, puede reproducirse mediante un vórtex o agitador de laboratorio, aplicando el antebrazo del paciente sobre la placa plana del agitador durante 10 minutos. El sitio de aplicación debe ser evaluado 10 minutos después de la prueba.

Urticaria por frío

La urticaria por frío, o urticaria adquirida por frío, se define por la aparición de pápulas en respuesta al contacto con un elemento frío (sólido, líquido o incluso aire frío) sobre la piel^{43,44}. En muchos casos la exposición extensa y prolongada puede dar origen a reacciones sistémicas con pérdida de conciencia, e incluso causar la muerte, en particular por natación o inmersión en agua fría, esquí acuático, etc. Hasta 72% de los pacientes han sufrido algún tipo de reacción sistémica.

Correspondería al 2% de las urticarias según algunos estudios, y resulta más común en adultos jóvenes, aunque puede ocurrir en niños. Se cree que el frío posiblemente expondría alguna proteína normal o anormal no detectable por la IgE en condiciones normales.

Si bien en la mayoría de los casos la enfermedad es idiopática, en un número variable de pacientes la aparición de la enfermedad puede estar precedida por un proceso infeccioso (sífilis, borreliosis, varicela, hepatitis, infección por virus de Epstein Barr, citomegalovirus, HIV, etc.)⁴⁵. La duración promedio varía de 4.8 a 7.9 años de acuerdo con diversos autores.

El método diagnóstico también es una prueba de provocación que se realiza en la piel de la región volar del antebrazo. Debe realizarse mediante la aplicación de un estímulo frío sobre la piel del antebrazo volar. Los métodos de provocación incluyen el tradicional cubo de hielo, envuelto en un film plástico delgado³⁷, o un paquete refrigerante utilizado generalmente para mantener la cadena de frío en el transporte de medicación. Existen dispositivos especiales que permiten establecer con mayor precisión los umbrales de temperatura necesarios para desencadenar la reacción en cada paciente como el Temp Test® y que permiten monitorear la respuesta terapéutica con mayor precisión, lamentablemente no están disponibles en la Argentina.

El test del cubo de hielo prueba debe realizarse durante 5 minutos. En pacientes con una prueba de cubo de hielo negativa, donde la sospecha diagnóstica es fuerte, se puede por ejemplo sumergir un brazo en agua fría (5 a 10 °C) durante 10 minutos.

La prueba debe ser leída 10 minutos después del final de la exposición; se considera positiva si en el sitio donde se aplicó el frío aparece una pápula claramente visible y palpable, generalmente acompañada de prurito asociado con una sensación de

ardor³⁴. Resulta muy raro encontrar una crioproteína en una urticaria por frío típica, pero deben solicitarse crioglobulinas. En pacientes añosos, ante sospecha de mieloma o leucemia, también deben solicitarse hemograma, dosaje de inmunoglobulinas y protei-nograma electroforético.

Urticaria por calor

La urticaria localizada por calor es la más rara de las urticarias físicas, y se define por la aparición de pápulas minutos después de la exposición de la piel al contacto con un objeto caliente⁴⁶.

La prueba de la provocación debe realizarse mediante la aplicación de un estímulo caliente sobre la piel de la cara volar del antebrazo. La forma clásica de hacerlo es llenando un envase de plástico o metal con agua caliente o directamente sumergir el antebrazo en agua caliente, a 45 °C durante 5 minutos.

Se llevan informados menos de cien casos en la literatura, incluyendo niños, y el caso atípico de urticaria familiar localizada retardada por calor.

Urticaria solar

También es una forma rara de urticaria física, caracterizada por pápulas pruriginosas que se producen inmediatamente (generalmente dentro de 5 minutos) después de la exposición de luz (UV y/o luz visible) y resuelve en menos de 24 horas.

La prueba de la provocación debe realizarse mediante la exposición de la piel a la radiación ultravioleta y visible. Se pueden usar simuladores solares con filtros (UV-A y UV-B) o monocromador (UV-A y UV-B, luz visible). La región sugerida es la zona de glúteos. La provocación debe hacerse en las nalgas, probando por separado UV-A (6 J/cm²), UV-B (60 J/cm²) y el rango de luz visible.

En pacientes con una reacción negativa se debe probar luz visible mediante el uso de un proyector (por ejemplo, proyector de diapositivas, a 10 cm de distancia). Una provocación positiva lleva a una rápida respuesta de urticaria en el sitio de la exposición (generalmente dentro de los 10 minutos).

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica es una urticaria inducible muy frecuente (hasta 11% de una población universitaria), pero la mayoría de los casos son muy leves y solo el 22% de los afectados consultó alguna vez por ello. Se define por picazón y pequeñas ronchas, tras un aumento de temperatura corporal inducido activamente (por ejemplo, ejercicio) o pasivamente (por ejemplo, baño caliente). Es muy rara la presencia de angioedema.

Debe diferenciarse de la urticaria/anafilaxia inducida por el ejercicio, que es provocada por el ejercicio pero no

por aumento térmico pasivo y se asocia más a menudo con síntomas sistémicos.

Es un desorden de los adultos jóvenes y en la mayoría de los pacientes los síntomas van haciéndose más leves conforme pasan los años, hasta desaparecer totalmente. Algunos autores relatan que la gravedad de la enfermedad muestra cambios estacionales, con síntomas más leves en el verano.

Los pacientes que presentan urticaria colinérgica desarrollan pápulas pequeñas, entre 1 a 3 mm, rodeadas o no de halo, con o sin parches eritematosos confluentes y salpicados de ronchas, de corta duración (entre 15 a 60 minutos), comúnmente localizadas en las extremidades y el tronco unos minutos después del ejercicio o calentamiento pasivo.

En algunos pacientes también pueden servir como gatillantes el estrés emocional, la ingesta de comida picante o bebidas alcohólicas.

La atopia, hiperreactividad bronquial inespecífica y la hipohidrosis generalizada, parece acompañar frecuentemente a pacientes con urticaria colinérgica.

Estudios japoneses sugieren varias subclases de urticaria colinérgica: (1) con oclusión poral, (2) con hipohidrosis, (3) con alergia contra el sudor, (4) idiopática^{47, 48}.

En relación a la causa alérgica, algunos estudios sugieren que podría ser debida a una reacción de hipersensibilidad a algunos componentes del sudor humano. Eso fue demostrado con pruebas intradérmicas positivas y ensayos de degranulación de basófilos obtenidas con diferentes diluciones de sudor autólogo^{49, 50}. Otros trabajos han podido comunicar presencia de IgE específica para diversos componentes del sudor, en pacientes con urticaria colinérgica, pero no en controles sanos.

Para realizar el diagnóstico y poder diferenciarla de la urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio, el paciente debe primero realizar un ejercicio físico moderado, adecuado a su edad y estado general, hasta el momento en que comience a sudar, y mantener el ejercicio durante 15 minutos más. Se considera la prueba como positiva si aparecen ronchas típicas de urticaria a los 10 minutos de haber detenido el ejercicio. Para completar el proceso, luego se debe realizar una segunda prueba, al menos 24 horas después de la primera, reproduciendo un calentamiento corporal pasivo. Para ello el paciente debe realizar un baño por inmersión en agua a 42 °C durante 15 minutos³⁵. La urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio no se manifiesta por calentamiento corporal pasivo.

Otras formas de urticarias inducibles

La urticaria acuagénica es una urticaria física extremadamente rara que ocurre por el contacto con distintas sustancias acuosas como agua corriente, agua destilada, agua de pileta de natación, lágrimas, sudor

y saliva, independientemente de su temperatura y minutos después del contacto. Se afectan especialmente el tronco superior y el cuello, y se respeta la cara. Las ronchas pueden provocarse con una gasa humedecida a temperatura corporal en las partes del cuerpo donde se manifiestan, o con un baño a temperatura corporal. Debe diferenciarse del prurito acuagénico (que puede estar asociado con policitemia vera) porque en esta entidad hay ausencia de ronchas y el brote predomina en piernas y tronco.

De la urticaria/anafilaxia por ejercicio nos hemos ocupado brevemente al referirnos a la urticaria colinérgica.

Finalmente, la urticaria por contacto aparece dentro de los 10 a 30 minutos del contacto con diferentes agentes tales como pelos de animales, textiles (seda), níquel presente en alimentos o directamente alimentos (clara de huevo), látex, medicamentos y derivados vegetales como el Bálsamo del Perú^{51,52}. Persiste entre 1 y 5 horas y el mecanismo postulado en otras publicaciones es una reacción de Tipo I o una reacción no inmunológica con liberación directa de mediadores.

Se debe pensar en esta entidad cuando se presentan ronchas agudas y localizadas, ya que es muy poco probable que se manifieste en forma generalizada.

Tratamiento de las urticarias físicas

En general se basa en dos premisas, la eliminación del estímulo y la farmacoterapia sintomatológica.

Eliminación del estímulo

Cuando se llega al diagnóstico de algunos de los tipos de urticarias físicas descritos en este capítulo, siempre que sea posible, resulta razonable evitar el estímulo que lo desencadena. Si bien esa indicación se debe realizar, no siempre es fácil de llevar a cabo y ello puede alterar la calidad de vida del paciente tanto o más que la propia sintomatología. Se debe tener en cuenta el nivel umbral que tiene cada paciente, en particular para el desencadenante de la urticaria que, como se ha referido, varía de paciente en paciente, en un mismo paciente a lo largo de su vida e, inclusive, también puede variar el tipo de manifestación³⁶. Para aquellos cuadros clínicos con expresión sistémica que pueda comprometer la vida se deberá ser más estricto en la recomendación para que se tomen los recaudos necesarios a fin de evitar el desencadenante.

Farmacoterapia sintomatológica

Por los múltiples efectos secundarios capaces de producir, se debe evitar el uso de antihistamínicos de primera generación.

La utilización de los antihistamínicos de segunda generación en dosis licenciadas como primera línea terapéutica tiene en la actualidad un fuerte sustento científico por el elevado perfil de seguridad que presentan, aun utilizándolos diariamente por tiempo prolongado (años). Cuando esas dosis resultan insuficientes, las guías actuales recomiendan como segunda medida aumentar la dosis hasta cuatro veces la sugerida para el tratamiento de la rinitis alérgica. Existen estudios diseñados para urticaria con diversos antihistamínicos de segunda generación con dosis mayores que las habituales, por ejemplo con desloratadina, levocetirizina, rupatadina y bilastina cuyos resultados de eficacia y seguridad permiten sostener esta recomendación. Además, es indudable que la utilización diaria de los antihistamínicos en la mínima dosis requerida para mantener al paciente asintomático resulta ser claramente más beneficiosa que usarlos solo a demanda.

La respuesta de los diferentes tipos de urticarias físicas a los antihistamínicos de segunda generación lamentablemente es diferente según el paciente y, fundamentalmente, según el tipo de urticaria física.

Como tercera línea terapéutica aparecen omalizumab, ciclosporina, montelukast y esquemas cortos de esteroides orales.

Urticaria autoinmune

La nomenclatura actual de la urticaria se basa fundamentalmente en una clasificación clínica en lugar de una de carácter etiológico para reconocer cuáles de los pacientes con UCE podrían tener una causa autoinmune en lugar de una etiología idiopática³⁴.

El término idiopático se debería reservar solo para aquellos casos donde han sido excluidos definitivamente todos los posibles agentes causales, lo cual a menudo no se realiza. Ese sería el motivo por el cual la prevalencia de la urticaria idiopática en la literatura difiere ampliamente, entre 30% y 90% de todos los casos de UC⁵³.

Desde hace años se han descrito mecanismos de autorreactividad, incluyendo autoinmunidad mediada por autoanticuerpos funcionales, como posibles causas de muchos casos de UCE^{27,54}.

El primer autor en sugerir la etiología autoinmune de la UC fue Lezhoff y col.⁵⁵, quienes describieron una asociación entre la enfermedad tiroidea, la presencia de anticuerpos antitiroideos, y la UC.

Los anticuerpos antitiroglobulina y/o antiperoxidasa tiroidea están presentes en el 3-6% de la población general, y en el 15-30% de los pacientes con urticaria crónica. La presencia de autoanticuerpos tiroideos, que con frecuencia precede al desarrollo de la tiroiditis de Hashimoto o de otras enfermedades autoinmunes, condujo a un número de investigadores a preguntarse si la UC

en algunos pacientes podía llegar a ser una enfermedad autoinmune *per se*.

El concepto de AU está siendo reconocido cada vez más fuertemente. Resta aún establecer una definición apropiada que genere el consenso de la mayoría de los expertos en el tema.

Recientemente, un panel de expertos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EACCI), publicó una revisión de la evidencia sobre datos de laboratorio y estudios clínicos en el subgrupo de pacientes con UCE disponible en la literatura. Se consideró si existía suficiente evidencia tanto directa, como indirecta y circunstancial, para definir a la UCE como una enfermedad autoinmune y/o avalar su etiología autoinmune⁵⁶.

Describiremos brevemente las evidencias encontradas hasta el momento.

Auto anticuerpos funcionales en urticaria crónica espontánea

Los primeros autores en demostrar autoanticuerpos en pacientes con urticaria crónica, urticaria vasculítica y urticaria por frío, y proponer que los mismos podrían jugar un rol patogénico, fueron Gruber y col.⁵⁷.

Ellos demostraron por inmunoensayo la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG y/o IgM anti IgE, y la capacidad de inducir liberación de histamina en basófilos y mastocitos provenientes de donantes sanos no atópicos por IgM y, años más tarde, por IgG⁵⁸. Esa capacidad vasoactiva de los sueros de algunos pacientes con UCE se demostró luego *in vivo*, al comprobarse que la aplicación de suero autólogo en la piel de los propios pacientes era capaz de inducir eritema y pápula.

En años posteriores a esas publicaciones aparecieron datos provenientes de distintos grupos que mostraban que muchos de los autoanticuerpos de tipo IgG, eran específicos para el receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI).

Aproximadamente entre el 35 y el 40% de los pacientes con urticaria crónica tienen autoanticuerpos de tipo IgG para el receptor de alta afinidad de la IgE, especialmente contra la subunidad α del FcεRI, y del 5 al 10% tienen autoanticuerpos de tipo IgG directamente para la molécula de IgE^{59, 60}.

Tanto los anticuerpos anti FcεRIα como los anti IgE pertenecen a las subclases IgG1 e IgG3, y son capaces de causar el "puenteo" receptores adyacentes induciendo así la activación de mastocitos y basófilos con liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios. No obstante, para esa activación, aparentemente también sería necesaria la activación de la cascada del complemento a través de la vía clásica, ya que el bloqueo del receptor para la fracción C5a en mastocitos como la depleción total del complemento es capaz de inhibir la liberación de histamina^{61, 62}.

Otros autoanticuerpos, anti-FcεRII/CD23, anti endotelio, anti peroxidasa de tiroides y anti nucleares, entre otros, han sido descritos en pacientes con UCE⁶³⁻⁶⁵ aunque no se conoce con precisión si participan en la fisiopatogenia o simplemente representan un epifenómeno de una enfermedad autoinmune subyacente.

Funcionalidad de los anticuerpos autoinmunes en urticaria crónica espontánea

Los basófilos, tanto como los mastocitos de donantes sanos, han sido utilizados en pruebas biológicas para evaluar sueros de pacientes con urticaria crónica y analizar la presencia de auto anticuerpos anti-IgE o anti-FcεRIα. Actualmente se considera a la activación *ex vivo* de estas células el estándar de oro para la caracterización de los sueros de pacientes con UC como funcionales o no funcionales.

Después de analizar datos disponibles de diferentes estudios, se puede decir que los auto anticuerpos anti-FcεRI se encuentran en el 49.2% (41.6-72%) de los pacientes con UCE; un 26.4% (20-52%) tiene ambos autoanticuerpos y un ensayo de liberación de histamina por basófilos positivo, mientras que en el 16.5% (0-22.7%) de los pacientes los niveles de anticuerpos en este ensayo son indetectables⁵⁶.

Asociación entre urticaria crónica espontánea y enfermedades autoinmunes

La UCE tiene una mayor incidencia en mujeres que en hombres, similar a lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, con una relación aproximada de 2 a 1^{66, 67} o aún de 4 a 1, de acuerdo con diversos autores⁶⁸. Numerosas condiciones autoinmunes han sido asociadas a UCE incluyendo enfermedad de tiroides, enfermedad celíaca y artritis reumatoidea.

Dado que muchas enfermedades autoinmunes coexisten en el tiempo, es que se sugirió que la UCE podría estar asociada a otros procesos autoinmunes.

La enfermedad de tiroides es la condición autoinmune que ha sido más estudiada en relación a la UCE a partir de los primeros informes realizados por Leznoff y Sussman en la década del '80⁶⁹. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo se encuentran presentes en el 10% y 2.6% de los pacientes con UCE, respectivamente. Estos porcentajes son significativamente más frecuentes que en la población general (2.2 y 0.5%, respectivamente)⁷⁰. Los pacientes que tienen asociadas ambas enfermedades, tiroiditis autoinmune y UCE, generalmente tienen una urticaria más grave y más prolongada⁷¹.

Si bien existen diferentes hipótesis, el mecanismo de esa asociación aún se desconoce.

Algunos autores han sugerido que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con tiroiditis autoinmune y UCE

podría reducir significativamente la sintomatología cutánea así como la respuesta inflamatoria en muchas otras enfermedades crónicas asociadas a la tiroiditis⁷², aunque no existen trabajos debidamente diseñados que avalen aún esta conducta terapéutica.

Otras enfermedades autoinmunes se han asociado a UCE. La artritis reumatoidea es la segunda enfermedad autoinmune más comúnmente asociada a pacientes con UCE. En un estudio se documentó artritis reumatoidea en el 1.9% de mujeres con UCE, porcentaje significativamente mayor que el encontrado tanto en el grupo control como en la población general (0.5 a 1.1%)⁷³. Del mismo modo, el factor reumatoide fue positivo significativamente más a menudo en mujeres y hombres con UCE, en comparación con sujetos controles.

La diabetes mellitus Tipo I, el síndrome Sjögren, y el lupus eritematoso sistémico, también se han comunicado como más frecuentes en mujeres con UCE que en las mujeres controles y hay informes aislados de asociación

con vitiligo, anemia perniciosa, enfermedad de Graves, y enfermedad celiaca⁶⁶.

La alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con UCE refuerza la hipótesis de que la misma podría pertenecer a este grupo de enfermedades (Tabla 4).

Cuando las enfermedades autoinmunes se superponen, la segunda o tercer enfermedad aparece a menudo mientras que la primera de ellas está aún activa, incluso si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor. No es infrecuente encontrar comunicaciones de casos donde la UCE fue la primera manifestación de una enfermedad autoinmune diagnosticada tiempo después, sobre todo, la tiroiditis autoinmune.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos de la misma población analizada en el trabajo de Confino-Cohen R et al., algunos marcadores de laboratorio sirven en la práctica diaria como indicadores adicionales de la existencia de un proceso autoinmune e inflamatorio (Tabla 5).

TABLA 4.– Enfermedades autoinmunes en pacientes con urticaria crónica espontánea y sujetos controles*

Enfermedad	Población (n= 12 778 pacientes con UCE y 10 714 controles sanos)		
	RR	IC95%	Valor de p
Hipotiroidismo	17.338	13.51-22.2	< 0.0005
Hipertiroidismo	28.81	15.40-54.25	< 0.0005
Artritis reumatoidea	13.25	7.39-23.76	< 0.0005
Diabetes Tipo I	7.703	4.78-12.65	< 0.0005
Síndrome de Sjögren	15.17	5.54-14.54	< 0.0005
Enfermedad celíaca	26.96	6.6-110.17	< 0.0005
Lupus eritematoso sistémico	14.59	4.56-46.73	< 0.0005

RR= Riesgo relativo; IC95%= Intervalo de confianza 95%

*Modificado de Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-13.

TABLA 5.– Marcadores serológicos anormales encontrados en pacientes con urticaria crónica espontánea y sujetos controles*

Marcador	Población (n= 12 778 pacientes con UCE y 10 714 controles sanos)		
	Pacientes con UCE n (%)	Controles sanos n (%)	Valor de p
Volumen plaquetario medio	3662 (28.6)	129 (1.2)	< 0.0005
Acp anti peroxidasa	598 (4.7)	54 (0.5)	< 0.0005
Acp anti nuclear	248 (1.9)	17 (0.2)	< 0.0005
Factor reumatoideo	233 (1.8)	2 (0.02)	< 0.0005
Acp anti tiroglobulina	138 (1.1)	5 (0.05)	< 0.0005

UCE: Urticaria crónica espontánea; Acp= anticuerpo

*Modificado de Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-13.

Diagnóstico

La inyección de suero autólogo recogido durante la actividad de la enfermedad de algunos pacientes con UCE en piel clínicamente normal provoca una respuesta inmediata con pápula y eritema; esta observación ha proporcionado una demostración convincente de que existe un factor o factores circulantes que serían relevantes para la patogenia, el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

Esta metodología diagnóstica *in vivo*, denominada comúnmente Test de Suero Autólogo (TSA), es ampliamente utilizada en la actualidad, aunque no existe consenso acerca de su valor como herramienta diagnóstica, ni sobre la mejor metodología o el criterio de positividad del test⁷³. En la Tabla 6 se muestra el diagrama de flujo a seguir para realizar el TSA.

Debería considerárselo como una prueba para auto-reactividad en lugar de una prueba específica para UA. Tiene solo una moderada especificidad como marcador de autoanticuerpos funcionales contra IgE o el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) detectados por ensayo de liberación de histamina por basófilos, pero un alto valor predictivo negativo para los pacientes UCE que no los poseen.

El TSA es generalmente negativo en otros subtipos de urticaria, incluyendo aquellas inducidas por un estímulo físico. También se ha encontrado TSA positivo en pacientes con intolerancia múltiple a drogas, con alergia respiratoria y controles sanos, aunque las implicancias clínicas de estos hallazgos son inciertas.

Ningún examen por sí solo, ni de laboratorio ni el TSA, puede ser considerado como suficientemente robusto como para utilizarlo como prueba diagnóstica definitiva de UA. Cada uno de ellos tiene sus limitaciones. Para superarlas, el panel de expertos de la EAACI, propone que el "estándar de oro" diagnóstico para UA debería ser una combinación de: 1) un bioensayo positivo (ensayo de liberación de histamina por basófilos o marcador de activación de basófilos) que demuestre funcionalidad *in vitro*; 2) una demostración de autorreactividad *in vivo* con degranulación de mastocitos cutáneos (TSA positivo) y 3) un inmunoensayo positivo para autoanticuerpos IgG contra receptor FcεRIa y/o anti-IgE para demostrar la especificidad de los anticuerpos⁵⁶.

El TSA negativo es un marcador útil de la ausencia de auto anticuerpos funcionales circulantes, por lo que se recomienda utilizarlo como una herramienta clínica confiable para excluir su presencia.

TABLA 6.– Diagrama de flujo para la realización del test de suero autólogo*

1. Asegurar que el paciente no haya recibido antihistamínicos al menos 72 horas antes.
2. Extraerle sangre venosa y recogerla en tubos de vidrio estéril sin aditivos (etiquetar los tubos correctamente).
3. Permitir que la sangre coagule a temperatura ambiente durante 30 minutos.
4. Centrifugar a 450-500 g por 10 minutos.
5. Limpiar la piel de la región volar del antebrazo con un antiséptico.
6. Realizar inyecciones intradérmicas con jeringa estéril 27G a una distancia de 3-5 cm entre sí de:
 - a. 0.05 ml de solución salina normal como control negativo
 - b. 0.05 ml de histamina 0.5-1 µg (si no se dispone de la solución para inyectar, se puede realizar técnica de puntura con solución de histamina 10 mg/ml) como control positivo
 - c. 0.05 ml de suero no diluido
7. Esperar 30 minutos.
8. Marcar los sitios de aplicación y delinear la pápula con lápiz dermatográfico.
9. Confirmar una reacción positiva en el sitio de aplicación de la histamina.
10. Calcular el promedio de los diámetros perpendiculares máximos de la pápula provocada en el sitio de aplicación del suero y del control negativo.
11. Se considera que el TSA es positivo cuando el promedio de diámetros de la pápula obtenida con el suero menos el obtenido con el control negativo es ≥ 1.5 mm

* Modificado de Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64:1256-68.

El problema de la urticaria crónica espontánea: calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no es simplemente una medición del estado de salud, sino una percepción del individuo respecto del impacto de la enfermedad o del tratamiento en su vida. Involucra el bienestar físico y emocional en relación con el funcionamiento social. Es una experiencia única y personal, no fácilmente evaluable clínicamente⁷⁴.

La definición de la CVRS se ha mostrado elusiva y controvertida, como también lo han sido sus conceptos afines, como el estado de salud, el estado funcional y la salud percibida.

Con el objetivo de incluir dentro estos conceptos en una única definición, se creó el término "resultados informados por el paciente" (*patient reported outcomes*, PRO), que enfoca el objeto de medición en la fuente de información, que en este caso es la percepción de la propia persona o paciente sobre su estado de salud y sus factores relacionados, su funcionalidad o su satisfacción con el tratamiento y el cuidado recibido. Los PRO se definen como "alguna información del estado de salud del paciente que proviene directamente del paciente, sin la interpretación de sus respuestas por parte de un clínico ni de ninguna otra persona"⁷⁵.

Los PRO han adquirido recientemente una gran atención en la investigación clínica y en los organismos reguladores por su relevancia en la evaluación de la eficacia del tratamiento en general. Un aspecto crítico en la gestión de la UCE es su impacto en la experiencia diaria del paciente. Los síntomas clásicos pueden afectar el sueño y la concentración, interferir con las actividades de la vida, y causar vergüenza. Por otra parte, debido a la presencia de exacerbaciones, la imprevisibilidad de los ataques, la necesidad de tomar la medicación, y cambiar los hábitos y estilo de vida, los pacientes con UCE puede experimentar ansiedad, tensión e irritabilidad. Aunque la UCE representa un problema que interfiere con el bienestar subjetivo y la vida cotidiana, su evaluación se ha centrado generalmente en los puntos finales clínicos.

La evaluación de los PRO debe ser llevada a cabo utilizando instrumentos validados para asegurar la capacidad de respuesta, la validez de constructo, su confiabilidad, consistencia interna y aceptabilidad.

La posición oficial del *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN) proporciona información sobre los instrumentos disponibles para las evaluaciones de los PRO en la urticaria y brinda recomendaciones para su evaluación en los ensayos clínicos y de rutina del cuidado del paciente. El grupo de trabajo recomienda utilizar los PRO en ensayos clínicos como un resultado primario, co-primario o secundario^{76, 77}.

Medidas para evaluar calidad de vida relacionada con la salud

El impacto de la CVRS puede objetivarse a través de tres tipos de cuestionarios: aquellos en los que se analizan variables referidas a la salud del individuo en general, los que fueron diseñados para el conjunto de las enfermedades cutáneas, o bien aquellos elaborados en forma específica para una dermatosis concreta.

En estos cuestionarios se recogen datos sobre dimensiones tales como funciones de tipo físico (discapacidad, limitaciones funcionales, intensidad de los síntomas), aspectos sociales (relaciones interpersonales y actividades) y factores emocionales (ansiedad, depresión, alteraciones relacionadas con la enfermedad).

Los cuestionarios genéricos como el *Short Form-36-Medical Outcomes Survey*, el *Sickness Impact Profile*, el *Nottingham Health Profile* (NHP), o el *General Health Questionnaire* (GHQ) abarcan una excelente evaluación psicométrica para la mayoría de las condiciones médicas pero carecen de especificidad para enfermedades cutáneas⁷⁸.

Los cuestionarios específicos para dermatología, como el Índice de Calidad de Vida de Dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI)⁷⁹, el Skindex en sus distintas versiones o el VQ-Dermato, han sido diseñados con la intención de interpretar la repercusión global de la enfermedad dermatológica en la CVRS⁸⁰.

El único instrumento específico validado, originalmente desarrollado en Italia, es el Cuestionario de Calidad de Vida Específico para Urticaria Crónica (*Chronic urticaria-quality of life questionnaire*, CU-Q2oL)⁸¹.

El *score* de actividad de la urticaria (*Urticaria activity score*, UAS), documenta el número de pápulas (puntuación 0-3) y la gravedad del prurito (0-3) diariamente, con un puntaje máximo semanal de 42 (UAS7). Ha demostrado ser una herramienta válida para medir y monitorear la actividad de la enfermedad en pacientes con urticaria crónica⁸².

El cuestionario de calidad de vida específica de la enfermedad angioedema recurrente, AE-QoL, evalúa 4 dominios (funcionamiento, fatiga/estado de ánimo, miedos/vergüenza, alimentos), y se lo considera una herramienta valiosa para futuros estudios clínicos y en la práctica clínica^{80, 83}.

Impacto de la UCE en la CVRS

El impacto de la UCE sobre la CVRS se ha evaluado comparando enfermedades no dermatológicas, como se puede ver en el pionero estudio publicado por O'Donnell y col., donde se evidenció que los enfermos coronarios presentaban un impacto negativo de su CVRS similar en relación a pérdida de energía, repercusión social y emocional; la interferencia con el sueño fue inclusive superior en los pacientes con UC^{74, 84}.

En relación a la comparación de la CVRS con otras enfermedades dermatológicas, podemos decir que aunque es ampliamente aceptado que la dermatitis atópica y la psoriasis pueden afectar gravemente la calidad de vida, el deterioro grave en la urticaria crónica es a menudo subestimado, y en varias dimensiones es comparable con el deterioro sufrido por los pacientes con dermatitis atópica y psoriasis, y significativamente peor que en muchas dermatosis^{85, 86}.

Existe una amplia gama de factores que afectan a los pacientes debido a su urticaria. O'Donnell y col. señalan que frente a la pregunta "¿cuál es el peor aspecto de su urticaria?", las respuestas fueron: angioedema (59%), prurito (42%), dolor (22%), cansancio, irritabilidad, debilidad o sensación de pérdida de control sobre su vida (22%), imprevisibilidad de los episodios (20%). Otras respuestas fueron las restricciones sociales (18%), sensación de vergüenza (13%), impacto en el trabajo/tiempo libre (7%), restricción de alimentos o vestimenta (7%), efectos secundarios de los medicamentos (5%), incapacidad para relajarse o sentarse (3.6%)⁸⁵.

Impacto de la UCE sobre la CVRS en la población pediátrica

La UC es menos común en los niños que en los adultos (0.1%-3% de los niños); hay pocos estudios sobre el impacto de la enfermedad en este grupo etario.

Un estudio comparativo muestra que los niños con UCE tenían un diagnóstico más frecuente de enfermedad psiquiátrica (70% vs 30%), más comúnmente ansiedad social, trastornos de ansiedad por separación y fobias específicas. Los puntajes relacionados a depresión, rasgos de ansiedad, estado de ansiedad, comportamiento de internalización como son las quejas somáticas y la ansiedad/depresión, fueron significativamente mayores en los niños con UC⁸⁷.

Utilizando el cuestionario Índice de Calidad de Vida en Niños (*Children's Dermatology Life Quality Index*) como herramienta de evaluación, se ha demostrado que el deterioro de la CVRS en niños con enfermedad crónica de la piel es por lo menos igual a la experimentada por los niños con muchas otras enfermedades crónicas de la infancia⁸⁸.

Diagnósticos diferenciales

Aunque usualmente el diagnóstico de urticaria no acarrea inconvenientes, en muchos pacientes se plantean dificultades y se hace necesario un minucioso estudio para descartar un listado cada vez más numeroso de diagnósticos diferenciales. Veremos las enfermedades cutáneas que pueden manifestarse con lesiones urticariformes.

Dermatitis urticariana

La dermatitis urticariana fue descrita por Kossard y col.⁸⁹ en 2006 como un cuadro caracterizado por pápulas y placas eritematosas pruriginosas que remedan a la urticaria, pero que duran más de 24 horas y algunas veces se acompañan de lesiones eccematosas. Es un cuadro de hipersensibilidad con un patrón de respuesta predominantemente dérmico, más que epidérmico⁹⁰. El estudio histopatológico de las lesiones urticarianas muestra una dermatitis linfocitaria perivascular, con un neto predominio del edema de la dermis papilar y mínima espongirosis. El infiltrado en dermis papilar tiene un predominio de eosinófilos, y también pueden observarse neutrófilos. La edad promedio de los pacientes ronda los 60 años. Las lesiones persisten por días a semanas, son bilaterales y simétricas, localizadas en tronco a predominio superior y raíz de miembros. En ocasiones algunas lesiones tienen aspecto "targetoide" o en escarapela, con descamación periférica. Pueden coexistir con pápulas eritematosas excoriadas, tipo prurigo. Las causas pueden ser similares a la urticaria, destacando la picadura de artrópodos y su asociación con enfermedades autoinmunes y malignidad (10%)^{91,92}. El diagnóstico diferencial es básicamente clínico, ya que la histopatología es similar, y debe estar basado en la diversidad de las lesiones y su persistencia.

Dermatitis de contacto urticariforme

Las dermatitis de contacto son debidas al contacto de la piel con una sustancia química, pudiendo producirse por diferentes mecanismos patogénicos; es así que se conocen cuatro tipos principales: irritativas, alérgicas, fototóxicas y fotoalérgicas. La mayoría tienen aspecto eccematoso; sin embargo, particularmente las alérgicas, pueden adoptar otros patrones clínicos: urticariforme, liquenoide, etc. El diagnóstico diferencial corresponde hacerlo con el tipo urticariforme, principalmente por la historia clínica, que refiere la exposición al contactante, los límites bastante netos de la dermatosis, en el sitio del contacto y la ayuda histopatológica, que puede demostrar algún foco de dermatitis espongiiforme y/o necrosis de queratinocitos. Por otra parte, recordemos que existen auténticas urticarias de contacto⁹³.

Eritema polimorfo o multiforme

Es un síndrome inflamatorio cutáneo-mucoso agudo o crónico recurrente, de naturaleza inmunológica, por citotoxicidad celular, desencadenado en respuesta a infecciones (herpes virus, micoplasma, lepra) y, más raramente, a fármacos⁹⁴. La clínica varía desde una erupción leve, autolimitada, benigna (eritema polimorfo menor), a una forma seria, grave, que puede llegar a comprometer la

vida (eritema polimorfo mayor). El inicio de las lesiones es precedido con frecuencia de pródromos consistentes en fiebre, malestar, odinofagia, cefalea y tos. Al cabo de 1 ó 2 semanas aparece una erupción acral, en la forma menor o disseminada y simétrica en la mayor. La lesión característica es una placa eritematosa circinada con límite neto y centro más claro o violáceo, que le otorga un aspecto en blanco de tiro o diana. En las formas graves hay ampollas en el centro de estas lesiones y sobre piel clínicamente sana, y como característica distintiva toman semi-mucosas y mucosas, en particular labial y ocular. Las lesiones iniciales pueden confundirse con la urticaria figurada, pero son más duraderas, al menos 7 a 10 días, y el prurito no tiene la intensidad del que se presenta en la urticaria. La aparición de las ampollas es concluyente. Histológicamente, en el eritema polimorfo se observa necrosis focal de queratinocitos basales, exocitosis epidérmica moderada o intensa y un infiltrado linfocitario dérmico muy abundante. Hay una dermatitis de interfase que, en los casos intensos, puede dar lugar a la formación de ampollas. Los queratinocitos suelen tener linfocitos adheridos probablemente responsables de la muerte de los mismos por apoptosis. Este cuadro histológico también es diferencial⁹⁵.

Prurigo

Se denomina así a un grupo de dermatosis caracterizadas por pápulas que exhiben una vesícula en su cúspide (seropápula de Tomasoli). Es más frecuente en niños y usualmente se debe a picadura de insectos (*Cimex lectularius* o chinche, *Pulex irritans* o pulga, mosquitos); también se invocan a artrópodos, sobre todo ambientales, y factores emocionales condicionantes (especialmente en las formas subagudas de adultos). Los alérgenos presentes en la saliva del insecto inducen una sensibilización del paciente desencadenando estas reacciones de hipersensibilidad, especialmente en atópicos⁹⁶. La histopatología muestra una vesícula epidérmica espongiótica con una reacción dérmica con infiltración perivascular de linfocitos y eosinófilos. Hay edema, que si es abundante se traduce por un aspecto clínico urticariforme. La vesícula central y duración de las lesiones (días) hacen el diagnóstico diferencial.

Reacción exantemática a drogas

Las farmacodermias pueden tener un patrón clínico urticariforme: son placas eritemato-papulosa fijadas generalmente en tronco, con distribución simétrica y bilateral, y tendencia a confluir. Cuando involucionan suelen dejar hiperpigmentación residual. Pueden ser pruriginosas. La histopatología muestra un infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear alrededor de los vasos superficiales, con algunos eosinófilos. En la epidermis puede

haber linfocitos dispersos y queratinocitos apoptóticos. A diferencia de la urticaria, son más persistentes y carecen del aspecto edematoso de la misma. Los cambios epidérmicos no se ven en la urticaria.

Pápulas y placas urticariformes del embarazo. Erupción polimorfa del embarazo

Es la más frecuente de las dermatosis específicas del embarazo. Se ve usualmente en primíparas en el último trimestre de la gestación. Típicamente se inicia como pápulas en el trayecto de las estrías del abdomen, respetando la zona umbilical, y progresa hasta tomar el tronco y raíz de las extremidades. Son pápulas de aspecto urticariforme, pequeñas (1 a 2 mm) y fijas, pruriginosas, que progresivamente se unen formando placas. Sin embargo también puede presentarse como vesículas, lesiones en diana o policíclicas. El estudio anatomopatológico muestra espongiosis e infiltrado linfocitario perivascular con eosinófilos y edema dérmico. No se detectan inmunocomplejos depositados; la inmunofluorescencia directa es negativa. Suele remitir espontáneamente en semanas^{97,98}. La aparición en la gestante, con topografía característica, induce el diagnóstico correcto, diferenciándolo de la urticaria. La aparición de otras lesiones elementales (ampollas) es de ayuda y la histopatología, con los cambios epidérmicos, colabora.

Penfigoide ampollar prodromal

El penfigoide ampollar es una enfermedad cutánea ampollar subepidérmica autoinmunitaria que habitualmente se presenta en personas mayores. Se caracteriza por presentar ampollas tensas grandes sobre piel normal o eritematosa, con o sin prurito. En estadio temprano, descrito por Bean en 1976⁹⁹, no tiene vesículas o ampollas como el clásico, y puede manifestarse como prurito generalizado¹⁰⁰, eczemas, máculas eritematosas, placas urticariformes, eritema figurado o lesiones eritema polimorfo símil, con límites netos y distribución preferencia en raíz de miembros inferiores (región inguinal y muslos), que duran semanas a meses¹⁰¹. En el estudio histológico pueden apreciarse dos patrones: 1) dermatitis espongiótica eosinofílica sin despegamiento epidérmico; 2) infiltrado eosinofílico en dermis sin despegamiento epidérmico. La inmunofluorescencia directa es confirmatoria, demuestra depósito de IgG con predominancia de IgG4¹⁰², y C3 en la zona de la membrana basal. Por consiguiente, si bien la clínica puede confundir, los estudios histológicos e inmunofluorescentes son totalmente diferentes a los de la urticaria.

Finalmente, mencionamos otros cuadros que lejanamente pueden recordar a la urticaria: urticaria pigmentosa, dermatosis neutrofílica urticariforme, y otras dermatosis urticariformes de los síndromes autoinflamatorios.

Otras entidades reconocidas con la denominación de urticaria

Urticaria vasculitis

La urticaria vasculitis, que es mucho más frecuente en mujeres, se considera rara ya que se observa en 1% a 3% de los pacientes referidos por diagnóstico de UC. Sin embargo, tal vez esté subdiagnosticada, ya que en ocasiones los hallazgos clínicos resultan indistinguibles de la urticaria espontánea, excepto por la duración de las lesiones y la falta de respuesta a antihistamínicos H1. Las diferencias clínicas incluyen ronchas con focos purpúricos, induración, hiperpigmentación y otros hallazgos como angioedema, *livedo reticularis*, nódulos sobre el olecranon, ampollas y lesiones tipo eritema multiforme. Los síntomas incluyen prurito, ardor y dolor.

La investigación etiológica del cuadro, además de la biopsia confirmatoria, incluye FAN para conectivopatías, serología de hepatitis B y C, endoscopia para enfermedad inflamatoria intestinal, proteinograma electroforético para descartar paraproteinemia, crioglobulinemia, estudio de complemento C4, CH50, anti C1q, complejos inmunes circulantes, orina y sedimento, Rx de tórax y función pulmonar¹⁰³. El hallazgo de una disminución del complemento plantea el diagnóstico de urticaria vasculitis hipocomplementémica. Los anticuerpos anti C1q actúan como marcadores diagnósticos de esta entidad, pero también pueden ser hallados en el 30% de los lupus eritematosos sistémicos y en el 80 % de ellos, cuando cursan con glomerulonefritis¹⁰⁴.

Urticaria papular

Urticaria papular es una denominación que induce a confusión. No es una urticaria, y no se incluye dentro de las formas de UC a que se refiere esta guía. También se denomina prurigo agudo o estrófulo y *liquen urticarian*. Puede definirse como la erupción crónica o recurrente de pápulas pruriginosas, vesículas y ronchas que resultan de la hipersensibilidad a las picaduras de insectos o ácaros¹⁰⁵. Los causantes más frecuentes son las pulgas y chinches de mascotas, o los mosquitos¹⁰⁶. Los niños pequeños (2 a 10 años) son los más frecuentemente afectados. La erupción típica que, según algunos autores, ocurre con mayor frecuencia en los meses de primavera y verano, consiste en pápulas, vesículas y lesiones de aspecto urticariano pero no evanescentes, que son intensamente pruriginosas y se ubican de forma agrupada. El prurito puede dar lugar a excoriaciones por rascado y eventual impetiginización de las lesiones¹⁰⁷.

Se cree que el cuadro depende de hipersensibilidad IgE mediada a la saliva de los mosquitos, por ejemplo, y que existe una secuencia patogénica con un período inicial de sensibilización, sin lesiones, seguido de otro de aparición de lesiones inmediatas (ronchas) y retardadas

(pápulas/pápulo-vesículas), luego un período de reacción solo inmediata. Finalmente se desarrollaría la tolerancia sin lesiones¹⁰⁸.

Urticaria pigmentosa

Es la más común de las mastocitosis cutáneas, una de las variantes cutáneas de la mastocitosis. Las mastocitosis son enfermedades raras, más frecuentes en la infancia. Las formas cutáneas son las de mejor pronóstico. Las mastocitosis están asociadas a un incremento patológico del número de mastocitos (las células efectoras de la urticaria) y a la liberación de sus mediadores. Los mastocitos se originan de progenitores hematopoyéticos de MO CD34+ Kit+ en presencia del SCF (*stem cell factor*). De allí se mueven a los tejidos vascularizados donde requieren el SCF para sobrevivir. Los mastocitos tisulares son células de larga vida, especialmente asociados a los vasos, glándulas y nervios.

Existen siete variantes de mastocitosis: cutánea, indolente sistémica, sistémica con asociación a enfermedad hematológica clonal con células no mastocíticas, sistémica agresiva, leucemia de mastocitos, sarcoma mastocitario y mastocitoma extracutáneo¹⁰⁹. Las formas de manifestación cutánea (maculopapular o urticaria pigmentosa, mastocitoma solitario y difusa) son propias de la infancia y, ocasionalmente, suelen acompañarse de síntomas generales, muchas veces sin infiltración sistémica. La urticaria pigmentosa se manifiesta como múltiples máculas amarronadas, anaranjadas, ubicadas primero en el tronco, luego simétricamente en las extremidades, que se urtican al roce (signo de Darier). El estudio histopatológico demuestra, a nivel de las lesiones, el acúmulo de mastocitos agrupados (> 15 células) o dispersos (> 20 células por campo de 400x); también se puede demostrar mutación del cKit a nivel del codón 816 en la piel lesional.

Las lesiones deben clasificarse como mastocitosis en la piel hasta descartar compromiso sistémico. En los niños basta con dosaje de triptasa sérica, pero si ésta supera persistentemente los 20 ng/dl o 11.4 ng/ml para otros autores se requiere biopsia de médula ósea; en caso contrario se controla hasta la resolución o hasta que el niño alcanza la pubertad. En los adultos, son necesarios el dosaje de triptasa sérica y la biopsia de médula ósea¹¹⁰.

Relación erupciones de tipo urticariano con síndromes autoinflamatorios

La categoría de desórdenes autoinflamatorios es una clasificación relativamente nueva que describe a un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios recurrentes de inflamación producida por una disregulación de la inmunidad innata con activación del inflamósoma y que involucra producción y activación anormal de citocinas y inflamación neutrofílica. Están caracterizados por episo-

dios de fiebre e inflamación crónica e intermitente en piel, articulaciones y varios órganos. La mayor complicación que resulta de la inflamación crónica es la amiloidosis A. Los pacientes tienen importantes alteraciones en su calidad de vida.

De las seis categorías de síndromes autoinflamatorios agrupados en base a clínica, las que presentan erupciones tipo urticariano son:

1. Síndromes de fiebre periódica clásicos hereditarios, la fiebre mediterránea familiar; síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral, deficiencia de mevalonato quinasa/hiperimmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica.

2. Síndromes periódicos asociados a criopirina, que comprenden el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

La erupción urticariana en estas afecciones muestra diferencias con la UC. Las lesiones son más achatadas, sin halo, o solamente son parches eritematosos, de más de 24 horas de duración y raramente asociadas a angioedema. Además del incremento de los reactantes de fase aguda velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva y del aumento en los neutrófilos, otros síntomas se asocian: inflamación de ojo anterior o uveítis que resulta en ojo rojo doloroso, edema periorbital, serositis, estomatitis (aftas), inflamación meníngea que causa cefalea, dolor abdominal y diarrea, artralgia, mialgia, linfadenopatía y fiebre. El problema es que los síntomas pueden presentarse por separado¹¹¹.

Evaluación del paciente con urticaria y angioedema

La urticaria aguda es un proceso autolimitado que no suele requerir ningún otro estudio diagnóstico más que la anamnesis y exploración física.

Es en las urticarias recidivantes y crónicas donde estará indicada la realización de hemograma, reactantes de fase aguda, y sedimento urinario. El análisis de series amplias de pacientes con urticaria y angioedema ha puesto de manifiesto que la realización de una batería más amplia de estudios analíticos no está indicada, por el pobre rendimiento diagnóstico. La determinación de IgE específica (RAST) y las pruebas cutáneas tipo PrickTest e intradermorreacción están indicadas cuando la historia del cuadro sugiera alergias específicas a fármacos, alimentos y sustancias inhaladas. En los casos de sospecha de urticaria por agentes físicos se puede realizar una prueba de provocación con el agente correspondiente para confirmar el diagnóstico. En aquellas urticarias crónicas que no responden a los antihistamínicos habituales se deberán descartar enfermedades sistémicas como colagenosis, hiper o hipotiroidismo, tumores malignos, vasculitis cutánea y activación del sistema de la coagulación.

En los pacientes con angioedema sin urticaria se determinarán los niveles de C4, C1 esterasa y actividad del inhibidor de C1.

Un hemograma completo, la velocidad de eritrosedimentación, dosaje de actividad de complemento y proteína C reactiva, por ejemplo, pueden ser útiles para detectar selectivamente la urticaria vasculitis y sospechar infección asociada. Análisis adicionales del complemento, autoanticuerpos, electroforesis sérica o función renal y hepática con análisis de orina podrían estar indicados en casos de vasculitis urticante confirmada. Como primera evaluación del angioedema recurrente sin urticaria son esenciales los análisis inmunoquímicos y funcionales de inhibidor C1.

Pruebas para detección de alergia

Las pruebas de Prick y el RAST solo aportarán información sobre reacciones de hipersensibilidad inmediata que pueden guardar o no relación con el cuadro de urticaria, ya que pueden detectarse sensibilizaciones no etiológicamente relacionadas con la urticaria. Carecen de utilidad, por ejemplo, sobre la vasculitis urticariana, que se supone es una reacción de inmunocomplejos, o sobre reacciones citotóxicas observadas con algunos fármacos o posteriores a transfusiones sanguíneas.

Estudios de provocación

Son sobre todo muy útiles para definir las urticarias físicas, como se ha comentado más en detalle en la sección sobre el tema. La provocación puede estar indicada para confirmar la causa de otros tipos de urticaria, cuando las pruebas alérgicas han resultado ser o no concluyentes o negativas.

Algunos centros especializados emplean la provocación seriada y progresiva con una serie de cápsulas que contienen conservantes alimentarios, colorantes o pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico, que se alternan con cápsulas de placebo. Estas pruebas de provocación son difíciles de interpretar, a no ser que la urticaria no esté en fase activa o que el paciente no esté tomando medicación.

Estudios histológicos

Biopsia por punch de 4 mm

En la urticaria pueden aparecer diversas alteraciones histológicas, desde un escaso infiltrado celular mixto con edema dérmico, hasta un intenso edema dérmico con infiltrado moderadamente denso de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Se han descrito casos de escasa inflamación linfocitaria dérmica perivascular, con o sin eosinófilos, e incluso de vasculitis necrotizante franca, siendo útil para el diagnóstico de la urticaria vasculitis¹¹².

El diagnóstico etiológico de una urticaria crónica es un verdadero desafío para el dermatólogo y el alergo-inmunólogo. El primer interrogatorio será dirigido hacia un nuevo fármaco que esté tomando el paciente o a los alimentos con conservantes, colorantes o aditivos incorporados recientemente.

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

- Test para descartar procesos infecciosos (VDRL cuantitativas, Proteína C reactiva, Virus hepatitis C y B, exudado de fauces con cultivo), acompañados de una buena historia clínica
- Colagenograma mínimo en inicio que incluya FAN, Artritest, C3, C4.
- Anticuerpos para enfermedad celíaca (anti transglutaminasa y anti endomisio)
- Anticuerpos antitiroideos
- Biopsia de piel si sospechamos una urticaria vasculitis

Evaluación de los distintos tipos de urticaria crónica

Para cada tipo de urticaria crónica inducible se pueden realizar algunas pruebas semiológicas que orientarán al médico a la confirmación diagnóstica.

Algunos pacientes pueden padecer dos formas de urticaria al mismo tiempo, por ejemplo, urticaria al frío y dermatografismo. Un alto porcentaje, en especial los niños, tiene antecedentes de atopía. El diagnóstico se realiza por el interrogatorio y pruebas de provocación^{113, 114}.

Como se ha comentado en la sección correspondiente, en la urticaria por frío el diagnóstico se confirma aplicando un hielo sobre la piel del antebrazo, lo que provocará la aparición de la roncha urticariana en los próximos 10 a 15 minutos. El resultado es positivo si aparece una lesión sobre elevada, habonosa, en el área de aplicación. Es importante determinar el tiempo mínimo de exposición necesario para inducir una reacción positiva, tiempo umbral

de estimulación, al haberse demostrado que existe una relación inversa con la gravedad de la reacción. Por otra parte, el tiempo umbral puede servirnos para monitorizar la respuesta al tratamiento y valorar la evolución de la enfermedad. Un tiempo umbral de estimulación menor de tres minutos se correlaciona con mayor riesgo de presentar una reacción sistémica. Hasta el momento hay descritas tres formas familiares, todas ellas muy poco frecuentes y de herencia autosómica dominante, pero se caracterizan por tener el test de estimulación con frío negativo^{113, 114}. Cuando nos encontramos con un paciente que tiene una historia que sugiere una urticaria por frío, pero la respuesta a los test de exposición convencionales—como el cubito de hielo— es negativa, pueden hacerse con extremo cuidado otros tests de provocación de áreas más amplias (bloques fríos o introducir el brazo en agua fría). Si son negativos o de respuesta atípica, debe sospecharse una urticaria por frío atípica. Para ello, la Tabla 7 adaptada de Veleiro Pérez y col.¹¹³, puede ser útil para llegar a un diagnóstico más certero.

Para evaluar dermatografismo, se sumerge un brazo en agua a <4° durante 10 minutos, para obtener una reacción cutánea confirmatoria diagnóstica. Antes de realizar todas estas pruebas se deben suspender todos los antihistamínicos por lo menos con 48 horas de antelación. Los estudios analíticos deben restringirse a aquellos pacientes en los que la historia clínica sugiere la existencia de una enfermedad subyacente. Si está indicado, solicitaremos un hemograma, bioquímica y perfil hepático, marcadores de inflamación como PCR y VSG, crioglobulinas, ANA y serologías virales y bacterianas. En la mayoría de los pacientes los estudios de laboratorio no mostrarán ninguna causa subyacente^{113, 115}.

La urticaria por calor se provoca aplicando una bolsa con agua caliente a 50 °C durante 1 a 5 minutos, logrando así la aparición de la roncha y confirmación diagnóstica.

La urticaria solar se caracteriza por la aparición de una erupción eritematosa, pruriginosa en las zonas de exposición a los rayos ultravioletas y que se desarrollan

TABLA 7.— *Formas especiales de urticaria por frío*

Trastorno	Característica clínica
Urticaria por frío sistémica	El frío y el aire húmedo inducen habones localizados o generalizados
Dermatografismo dependiente del frío	El dermatografismo aparece sólo en zonas de la piel ya enfriadas
Urticaria colinérgica por frío	Urticaria generalizada con el ejercicio en ambiente frío
Urticaria retardada por frío	Habones localizados 12-48 h después del estímulo frío
Urticaria localizada refleja	Los habones aparecen cerca del lugar del estímulo, pero no en el mismo lugar

a los pocos minutos de la exposición al sol, persistiendo por más de 30 a 60 minutos luego de aparecida la reacción. Rara vez tiene síntomas sistémicos y mayormente reacciona frente a un espectro UVB de 290 a 330 nm. Se confirma con el foto-test, que consiste en reproducir las lesiones a los minutos de la exposición a una fuente de luz natural (sol) o artificial (lámpara de cuarzo o tubo fluorescente). El uso de filtros puede separar la reactividad en sus diferentes tipos. La respuesta pasadas las 24 horas y durante varios días nos diferencia a los pacientes con erupción polimorfa solar. Debe hacerse diagnóstico diferencial con protoporfiria eritropoyética pidiendo porfiria en materia fecal, con fotosensibilidad a medicamentos, erupción polimorfa solar y urticaria colinérgica¹⁴.

El diagnóstico de la urticaria colinérgica es siempre clínico. Un método útil es que el paciente haga ejercicios para desencadenar la urticaria. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la urticaria de contacto y la acuagénica.

Para confirmar el diagnóstico de urticaria acuagénica, una prueba que se puede realizar es aplicar sobre la piel agua a temperatura ambiente ó 37 °C durante 20 minutos¹⁵.

Los tests diagnósticos recomendados según el subtipo de urticaria se pueden observar en Tabla 8.

Angioedema

El diagnóstico de angioedema, con o sin urticaria, se basa principalmente en una historia clínica cuidadosa y un buen examen físico. Los factores desencadenantes de los episodios agudos de angioedema pueden ser de tipos diversos: infecciones, traumatismos físicos, intervenciones quirúrgicas, procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior, extracciones dentarias, estrés, o algunos fármacos, especialmente aquellos que contienen estrógenos, ya se trate de anticonceptivos o de terapia sustitutiva, y los IECA, destinados a hacer

TABLA 8.– *Estudios complementarios en urticaria*

Grupo	Subgrupo	Test inicial
Urticaria espontánea	Aguda	Ninguno Hemograma, VSG (elevada en urticaria vasculítica) Hormonas tiroideas Hierro, vitamina B12, folatos disminuidos en algunas parasitosis y ciertas reacciones farmacológicas
	Crónica	Estudio de enfermedades hepáticas o cribado de <i>H. pylori</i> si coexisten síntomas intestinales Estudio de heces, si sospecha de parásitos intestinales Suspender AINES pre test
Pruebas específicas		
Urticaria física	Por frío	Provocación por frío (cubito de hielo, agua fría, aire frío)
	Por presión	Test de presión (0.2-1.5 kg/cm ² , 10-20 min)
	Por calor	Provocación con calor (aire o agua caliente)
	Solar	Exposición a radiación UV y luz de otras longitudes de onda
Otras urticarias	Dermografismo	Observar el dermatografismo tras rascado
	Acuagénica	Ropa húmeda a 37 °C, 20 min
	Colinérgica	Provocación por ejercicio y/o baño caliente
	De contacto	Prick/patch test-lectura a los 20 min
	Por ejercicio	Relación temporal con ejercicio físico (correr)

*Adaptado de Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-26 y de Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80

descender la presión cardiovascular, que pueden desencadenar episodios graves de angioedema debido a que afectan a la metabolización de la bradiquinina.

A menudo transcurre mucho tiempo hasta que se diagnostica esta enfermedad, especialmente si no hay historia familiar, ya que los síntomas de los episodios agudos son similares a los de enfermedades más frecuentes, como angioedemas de origen alérgico o, en el caso de los ataques abdominales, como la apendicitis. Un síntoma importante que puede orientar al médico al diagnóstico es la respuesta nula de un edema a los antihistamínicos o a los preparados de cortisona, lo cual permite un diagnóstico diferencial frente a las reacciones alérgicas.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el análisis en laboratorio de una muestra de sangre del paciente, que generalmente no consiste en determinar la carencia de INH C1, sino un valor reducido del factor de complemento C4. Este factor se emplea en el curso de la cadena de reacciones del sistema complemento de las defensas inmunitarias, y a causa de la falta de regulación del INH C1, presenta valores alterados.

Para el diagnóstico de angioedema sin urticaria podemos seguir la Figura 5, adaptada de Pedraz y col.¹¹⁶.

Tratamiento

Un factor importante en la clasificación de la urticaria, que estará muy relacionado con la conducta terapéutica, es la actividad de la enfermedad. En la urticaria física y en la urticaria colinérgica, así como en la anafilaxia/urticaria inducida por ejercicio, el umbral del factor desencadenante debe ser determinado. Estos umbrales permiten, tanto a los pacientes como a los médicos, evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Para la urticaria aguda y crónica espontánea, la evaluación de la actividad de la enfermedad es más compleja. Varios sistemas de puntuación han propuesto el uso de escalas de 0-3 o hasta 10 puntos. El sistema de puntuación UAS, ya comentado, es un unificado y sencillo sistema de puntuación que ha sido validado^{33,83}, y es adecuado para la evaluación de la actividad de la enfermedad

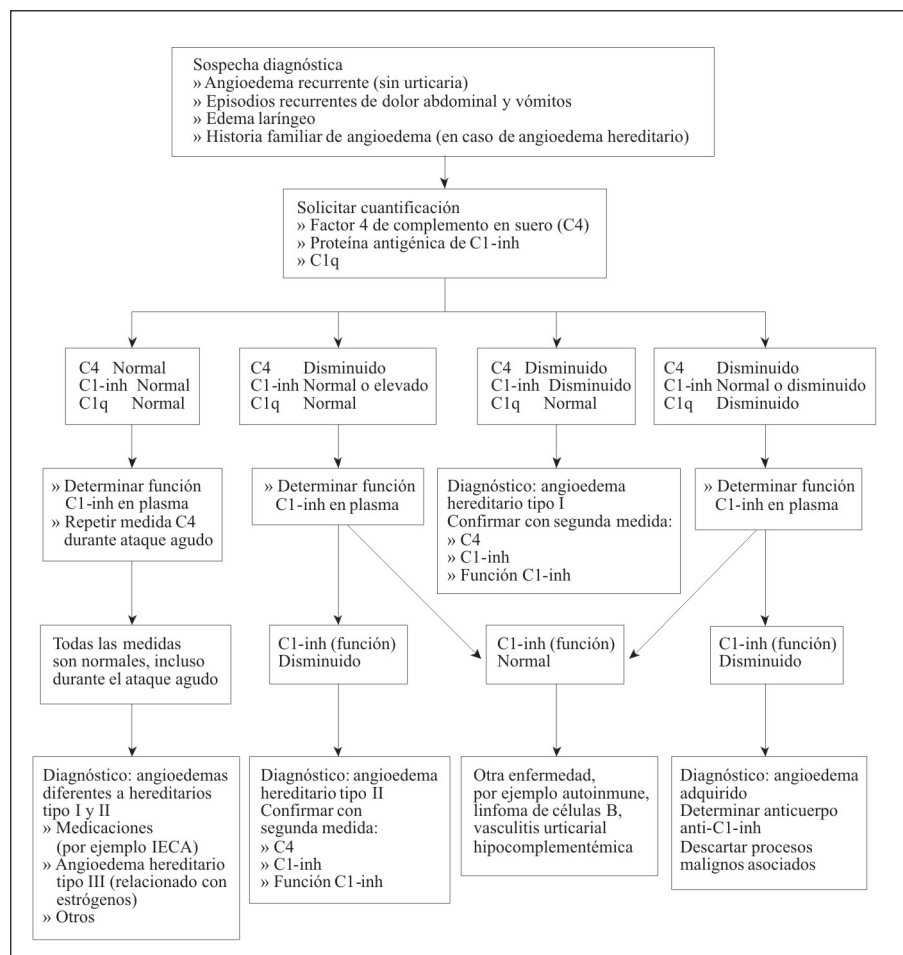


Fig. 5.– Diagnóstico de angioedema sin urticaria

por los pacientes y sus médicos tratantes Como en la urticaria los síntomas cambian con frecuencia en intensidad, se aconseja a los pacientes documentar 24 horas de autoevaluación y tener en cuenta las calificaciones de 7 días consecutivos^{33, 114, 117, 118}. El UAS se debe utilizar en la práctica clínica de rutina (Tabla 9)^{33, 117}.

El tratamiento se puede dividir en tres enfoques fundamentales que deben considerarse en cada paciente: evitación, eliminación o tratamiento del estímulo desencadenante o de la causa. Este enfoque es el más aconsejable debido a que es curativo pero, lamentablemente, no es aplicable a la mayoría de los pacientes, ya que a menudo se desconoce el estímulo exacto y ven perjudicada su calidad de vida con esta enfermedad.

En la urticaria aguda con o sin angioedema podemos tener en cuenta la Tabla 10, adaptada de Kanani y col.¹¹⁹, con el agregado de los nuevos antihistamínicos.

Cuando se produce una exacerbación de urticaria, es decir, cuando se origina un aumento marcado de síntomas de urticaria y o angioedema, compatible con un *score* UAS de 5 a 6 y que no se puede resolver solamente con antihistamínicos, deberán utilizarse esteroides sistémicos. Su uso debe estar limitado en lo posible a esteroides orales de vida media breve a moderada, por ejemplo prednisona o metilprednisolona en dosis diarias de 0.5 a 1 mg/kg/día, por periodos que no deberían exceder los 7 días. Por razones de seguridad del paciente, el uso de esteroides inyectables de depósito se desaconseja taxativamente.

TABLA 9.– Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con urticaria

Puntuación	Ronchas	Prurito
0	Ninguna	Ninguno
1	Leve (< 20/24h)	Presente pero no molesto
2	Moderado (20-50/24h)	Moderado pero no interfiere en la vida normal o sueño
3	Intenso > de 50/24h	Prurito grave intenso que interfiere en la vida diurna y nocturna

Suma de puntos (urticaria + prurito) = 0 a 6

Adaptado de Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.

TABLA 10.– Antihistamínicos más utilizados para el tratamiento de la urticaria*

	Dosis en adultos	Dosis en niños
Antihistamínicos anti-H1 de segunda generación, de primera elección		
Levoceterizina	5-20 mg/día	6 m-5 años 1.25 mg/día 6-11 años 2.5 mg/día
Cetirizina	10-40 mg/día	0.5-1 ml/día
Desloratadina	5-20 mg/día	2.5 a 5 ml/día
Fexofenadina	120-480 mg/día	2-11 años: 60 mg/día 6 m-2 años 30 mg/día
Loratadina	10-40 mg/día	5-10 ml/día 2-5 años 2.5 mg/día
Rupatadina	>12 años 10 a 20 mg/día	
Bilastina	>12 años 20 mg/día	
Antihistamínicos anti-H1 de primera generación§		
Hidroxicina	0.5-2mg/kg/día	< de 6 años:30-100 mg/día
Difenhidramina	25-50 mg cada 6 h	2.5 a 20 mg cada 4/6 h
Ciproheptadina	4-20 mg/día	2-4 dos veces por día
Clorfeniramina	4 mg cada 4-6 h	1 mg cada 4-6 h
Clemastine	1.38 -2.68 mg 2 veces al día	1.34 una o dos veces al día

*Adaptada de Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. *Urticaria and angioedema. Allergy, Asthma Clin Immunol* 2011; 7: Suppl 1:S9

§Para pacientes excepcionales, ya que su uso en general se desaconseja por sus efectos colaterales

En el tratamiento de la urticaria crónica debemos evitar los posibles desencadenantes o agravantes inespecíficos como el calor, el estrés, el alcohol y algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico, los AINES, o la codeína. Pueden utilizarse lociones refrescantes antipruriginosas como calamina o mentol al 1% en crema acuosa³³. Para el tratamiento, es recomendable seguir el algoritmo de la Figura 6.

A partir de la cuarta reunión de consenso para la actualización de las guías de UCE, realizada el mes de noviembre de 2012 en Berlín, se introdujeron algunos cambios en el algoritmo de manejo de la UC, que figuraban en versiones anteriores. Por ejemplo, se ha retirado la recomendación del empleo de dapsona así como de los antihistamínicos H2. Se recomienda el aumento de la dosis de los antihistamínicos H1 no sedantes hasta 4 veces la dosis licenciada, y se mantiene como segunda línea de tratamiento exclusivamente el empleo de omalizumab, ciclosporina A o antileucotrienos (Figura 7)¹¹⁷.

Control de urticaria

Diferentes características de la UCE y su frecuencia de aparición nos podrán orientar para evaluar el control de la enfermedad (Tabla 11).

Tratamiento con antihistamínicos

En las diferentes formas de urticaria, si bien los mecanismos patogénicos que intervienen son complejos y algunos aspectos moleculares subyacentes no se han aclarado por completo aún, se sabe que el protagonista de la enfermedad es el mastocito y, la histamina, su mediador principal. La histamina es responsable de la mayor parte de la reacción urticariana, caracterizada por la vasodilatación con consecuente eritema localizado, el

aumento de la permeabilidad vascular, que conduce a la formación de la roncha, el prurito por reflejo axonal local con dilatación de arteriolas peri lesionales, y la tendencia a la propagación de las manifestaciones clínicas por liberación de sustancia P. La histamina ejerce sus efectos a través de la activación de receptores conocidos como receptores de histamina (HR, su sigla en inglés)^{29, 120}.

Receptores H1

Los receptores de histamina se localizan en distintas células y constituyen los blancos de los antihistamínicos. Hasta el momento se han identificado 4 subtipos de receptores de histamina: HR1, HR2, HR3 y HR4^{121, 122}. En términos generales, los receptores de histamina pertenecen a la familia de receptores transmembrana asociados a proteína G (GPCR, su sigla en inglés), que traducen las señales extracelulares a través de la proteína G y de sistemas intracelulares de segundos mensajeros¹²³. Todos los receptores existen en 2 estados que se encuentran en perfecto equilibrio: estado activo y estado inactivo^{124, 125}. Los agonistas son aquellas sustancias que muestran afinidad por el estado activo del receptor y que al unirse a él lo estabilizan en la conformación activa produciendo una señal de activación continua. Por el contrario, los agonistas inversos son sustancias con afinidad por el estado inactivo del receptor. Por ende, su unión lo estabiliza en esta conformación y produce el bloqueo de la transducción de la señal a través del receptor¹²⁶. Resulta interesante mencionar que los HR tienen actividad intrínseca, es decir que son capaces de activar cascadas celulares en ausencia de un agonista^{124, 127}.

El receptor de histamina 1 (HR1) se expresa en neuronas del SNC, en células endoteliales y epiteliales, en células del sistema inmunitario (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T y B, macrófagos, monocitos y células

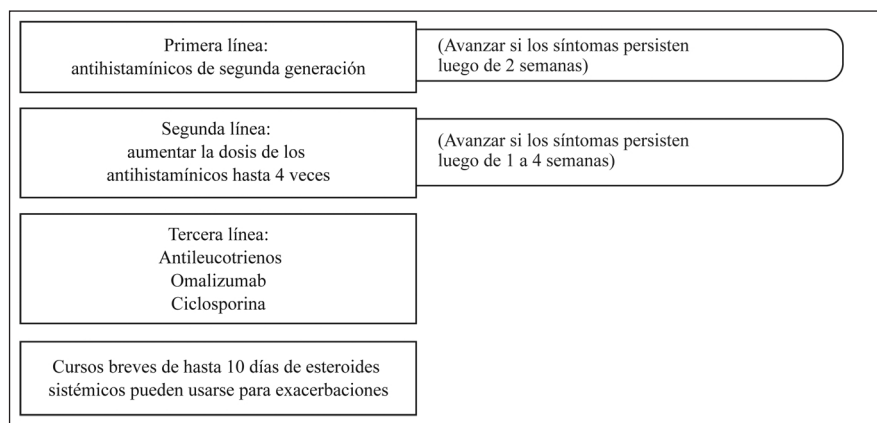
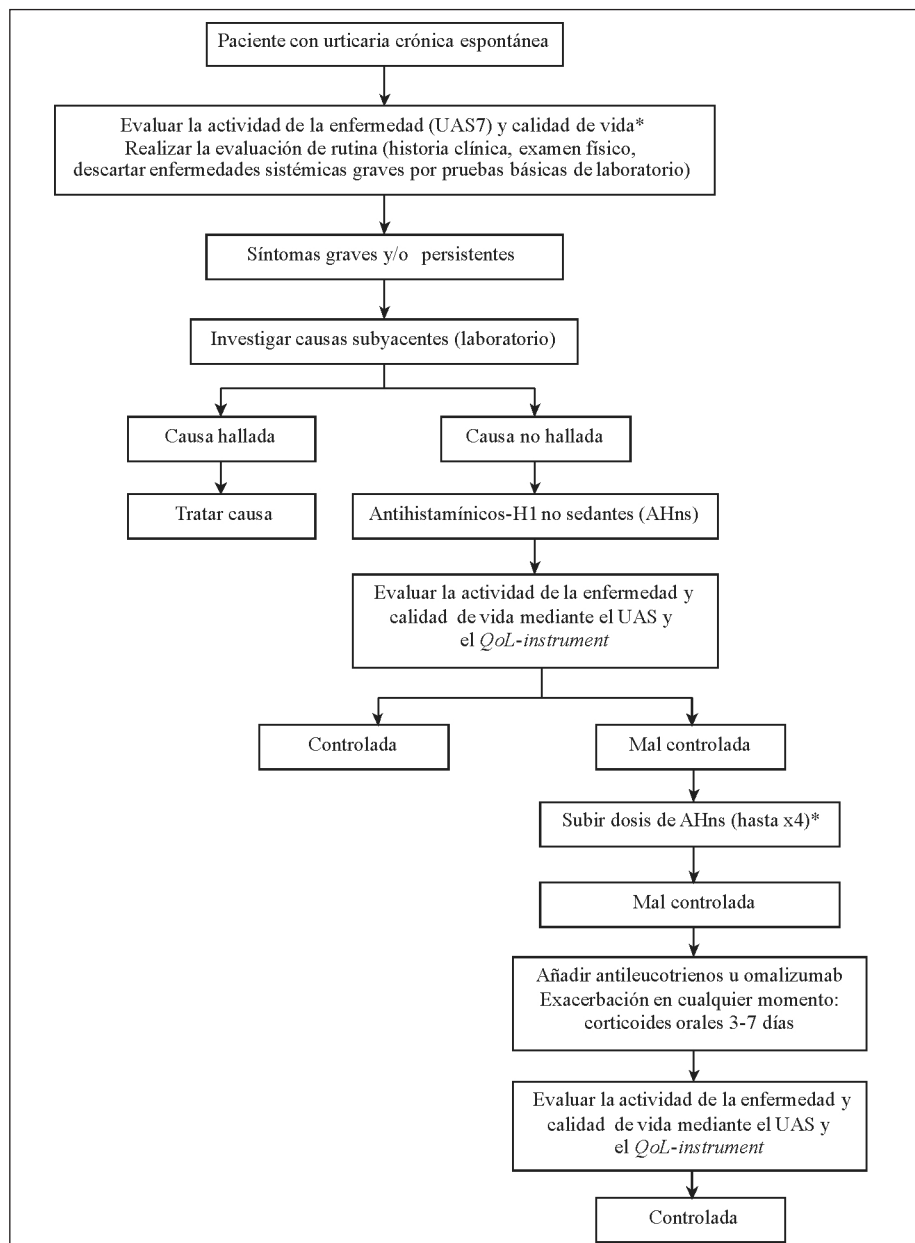


Fig. 6.– Manejo farmacológico de la urticaria según WAO-EAACI 2013



* Basado en el algoritmo de tratamiento de la urticaria crónica espontánea publicados en las directrices actuales¹⁷

Fig. 7.– Algoritmo de manejo de la urticaria crónica

dendríticas), en células musculares lisas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y vascular, así como a nivel cardiovascular¹²⁸⁻¹³⁰. Está codificado por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25b). En su estado activado estimula las vías de señalización del inositol con la consecuente formación de IP3 (1,4,5-inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol), y aumento intracelular de calcio responsable de la producción de óxido nítrico y de la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos.¹³¹

Asimismo, activa las fosfolipasas A₂ y D y es capaz de estimular la transcripción del NF-κβ (factor nuclear-κβ)¹³². Estos procesos conducen a cambios en la permeabilidad vascular, broncoconstricción y alteraciones inmunológicas, que median enfermedades alérgicas como la rinitis, la dermatitis atópica, la conjuntivitis, el asma, la urticaria y la anafilaxia^{133, 134}. Despiertan particular interés por representar el blanco principal de los antihistamínicos anti-H1.

TABLA 11.– *Cómo estimar el control de la urticaria*

Características	Controlada	Parcialmente controlada (presentes en cualquier semana)	No controlada
Síntomas diurnos	Ninguno	2 o más veces en una semana	
Síntomas nocturnos o al despertar	Ninguno o mínimo, no necesita tratamiento adicional	Uso de cualquier terapia adicional	
Necesidad de tratamiento adicional no corticoides	Ninguno	2 o más veces en la semana	3 o más veces presentes durante la semana
Limitación en las actividades	Ninguna	Relativa	
UAS 7	Normal o cerca de lo normal < 7	> 7	
Exacerbación o brote requiere corticoides	Ninguno	1 o más por año	1 en cualquier semana
UCT	> 12	9-12	8 o menos

Antihistamínicos anti-H1

Como su nombre lo indica, los antihistamínicos son fármacos destinados a bloquear o contrarrestar los efectos de la histamina, y constituyen el tratamiento de elección de la urticaria tanto aguda como crónica. Las guías terapéuticas internacionales actuales establecen que los antihistamínicos anti-H1 de segunda generación son la primera línea de tratamiento de todas las formas de urticaria^{122, 135}.

Clasificación

Los antihistamínicos pueden clasificarse en base a su estructura química o a su función.

Si se considera el punto de vista estructural los antihistamínicos anti-H1 se clasifican en 6 grupos (Tabla 12): alquilaminas (clorfenamina), etanolaminas (difenhidramina), etilendiaminas (tripelenamina), fenotiacinas (prometacina), piperidinas (ciproheptadina), piperacinas (hidroxicina)¹³⁶. Desde el punto de vista funcional, los antihistamínicos se clasifican en sedativos de primera generación y no sedativos, o de segunda generación. Esta forma de clasificarlos resulta más práctica. En términos generales, los antihistamínicos de primera generación son lipofílicos, tienen menor peso molecular y una carga

eléctrica positiva, todas condiciones que favorecen su pasaje a través de la barrera hematoencefálica con consecuente efecto sedativo. Cabe mencionar que los pacientes pueden presentar cierta tolerancia a este efecto al recibir dosis sucesivas de estos fármacos o incluso reacciones paradójicas con excitación e insomnio. Además, a diferencia de los antihistamínicos no sedativos, los de primera generación poseen escasa especificidad por los receptores H1 y ejercen efectos a nivel de receptores muscarínicos, colinérgicos, α -adrenérgicos y serotoninérgicos, produciendo una serie de efectos adversos relacionados, ausentes en la segunda generación¹³⁷.

Farmacocinética y farmacodinamia

Las características farmacocinéticas de los antihistamínicos están mejor estudiadas y establecidas para los antihistamínicos de segunda generación y se detallan en la Tabla 13. La cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, loratadina, rupatadina y bilastina son los que mayor cantidad de estudios controlados randomizados y prospectivos presentan.

Como conceptos generales, los antihistamínicos tienen buena y rápida absorción a nivel del tracto digestivo, y alcanzan el pico plasmático entre 0.7 y 2.6 horas luego de su administración. Su biodisponibilidad puede verse

TABLA 12.– Antihistamínicos H1. Clasificación química y funcional

Estructura química	Clase funcional	
	Primera generación	Segunda generación
Alquilaminas	Feniramina Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimetindene Triprolidina	Acrivastina
Piperacinas	Hidroxicina Ciclicina Mezclicina Buclicina Oxatomida	Cetirizina Levocetirizina
Piperidinas	Ciproheptadina Ketotifeno Azatadine Difenilpirolina	Loratadina Desloratadina Fexofenadina Levocabastina Mizolatina Alcaftalina Astemizol, Rupatadina , Bilastina , Ebastina, Terfenadina
Etanolaminas	Carbinoxamina Clemastina Dimenhidrato Difenhidramina Doxilamina Feniltoloxamina	
Etilendiaminas	Antazolina Prilamina Tripelenamina	
Fenatiacinas	Prometacina Metilacina	
Otros	Doxepina	Azelastina Emedastina Epinastina Olopatadina

Los antihistamínicos resaltados en negrita son los disponibles en Argentina. La doxepina, además de ser un antihistamínico, es un antidepresivo tricíclico, pues tiene actividad sobre los receptores H2 e inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina.

alterada en función de la expresión de proteínas transportadoras localizadas en la superficie luminal de las células intestinales. Un ejemplo claro es la fexofenadina, cuya absorción depende de la glicoproteína p transportadora. Por consiguiente, los inductores de esta proteína (rifampicina) disminuyen su absorción y los inhibidores (eritromicina o ketoconazol) la aumentan; además, por ser un ácido orgánico, no debe administrarse junto con antiácidos que contengan aluminio o magnesio pues se

liga a éstos disminuyendo su absorción¹³⁸. El volumen de distribución, la unión a proteínas plasmáticas y la vida media de eliminación son muy variables entre los distintos fármacos. El metabolismo es fundamentalmente hepático, dependiente de la enzima citocromo p-450, con lo cual inhibidores de esta enzima (macrólidos, eritromicina, imidazoles y ketoconazol) aumentan la concentración plasmática de antihistamínicos sin metabolizar y pueden generar toxicidad.

Es interesante mencionar que algunos antihistamínicos se relacionan entre sí; por ejemplo la acrivastatina deriva de la triprolidina, la levocetirizina es un enantiómero de la hidroxicina y, la desloratadina es un metabolito de la loratadina y la rupatadina.

Los antihistamínicos se excretan por vía renal y fecal y algunos de ellos lo hacen sin metabolizar como ser el 50% de la cetirizina, el 85% de la levocetirizina y el 80% de la fexofenadina^{139, 140}.

En cuanto a su farmacodinamia (Tabla 13), los antihistamínicos son fármacos dosis dependiente. Como se mencionó con anterioridad, los antihistamínicos de segunda generación son los mejor estudiados y se ha establecido que alcanzan rápidamente la concentración máxima en piel luego de su administración oral, comienzan a actuar 1 a 2 h después con un pico de supresión máximo a las 5 a 8 h^{141, 142}. La duración de la acción de la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación es por lo menos de 24 h y puede aumentar en caso de disfunción hepática o renal requiriendo ajustes de dosis. Más aún, se ha observado que este grupo de antihistamínicos presenta efecto residual de supresión a nivel cutáneo una vez suspendidos, que es de un día para loratadina y desloratadina, y de hasta tres a cuatro días para cetirizina o levocetirizina^{121,125}.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los antihistamínicos son numerosos y se relacionan en forma directa con su estructura química y su funcionalidad. La mayoría se observa con el uso de antihistamínicos de primera generación que atraviesan la barrera hematoencefálica con facilidad

produciendo sedación y efectos colaterales neurológicos, aún en dosis terapéuticas, y que, por su escasa especificidad, ejercen efectos sobre receptores distintos de los HR1, como ser receptores colinérgicos, muscarínicos, α -adrenérgicos y serotoninérgicos, con el consecuente abanico de efectos colaterales que se mencionan a continuación. Se acepta que, a diferencia de estos, los antihistamínicos de segunda generación no solo no producen los efectos adversos que se mencionarán sino que además no presentan riesgo de toxicidad ni muerte por sobredosis. Es importante recordar que los únicos dos antihistamínicos pertenecientes a este grupo (astemizol y terfenadina) que presentaron efectos adversos cardíacos (*torsades de pointes* y otras arritmias ventriculares) fueron retirados del mercado a nivel mundial.

- Acción sobre receptores H1 del SNC: el bloqueo de la transmisión histaminérgica a nivel neuronal produce somnolencia, alteraciones de la cognición, del alerta y de la memoria, mareo, cefalea y una disminución general de las capacidades psicomotoras del paciente^{143, 144}. Es importante destacar que el consumo simultáneo de etanol y benzodiazepinas puede exacerbarlos¹⁴⁴.
- Acción sobre receptores muscarínicos colinérgicos: su bloqueo produce sequedad de fauces, dificultad en la micción y taquicardia sinusal.
- Acción sobre receptores serotoninérgicos: produce aumento del apetito y del peso.
- Acción sobre receptores α -adrenérgicos: produce mareo e hipotensión ortostática.
- Bloqueo de canales iónicos cardíacos: produce prolongación del intervalo QT con riesgo de arritmias cardíacas auriculares y ventriculares, *torsades de pointes*, fibrilación ventricular y muerte.

TABLA 13.– Farmacocinética y farmacodinamia

	Concentración máxima (h)	Vida media (h)	Inicio de acción (h)	Duración acción (h)
Primera generación				
Clorfeniramina	2.8 ± 0.8	27.9 ± 8.7	3	24
Difenhidramina	1.7 ± 1.0	9.2 ± 2.5	2	12
Doxepina	2	13-17	No determinada	No determinada
Hidroxicina	2.1 ± 0.4	20 ± 4.1	2	24
Segunda generación				
Cetirizina	1.0 ± 0.5	6.5-10	0.7	≥ 24
Desloratadina	1-3	27	2-2.6	≥ 24
Fexofenadina	1-3	11-15	1-3	24
Levocetirizina	0.8 ± 0.5	7 ± 1.5	0.7	> 24
Loratadina	1.2 ± 0.0	7.8 ± 4.2	2	24
Rupatadina	0.75 ± 1	6	2	24

Sobredosis y toxicidad

Al igual que sucede con los efectos adversos, la sobredosis accidental o intencional y la toxicidad secundaria solo se relacionan con la ingesta de antihistamínicos de primera generación. No hay casos informados de toxicidad y muerte por sobredosis de antihistamínicos de segunda generación¹⁴⁵.

El cuadro clínico se caracteriza por el predominio de efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, dilatación pupilar, fiebre, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal, hipotensión y taquicardia. En los niños puede observarse un cuadro de excitación, irritabilidad, alucinaciones y convulsiones seguido de confusión, mareo, coma y depresión respiratoria^{146, 147}.

Debido al riesgo de muerte por toxicidad cardíaca, es necesario monitorear a los pacientes en forma permanente hasta tanto se normalicen los parámetros¹⁴⁸.

Otras consideraciones

Los ancianos, los niños menores de 6 años y las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia constituyen un grupo de pacientes en quienes es necesario evaluar el riesgo-beneficio de utilizar antihistamínicos de primera generación^{149,150}. Se recomienda el uso de antihistamínicos de segunda generación que están ampliamente estudiados en estos grupos y que carecen o al menos presentan menos efectos adversos que sus antecesores de primera generación.

Uso en urticaria

- Se desaconseja el uso de antihistamínicos sedativos o de primera generación ya que, si bien son eficaces, su perfil de seguridad y alta potencialidad para efectos adversos limita su uso rutinario y de largo plazo.
 - Se recomienda como primera línea de tratamiento el empleo de antihistamínicos no sedativos a dosis estándar en todos los pacientes.
 - Muchos pacientes no lograrán un control aceptable de los síntomas y se recomienda entonces aumentar hasta 4 veces la dosis habitual.
 - En particular este enfoque se aplica en muchos casos de urticarias físicas.
 - Se recomienda el uso regular de antihistamínicos y no el uso reactivo o gatillado por la sintomatología.
 - No se recomienda el uso de antihistamínicos H2 pues su supuesto efecto es pobre, en el mejor de los casos. Tampoco se recomienda combinar diferentes antihistamínicos.
 - En el caso de pacientes embarazadas con síntomas que requieran tratamiento se sugiere usar loratadina o desloratadina y/o cetirizina o levocetirizina a dosis estándar,

circunstancia en la cual la evidencia actual no muestra aumento de malformaciones congénitas.

Tratamientos no convencionales

Los antihistamínicos son la piedra angular del tratamiento de la UC; sin embargo, un 40% de los pacientes con UC no logran un buen control con tratamiento antihistamínico. Estos pacientes requieren otros tratamientos para controlar su enfermedad. Un grupo de fármacos se utiliza para tratar a tales pacientes con UC refractaria. Desafortunadamente, la evidencia que apoya a la mayoría de estos agentes alternativos es limitada. Pese a estas limitaciones, pueden utilizarse como coadyuvantes en el tratamiento para mejorar su calidad de vida y limitar la toxicidad del uso frecuente o crónico de esteroides sistémicos.

Veremos la evidencia, las consideraciones prácticas para la elección, la seguridad y el uso de algunos de los agentes alternativos más comúnmente utilizados en la UC refractaria. Varios de ellos pueden poseer múltiples mecanismos de acción (antiinflamatorio e inmunosupresor). Podemos clasificar arbitrariamente estos tratamientos en una de las siguientes categorías: antiinflamatorio, inmunosupresor e inmunomodulador¹⁵¹.

Agentes antiinflamatorios

Corticoides

El principal efecto de los corticoides proviene de su actividad antiinflamatoria, que logra por mecanismos diversos, ya sea promoviendo la transcripción o no transcripción de determinados genes (vía genómica), o por otros mecanismos (vía no genómica). En general se atribuyen los efectos antiinflamatorios a la inhibición de la transcripción y los efectos secundarios a la activación de la transcripción. Los mecanismos de acción a nivel celular se traducen en una serie de efectos sobre la respuesta del sistema inmunitario, inhibiendo la acción de mediadores proinflamatorios y estimulando la acción de mediadores antiinflamatorios.

No existen estudios controlados del uso de los corticosteroides en el tratamiento de la urticaria/angioedema pero su efectividad generalmente se acepta como tal (grado de recomendación D).

En un estudio retrospectivo, prednisona a dosis de aproximadamente 0.3 a 0.5 mg/kg indujo una remisión de la enfermedad, que se logró controlar posteriormente, en alrededor del 50% de los casos, con antihistamínicos en las dosis autorizadas. La mayor parte de los pacientes respondieron bien, pero recayeron cuando se disminuían las dosis, o al finalizar el curso de corticosteroides. En aproximadamente un tercio de respondedores tempora-

les, un segundo ciclo de prednisona indujo una remisión persistente de la enfermedad. Los efectos clínicos fueron evidentes ya el día después de la primera dosis de 25 mg. En vista de los efectos secundarios graves asociados con el tratamiento a largo plazo (diabetes, hipertensión, osteoporosis, y sangrado gastrointestinal), los corticosteroides orales deben ser usados por períodos cortos y en la dosis mínima eficaz¹⁵².

Se recomienda su prescripción en pautas descendentes en el tratamiento de exacerbaciones graves de la UC, especialmente cuando se acompaña de angioedema. También pueden administrarse cuando existen dificultades en el control de los síntomas con antihistamínicos en monoterapia o cuando se desea obtener una mejoría clínica rápida. Se han utilizado asimismo en el tratamiento de la urticaria vasculitis. Los corticosteroides tópicos no deben utilizarse en la UC¹⁵³.

La recomendación de esta guía es evitar su uso prolongado, limitándolo en lo posible solo a las exacerbaciones. Se deben preferir los corticoides orales (prednisona o metilprednisona) y evitar taxativamente las formulaciones inyectables de depósito o acción prolongada, por sus evidentes riesgos que incluyen afectación de la función adrenal.

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (antileucotrienos)

Los leucotrienos pueden tener un rol en la patogénesis de la UC como se sugiere por el hecho de que los cisteinil leucotrienos cuando se inyectan en la piel causan un habón y una respuesta de erupción. Los antileucotrienos son un grupo de fármacos que inhiben la acción proinflamatoria de los leucotrienos, por diferentes mecanismos; el zileuton (inhibe la 5-lipoxigenasa), y el montelukast y zafirlukast (antagonizan los receptores cisteinil-leucotrienos).

El más utilizado es el montelukast, que se ha empleado en el tratamiento del asma, la rinitis alérgica y en la urticaria, si bien el uso en esta última enfermedad no está aprobado por las autoridades regulatorias. Existe muy poca evidencia de su eficacia en monoterapia^{39, 154}. Pueden asociarse a antihistamínicos H1 en urticarias de difícil control. Aquí se han planteado algunas críticas en relación con el costo de la combinación con altas dosis de antihistamínicos H1.

Aunque su respuesta es poco predecible, existen estudios que sugieren que el montelukast puede ser efectivo en el tratamiento de algunos pacientes con urticaria autoinmune, urticaria por presión retardada y en la urticaria complicada con intolerancia al ácido acetilsalicílico o a colorantes alimentarios. Se ha utilizado para tratar la urticaria eosinofílica. En resumen, la evidencia existente de su eficacia es limitada, y la calificación de recomendación para su uso es baja.

Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina es un agente antiinflamatorio que se utiliza para prevenir y tratar los ataques agudos de malaria. También para tratar lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso crónico cutáneo y artritis reumatoide en los pacientes cuyos síntomas no han mejorado con otros tratamientos. Se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Sin embargo, se ha sugerido que el principal efecto consiste en la interrupción del procesamiento de los antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos.

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, mostró una mejoría significativa en las puntuaciones de calidad de vida en los pacientes con urticaria crónica tratados con hidroxiclороquina, aunque las puntuaciones de actividad de la urticaria no cambiaron significativamente¹⁵⁵. Se ha utilizado en el tratamiento del síndrome urticaria vasculitis hipocomplementémica¹⁵⁶. Es un fármaco seguro, bien tolerado y económico. Los eventos adversos más comunes incluyen alteraciones gastrointestinales tales como náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal, y rara vez vómitos. El riesgo de retinopatía es bajo en los primeros 5 años de uso, en dosis de hasta 6.5 mg/kg, pero después de 5 años de uso es de aproximadamente 1%. Puede evitarse mediante un adecuado control oftalmológico.

Dapsona

Las sulfonas son un grupo de fármacos que pueden actuar como antibióticos y como antiinflamatorios. La dapsona es la sulfona con la estructura química más sencilla y actúa inhibiendo la síntesis del folato, con lo que inhibe el crecimiento de los microorganismos. Sus efectos antiinflamatorios se producen a través de diversos mecanismos que finalmente interfieren en el acúmulo de dos tipos de células del sistema inmunitario: los neutrófilos y los eosinófilos.

En dermatología, la dapsona se utiliza para el tratamiento de una gran variedad de procesos. Inicialmente se utilizó como antibiótico para el tratamiento de la lepra, el actinomicetoma y la leishmaniasis cutánea. Posteriormente se fue descubriendo su eficacia en una gran variedad de dermatosis inflamatorias, sobre todo en la dermatitis herpetiforme.

En el tratamiento de la urticaria, la dapsona sola o combinada con otros tratamientos se considera una alternativa terapéutica. En algunos informes y estudios pequeños se ha visto mejoría de la urticaria crónica idiopática y la urticaria por presión retardada¹⁵⁷. Ha sido eficaz en diferentes tipos de urticaria crónica/angioedema, incluyendo urticaria crónica espontánea a dosis de 25 a 50 mg por día¹⁵⁸. En un estudio abierto aleatorizado, la combinación de dapsona con desloratadina no redujo las puntuaciones

de actividad de urticaria en comparación con desloratadina sola, pero se asoció con una tasa significativamente más alta de remisiones completas¹⁵⁹.

La dapsona es generalmente bien tolerada, pero rara vez puede causar anemia relacionada con la dosis, junto con neuropatía periférica, erupción cutánea, malestares gastrointestinales, hepatotoxicidad, metahemoglobine-mia, discrasias sanguíneas, y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Antes del inicio del tratamiento con dapsona se recomienda la determinación del nivel de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), dado que la dapsona debe evitarse en pacientes con deficiencia de G6PD por el riesgo de hemólisis grave. Se recomienda monitorización continua de laboratorio para anemia y hepatotoxicidad. En resumen, su uso requiere un seguimiento cuidadoso de los pacientes¹⁶⁰.

Sulfasalazina

La sulfasalazina es un antiinflamatorio derivado del ácido 5-aminosalicílico. Se desconoce su mecanismo de acción en la urticaria crónica. Podría ser a través de la disminución de la producción de leucotrienos y prostaglandinas, inhibiendo la degranulación de los mastocitos mediada por IgE y la proliferación de linfocitos B. Se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino y de la artritis reumatoide.

Algunos autores sugieren la eficacia de este fármaco en la urticaria crónica. Hasta 2 g/día son necesarios para un tratamiento eficaz y la respuesta ocurre dentro de 1 mes de tratamiento^{161, 162}. Podría ser útil como fármaco para ahorrar en el uso de corticosteroides¹⁶³. En otro trabajo se afirma que la eficacia y la seguridad de la terapia con sulfasalazina en urticaria crónica idiopática es comparable a la de la ciclosporina¹⁶⁴.

Los principales efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia y cefalea, con menor frecuencia anomalías hematológicas, proteinuria, neurotoxicidad y hepatotoxicidad.

Metotrexate

Es un agente antiinflamatorio que también tiene actividad inmunosupresora. El mecanismo de acción poco dilucidado incluye el aumento de los niveles de la adenosina, que inducen apoptosis en las células T CD4+ activadas, y disminución en la quimiotaxis de los neutrófilos. Puede ser de utilidad en algunos casos para no indicar corticosteroides en pacientes con urticaria crónica cortico-dependiente a dosis de 10-15 mg semanales, y en aquellos que no responden a la terapia convencional^{165, 166}.

El metotrexate a dosis bajas se asoció frecuentemente con problemas del tracto gastrointestinal, estomatitis, cefalea, fatiga y anomalías hematológicas.

Complicaciones serias como hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar y mielosupresión son menos comunes pero pueden ocurrir inclusive con las dosis utilizadas en la urticaria crónica. Se requiere un control frecuente al usar metotrexate.

Colchicina

Se indica para prevenir las crisis de gota en adultos y para aliviar el dolor de las crisis de gota, cuando ocurren. También para tratar la poliserositis familiar recurrente en adultos y en niños de 4 años o más. Los efectos inhibidores de la colchicina en la urticaria podrían ser debidos a un efecto dual: un bloqueo de la quimiotaxis de los neutrófilos y una reducción de la degranulación de los mastocitos. Ha sido utilizada en algunos pacientes con urticaria vasculitis¹¹⁸.

El evento adverso más común es la diarrea, los efectos adversos graves son poco comunes, y el monitoreo es mínimo.

Agentes inmunosupresores

Ciclosporina

Es un inhibidor de la calcineurina, proteína con actividad fosfatasa que permite la entrada del factor nuclear de células T del citoplasma al núcleo y la expresión del gen de la IL-2 que activa las células T y estimula la secreción de interferón gamma, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos. Actúa entonces bloqueando la síntesis de IL-2 provocando una situación de inmunosupresión celular y humoral^{167, 168}. La ciclosporina inhibe la degranulación de mastocitos, como parte de sus efectos. Está indicada en pacientes con urticaria crónica que no han respondido a antihistamínicos y eventualmente en los pocos que no responden al omalizumab. Se usa a dosis de 3-5 mg/kg/día por lo menos durante dos meses. Las dosis y la duración óptima del tratamiento no han sido definidas y no existen criterios predictivos de respuesta¹⁶⁹.

Una de las principales preocupaciones con la ciclosporina se relaciona con la seguridad. Una dosis de ciclosporina mayor de 5 mg/kg/día se asocia con aumento en malignidades, infecciones, hipertensión y nefrotoxicidad. Efectos menos graves son más comunes e incluyen hirsutismo, cefalea, parestesias, náusea, y dolor abdominal. Dados estos efectos adversos, la presión sanguínea, la función renal y los niveles de ciclosporina deben evaluarse periódicamente. También debe controlarse la posibilidad de presentar alteraciones metabólicas como hiperglicemia o hiperlipidemia.

La ciclosporina es el agente alternativo con mayor evidencia de eficacia y su uso en pacientes complicados solo está limitado por su toxicidad.

Tacrolimus

Es otro inhibidor de la calcineurina. De forma similar a la ciclosporina, también demostró inhibir la degranulación de células cebadas y de basófilos. Se ha usado con éxito para el tratamiento de la urticaria crónica cortico-dependiente a dosis de 0.5-2 mg/kg/día en 2 tomas¹⁷⁰. Un estudio observacional encontró que puede ser eficaz en pacientes que no responden a antihistamínicos¹⁷¹. El tacrolimus tiene efectos adversos graves similares a la ciclosporina; aunque, con menor riesgo de hirsutismo e hiperplasia gingival.

Micofenolato

Es un pro-fármaco del ácido micofenólico, agente inmunosupresor. Este ácido impide la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. En la urticaria crónica puede ser efectivo en la disminución del prurito, la duración, el número de habones y los episodios de urticaria/angioedema. Se han utilizado dosis de 500 mg/cada 12 horas durante 2-4 semanas. Tiene pocos efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, aunque estos mejoran con el tiempo¹⁷². Los pacientes tratados con micofenolato tienen riesgo de infecciones oportunistas, como citomegalovirus y herpes. Se asocia a abortos y a malformaciones congénitas cuando se usa en el embarazo; por lo tanto debe evitarse en mujeres que intentan embarazarse.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un pro-fármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Se ha comunicado buena eficacia en pacientes con urticaria cortico dependiente por vía intravenosa y oral^{173, 174}. Los efectos adversos son frecuentes y varían en relación con la dosis utilizada y la vía de administración. Se recomienda la administración intravenosa. La mayoría de los efectos secundarios son reversibles con la supresión del fármaco. Los más frecuentes son toxicidad gonadal, urológica y medular, neoplasias e infecciones. Otras manifestaciones tóxicas de menor trascendencia pero frecuentes son alopecia, náuseas y vómitos.

Agentes inmunomoduladores

Omalizumab

Se aborda en detalle en la sección siguiente.

Inmunoglobulina endovenosa

Posee una variedad de actividades inmunomoduladoras que pueden tener potencialmente un rol en la urticaria crónica, como la modulación en la adhesión, la función del complemento, los niveles de citocinas y autoanticuerpos.

Se ha utilizado en urticaria crónica grave, sin respuesta a otros tratamientos, a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días con mejoría clínica que se sostuvo a largo plazo¹⁷⁵. También se ha observado buena respuesta en pacientes con urticaria por presión retardada y urticaria solar¹⁷⁶. Es relativamente segura con eventos adversos predecibles relacionados a la infusión y rara vez reacciones más graves como reacciones anafilactoides, meningitis aséptica o falla renal. Sin embargo, los datos sobre la eficacia en general son limitados. Aunque de forma típica por lo general es bien tolerada, su costo alto y el requerimiento de infusiones prolongadas limitan su rol en el tratamiento de la urticaria crónica.

Otros agentes inmunomoduladores

Los datos de estos agentes inmunomoduladores se limitan a comunicaciones de casos o series de casos. Los inhibidores del FNT (Inhibidores del factor de necrosis tumoral: etanercept, infliximab, adalimumab) fueron hallados eficaces en un solo paciente con urticaria por presión retardada y en tres pacientes con UC que fueron refractarios a otros agentes alternativos. Rituximab es un anticuerpo monoclonal que tiene como blanco las células B y por lo tanto reduce la producción de anticuerpos. La experiencia sobre su uso en urticaria crónica es limitada. Fue eficaz en dos pacientes con urticaria crónica y angioedema y con poca respuesta a antihistamínicos H₁^{177, 178}, mientras que en otro paciente no logró controlar la enfermedad¹⁷⁹. Los tratamientos anti IL-1 (anakinra) son tratamientos establecidos en síndromes auto inflamatorios, pero solo pocos informes de casos sugieren la eficacia de la anakinra en la urticaria idiopática por frío y la urticaria por presión retardada.

Otros tratamientos

Anticoagulación/antifibrinolítico

En algunos pacientes con urticaria crónica grave y poca respuesta a antihistamínicos existe un aumento de la trombina debido a la activación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca, y también signos de fibrinólisis con niveles de dímero D aumentados en plasma^{180, 181}. Se ha propuesto que la trombina podría incrementar la permeabilidad vascular, activando la degranulación de los mastocitos y la cascada del complemento en ausencia de C3. El dímero D podría servir como marcador de este grupo de pacientes. En ellos, el tratamiento combinado

con anticoagulante (heparina) y antifibrinolítico (ácido traxenámico) podría ser de utilidad¹⁸². Su eficacia de largo plazo y su inocuidad están lejos aún de ser demostrados.

Plasmaféresis

La plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo, en el cual se separa la sangre extraída del paciente en sus componentes plasma y elementos celulares. Su objetivo principal es remover elementos específicos del plasma que se considera que son mediadores de procesos patológicos. En la urticaria crónica, corresponderían a los autoanticuerpos liberadores de histamina. La plasmaféresis se ha utilizado en UC resistente a tratamiento¹⁸³. Debe emplearse en combinación con fármacos inmunosupresores. No se recomienda su indicación rutinaria.

Fototerapia

La fototerapia es la terapéutica basada en el uso de fuentes de radiación electromagnética que pueden estar combinadas o no con elementos químicos. Puede realizarse con UVA, UVB o UVC de banda estrecha durante 1-3 meses. Los rayos ultravioletas abarcan una longitud de onda entre 400-100 nanómetros y se subdividen en tres tipos de rayos, que se denominan UVA (400-315 nm), UVB (315-280 nm) y UVC (280-100 nm). La fototerapia reduce el número de mastocitos cutáneos en la dermis superficial. Con UVB de banda estrecha se han visto buenos resultados en la urticaria crónica como tratamiento complementario junto a antihistamínicos. En algunos casos se ha observado una eficacia a largo plazo¹⁸⁴.

Nifedipino

Pertenece a los medicamentos llamados bloqueadores de los canales de calcio. Se indica como antihipertensivo y también en ocasiones para tratar el parto prematuro y el síndrome de Raynaud. En la urticaria crónica actuaría modificando la entrada de calcio a los mastocitos cutáneos. Los resultados sobre su utilidad en el tratamiento de la urticaria son contradictorios^{185, 186}.

Antidepresivos tricíclicos

Además de la acción antidepresiva, tienen una potente acción antihistamínica. El más empleado en la urticaria crónica es la doxepina que tiene propiedades de antagonista H1 y H2 a dosis de 10-30 mg/día. Su uso está limitado por sus efectos sedantes y anticolinérgicos que se potencian con el uso de alcohol, y por el riesgo relativo de arritmias cardíacas secundarias al alargamiento del intervalo QT. El tratamiento no debe suspenderse de forma brusca, por riesgo de originar un brote depresivo.

En la Tabla 14 se resume para cada uno de los tratamientos alternativos hasta aquí detallados, la calidad de la evidencia, la fuerza de recomendación, si está autorizado su empleo por la autoridad regulatoria para el tratamiento de la UC y si se encuentra disponible en nuestro país.

Misceláneas

La UC frecuentemente se asocia a una variedad de procesos infecciosos e inflamatorios. En cuanto a las infecciones, la más estudiada es el *H. pylori*. A pesar de que la asociación con urticaria crónica se confirmó por medio de varios estudios y un metaanálisis³⁹, la erradicación de esta infección en los pacientes afectados no supone automáticamente la desaparición de la urticaria crónica. Otras infecciones bacterianas de nasofaringe, o infecciones dentales, también pueden provocar urticaria. El papel de las infecciones virales, por ejemplo, hepatitis A y B, y las de parásitos, depende en gran medida de la población. En Europa y América del Norte, estos factores no desempeñan un papel importante. Además de intervenir en la patogenia de la urticaria crónica, las infecciones, en especial las virales agudas del tracto respiratorio superior, pueden exacerbar un caso existente de urticaria crónica. La candidiasis intestinal fue considerada una causa importante de urticaria en el pasado, pero no existe evidencia publicada alguna derivada de estudios adecuadamente realizados que respalde su papel etiológico o agravante de la misma.

Los procesos inflamatorios crónicos no infecciosos pueden causar urticaria en un número bajo de pacientes, de forma particular aquellos que sufren de esofagitis por reflujo, gastritis, inflamación de vías biliares y vesícula biliar o, en casos raros, otros trastornos autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico^{187, 188}.

La UC por alimentos mediada por IgE es rara. La exclusión de alimentos de la dieta solo se justifica en aquellos pacientes en los cuales existe una sensibilización comprobada frente a un alimento clínicamente relevante e indudable. En los pacientes con urticaria crónica se observan reacciones pseudoalérgicas a ingredientes alimentarios y aditivos. En estos casos es recomendable la dieta baja en pseudoalergenos naturales y artificiales. Esta dieta debe mantenerse por un periodo mínimo de 4 semanas¹⁸⁹. Se ha demostrado que una dieta baja en pseudoalergenos es útil en el 30-60% de los que sufren urticaria; no obstante, aproximadamente el 50% no muestra una desaparición total de los síntomas, sino solo una reducción de la gravedad de los síntomas^{187,190,191}.

Omalizumab en urticaria crónica

Descripción del fármaco

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal (mab) humanizado, que se une selectivamente a la inmunoglobulina

TABLA 14.– Tratamientos no convencionales en urticaria crónica

Terapéutica no convencional	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Autorización UC	Disponible en Argentina
Corticoides*	Muy baja	Débil	No	Si
Antileucotrienos	Muy baja	Débil	No	Si
Hidroxicloroquina	Muy baja	Débil	No	Si
Dapsona	Muy baja	Débil	No	Si
Sulfasalazina	Muy baja	Débil	No	Si
Metotrexate	Muy baja	Débil	No	Si
Colchicina	Muy baja	Débil	No	Si
Ciclosporina +AH	Alta	Débil	No	Si
Tacrolimus	Muy baja	Débil	No	Si
Micofenolato	Muy baja	Débil	No	Si
Ciclofosfamida	Muy baja	Débil	No	Si
Inmunoglob. EV	Muy baja	Débil	No	Si
Etanercept	Muy baja	Débil	No	Si
Heparina+Acido Traxenámico	Alta: en aumento de trombina y fibrinólisis	Débil	No	Si
Plasmaferesis	Muy baja	Débil	No	Si
Fototerapia+AH	Muy baja	Débil	No	Si
Nifedipino	Muy baja	Débil	No	Si
Doxepina	Baja	Débil	No	No

*Corticoides: se recomienda su prescripción a ciclos cortos y en pautas descendentes en el tratamiento de exacerbaciones severas de la UC, especialmente cuando se acompaña de angioedema por el riesgo de dificultad respiratoria secundaria.

E humana (IgE). Su peso molecular es de 149 kD; se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante, a partir de una línea celular de ovario de hamster chino¹⁹².

Es una inmunoglobulina G, subtipo G1 κ que combina regiones de estructura humana (95%) con regiones determinantes de complementariedad de origen murino (5%) que constituyen el fragmento de unión al antígeno (*antigen binding fragment*) (Fab) por el cual se une a la IgE. La región Fab de omalizumab se une de manera específica al dominio constante 3 de la cadena pesada de la IgE (C ϵ 3), sitio de la inmunoglobulina que se fija a sus receptores específicos, tanto los de alta como los de baja afinidad (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII, respectivamente)¹⁹³.

El receptor Fc ϵ RI tiene una estructura tetramérica de una cadena α , una cadena β y dos cadenas γ , y se expresa de forma constitutiva en mastocitos y basófilos, células que participan en la fase efectora de la respuesta alérgica. Como se mencionaba anteriormente, es el dominio C ϵ 3 de la cadena pesada de la IgE es el que se fija a los dominios 1 y 2 de la cadena γ de ese receptor. La cadena β aumenta la estabilidad de la unión y la señalización, mientras que el dímero de cadenas γ , compartido por otros receptores para el fragmento Fc

de inmunoglobulinas, tiene secuencias de activación basadas en tirosina que participan en la conducción de la señal en el interior de la célula.

La interacción de la IgE con los receptores celulares aumenta la expresión de los mismos, amplificando de esta manera la activación de las células efectoras de la reacción alérgica.

Existe una forma trimérica del receptor que se expresa de modo variable en células presentadoras de antígenos como monocitos, células de Langerhans y células dendríticas periféricas¹⁹⁴.

La activación de los receptores Fc ϵ RI de la superficie de células dendríticas por IgE aumenta la capacidad presentadora de alérgenos de estas células a linfocitos T y B.

Acción farmacológica y farmacocinética

Se han descrito dos mecanismos de acción principales de omalizumab que intervienen en la inhibición de la respuesta alérgica:

- producción de la cantidad de IgE libre en plasma
- disminución de la expresión de los receptores Fc ϵ RI en las células blanco

Se ha demostrado claramente que los inmunocomplejos IgE libre-omalizumab formados en circulación no son capaces de activar el sistema del complemento ni se pueden unir a los receptores de IgE, ya que omalizumab ocupa el sitio Cε3 de la cadena pesada de la inmunoglobulina.

El efecto terapéutico tanto en asma como en rinitis se debería principalmente a estos dos mecanismos. Esto justificaría que la reducción significativa de los síntomas en ambas afecciones tratadas con esta droga se alcance en alrededor de 12 a 16 semanas¹⁹⁵.

Se ha comprobado que omalizumab reduce tanto la fase temprana como la tardía de la respuesta inducida por alérgeno en modelos de piel y pulmón. En individuos alérgicos inhibe tanto la fase temprana (24%) como la tardía (63%) de la intradermorreacción; en asmáticos, este efecto es mayor en la fase temprana (80%) de la respuesta alérgica que en la fase tardía (65%).

El mecanismo farmacológico de omalizumab en UC no está totalmente dilucidado y aún es tema de estudio, si bien su actividad anti IgE y la disminución de la expresión de los receptores FcεRI son parte de los mecanismos responsables de la desactivación de los mastocitos y las demás células que participan en la patogenia de la urticaria^{196,197}.

La eficacia de la droga en urticaria es independiente de los niveles de IgE sérica, si bien como ya mencionamos, omalizumab se une a la IgE sérica libre y no a la fijada a células. En varios estudios se comprobó la disminución de la expresión de los receptores de IgE en basófilos y mastocitos. La media de disminución de la expresión de los receptores fue del 73%, con un máximo de inhibición a los 14 días de tratamiento. Se postula que la reducción de los receptores FcεRI podría explicar la eficacia de omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica autoinmune que presenta anticuerpos contra dicho receptor^{198,199}.

Los datos clínicos y de laboratorio recientes sugieren que el mecanismo de acción de omalizumab en la UC sería multifactorial e involucraría diferentes células y vías de señales que merecen ser estudiados. Como ejemplo, los pacientes con UC activa tienen una repuesta anormal de basófilos y una falla en la vía supresora de la activación del receptor FcεRI, relacionado al déficit de proteína SHIP (*src homology 2-containing inositol phosphatase*), cursan con basopenia y con reclutamiento de basófilos en las áreas de piel afectadas. Cuando la urticaria entra en remisión, la basopenia y expresión de los receptores se revierte.

En la Tabla 15 se resumen algunos de los mecanismos potenciales por los cuales omalizumab actuaría en pacientes con UC.

TABLA 15.– *Potenciales mecanismos farmacológicos del efecto de omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontánea*

Mecanismo	Efecto
<i>Unión de omalizumab a la IgE</i>	
• Concentración de IgE libre en sangre y espacio intersticial	↓
• FcεRI en mastocitos y basófilos	↓
• Unión de IgE-FcεRI	↓
• Potenciación de mastocitos	↓
• Secreción de citoquinas (sin degranulación)	↓
• Pool de mastocitos	↓
• Inmunocomplejos IgE-omalizumab	↑
• Atrapamiento de antígenos autólogos (p.ej. tiroperoxidasa)	↑
• Atrapamiento de autoanticuerpos IgG IgE específicos	↑
<i>Unión de omalizumab a IgE en la membrana de linfocitos B</i>	
• Síntesis continuada de IgE por períodos extensos	↓
• Pool de IgE en el sistema inmune	↓
<i>Efectos globales</i>	
• Umbrales para la liberación de mediadores del mastocito frente a diversos degranuladores	↑
• Degranulación de mastocitos	↓
• Secreción de mediadores, citoquinas y quemoquinas	↓
• Reclutamiento de linfocitos T, macrófagos y eosinófilos	↓
• Manifestaciones inflamatorias en la piel	↓
• Vasopermeabilidad, pápulas, edema, prurito y eritema	↓

Racional de la indicación de omalizumab en urticaria crónica

En junio de 2002 omalizumab obtuvo su primera licencia para el tratamiento del asma alérgico moderado a grave en adolescentes y adultos, que en 2009 se extendió a niños a partir de los 6 años.

En la actualidad está indicado como tratamiento adicional para mejorar el control del asma alérgico persistente en adultos, adolescentes y niños de más de 6 años²⁰⁰.

A partir del 2006 se informan los primeros pacientes con urticaria alérgica tratados con omalizumab como indicación *off label*. Tres estudios principales, dos publicados en 2008 y uno en 2011, demostraron beneficios del tratamiento con omalizumab en el 70% de los pacientes con UC que presentaban IgE antitiroperoxidasa²⁰¹⁻²⁰³.

En la actualidad existe un gran número de casos informados y dos estudios aleatorizados controlados con placebo sobre el uso de omalizumab en UC²⁰⁴.

El estudio Mystique, con 90 pacientes con UCE, fue un estudio de fase II, de rango de dosis, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron cuatro grupos de pacientes aleatorizados con dosis de 600 mg, 300 mg, 150 mg y 75 mg. Cada uno fue evaluado en paralelo contra placebo.

Se administró omalizumab en única dosis al inicio de las cuatro semanas de duración total del tratamiento. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas.

El objetivo primario del estudio fue el cambio en el UAS7 desde el inicio hasta la semana 4. La reducción en el UAS7 fue de -19,93 para el grupo tratado con omalizumab 300 mg, versus -6,91 para el grupo placebo ($p < 0.001$). En este estudio se observó que la dosis de 600 mg omalizumab no fue superior en eficacia a la de 300 mg.

En la evaluación de los parámetros de seguridad se observó que experimentaron al menos un efecto adverso 44% de los pacientes en el período de tratamiento y 40.7% en el período de seguimiento. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y no se consideraron relacionados

con el fármaco estudiado. No hubo efectos adversos graves clínicos o de laboratorio, ni pacientes fallecidos²⁰⁵.

Basado en los resultados obtenidos en Mystique la FDA aceptó la ejecución de un programa de desarrollo clínico de fase III que comprendió tres estudios diferentes aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo, que involucraron a 978 pacientes, denominados Asteria I, Asteria II y Glacial²⁰⁶⁻²⁰⁸.

En 2014, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de omalizumab como tratamiento de segunda línea de la UCE en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1, tomando como evidencia los 3 estudios pivotaes de Fase III en UCE.

Programa de desarrollo clínico

Asteria I, Asteria II y Glacial

Asteria I y Asteria II son dos estudios de eficacia con diseño similar y diferente duración. En Asteria I el período de tratamiento fue de 24 semanas con 4 meses de seguimiento, y en Asteria II la duración del tratamiento fue de 12 semanas, con un periodo de seguimiento de 4 meses. En los dos estudios se compararon las tres dosis de omalizumab (300, 150 y 75 mg) versus placebo. En Asteria I y Asteria II, los pacientes ingresados continuaron con el tratamiento de base, antihistamínicos H1 a dosis aprobadas. Se evaluaron al inicio del estudio la presencia de prurito, los habones hasta ≥ 8 semanas, el UAS7 ≥ 16 durante al menos cuatro de los 7 días en la semana previa a la aleatorización y la puntuación semanal del prurito ≥ 8 durante los siete días previos a la aleatorización. En el estudio Glacial se evaluó la seguridad de omalizumab a dosis de 300 mg durante 24 semanas y con seguimiento posterior a los cuatro meses. Los pacientes incluidos recibieron antihistamínicos H1 hasta cuatro veces la dosis aprobada más un bloqueador H2/antagonista del receptor de leucotrieno. La Tabla 16 resume el diseño de los tres estudios.

TABLA 16.– Omalizumab y urticaria crónica. Estudios Fase III

Tratamiento básico	Asteria I Dosis estándar antihistamínicos H1	Asteria II Dosis estándar antihistamínicos H1	Glacial Dosis x 4 + antihistamínicos H1 + antihistamínicos H2 y/o antagonista de leucotrienos
Tratamiento	24 semanas	12 semanas	24 semanas*
Duración del estudio	40 semanas	28 semanas	40 semanas
Dosis	75, 100 y 300 mg	75, 100 y 300 mg	300 mg
N	319	323	344

*12 semanas endpoint = eficacia

Al inicio se evaluaron la presencia de prurito y habones hasta > 6 semanas, el UAS7 \geq 16 durante al menos cuatro de los 7 días en la semana previa a la aleatorización y la puntuación semanal del prurito \geq 8 durante los siete días previos a la aleatorización.

Las características demográficas de los pacientes en los tres estudios fueron comparables: predominio de mujeres, etnia blanca, edad promedio 42 años e índice de masa corporal elevado, superior a 29.

La mayor parte de los pacientes presentaron urticaria moderada grave, con UAS7 de 31.1 (DE 6.6) en los pacientes de Asteria I; 30.7 (DE 6.8) en los de Asteria II; y 30.9 (DE 6.6) en Glacial.

La media del *score* semanal de gravedad del prurito (ISS) fue de 14.3 (DE 3.5) en los pacientes de Asteria I; 14.0 (DE 3.7) en Asteria II; y 14.0 (DE 3.6) en Glacial. El 47.5% de los pacientes en Asteria I, 40% de los de Asteria II y 53.1% de los de Glacial presentaron angioedema.

El objetivo primario de los dos estudios Asteria fue el cambio en la puntuación semanal del *score* de gravedad del prurito (ISS) desde el inicio a la semana 12.

El objetivo primario del estudio Glacial fue evaluar la seguridad. Los tres estudios tuvieron como objetivo secundario evaluar el cambio en el UAS7 entre el inicio y la semana 12; el tiempo transcurrido hasta la respuesta con diferencia mínima importante (MID) en el *score* semanal de gravedad del prurito (ISS), el cambio en el número de ronchas, el porcentaje de pacientes con UAS7 \leq 6, los porcentajes de respondedores semanales para la MID de la ISS, los porcentajes de pacientes con días libres de angioedema hasta la semana 12 y el porcentaje de respondedores completos (UAS7 = 0).

Para evaluar el impacto del tratamiento con omalizumab, los pacientes debieron completar el cuestionario de calidad de vida dermatológico. Dentro de los resultados se destaca la mejoría en la reducción del ISS desde el inicio hasta la semana 12 con omalizumab 300 mg, que en Asteria I fue para omalizumab -9.4 versus placebo -3.6 ($p < 0.0001$), en Asteria II omalizumab -9.8 versus placebo -5.1 y Glacial omalizumab -8.6 versus placebo -4.0 ($p < 0.0001$).

El tiempo de mejoría fue rápido y la eficacia se mantuvo durante el periodo de tratamiento (12 y 24 semanas). Al suspender el tratamiento en la semana 8 en Asteria II y en la semana 20 en Glacial los síntomas reaparecieron 6 semanas después.

La dosis de 300 mg alcanzó los mejores resultados. En Asteria II el 65.8% los pacientes que recibieron omalizumab a dosis de 300 mg alcanzaron el UAS7 \leq 6 en la semana 12, en comparación con los tratados con 150 mg (42.7%), 75mg (26.8%) y placebo (19.0%). Los respondedores completos que alcanzaron una UAS7 = 0 en la semana 12 fueron similares en Asteria II (omalizumab 300 mg 44.3%; 150 mg 22.0%; 75 mg 15.95%, placebo 5.1 %). En Glacial el 33.7% de los pacientes

alcanzó UAS7 = 0 en la semana 12 versus 4.8% de los que recibieron placebo.

El perfil de seguridad en los tres estudios fue similar y no se hallaron nuevos efectos adversos distintos de los conocidos con omalizumab en el tratamiento del asma alérgico.

En cuanto a los resultados informados por el paciente a través del DLQI y el cuestionario de calidad de vida en UC (CU-Q2oL) hubo una fuerte evidencia del efecto de omalizumab en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Con la dosis de 300 mg se observó el mayor cambio del DLQI a la semana 12 en los tres estudios.

Frente a al alto nivel de evidencia, las guías de tratamiento de 2013 de EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO recomiendan incluir a omalizumab como opción de tercera línea en UC^{33, 209}.

En un reciente análisis clínico retrospectivo, por un periodo de 4 años, se evaluó la efectividad de omalizumab 150 mg en pacientes con UCE y UCI grave, en la vida real. En este análisis se evaluaron 51 pacientes con UCE y UCI (14 hombres y 37 mujeres), con diferentes tipos de UCI, como colinérgica, demorada por presión, dermatografismo, por frío, solar y por calor. De los 30 pacientes con UCE, 10 tenían formas asociadas de UCI, y 1 paciente tenía dos tipos de UCI. Los 21 pacientes restantes tenían UCI y 1 paciente tenía dos tipos de UCI: colinérgica y por frío. Todos habían recibido antihistamínicos H1 y muchos de ellos recibieron tratamientos de segunda y tercera línea, según las definiciones de las guías de manejo de la urticaria⁹. No se incluyeron pacientes de ensayos clínicos y el costo del tratamiento estuvo a cargo del seguro de salud.

Se evaluó la eficacia de omalizumab en 21 pacientes con UCE con un registro diario del paciente, número de ronchas y gravedad del prurito 7 días antes de iniciar el tratamiento y 8 semanas de seguimiento al finalizar. Se definió "respuesta completa" de la UCE a la reducción del 90% o más en el UAS7, "mejoría significativa" a la reducción del 30 al 90%, y "no mejoría" a una reducción inferior al 30%. Se obtuvo el *score* de actividad de urticaria diario y semanal (UAS7 y US1) según las guías EAACI/GA2LEN/EDF/WAO.

En UCI se definió "respuesta completa" a la ausencia de ronchas y de síntomas en la evaluación global del paciente después del test de provocación, "mejoría significativa" a la reducción del 50% o más, o la reducción de los síntomas después de la provocación.

Con omalizumab 150 mg, 25 pacientes con UCE tuvieron repuesta completa, 21 estuvieron controlados, el intervalo óptimo entre dosis fue de cuatro semanas en 15 pacientes, y en 4 se pudo extender a 6-8 semanas pero uno tuvo que acortarse a dos semanas por recaída. De los 15 pacientes con dosis inicial de 150 mg, solo 2 requirieron aumentar la dosis para lograr la remisión completa.

Omalizumab tuvo rápido inicio de acción y los pacientes demostraron mejoría a la semana del tratamiento.

Los pacientes con diversos tipos de UCI se comportaron en forma similar a los pacientes con UCE, con mejorías en las dos primeras semanas. Los pacientes con dermatografismo y urticaria por presión parecen responder mejor a omalizumab que aquellos con urticaria colinérgica y urticaria por frío. En los pacientes con angioedema la evolución de los episodios disminuyó en paralelo con la mejoría de la urticaria. El período de recaída de los síntomas fue de 4 a 8 semanas. Los niveles de IgE en plasma demostraron ser irrelevantes en el seguimiento.

Dosis

La dosis aprobada del fármaco en asma es de 0.016 mg/kg por UI/ml de IgE, que se asocia con una reducción de la concentración basal de IgE cercana al 95%.

En urticaria, la estrategia de dosis es diferente. Se buscan dosis fijas de 300 mg cada 4 semanas, en base a las evidencias clínicas que muestran que los niveles de IgE en plasma en pacientes con UC no son relevantes al momento de elegir la dosis de omalizumab, a diferencia de lo que ocurre en la indicación para su uso en asma.

La mayoría de los pacientes controla los síntomas con la dosis de 300 mg y un porcentaje menor logra el mismo efecto con 150 mg cada 4 semanas. La opinión de los expertos difiere en cuanto a dosis de inicio y estrategia en el tiempo. Sin embargo, la dosis de 300 mg ha demostrado ser más efectiva y es la aprobada por los organismos regulatorios aun cuando muchos pacientes responden bien a 150 mg. No está aún resuelto si los pacientes que mejoran con 300 mg pueden mantener el control disminuyendo a 150 mg, o si se puede comenzar el tratamiento con 150 mg y, eventualmente, aumentar a 300 mg cuando no exista mejoría clínica. Es claro que este debate solo tiene justificación por los costos de la medicación, ya que la seguridad de ambas dosis es similar y la eficacia de la dosis de 300 mg es claramente mayor.

Omalizumab no está aprobado para el tratamiento de las urticarias físicas pero existe abundante evidencia de eficacia de series y pequeños estudios. En una comunicación de tres casos con test positivo de provocación por frío se utilizó la dosis de 300 mg cada dos semanas, en cuatro inyecciones subcutáneas. Todos los pacientes mejoraron después de la primera dosis y obtuvieron completo control de los síntomas después de la segunda aplicación. No hubo efectos adversos, solo eritema en el sitio de aplicación.

Omalizumab fue efectivo para controlar rápidamente los síntomas y restablecer la calidad de vida de los pacientes. Debe mencionarse que, en general, la enfermedad retorna gradualmente al suspenderse el tratamiento, pero se ha demostrado que al reiniciarlo se logra recuperar el control rápidamente.

Seguridad

Se han descrito escasos efectos secundarios y la mayoría de carácter leve. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron las reacciones cutáneas en el sitio de inyección, dolor, eritema, tumefacción en el 40% de los pacientes y la aparición de urticaria en el 4.9% de los pacientes (Tabla 17).

La anafilaxia es la reacción más grave y se debe a la fracción murina presente en el anticuerpo monoclonal. La Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología creó un registro a partir de 2007 para la denuncia de anafilaxia asociada a omalizumab; la incidencia observada de estos eventos fue del 0.2% en pacientes tratados por asma.

El 61% de los casos ocurrieron dentro de las dos primeras horas posteriores a las tres primeras aplicaciones y el 14% dentro de los primeros 30 minutos luego de la cuarta aplicación o subsiguientes¹⁹⁹.

Impacto económico de la urticaria crónica

Aspectos epidemiológicos

La urticaria fue descrita por primera vez por Hipócrates (460-377 a.C.) cuando habló de unas lesiones en la piel producidas por ortigas y mosquitos. Es causa frecuente de consulta en departamentos de emergencia, clínicos generales, pediatras, dermatólogos y alergólogos²¹⁰. Sin embargo, los estudios epidemiológicos para evaluar la prevalencia de la UA y UC aún son escasos en la literatura internacional.

Luego del estudio retrospectivo realizado por Champion²¹¹ basado en la revisión de 554 pacientes en 1969, y el trabajo de Hellgren²¹² publicado en 1972, se han publicado muy pocos trabajos de prevalencia. Estos dos trabajos informaron para UA tasas del 20% y 17.02% respectivamente, sin precisar la prevalencia estimada de UC. Algunos trabajos, también retrospectivos²¹³, fueron publicados posteriormente con cifras similares. Estos trabajos no diferencian entre distintos tipos de urticaria, adultos o niños.

En Estados Unidos se publicó en 2000, *The Practice Parameter for Management of Urticaria and Angioedema*, donde se estimó que la prevalencia de urticaria aguda oscilaría entre el 15% y el 24%, sin incluir datos de prevalencia de urticaria crónica.

Más recientemente, la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica⁶⁶ llevó a cabo un estudio poblacional, transversal, en el cual se obtuvo una prevalencia del 0.6% para UC, y una frecuencia cuatro veces mayor en mujeres que en hombres; la incidencia acumulada para UA del 18.72%, con mayor frecuencia en mujeres pero con menor diferencia entre sexos, es muy similar a los datos publicados en 1969 y 1972.

TABLA 17.– Reacciones adversas descritas con omalizumab*

<i>Trastornos de la piel y reacciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, como tumefacción, dolor y prurito
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash prurito
Raros	Angioedema
No conocidos	Alopecia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Cefalea ^a
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia y mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Pirexia ^b
Frecuentes	Dolor abdominal superior
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, náuseas y diarrea
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raros	Reacción anafiláctica y otros procesos alérgicos graves
No conocidos	Enfermedad del suero
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
<i>Trastornos de la sangre</i>	
No conocidos	Trombocitopenia idiopática grave
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
<i>Trastornos del sistema respiratorio</i>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raros	Laringoedema
No conocidos	Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg Strauss)
<i>Trastornos músculo-esqueléticos</i>	
No conocidos	Artralgia, mialgia, tumefacción articular
<i>Alteraciones del estado general</i>	
Poco frecuentes	Síndrome pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso y fatiga

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones notificadas en la fase de poscomercialización se enumeran con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

^a Muy frecuentes en niños de 6 a < 12 años de edad

^b En niños de 6 a < 12 años de edad

* Modificada de Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre F. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermo-Sifiliogr*2013; 105: 45-52

No existen datos latinoamericanos ni argentinos publicados sobre prevalencia de UA y UC en la población de nuestra región.

Impacto económico

Indudablemente, los escasos datos de prevalencia de UC imposibilitan una evaluación global del impacto

económico de esta enfermedad crónica. Como toda enfermedad crónica la urticaria ocasiona costos directos e indirectos que se describen a continuación (Tabla 18).

Los estudios farmacoeconómicos para evaluar el costo directo de las enfermedades deben realizarse en cada país, porque los gastos referentes a hospitalización, visitas a emergencias, medicamentos y/o consultas mé-

TABLA 18.– *Costos directos e indirectos de la urticaria crónica*

Costos directos
• Hospitalización
• Visitas a salas de emergencia
• Costos de atención médica
• Costos de atención paramédica
• Equipamiento médico
• Medicación
Costos indirectos
• Ausentismo escolar y laboral
• Incapacidad
• Retiro anticipado
• Mortalidad
• Calidad de vida
(Costos intangibles)

dicas, son diferentes en cada país. Lo mismo ocurre con el análisis de los costos indirectos.

En 2008, Delong y col.²¹⁴ estimaron que los costos del cuidado de la salud directos e indirectos de 50 pacientes con urticaria crónica, que no habían estado bajo tratamiento con corticoides sistémicos u otros inmunosupresores en el mes precedente, incluyeron como costos directos: medicación utilizada, visitas a consultorios, visitas a emergencias/costos hospitalarios, tests de laboratorio y dos aspectos de los costos indirectos: pérdidas de ganancias ocasionadas por viajes de pacientes ambulatorios y ausentismo, que totalizaron un costo promedio de US\$ 2048.56.

El promedio del costo global de la medicación fue de US\$ 1280 (antihistamínicos no sedantes y también sedantes, corticoides orales, doxepina, adrenalina autoinyectable, antihistamínicos bloqueadores de H₂ y antileucotrienos). El promedio del costo anual de las visitas al consultorio del médico fue de US\$ 280, las visitas a emergencias US\$ 148 y los test de laboratorio US\$ 17. El promedio anual de pérdidas de ganancias relacionadas con el ausentismo laboral fue de US\$ 252 y los costos de viaje para asistir a las visitas clínicas US\$ 70.

La conclusión de este estudio afirma que el costo de la medicación (US\$ 1280) significa el 62.5% de los costos directos totales.

En Latinoamérica no existen datos que evalúen los costos directos para el manejo de la urticaria aguda y crónica, pero podríamos comparar los datos precedentes con los gastos ocasionados para la atención no programada del asma bronquial persistente en adultos, en 10 países de Latinoamérica, que ascienden a US\$ 769/año²¹⁵, sin incluir la medicación.

En Estados Unidos se estimó el costo de la urticaria crónica analizando en los seguros de salud, el uso de atención médica y tratamiento por parte de los asociados, y se halló

que aún en pacientes relativamente jóvenes (36 años de edad promedio), y carentes de otras enfermedades, los costos de atención médica son significativos ascienden aproximadamente a US\$ 1700 por año en relación directa con el cuidado y el tratamiento de la urticaria²¹⁶.

Se puede afirmar casi con total seguridad que los costos están subestimados, ya que no se ha incluido la medicación de venta libre, especialmente los antihistamínicos no sedantes. En pacientes con sintomatología, bajo tratamiento con inmunosupresores, es necesario considerar un incremento de los gastos generados por los test de laboratorio, consultas clínicas y la posibilidad de hospitalizaciones.

Debido a que la urticaria crónica es una enfermedad de difícil manejo, los pacientes con cuadros graves necesitan un tratamiento especializado y requieren estrategias farmacológicas de alto costo, como ciclosporina y omalizumab³⁸.

Las terapias inmunomoduladoras, para las cuales hay menos evidencia disponible, incluyen metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y dapsone. Inclusive la plasmaféresis se utilizó con resultado satisfactorio. Los costos asociados con estos tratamientos no se evaluaron formalmente y son significativos.

La UC afecta en grado considerable la calidad de vida de quien la padece, produciendo insatisfacción, ansiedad, pérdida de autoestima, depresión, trastornos del sueño, incapacidad para el desarrollo de las tareas productivas y/o educativas, lo cual impacta en los denominados costos intangibles de las enfermedades crónicas²¹⁷.

En conclusión, los datos epidemiológicos y el impacto económico de la urticaria crónica son de difícil evaluación, dado la carencia de datos al respecto. Coincidimos con las recomendaciones de la reciente publicación de la Academia Europea de Alergia, donde se requiere el diseño de estudios epidemiológicos que evalúen la prevalencia en niños y adultos y las consecuencias socioeconómicas de la UA y UC, como áreas de investigación a desarrollar en el futuro⁹.

Aspectos pediátricos del diagnóstico y tratamiento de la urticaria y el angioedema

Si bien la UC en niños tiene una forma de presentación similar a la de los adultos, existen ciertos aspectos distintivos en cuanto a etiología y tratamiento que deben tenerse especialmente en cuenta en este grupo etario.

Suele afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes y de su familia del mismo modo que otras enfermedades crónicas como la dermatitis atópica grave, epilepsia, diabetes y asma. Los costos directos son altos y están relacionados a las frecuentes consultas médicas, numerosos exámenes de laboratorio y múltiples tratamientos.

Epidemiología

Existen pocos estudios bien diseñados en niños pero en general se considera que si bien la UA en pediatría es relativamente frecuente (2.1% a 6.7%),²¹⁸ la UC es una entidad mucho más rara que afecta al 0.1%-0.3 % de los niños²¹⁹.

La mayoría de los estudios pediátricos disponibles incluyen niños entre 6 y 11 años, pero en realidad el rango de prevalencia es relativamente más amplio, comienza en los primeros años de vida y llega hasta la adolescencia²²⁰.

Según algunos autores²²¹, se estima que entre el 50% y 60% de los casos de UC son idiopáticos, 35% a 40% son urticarias físicas y 5% son urticarias vasculíticas aunque, especialmente en los niños, estas últimas son aún menos frecuentes.

Patogénesis de la urticaria crónica en pediatría

En la patogénesis de la UC está involucrada la degranulación de mastocitos y basófilos causando semiológicamente la formación de las típicas ronchas.

En las reacciones de hipersensibilidad inmediata, los individuos se vuelven sensibles a determinados alérgenos produciendo inmunoglobulina E (IgE) alérgeno específica. En un segundo contacto con el agente ofensor, los receptores de alta afinidad de los mastocitos (FcεRI) se activan y, a través de la formación de puentes, producen la liberación de mediadores preformados como histamina y triptasa y otros sintetizados de novo como prostaglandinas y leucotrienos, junto a quimioattractantes y citoquinas. Esto causa vasodilatación, eritema y ronchas.

Otros estímulos reconocidos en la génesis de la urticaria son los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) anti IgE y anti FcεRI, que actúan también a través de la IgE y del receptor de alta afinidad de los mastocitos. Esto ocurre en la UA.

Existen otros estímulos no inmunológicos como los opiáceos, componentes del complemento (C5 anafilotoxina) y algunos neuropéptidos como la sustancia P que pueden causar la degranulación de los mastocitos por unión a receptores diferentes del FcεRI²²². Cualquiera de estos mecanismos puede estar involucrado en la génesis de la UC en pediatría.

Factores etiológicos asociados a urticaria crónica en niños

En los niños, la etiología de la UC solo puede identificarse en aproximadamente el 25% de los casos, a pesar de las múltiples herramientas diagnósticas. El resto de las veces se la identifica como urticaria crónica idiopática.

Infecciones

Si bien representan una causa importante en los casos de urticaria aguda en Pediatría, en los casos de UC su participación es menos clara. Sackensen y col. señalan que las infecciones fueron responsables de un 35% de las UC en 17 casos²²³ mientras que Kilic y col. no encontraron portadores de infecciones en una casuística de 40 niños con UC²²⁴.

La presencia del agente infeccioso muchas veces es poco evidente. De hecho, se ha encontrado más frecuentemente serología positiva para *Chlamydia pneumoniae* y *H. pylori* en pacientes asintomáticos que en sintomáticos.

Dentro de los agentes causales se distinguen una amplia variedad de virus (Epstein-Barr), bacterias como estafilococo, estreptococo, *H. pylori*, *Escherichia coli*, y parásitos (*Blastocystis hominis*)²⁴. Hay estudios donde se detectaron exámenes parasitológicos positivos para *Toxocara canis*, *Giardia lamblia* y *Dientamoeba fragilis* en heces de niños con UC²²⁵. Muchas veces estas infecciones son silentes y solo algunos de los niños tratados por sus infecciones, sobre todo las parasitarias, resuelven la urticaria.

Drogas

La hipersensibilidad a medicamentos es causa de UC hasta en 17% de los casos pediátricos²²⁶. Los agentes terapéuticos usualmente implicados son antibióticos e antiinflamatorios no esteroideos. Como estas drogas se indican durante un proceso infeccioso, distinguir como agente causal verdadero entre el agente infeccioso y la droga resulta muchas veces dificultoso.

En el caso de los antiinflamatorios, su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la ciclo-oxigenasa, provocando una sobreproducción de leucotrienos (LT) de los cuales el LTC₄, LTD₄ y LTE₄ pueden causar la producción de ronchas por acción directa sobre los vasos sanguíneos pequeños. Esto, más que causa, parecería ser un agravante de la presencia de ronchas en un subgrupo de pacientes con UC.

Alimentos y aditivos

La alergia alimentaria como causa de UC es controversial, en parte porque existen dificultades en distinguir entre alergia verdadera y pseudoalergia, e intolerancia tanto por clínica como por pruebas diagnósticas como son los desafíos a ciertos alimentos.

Como causa de UC, la alergia alimentaria parece ser menos frecuente que en dermatitis atópica. En la literatura, fundamentalmente proveniente de países orientales, se encuentran datos sobre positividad de test cutáneos en 35.1% de 94 pacientes. De ellos, los alimentos más frecuentemente implicados fueron camarón, cangrejo, y otros productos del mar²²⁵.

Según Sackensen y col.,²²³ aproximadamente el 10% de los niños incluidos en su estadística tenían alergia alimentaria. Sin embargo, esta cifra no resulta absolutamente verídica ya que solo se basó en la historia clínica y la IgE positiva, y no en el desafío con el alimento supuestamente ofensor que es el *gold standard* para el diagnóstico de alergia alimentaria.

Existen algunos estudios que intentaron puntualizar el rol de los aditivos alimentarios, colorantes y preservantes. Su prevalencia oscila entre 21%²²⁷ y 2.6%²²⁸. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en esos estudios es muy pequeño, lo cual impide tener una idea concluyente y recomendar una dieta de evitación como rutina.

Aeroalérgenos

Solo deben ser considerados en casos muy excepcionales como causantes de UC. Solo Volonakis y col.²²⁷ han descrito la resolución de la urticaria en niños con alergia a aeroalérgenos cuando la época de polinización finalizó.

Síndromes periódicos asociados a criopirinas

Son síndromes raros que a veces tienen erupciones urticarianas como manifestación sintomática. Son autoinflamatorios y están caracterizados por una desregulación en la liberación de citoquinas debidos a una mutación en el gen CIAS-1 que codifica para criopirinas.

Los pacientes con síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, y enfermedad multisistémica autoinflamatoria de inicio neonatal pueden presentar lesiones urticarianas atípicas y no pruriginosas que empeoran por la noche. En la biopsia de las lesiones predomina un infiltrado neutrofílico en la dermis intersticial reticular. Sin tratamiento, estos pacientes evolucionan con urticaria atípica asociada potencialmente al daño orgánico por inflamación crónica²²⁸.

Neoplasias

Algunos estudios asocian UC con neoplasia subyacente en niños. Se ha descrito la asociación con leucemia mieloide aguda, astrocitoma y colangiocarcinoma. Sin embargo, no hay suficiente evidencia determinada por estudios grandes para establecer si existe relación entre UC y neoplasias en edad pediátrica.

Enfermedades autoinmunes

En la bibliografía existen varias enfermedades autoinmunes que se han asociado a UC en Pediatría, incluyendo enfermedad tiroidea, artritis reumatoide juvenil, lupus, diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca. Estas asociaciones son menos frecuentes que en los adultos, probablemente debido a que la incidencia de autoinmunidad aumenta

junto con la edad y con el desarrollo del sistema inmune. La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños que padecen UC es variable, oscila entre 14.8%²²⁴ y 4.3%²²⁹. La mayoría de los pacientes con tiroiditis autoinmune son eutiroides, por lo que los autoanticuerpos parecen determinar una predisposición autorreactiva más que ser una causa por sí mismos.

Caminiti y col. informaron 5% de niños con enfermedad celíaca entre los pacientes con UC.²³⁰ Los niños que cumplieron una dieta libre de gluten por 5 a 10 semanas remitieron completamente la UC. Esto parece soportar la hipótesis de que existe una interacción entre la dieta, el aparato gastrointestinal y la piel, que constituye un factor clave en la patogénesis de la urticaria.

Las asociaciones entre la UC y otras enfermedades autoinmunes no han sido suficientemente investigadas.

Desencadenantes físicos

Son la causa más frecuentemente documentada en UC en niños, que puede llegar al 53% de los casos²²³. Los principales tipos incluyen la urticaria dermatográfica, colinérgica, acuagénica, por frío, solar, retardada por presión, vibratoria y la inducida por ejercicio.

Khakoo y col.²¹⁹ distinguieron en niños tres subtipos principales por su frecuencia: dermatográfica (38%), colinérgica (19%) y mixta (17%). En el 67% de los pacientes, la urticaria se acompañó de angioedema. Estos autores señalaron que los niños con urticaria física tienen un curso más prolongado y grave que los que padecen otros tipos de UC.

La urticaria por frío habitualmente es idiopática, aunque existen formas secundarias a infecciones generalmente virales o a crioglobulinemia. La gravedad de los síntomas de la UC por frío en niños no debe ser subestimada, ya que suelen ser graves y pueden ocurrir hasta un 30% de casos de anafilaxia. Incluso se ha recomendado a los niños que padecen urticaria por frío el uso de autoinyectores de adrenalina²³¹.

Cómo estudiar al niño con urticaria crónica

Está uniformemente aceptado que los pilares del diagnóstico son un exhaustivo interrogatorio y un examen físico detallado, ambos tendientes a identificar los agentes causales. La utilidad de los estudios de laboratorio ha sido objeto de una revisión sistemática incluyendo 6.462 pacientes de todas las edades²³². Allí se determinó que los estudios de laboratorio son útiles cuando se relacionan con la anamnesis.

Los tests de alergia y la IgE específica solo se realizan si la historia clínica lo justifica, ya que existe alta probabilidad de resultados falsos positivos.

Si se sospecha autorreactividad se puede solicitar test del suero autólogo (ASST) o test de liberación de histami-

na por los basófilos (BHRA), ya que su positividad podría sugerir la presencia de auto anticuerpos. Su utilidad es muy discutida en niños y el ASST es generalmente mal tolerado en esta etapa de la vida. Por el contrario, si se sospecha urticaria física, la provocación sobre la piel con un objeto romo, con un cubo de hielo, o ejercicio físico, son pruebas útiles, económicas y prácticos para diagnosticar dermatografismo, urticaria por frío y urticaria colinérgica, respectivamente.

En algunos casos, acorde a la sugerencia que ofrece una detallada anamnesis, pueden ser útiles un hemograma completo, análisis de orina, marcadores de inflamación, estudios de funcionalidad hepática, estudios para enfermedad celíaca, función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, test de provocación física, dietas de eliminación, anticuerpos antinucleares, biopsia de piel, complemento, crioproteínas séricas y *screening* para enfermedad infecciosa.

Tratamiento

Es muy útil explicar a los pacientes qué es la urticaria y asegurarle que en la mayoría de los casos no hay una enfermedad subyacente grave. Es importante explicar que las causas son difícilmente identificadas, y que el cuadro que padece el niño no es meramente alérgico. A pesar de que los padres suelen tener miedo a la muerte sobre todo si se asocia angioedema, la adrenalina no está indicada. Suele ser útil solicitarles a los pacientes que generen un diario de síntomas detallando cada episodio y los posibles factores desencadenantes¹⁵³. Si alguno es identificado, se impone intentar evitarlo.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo controlar los síntomas. Los antihistamínicos son la piedra angular para lograr este cometido. Los de primera generación como clorfeniramina y difenhidramina no se recomiendan pues tienen efectos anticolinérgicos, causan deterioro cognitivo y alteran el patrón del sueño en los niños particularmente. Estos efectos fueron particularmente destacados por el GA(2)LEN¹⁴⁵. Los antihistamínicos no sedantes de segunda generación son la primera línea de tratamiento. En casos refractarios, la dosis estándar se aumenta hasta en cuatro veces. Hay que destacar que esta recomendación no tiene suficiente respaldo de alta calidad científica en la población pediátrica. Existen estudios pediátricos con cetirizina, levocetirizina y desloratadina para disminuir los episodios de urticaria en niños con dermatitis atópica^{233, 234}.

Es necesario realizar estudios a gran escala y comparativos entre los diferentes antihistamínicos para establecer la ecuación riesgo/beneficio de estas drogas en la edad pediátrica para el tratamiento de UC.

Con respecto a los antagonistas anti receptores H2 como cimetidina y ranitidina, no hay evidencias de su utilidad en UC en pediatría. Más aún, algunos autores

destacan que es más útil incrementar la dosis de los anti H1 antes que agregar anti H2¹⁵³.

Otras opciones terapéuticas incluyen ciclosporina y prednisolona como segunda línea de tratamiento²³⁵. Sin embargo, la experiencia con drogas inmunomoduladoras es limitada y los corticoides, si bien son efectivos para controlar los síntomas, no deben usarse por períodos prolongados debido a sus conocidos efectos adversos.

Montelukast puede ser utilizado en niños pero su eficacia para controlar los síntomas de UC en población pediátrica no ha sido estudiada suficientemente. A pesar de ello, varias guías recomiendan su utilización junto a antihistamínicos anti H1³⁹.

Omalizumab (anti IgE) es una alternativa que se ha probado en adultos y adolescentes con UC²⁰⁷. En un estudio de fase II donde se incluyeron niños de 12 años se informó mejoría significativa del UAS²⁰⁵.

En relación a otros tratamientos que algunas veces han mostrado utilidad en UC en adultos, incluyendo metotrexato, mofetil micofenolato e inmunoglobulina intravenosa, no hay evidencia publicada sobre la utilidad en el tratamiento de UC en pediatría.

Evolución

Los niños con UC y sus padres suelen preguntar si se van a mejorar y si es así, cuándo. Si bien no hay una respuesta certera, es necesario darles una respuesta razonable. En general, los antecedentes personales de alergia y los episodios de recurrencia frecuente se asocian a peor pronóstico²³⁶.

Conflicto de intereses: Los autores del presente trabajo declaran que no hubo participación de ningún patrocinador en la preparación del manuscrito y en la decisión de envío para la publicación. Jorge Máspero declara haber recibido honorarios como consultor de *Allergy Therapeutics* y *Sanofi*, y subsidios para investigación de *Allergy Therapeutics*, *Novartis*, *FAES Pharma*, *AstraZeneca*, *GlaxoSmithKline* y *TEVA*. Hugo Cabrera declara haber recibido honorarios por conferencias de *Novartis*. Ledit Arduoso declara haber recibido becas para viajes de asistencia a congresos médicos de *GlaxoSmithKline* y *Merck Sharp & Dohme*, honorarios por ensayos clínicos de *Novartis*, *GlaxoSmithKline*, *Sanofi Aventis* y *FAES Farma* y honorarios por conferencias de *Nycomed-Takeda*, *Casasco* y *GlaxoSmithKline*. Mónica De Gennaro declara haber recibido honorarios por conferencias de *FAES Pharma* y honorarios por la realización de ensayos de investigación clínica de *GlaxoSmithKline*. Ramon A. Fernández Bussy declara no tener conflicto de intereses. José Galimany declara honorarios por conferencias de *GlaxoSmithKline* y *Merck Sharp & Dohme*, y honorarios por la realización de ensayos de investigación clínica de *Novartis*. Daniel Galimberti declara subsidios para investigación clínica de *Novartis* y *Eli Lilly*. Marta Patricia La Forgia declara honorarios por conferencias de *Eurolab*, becas para viajes de asistencia a congresos médicos de *Panalab* y *Andrómaco* y honorarios por realización de ensayos de investigación clínica de *Andrómaco*. Iris Medina declara no tener conflicto de intereses. Hugo Neffen declara honorarios por

conferencias y becas para viajes de asistencia a congresos médicos de: *GlaxoSmithKline*, *AstraZeneca*, *MSD* y *Novartis*, y honorarios por realización de ensayos de investigación clínica de *GlaxoSmithKline*, *AstraZeneca*, *Novartis*, *Schering-Plough*, *Aventis Pharma*, *FAES FARMA S.A.*, *J. URIACH* y *Compañía S.A.*, *MSD* e *IVAX Research*. Marcelo Label declara honorarios por conferencias del laboratorio *ISDIN*. Patricia Adriana Troielli declara honorarios por conferencias de *Galderma*, *Allergan*, *Stiefel-GSK*, *Janssen-Cilag*, *Bayer*, *Beiersdorf*, *Schering-Plough*, *La Roche-Posay* e *ISDIN*. Declara participación en estudios de investigación de *Galderma*, *Stiefel-GSK*, *Janssen-Cilag*, *La Roche-Posay* e *ISDIN*.

Bibliografía

- Lewis T. The blood vessels of the human skin and their responses. London: Shaw and Sons Ltd., 1927, p 47.
- Maurer M, Maqerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 971-8.
- Ring J, Cifuentes L, Möhrenschnlage M. Epidemiology in urticaria and angioedema. In: Kaplan A, Greaves M eds. *Urticaria and angioedema*. New York: Informa Healthcare, 2009, p 15-30.
- Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R, Laterza A. Acute annular urticaria in infants and children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:231-34.
- Poulos LM, Waters AM, Correl PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 878-84.
- Stewart GE. Histopathology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:195-200.
- Dahl MV. Clinical pearl: diascopy helps diagnose urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 481-2.
- Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis: a subset of dermal hypersensitivity reaction pattern. *Arch Dermatol* 2006; 142: 29-34.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
- Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *Br J Dermatol* 2013; 168: 455-6.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-9.
- Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 97-101.
- Criado P, Antinori L, Maruta C, Reis VM. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. *An Bras Dermatol* 2013, 88: 355-60.
- Pavletic A. Late angio-oedema in patients taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Lancet* 2002; 360: 493-4.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostini A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 333-47.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373-88.
- Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: classification, evaluation, and treatment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 849-55.
- Patterson R, Stoloff RS, Greenberger DA, Grammer LC, Harris KE. Algorithms for the diagnosis and management of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993; 71:40-4.
- Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta DermVenereol* 2007; 87:196-205.
- Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26:1-9.
- Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-57.
- Charlesworth EN, Hood AF, Soter NA, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Cutaneous late-phase response to allergen. Mediator release and inflammatory cell infiltration. *J Clin Invest* 1989; 83: 1519-26.
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 210-4.
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-9.
- Grattan CEH, Francis DM. Autoimmune urticaria. *Adv Dermatol* 1999; 15: 311-40.
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
- Ormerod AD, Kobza Black A, Dawes J, et al. Prostaglandin D2 and histamine release in cold urticaria unaccompanied by evidence of platelet activation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 586-9.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009, 39: 777-87.
- Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1956-63.
- Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett* 2013; 18: 5-9.
- Alpay A, Solak Tekin N, Tekin İÖ, Altinyazar HC, Koca R, Cınar S. Autologous serum skin test versus autologous plasma skin test in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Res Pract* 2013; 2013: 267278.

33. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008; 6:176-80.
34. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.
35. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-2.
36. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier HC, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 73-88.
37. Kobza Black A. Physical and cholinergic urticarias. In: Kaplan A, Greaves M eds. *Urticaria and angioedema*. New York: Informa Healthcare, 2009, p 181-216.
38. Cohen RW, Rosenstreich DL. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 802-7.
39. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
40. Steinhoff M, Steinhoff A, Homey B, Luger TA, Schneider SW. Role of vasculature in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:190-7.
41. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Evaluation of minor clinical features of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1991; 8:114-6.
42. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:750-2.
43. Mathelier-Fusade P, Leynadier F. Cold urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 429-33.
44. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 965-81.
45. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5:10.
46. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
47. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* 2012; 61 :539-44.
48. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:273-9.
49. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 142-9.
50. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 426-8.
51. Guerra L, Rogkakou A, Massacane P, et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 88-90.
52. Magen E, Mishal J, Menachem S. Impact of contact sensitization in chronic spontaneous urticaria. *Am J Med Sci* 2011; 341:202-6.
53. Zuberbier T. Chronic Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 267-72.
54. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
55. Lezhoff A, Jasse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
56. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
57. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
58. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2006; 96: 341-4.
59. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunology* 2004; 114: 922-7.
60. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-9.
61. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-72.
62. Puccetti A, Bason C, Simeoni S et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1599-1607.
63. Grattan CE, D'Cruz DP, Francis DM, Whiston C, Hughes GR, Greaves MW. Antiendothelial cell antibodies in chronic urticaria. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 272-3.
64. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011; 6: e14794.
65. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efav B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1430-4.
66. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:214-20.
67. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 496-501.
68. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
69. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders DW, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition

- Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
70. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 408-12.
 71. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticciello L, Laganá B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005; 60: 489-93.
 72. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A288-92.
 73. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64:1256-68.
 74. O'Donnell B. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 89-104.
 75. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J et al. The patient-reported outcomes in research: definition, impact, classification, measurement and assessment. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 358-65.
 76. Baiardini I, Braidó F, Bindslev-Jensen C et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011; 66: 840-4.
 77. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010; 65: 290-5.
 78. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2726-39.
 79. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-6.
 80. Weldon D. Quality of life in patients with urticaria and angioedema: Assessing burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 4-9.
 81. Baiardini I, Pasquali M, Braidó F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60: 1073-8.
 82. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
 83. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67: 1289-98.
 84. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
 85. Conrad R, Geiser F, Haidl G, Hutmacher M, Liedtke R, Wermter F. Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1062-9.
 86. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289-95.
 87. Hergüner S, Kiliç, G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün U, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1342-7.
 88. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006; 155:145-51.
 89. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis: a subset of dermal hypersensitivity reaction pattern. *Arch Dermatol* 2006; 142: 29-34.
 90. Fung MA. The clinical and histopathologic spectrum of "dermal hypersensitivity reactions", a nonspecific histologic diagnosis that is not very useful in clinical practice, and the concept of a "dermal hypersensitivity reaction pattern". *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:898-907.
 91. Rietschel RL. A clinician's view of urticarial dermatitis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 932-3.
 92. Tharp MD. Top-accessed article: Defining urticarial dermatitis. *Arch Dermatol* 2011; 147:1436.
 93. Helaskoski E, Suojalehto H, Virtanen H, et al. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria caused by oxidative hair dyes in hairdressers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 46-52.
 94. Urosevic-Maiwald M, Kerl K, Harr T, Bogdan Allemann I. Dapsone-induced erythema multiforme with neutropenia in a patient with linear IgA dermatosis: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1369-71.
 95. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photodistributed erythema multiforme. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 645-53.
 96. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 550-7.
 97. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2013; 26: 274-84.
 98. Ghazeeri G, Kibbi AG, Abbas O. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: epidemiological, clinical, and histopathological study of 18 cases from Lebanon. *Int J Dermatol* 2012; 51: 1047-53.
 99. Bean SF, Michel B, Furey N, Thorne G, Meltzer L. Vesicular pemphigoid. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1402-4.
 100. Ikeda T, Okamoto K, Furukawa F. Case of atypical bullous pemphigoid with generalized pruritus and eczema as the prodrome for 10 years. *J Dermatol* 2012; 39: 720-1.
 101. Mussani F, Siddha S, Rosen CF. Figurate erythema: an unusual presentation of the nonbullous phase of bullous pemphigoid. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 61-3.
 102. Lamb PM, Patton T, Deng JS. The predominance of IgG4 in prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2008; 47: 150-3.
 103. Kaplan A, Greaves M, Grattan C. Diagnostic Techniques

- for Urticaria. In: Kaplan A, Greaves M eds. Urticaria and angioedema. New York: Informa Healthcare, 2009, p 141-52.
104. Siegert CE, Kazatchkine MD, Sjöholm A, Würzner R, Loos M, Daha MR. Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic role. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 4-8.
 105. Reunala T. Papular urticaria and angioedema. In: Kaplan A, Greaves M, eds. Urticaria and angioedema. New York: Informa Healthcare, 2009, p 243-50.
 106. Hernandez RG, Cohen BA. Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics* 2006; 118: e189-96.
 107. Howard R, Frieden IJ. Papular urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 246-9.
 108. Peng Z, Simons FE. A prospective study of naturally acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 284-6.
 109. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
 110. Martinez B, Metcalfe D, Wilson T. Systemic Mastocytosis, In: Kaplan A, Greaves M, eds. Urticaria and angioedema. New York: Informa Healthcare, 2009, p 409-24.
 111. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012; 67: 1465-74.
 112. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012; 2: 149-60.
 113. Veleiro Pérez B, Rico Díaz MA, Vila Sexto L. Alergia, urticaria de contacto y síndromes urticariformes inducidos por frío. *Galicía Clin* 2012; 73: 151-9.
 114. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De la Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome an protein contact dermatitis - "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010; 20: 522-62.
 115. Leech S. Recurrent urticaria. *Paediatr Child Health* 2011; 22: 281-6.
 116. Pedraz J, Daudén E, García-Diez A. Manejo práctico del déficit de C1 inhibidor. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 240-9.
 117. Álvarez Amador G, Medeiros Marques SR, Curbelo Alonso M. Urticaria: definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol5_3_11/fdc06311.htm; consultado el 17/07/2014.
 118. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 469-82.
 119. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S9.
 120. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
 121. Simons FE, Akdis CA. Histamine and H1-antihistamines. In: Adkinson NF, Bochner B, Wesley Burks A, Busse W, Holgate ST, Lemanske R, and O'Hehir R, eds. Middleton's Allergy: principles and practice, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014, p 1503-33.
 122. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
 123. Le Coniat M, Traiffort E, Ruat M, Arrang JM, Berger R. Chromosomal localization of the human histamine H1-receptor gene. *Hum Genet* 1994; 94: 186-8.
 124. Nijmeijer S, Leurs R, Vischer HF. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor. *Methods Enzymol* 2010; 484: 127-47.
 125. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-17.
 126. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 27: 427-39.
 127. Milligan G, Bond RA, Lee M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 10-3.
 128. Togias A. H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S60-8.
 129. Leurs R, Smit MJ, Timmerman H. Molecular and pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 413-63.
 130. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptors. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 3: 19-28.
 131. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha (q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1133-42.
 132. Aoki Y, Qiu D, Zhao GH, Kao PN. Leukotriene B4 mediates histamine induction of NF-kappaB and IL-8 in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: L1030-9.
 133. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1153-62.
 134. MacGlashan D Jr. Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S53-9.
 135. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011; 60: 1107-12.
 136. Pigatto P, Valsecchi RH. Urticarias. In: Giannetti A, Galimberti R, eds. Tratado de dermatología Vol 2. Padova: Piccin-Nuova Libreria, 2011, p 989-1008.
 137. Church MK, Gillard M, Sargentini-Maier ML, Poggesi I, Campbell A, Benedetti MS. From pharmacokinetics to therapeutics. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 455-74.
 138. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 645-55.
 139. Simons FE, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 355-61.
 140. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, et al. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 174-84.

141. Jones DH, Romero FA, Casale TB. Time-dependent inhibition of histamine-induced cutaneous responses by oral and intramuscular diphenhydramine and oral fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 452-6.
142. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ, et al. Skin concentrations of H1-receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 526-30.
143. McDonald K, Trick L, Boyle J. Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 555-70.
144. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000; 132: 354-63.
145. Church MK, Maurer M, Simons, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
146. Wyngaarden JB, Seevers MH. The toxic effects of antihistaminic drugs. *J Am Med Assoc* 1951; 145: 277-82.
147. Bebartá VS, Blair HW, Morgan DL, Maddry J, Borys DJ. Validation of the American Association of Poison Control Centers out of hospital guideline for pediatric diphenhydramine ingestions. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 559-62.
148. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 233-52.
149. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, et al. Long-term evaluation of the impact of the h1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2002; 52: 251-7.
150. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19-23.
151. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunology Pract* 2013; 1: 433-40.
152. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:386-90.
153. Powel RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-50.
154. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria. A review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 9-21.
155. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34:182-6.
156. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: the therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 600-3.
157. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999; 54: 765-6.
158. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 254-5.
159. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 481-6.
160. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansoategui IJ et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125-47.
161. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 964-5.
162. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006; 142:1337-42.
163. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, Hunzelmann N, Scharfetter-Kochanek K. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000; 81:71.
164. Orden RA, Timble H, Saini SS. Efficacy and safety of sulfasalazine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 64-70.
165. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 191-4.
166. Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 303-6.
167. Casolaro V, Spadero G, Patella V, Marone G. In vivo characterization of the anti-inflammatory effect of cyclosporine A on human basophils. *J Immunol* 1993; 151: 5563-73.
168. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800-4.
169. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 285-90.
170. Stanaland BE. Treatment of patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 233-41.
171. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 145-8.
172. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 767-70.
173. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 212-4.
174. Asero R. Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 582-3.
175. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous

- immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
176. Adamski H, Bedane C, Bonneville A, et al. Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 336-40.
 177. Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 510-1.
 178. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor auto antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1354-5.
 179. Mallipeddi R, Grattan CE. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 333-4.
 180. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1113-7.
 181. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649-56.
 182. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 384-9.
 183. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
 184. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-51.
 185. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 756-63.
 186. Grattan C, Powell S, Humphreys F, British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
 187. Zuberbier T, Chantraines-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:484-7.
 188. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastro esophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P, eds. Proceedings of the International Symposium on Urticaria. Bari: Publ Scientif, 1998, p 85-9.
 189. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
 190. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
 191. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306-8.
 192. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2623-32.
 193. Johansson SG. The discovery of immunoglobulin E. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: S3-6.
 194. Novak N, Kraft S, Bieber T. IgE receptors. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:721-6.
 195. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
 196. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcepsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 527-30.
 197. Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005; 303: 81-91.
 198. Saavedra M, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy* 2011; 9:2.
 199. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 45-52.
 200. Xolair, omalizumab. European Medicines Agency. En: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; consultado el 17/07/14.
 201. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: S147.
 202. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569-73.
 203. Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202-9.
 204. Iyvanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 19-26.
 205. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticarial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-73.
 206. Maurer M. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy and safety of omalizumab in H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic/spontaneous urticarial. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) annual meeting 2013. Oral Presentation. 5 October 2013, 11: 30 a.m.
 207. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 2340-1.
 208. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-9.

209. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Science* 2014; 73: 57-62.
210. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003; 327: 1142-3.
211. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588-97.
212. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol* 1972; 27: 236-40.
213. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989; 62: 421-4.
214. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 35-9.
215. Neffen H, González SN, Fritscher CC, Dovali C, Williams AE. The burden of unscheduled health care for asthma in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 596-601.
216. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 98-102.
217. Bickers DR, Lim HW, Margolis D et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 490-500.
218. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 500-8.
219. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 363-6.
220. Thomas P, Perkin MR, Rayner N, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1061-2.
221. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 134-43.
222. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 151-61.
223. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adaioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 102-8.
224. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Talay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 837-42.
225. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 508-14.
226. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984; 39: 469-72.
227. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61-5.
228. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 1-9.
229. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517-9.
230. Carminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, et al. Chronic urticaria and associated celiac disease in children: a case control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428-32.
231. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004; 113: e313-7.
232. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 409-16.
233. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 261-6.
234. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1959-65.
235. Leech S, Grattan C, Loyd K, et al. The RCPCH care pathway for children with urticaria, angio-oedema or mastocytosis: an evidence and consensus based national approach. *Arch Dis Child* 2011; 96: i34-7.
236. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1-8.

