

Coordinadora invitada: Dra. Mariana Guzmán

Urticaria crónica espontánea

Maia Weil, Ana Itatí Minvielle y María Soledad Ruiz Esquide Canale

1. Con respecto a la epidemiología de la urticaria, marque la opción correcta:

- a. La urticaria crónica (UC) afecta hasta un 15% de la población general.
- b. En niños es habitual la UC y en los adultos es más frecuente la forma aguda.
- c. La prevalencia de todas las formas de urticaria en niños es del 15%.
- d. Dentro de las formas crónicas de urticaria, la más frecuente es la urticaria de causas físicas.
- e. La UC tiende a ser más común entre la tercera y la sexta década, con un pico a los 40 años, con mayor afectación de mujeres.

2. Marque VERDADERO (V) o FALSO (F) según corresponda:

- a. Se define UC como la presencia de ronchas y/o angioedema durante más de 4 semanas.
- b. La UC se considera espontánea cuando hay ausencia de factores desencadenantes identificables.
- c. La UC se considera inducible cuando las ronchas resultan de la exposición a gatillos específicos, pudiendo ser controlada por medio de la evitación de los mismos.
- d. Algunas de las infecciones crónicas asociadas a la UC son infecciones por *Helicobacter Pylori*, hepatitis B y C, virus herpes simplex, Epstein-Barr virus (EBV) e infecciones parasitarias por helmintos.
- e. Se ha encontrado asociación entre UC espontánea (UCE) y diferentes enfermedades autoinmunes, siendo las más frecuentemente asociadas el vitiligo, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren.

3. Con respecto a la clínica de la UCE, marque la opción correcta:

- a. Se manifiesta siempre con ronchas y angioedema asociado.
- b. El angioedema se caracteriza por la aparición de edema de la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, con frecuente afectación de membranas mucosas.
- c. Las lesiones son transitorias, con una duración promedio de 72hs.
- d. Las lesiones suelen ser asintomáticas.
- e. Las ronchas de la UCE, pueden resolver dejando cicatriz residual.

4. Con respecto a la fisiopatogenia e histopatología de la UCE, marque la opción incorrecta:

- a. Los mastocitos son activados a través del receptor de alta afinidad de Ig E (FcER1).
- b. En la urticaria se produce un aumento en la expresión de citoquinas tanto del perfil Th1 como Th2.
- c. Algunos estudios en pacientes con UCE evidenciaron una respuesta exacerbada post activación celular por parte de mastocitos y basófilos, con liberación prominente de histamina.
- d. Entre 5 y 10% de los pacientes con UCE producen anticuerpos de tipo Ig G contra Ig E.
- e. En la histopatología de los habones se puede evidenciar edema dérmico, dilatación de vasos capilares y linfáticos, un infiltrado linfocitario perivascular compuesto por basófilos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos CD 4 y CD 8 y espongiosis epidérmica leve.

5. Con respecto al diagnóstico de UCE, marque V o F:

- a. En la mayoría de los casos es posible identificar una causa como desencadenante.
- b. El laboratorio inicial incluye solamente un hemograma completo con glóbulos blancos y fórmula leucocitaria, VSG, PCR, enzimas hepáticas y TSH.
- c. Dada la asociación entre UCE y la presencia de anticuerpos antitiroideos, se recomienda el dosaje de los mismos con fines pronósticos y terapéuticos.

Médicos residentes. Servicio de Dermatología CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas)

- d. El diagnóstico y el tratamiento oportuno de *Helicobacter Pylori*, enfermedad celiaca o infección crónica por hepatitis B o C mejora el pronóstico y el curso de la urticaria.
 - e. El test del suero autólogo carece de valor predictivo, ya que no logra determinar el subgrupo de pacientes que responderá en forma diferencial a los tratamientos.
- 6. Con respecto a los diagnósticos diferenciales de la urticaria, marque la opción correcta:**
- a. Ante la sospecha de urticaria vasculitis no es necesario realizar biopsia confirmatoria, ya que es posible establecer el diagnóstico teniendo en cuenta las características de las lesiones.
 - b. La presencia de lesiones urticariformes de aspecto purpúrico que persisten mas de 24 horas y dolorosas obligan a descartar crioglobulinemia.
 - c. Los síndromes hipereosinofílicos y las mastocitosis cutáneas pueden presentar brotes de urticaria durante la evolución de la enfermedad.
 - d. Las reacciones post picadura no pertenecen a los diagnósticos diferenciales de urticaria.
 - e. Ante la presencia de síntomas sistémicos como astenia, artralgias y fiebre deberán considerarse otros diagnósticos.
- 7. Respecto al tratamiento inicial de la UCE, marque la opción incorrecta:**
- a. El tratamiento inicial incluye la eliminación de la causa o desencadenante, el tratamiento farmacológico sintomático, y la inducción de la tolerancia.
 - b. Las alergias a los alimentos mediadas por inmunoglobulina E (IgE) son rara vez causa de la UCE.
 - c. Los pseudoalergenos son aquellos que provocan una reacción de hipersensibilidad no mediada por la IgE capaz de desencadenar y/o agravar los brotes de urticaria.
 - d. Se debe realizar una dieta restrictiva de alimentos posiblemente alérgenos en los pacientes con síntomas diarios y evaluar la respuesta luego de por lo menos 3 meses.
 - e. La inducción de tolerancia sólo es útil en algunos subtipos de urticaria, y es de corta duración.
- 8. Respecto al tratamiento de primera y segunda línea de la UCE, marque V o F:**
- a. Los antihistamínicos H1 son agonistas inversos con afinidad por el estado inactivo del receptor de histamina H1 y lo estabilizan en esta conformación.
 - b. Los antihistamínicos de primera generación tienen efecto antipruriginoso que dura más de 12 horas.
 - c. La primera línea de tratamiento de la UCE son los antihistamínicos de primera generación.
 - d. Ante la falta de respuesta a las dosis estándares de un antihistamínico de segunda generación está indicado el aumento de la dosis hasta 4 veces, en vez de la combinación de distintos antihistamínicos.
 - e. Es preferible el uso continuo de los antihistamínicos en la menor dosis necesaria a indicarlos a demanda.
- 9. Respecto al tratamiento de tercera línea y en casos especiales de UCE, marque V o F:**
- a. El omalizumab se utiliza en dosis de entre 150 y 300 mg subcutáneos mensuales, independientemente del nivel sérico de IgE.
 - b. La ciclosporina A y el omalizumab son igualmente efectivas en el control de los síntomas de UCE.
 - c. Los corticoides tópicos no son efectivos en el tratamiento de la UCE.
 - d. En pacientes con remisión completa luego de 9 a 12 meses de tratamiento, se recomienda suspender el mismo y reevaluar la necesidad de continuar.
 - e. El algoritmo terapéutico de la UCE es igual en adultos, niños y embarazadas.

► RESPUESTAS

1. Respuesta correcta: e.

La urticaria es una de las afecciones de piel más comunes a nivel mundial. **La prevalencia de la urticaria crónica (UC) es incierta y varía en los diferentes estudios poblacionales**¹. Se cree que la urticaria aguda y la crónica afectan a un 20% y 5% de la población, respectivamente².

Dentro de los casos de UC, el 75% corresponde a UC espontánea (UCE)³. Otros estudios estiman que entre el 50 y 60% de los casos son espontáneos y el 40% urticarias físicas⁴.

La prevalencia de todas las formas de urticaria en niños es de 3-6%¹. Se estima en este grupo etario la prevalencia de urticaria aguda de 2.1- 6.7% y la crónica de entre 0,1- 0.3%. A pesar de que la manifestación habitual en niños suele ser un episodio aislado con una duración aproximada de días o semanas, muchos niños padecen urticaria persistente.

Las formas crónicas tienden a ser más comunes entre la tercera y la sexta década, con un pico a los 40 años. Afecta en mayor proporción a mujeres, probablemente debido a que del 35% al 40% de las urticarias crónicas tienen origen autoinmune, mas prevalente en este sexo. La UCE también tiene una mayor incidencia en mujeres que en hombres, con una relación de 2 a 1⁴.

2. Respuestas correctas: a) F, b) V, c) V, d) V, e) F.

Hay varias clasificaciones de urticaria, tanto en niños como en adultos. La clasificación más utilizada es según la duración y la asociación con factores desencadenantes¹. **La urticaria aguda se define por la presencia de lesiones por menos de 6 semanas y la UC cuando persiste por más de 6 semanas.**

La UC puede ser de dos tipos: espontánea o inducible. **Se denomina UCE a la urticaria que se produce en ausencia de factores identificables. En la urticaria inducible, las ronchas resultan de la exposición a gatillos específicos (urticaria por frío, urticaria por presión, urticaria solar, urticaria por calor, angioedema vibratorio, urticaria colinérgica, urticaria de contacto y urticaria acuagénica), pudiendo ser controlada por medio de la evitación de los mismos**².

El término idiopática o espontánea debe ser reservado sólo para aquellos casos donde han sido excluidos definitivamente todos los posibles agentes causales. Recientemente se han descrito mecanismos de autoinmunidad mediada por autoanticuerpos, como posibles causas de UCE. Por este motivo la prevalencia de la urticaria idiopática en la literatura difiere ampliamente, entre 30% y 90% de todos los casos de UC. Se consensuó que la UCE debe subclasificarse en UCE de causa idiopática y UCE autoinmunitaria. La Guía Americana de Urticaria, actualizada en el año 2014, propone modificar el término de UC autoinmunitaria por UC asociada a autoanticuerpos^{2,3,5}.

Varias infecciones crónicas han sido asociadas a la UC: infecciones por *Helicobacter Pylori*, hepatitis b y c,

virus herpes simplex, Epstein-Barr virus (EBV) e infecciones parasitarias por helmintos. Algunas enfermedades sistémicas inmunomediadas o mediadas por el sistema complemento también se describieron en asociación: deficiencias de factores del complemento, crioglobulinemia, enfermedad del suero o enfermedades mediadas por inmunocomplejos, enfermedades autoinmunitarias, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas) y trastornos endocrinológicos o las terapias hormonales de reemplazo³.

Las enfermedades autoinmunes asociadas con mayor frecuencia incluyen a enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad celíaca y artritis reumatoide. La diabetes mellitus tipo 1 también ha sido descrita con más frecuencia en mujeres con UCE que en la población general, y hay informes aislados de asociación con vitíligo y anemia perniciososa³.

La alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con UCE refuerza la hipótesis de que la misma podría pertenecer a este grupo de enfermedades^{2,3}.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la que se relaciona a la UCE con mayor frecuencia. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo se encuentran presentes en el 10% y 2.6% de los pacientes con UCE, respectivamente, porcentajes significativamente mayores que en la población general (2.2 y 0.5%, respectivamente). Algunos pacientes que tienen asociadas ambas enfermedades (tiroiditis autoinmune y UCE) tienen una urticaria más grave y más prolongada, pero 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.

Dentro de las enfermedades del tejido conectivo asociadas a UC se encuentra el LES, la dermatomiositis y polimiositis, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoidea (AR) y la enfermedad de Still.

La AR es la segunda enfermedad autoinmune más comúnmente asociada a pacientes con UCE, con una prevalencia de 1.9% de AR en mujeres con UCE, y del 1.1% en la población general⁴.

3. Respuesta correcta: b.

La urticaria se manifiesta clínicamente como habones o ronchas, angioedema o ambos¹. **Se estima que un 33-67% de los pacientes presentan habones y angioedema,** un 29-65% solo habones y 1-13% solo angioedema³.

Las ronchas o habones son pápulas y placas eritematoedematosas caracterizadas por el edema central, que puede ser más pálido, rodeado de eritema. Los síntomas acompañantes suelen ser la de sensación de quemazón y el prurito, ambos transitorios.

El angioedema se caracteriza por la aparición de edema de la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo con frecuente afectación de membranas mucosas, y resuelve dentro de las primeras 72 hs^{1,3}.

Los pacientes con angioedema suelen presentar más dolor y tensión que prurito. Lo característico de las lesiones de urticaria es que son evanescentes. **El edema y las**

ronchas son transitorios, migran y no dejan cicatriz al resolver. La piel vuelve a su condición inicial dentro de las 2 a 24hs luego de la aparición de los síntomas¹. Algunas lesiones pueden durar hasta 48hs.

Si las lesiones duran más de 48hs, dejan hiperpigmentación residual o son dolorosas se debe considerar otra entidad clínica, la urticaria vasculitis².

Algunos estudios demostraron tasas de remisión de UCE entre el 18 al 37% dentro del año de inicio de la enfermedad¹. Otros estudios mostraron que la duración estimada es entre 1 a 5 años, el 50% de los pacientes resuelve a los 6 meses de inicio de los síntomas, el 20% dentro de los 3 años, 20% dentro de los 5 a 10 años y un porcentaje de pacientes persiste con la enfermedad por más de 10 años^{6,7}. No se encontró asociación entre edad y sexo con respecto al pronóstico de la enfermedad¹.

4. Respuesta correcta: e.

A pesar de los avances en los últimos años, aún no ha sido posible determinar la fisiopatogenia de la UCE con exactitud.

Los mastocitos son las principales células implicadas en la patogenia a nivel cutáneo. En respuesta a la activación mastocitaria, se produce liberación de histamina, el principal mediador químico, junto con proteoglicanos, proteasas, peroxidasa y citoquinas⁸. **Los mastocitos son activados a través del receptor de alta afinidad de Ig E (FcER1)** y, en consecuencia, se produce la amplificación de la respuesta inflamatoria con activación del sistema complemento y participación de otras células del sistema inmunológico: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T CD4 y CD 8. **Se evidencia un aumento en la expresión de citoquinas tanto del perfil Th1 como Th2:** TNF α , IL3, CCL2 y CXCL8, y disminución de linfocitos Th17 y su perfil de citoquinas^{6,7}.

En las lesiones de urticaria se evidencia un aumento transitorio en la expresión de genes involucrados en la adhesión, activación celular y quimiotaxis⁶. **Estudios en pacientes con UCE evidenciaron un aumento del número de mastocitos cutáneos y una respuesta exacerbada post activación, con liberación prominente de histamina por parte de mastocitos y basófilos**⁷. Junto con la activación de la cascada inflamatoria, se produce activación de la cascada de la coagulación. Éste es el motivo por el cual se encuentran aumentados fragmentos de protrombina y los niveles de dímero D, propuestos por algunos autores como posibles marcadores indirectos de actividad y severidad de CU y angioedema^{7,9}.

Recientemente, se evidenció que entre un 35 a 50% de los pacientes con UCE desarrollan anticuerpos específicos de tipo IgG contra la porción Fc del receptor de alta afinidad de IgE (FcER1) y entre un 5 y 10% producen anticuerpos de tipo Ig G contra Ig E^{7,9}. Estos autoanticuerpos, en conjunto con el sistema complemento, son responsables de la activación de mastocitos y basófilos que en consecuencia liberan histamina⁸. Muchos pacientes presentan otro tipo de autoanticuerpos: antitiroideos, factor reumatoideo (FR) o anticuerpos antinuclea-

res (ANA), pero se desconoce el significado clínico o las implicancias en el tratamiento⁹.

En la histopatología de los habones de urticaria aguda y crónica, se puede evidenciar edema dérmico en ausencia de cambios epidérmicos, dilatación de vasos capilares y linfáticos y un infiltrado linfocitario perivascular compuesto por basófilos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos CD 4 y CD 8. Algunos pacientes presentan un infiltrado mixto compuesto por linfocitos, polimorfonucleares y otras células inflamatorias^{8,9}.

5. Respuesta correcta: a) F, b) V, c) F, d) F, e) V.

La evaluación inicial debe enfocarse en realizar una historia clínica detallada, interrogar respecto a posibles causas asociadas o desencadenantes y realizar una evaluación física completa^{2,4,5,9}.

En la mayoría de los casos no es posible identificar una causa como desencadenante de la UC. Por este motivo no se recomienda realizar de rutina extensos estudios de laboratorio. **Las determinaciones iniciales deben limitarse a un hemograma completo, VSG, PCR, enzimas hepáticas y TSH.** Las investigaciones adicionales están recomendadas sólo en caso de sospecha clínica específica, basada en el interrogatorio o examen físico^{2,4,5,9}.

A pesar de la asociación entre UCE y la presencia de anticuerpos antitiroideos, no hay evidencia suficiente que avale la utilidad o relevancia clínica para el manejo de la UC^{2,9}. Aunque algunos estudios sugieren que la presencia de anticuerpos podrían ser marcadores de severidad, los datos son limitados y no puede descartarse que se trate de un epifenómeno⁹.

Los estudios de rutina para detectar *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca o infección crónica por hepatitis B o C no están recomendados. **No existen hasta la fecha datos suficientes que demuestren que realizar el diagnóstico de estas enfermedades, y/o el tratamiento de las mismas, mejore el pronóstico o el curso de la urticaria**⁹. Ningún estudio demostró la utilidad de realizar de rutina estudios de alergia, ya que demostraron ser poco costo efectivos^{4,6}. No existe evidencia suficiente que correlacione UC con neoplasias, por lo que no esta recomendado realizar la búsqueda de neoplasias ocul-tas⁵.

A pesar de la mayor prevalencia de enfermedades del tejido conectivo en asociación con la UC, la búsqueda de éstas mediante serología específica se desaconseja, a menos que el paciente presente datos sugestivos de enfermedad autoinmune asociada a UC⁹.

La utilidad de la búsqueda de autoanticuerpos contra Ig E o FcER1 no se puede determinar hasta la fecha. Existen 2 métodos diagnósticos: pruebas *in vitro* de liberación de histamina en basófilos y la prueba cutánea del suero autólogo. En nuestro medio sólo está disponible la prueba del suero autólogo, que consiste en la inyección intradérmica de suero del propio paciente (50 microlitros) y realizar una lectura a los 30 minutos. El desarrollo de un habón y eritema mayor a 2 mm indican la presencia de autoanti-

cuerpos⁸. **La guía Europea recomienda pruebas *in vitro* por sobre el test del suero autólogo, ya que critica la falta de estandarización de esta prueba^{8,9}. La principal crítica a ambos métodos es que carecen de valor predictivo, ya que no logran determinar el subgrupo de pacientes que responderá en forma diferencial a los tratamientos^{2,9}.**

Existe una herramienta validada para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, el score de severidad UAS7. Se ha utilizado ampliamente en los ensayos clínicos y las guías europeas recomiendan su uso en la práctica clínica. El score UAS7 evalúa la presencia de habones y prurito con puntaje de 0 a 3 para cada uno. Este score se realiza diariamente durante 7 días, con dos mediciones diarias (mañana y tarde). El puntaje máximo semanal es de 42 puntos.

6. Respuesta correcta: e.

Los habones pueden ser la manifestación de otras enfermedades inflamatorias con mecanismos fisiopatológicos diferentes, que representan los principales diagnósticos diferenciales. Dentro de este grupo se encuentra **la urticaria vasculitis, que se caracteriza por tener lesiones urticariformes de aspecto purpúrico que persisten más de 24 horas, resuelven con cicatriz hiperpigmentada y pueden ser dolorosas. La biopsia de piel está indicada ante la sospecha de urticaria vasculitis, ya que no es posible establecer el diagnóstico teniendo en cuenta solamente las características de las lesiones^{2,4}.**

Las dermatitis de contacto, el prurigo, las dermatosis urticariformes del embarazo, la reacción exantemática a drogas, el síndrome de Sweet y el eritema multiforme son los principales diagnósticos diferenciales⁴.

Las manifestaciones cutáneas de **los síndromes hipereosinofílicos, las mastocitosis cutáneas como la urticaria pigmentosa, mastocitomas y la telangiectasia macularis eruptiva perstans pueden remedar lesiones de urticaria.** El penfigoide ampollar puede debutar con pápulas o placas urticariformes previo al desarrollo de ampollas. **Las reacciones post picadura también pueden presentar lesiones urticariformes.**

Los síndromes autoinflamatorios, la crioglobulinemia y algunas vasculitis pueden presentar lesiones que

obligan a descartar urticaria. **Ante la presencia de síntomas sistémicos como astenia, artralgias y fiebre deberán considerarse otros diagnósticos⁴.** Otro diagnóstico diferencial es el Síndrome de Schnitzler, que se caracteriza por ser una gamapatía monoclonal tipo Ig M (y raramente Ig G), que se presenta como placas urticariformes no pruriginosas en el rostro, dolor óseo y fiebre intermitente⁹.

7. Respuesta correcta: d.

La UCE es una condición crónica y generalmente autolimitada, en la cual la gravedad de los síntomas y la naturaleza o magnitud del estímulo, que provocan o perpetúan los síntomas, varían de un paciente a otro⁵.

En cuanto al abordaje inicial, existen consideraciones básicas y universales para todas las enfermedades alérgicas dependientes de mastocitos: la eliminación (o al menos, la evitación) del desencadenante, el tratamiento farmacológico sintomático, y la inducción de tolerancia⁵.

La causa desencadenante de la UCE no suele ser identificable y, aunque los síntomas mejoren luego de la eliminación del supuesto desencadenante, es necesaria una prueba de provocación para confirmarlo. Esto es complicado dado que la remisión espontánea de la urticaria es también una posibilidad⁵. En todos los casos en que se evidencie un desencadenante claro, el diagnóstico deja de ser UCE. Dentro de las causas desencadenantes de urticaria se encuentran los fármacos (sobre todo los ANES), los estímulos físicos (la presión, la radiación UV, etc), los agentes infecciosos (*Helicobacter pylori*, infecciones bacterianas de vías aéreas superiores) y las enfermedades inflamatorias (gastritis, reflujo gastroesofágico, etc). Tanto para las infecciones como para las enfermedades inflamatorias, su papel como causa desencadenante de la urticaria es difícil de comprobar⁵.

En cuanto a las restricciones alimentarias, cabe destacar que las alergias a los alimentos mediadas por inmunoglobulina E (IgE) son rara vez causa de la UCE⁵. Los llamados pseudoalergenos (aquellos que provocan una reacción de hipersensibilidad no mediada por la IgE) pueden desencadenar y/o agravar los brotes de urticaria, y pueden estar presentes en

Score UAS7 para evaluación de actividad en UC

Score	Habones	Prurito
0	Ninguno	Ninguno
1	Leves (<20 lesiones /24 hs)	Leve (Presente pero no genera mayor discomfort)
2	Moderados (20-50 lesiones /24 hs)	Moderado (Genera discomfort pero no interfiere con la actividad diaria o el sueño)
3	Severos (>50 lesiones /24 hs o áreas confluentes extensas)	Severo (Interfiere con la actividad diaria o el sueño)

los alimentos. La recomendación de las guías europeas es evitarlos de la dieta sólo en pacientes con síntomas diarios o casi diarios, aguardando un mínimo de 3 semanas para observar los efectos positivos de dicha restricción⁵.

La inducción de tolerancia puede ser útil en algunos subtipos de urticaria (urticaria al frío, urticaria colinérgica, urticaria solar). Sin embargo, **dura pocos días**. Para inducir tolerancia se requiere una exposición diaria a una dosis mínima de un estímulo que a menudo no es aceptada por los pacientes, por ejemplo baños de agua fría⁵.

8. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) F, d) V, e) V.

Muchos de los síntomas de la urticaria están mediados principalmente por las acciones de la histamina sobre los receptores H1 localizados en las células endoteliales (responsables de provocar la roncha o habón) y sobre los nervios sensoriales (responsable del eritema y del prurito). **Los antihistamínicos H1 son agonistas inversos con afinidad preferencial para el estado inactivo del receptor de histamina H1 y lo estabilizan en esta conformación, desplazando el equilibrio hacia el estado inactivo⁵.** Por lo tanto, el tratamiento continuo con antihistamínicos H1 es de importancia fundamental en el manejo de la urticaria y se dispone de datos de seguridad para su uso por varios años de forma continua⁵.

Los antihistamínicos de primera generación (hidroxicina, difenhidramina, clorfeniramina, etc) **tienen efectos anticolinérgicos y acciones sedantes sobre el sistema nervioso central (SNC), que duran más de 12 horas, mientras que los efectos antipruriginosos sólo duran entre 4 y 6 horas.** Además pueden interferir con el sueño REM, con consecuencias negativas en el aprendizaje y el rendimiento. Por lo tanto, **se recomienda no utilizar los antihistamínicos de primera generación, tanto para los adultos como especialmente para los niños⁵.**

Los antihistamínicos de segunda generación no tienen efectos anticolinérgicos y son mínima o nula mente sedantes. La cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina y bilastina han sido probados en detalle en la urticaria. Dado su buen perfil de seguridad **deben considerarse como la primera línea de tratamiento sintomático para la urticaria. Si el paciente no responde a las dosis estándares, entonces está indicado el aumento de la dosis hasta 4 veces más, en vez de la combinación de distintos antihistamínicos^{5,10,11}.** Como señalamos previamente, **se recomienda tomarlos de forma continua en la menor dosis necesaria, en vez de ser utilizados a demanda⁵.** Pese a estas recomendaciones, aproximadamente un 30% de los pacientes son resistentes al tratamiento con antihistamínicos¹².

9. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) V, d) F, e) V

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE humana formando un complejo que es incapaz de activar el sistema del complemento, ni se

puede unir a los receptores de IgE⁴. De manera indirecta disminuye la expresión del receptor de IgE en la membrana de los mastocitos y los basófilos, disminuye la secreción de histamina por parte de estas células y mejora así los síntomas de la UCE¹².

El omalizumab ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de la UCE en los pacientes refractarios a antihistamínicos, en dosis de entre 150 y 300 mg subcutáneos mensuales, independientemente del nivel sérico de IgE⁵. Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran reacciones cutáneas inespecíficas, angioedema y anafilaxia¹². Se indica en los pacientes mayores de 12 años con UCE, sin respuesta al tratamiento con antihistamínicos^{4,12}. De todas maneras, se recomienda esperar entre 1 y 4 semanas de tratamiento antes de rotar a una terapia alternativa, para permitir la plena eficacia de la droga utilizada⁵.

La ciclosporina A tiene también un efecto inhibitor de la degranulación del mastocito y de la liberación de histamina por parte de los basófilos⁵. Se utiliza en dosis de entre 3 y 5 mg/kg/día. **En un estudio realizado en el Reino Unido que compara la respuesta terapéutica en pacientes con UCE tratados con omalizumab versus ciclosporina A, se concluyó que la primera es más efectiva en lograr el control de los síntomas¹².**

En cuanto a los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, su efectividad como monoterapia en el tratamiento de la UCE es en general baja, pero mejor para el montelukast en comparación con el resto^{4,5}.

Los corticoides tópicos no son efectivos. Si bien no existen estudios bien diseñados que lo justifiquen, las guías europeas recomiendan utilizar corticoides sistémicos (metilprednisolona en dosis entre 20 y 50 mg/día) durante un máximo de hasta 10 días para las exacerbaciones agudas de los pacientes con UCE^{4,5}.

En cuanto al tratamiento de la UCE con sulfasalazina, metotrexato, interferón, plasmaféresis, fototerapia (agregada al tratamiento antihistamínico durante 1 a 3 meses), y con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), sólo existen reportes de casos o ensayos clínicos de baja calidad de evidencia que justifiquen su uso⁵. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) han sido utilizados con éxito en pacientes con urticaria por presión retardada¹³.

Como la gravedad de la urticaria puede fluctuar, y la remisión espontánea puede ocurrir en cualquier momento, se recomienda evaluar la necesidad de continuar el tratamiento cada 3 a 6 meses⁵.

Otros tratamientos anteriormente propuestos (ácido tranexámico, cromoglicato de sodio, nifedipina, colchicina y la indometacina) han demostrado ser ineficaces en estudios doble ciego y controlados con placebo. Sin embargo, puede ser necesaria más investigación para subgrupos especiales de pacientes con UCE⁵.

En cuanto al tratamiento en pacientes pediátricos, embarazadas y durante la lactancia, las guías europeas proponen el mismo algoritmo terapéutico que en la población general⁵.

- La UC afecta al 5% de la población y la UCE representa entre el 50 y 75% de los casos.
- Es mas frecuente en mujeres, entre la tercer y sexta década.
- Se manifiesta clínicamente como ronchas o habones evanescentes que duran menos de 24 hs, angioedema o ambos.
- Los mastocitos son las principales células implicadas que, tras activarse a través del receptor de alta afinidad de Ig E (FcER1), liberan histamina, el principal mediador químico. Esto produce la amplificación de la respuesta inflamatoria.
- En la histopatología se evidencia edema dérmico, vasodilatación y un infiltrado linfocitario perivascular, en ausencia de cambios epidérmicos.
- La evaluación inicial debe enfocarse en realizar una historia clínica detallada, interrogar posibles causas asociadas o desencadenantes y realizar una evaluación física completa.
- El tratamiento continuo con antihistamínicos H1 de segunda generación son la primera línea de tratamiento a dosis estándar y la segunda línea a dosis de hasta 4 veces la dosis inicial.
- El omalizumab y la ciclosporina A han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la UCE en los pacientes refractarios a antihistamínicos.
- En las exacerbaciones agudas se pueden usar corticoides sistémicos por menos de 10 días.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Choi, S.; Baek, H.: Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. **Korean J Pediatr** 2015; 58: 159-164.
2. Fine, L.M.; Bernstein, J.A.: Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. **Curr Allergy Asthma Rep** 2015; 15: 30.
3. Weller, K.; Maurer, M.; Grattan, C.; Nakonechna, A.; Abuzakouk, M.; Bérard, F.; Sussman, G.; Giménez-Arnau, A.M.; Ortiz de Frutos, J.; Knulst, A.; Canonica, G.W.; Hollis, K.; McBride, D.; Balp, M.M.: ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticarial. **Clin Transl Allergy** 2015; 5: 29.
4. Máspero, J.; Cabrera, H.; Arduoso, L.; De Gennaro, M.; Fernández Bussy, R.; Galimany, J.; Galimberti, D.; Label, M.; L, Forgia, M.; Medina, I.; Neffen, H.; Troielli, P.: Guía Argentina de urticaria y angioedema. **Medicina** 2014; 74 (Supl. I): 1-53.
5. Zuberbier, T.; Aberer, W.; Asero, R.; Bindslev-Jensen, C.; Brzoza, Z.; Canonica, G.W.; Church, M.K.; Ensina, L.F.; Giménez-Arnau, A.; Godse, K.; Goncalo, M.; Grattan, C.; Hebert, J.; Hide, M.; Kaplan, A.; Kapp, A.; Abdul, Latiff, A.H.; Mathelier-Fusade, P.; Metz, M.; Nast, A.; Saini, S.S.; Sanchez-Borges, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Simons, F.E.R.; Staubach, P.; Sussman, G.; Toubi, E.; Vena, G.A.; Wedi, B.; Zhu, X.J.; Maurer, M.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. **Allergy** 2014; 69: 868-887.
6. Patel, O.P.; Giorno, R.C.; Dibbern, D.A.; Andrews, K.Y.; Durairaj, S.; Dreskin, S.C.: Gene expression profiles in chronic idiopathic (spontaneous) urticaria. **Allergy Rhinol (Providence)** 2015; 6: 101-110.
7. Ferrer, M.: Immunological events in chronic spontaneous urticaria. **Clin Transl Allergy** 2015; 5: 30.
8. Maurer, M.; Weller, K.; Bindslev-Jensen, C.; Giménez-Arnau, A.; Bousquet, P.J.; Bousquet, J.; Canonica, G.W.; Church, M.K.; Godse, K.V.; Grattan, C.E.; Greaves, M.W.; Hide, M.; Kalogeromitros, D.; Kaplan, A.P.; Saini, S.S.; Zhu, X.J.; Zuberbier, T.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. **Allergy** 2011; 66: 317-330.
9. Bernstein, J.A.; Lang, D.M.; Khan, D.A.; Craig, T.; Dreyfus, D.; Hsieh, F.; Sheikh, J.; Weldon, D.; Zuraw, B.; Bernstein, D.I.; Blessing-Moore, J.; Cox, L.; Nicklas, R.A.; Oppenheimer, J.; Portnoy, J.M.; Randolph, C.R.; Schuller, D.E.; Spector, S.L.; Tilles, S.A.; Wallace, D.: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. **J Allergy Clin Immunol** 2014; 133: 1270-1277.
10. Beltrani, V.S.: An overview of chronic urticarial. **Clin Rev Allergy Immunol** 2002; 23: 147-169.
11. Sharma, M.; Bennett, C.; Carter, B.; Cohen, S.N.: H1-antihistamines for chronic spontaneous urticarial: an abridged Cochrane systematic review. **J Am Acad Dermatol** 2015; 73: 710-716.e4.
12. Savic, S.; Marsland, A.; McKay, D.; Arden-Jones, M.R.; Leslie, T.; Somenzi, O.; Baldock, L.; Grattan, C.: Retrospective case note review of chronic spontaneous urticarial outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or cyclosporine in UK secondary care. **Allergy Asthma Clin Immunol** 2015; 11: 21.
13. Mageri, M.; Philipp, S.; Manasterski, M.; Friedrich, M.; Maurer, M.: Successful treatment of delayed pressure urticarial with anti-TNF-alpha. **J Allergy Clin Immunol** 2007; 119: 752-754.