

# AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar  
(Coordinador)



## CAPÍTULO 7

# URTICARIA CRÓNICA ESPONTANEA: ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

MARTA FERRER PUGA

*Decana, Facultad de Medicina, directora del Departamento de Alergología, y catedrática de Medicina de la Universidad de Navarra*

### 1. Introducción

La urticaria consiste en la aparición de habones. La lesión elemental de la urticaria por tanto es el habón, generalmente rodeado de un halo eritematoso. Los habones son evanescentes, con una duración menor de 24-36 horas, casi siempre pruriginosos y afectan a las capas superficiales de la dermis. Los signos visibles de la urticaria se deben a una vasodilatación local, a un aumento del flujo sanguíneo y al incremento de la permeabilidad vascular. Será el drenaje linfático el que module el grado de edema local. Cuando el edema se extiende hasta las capas profundas de la dermis y/o subcutáneas se produce angioedema. El angioedema, cuando acompaña a la urticaria, comparte con ésta los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Como el angioedema se produce en las capas más profundas de la piel, donde hay menos mastocitos y menos terminaciones de células nerviosas, las lesiones no se acompañan de prurito, o es muy escaso, y el edema puede describirse como doloroso o por sensación de quemazón.

Figura 1. Lesiones habonosas en paciente con urticaria crónica espontánea.



Siendo esta la lesión elemental, existen diversos tipos de urticaria crónica que resumimos en la Tabla 1 y explicamos a continuación.

Tabla 1: Clasificación de los distintos tipos de urticaria.

Grupo	Subgrupo	Definición/Estímulo
Espontánea	Urticaria aguda	< 6semanas
	Urticaria crónica	> 6 semanas
Inducibles	Urticaria de contacto por frío	Aire, agua o viento frío
	Urticaria retardada por presión	Presión vertical (habones latencia de 6 a 8 horas)
	Urticaria de contacto por calor	Calor local
	Urticaria solar	UV o luz visible
	Dermografismo	Roce (aparece 1-5 min)
	Urticaria o angioedema por vibración	Fuerzas vibratorias
	Acuagénica	Agua
Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal	

## 2. Urticaria aguda

La urticaria aguda es una enfermedad benigna autolimitada extremadamente común, que afecta a entre el 18 y el 20% de la población en algún momento de su vida y que aparece de modo súbito. Si no se trata adecuadamente, puede mantenerse en brotes repetidos durante varios días. Puede aparecer en un único episodio a lo largo de la vida, o bien repetirse varios episodios aislados de modo intermitente. Las biopsias de las lesiones urticariales agudas revelan dilatación de pequeñas vénulas y capilares situados en la dermis superficial con ensanchamiento de las papilas dérmicas, aplanamiento de las crestas interpapilares y edema de las fibras de colágeno.

Habitualmente, cursa con un único brote de habones y/o angioedema que involuciona en 48 a 72 horas. Sin embargo, dado que la definición de la urticaria crónica requiere una duración mínima de seis semanas, las reacciones urticariales pueden durar hasta seis semanas para ser aún denominadas agudas.

Esto conlleva a la problemática de no otorgar suficiente énfasis a aquellas urticarias de corta duración y que en un alto porcentaje son mediadas por IgE y, por lo tanto, requieren un estudio alergológico.

En la gran mayoría de los casos no se identifica ninguna causa. En el caso de que se trate de una reacción alérgica se suele acompañar de otros síntomas: prurito orofaríngeo tras la ingesta, síntomas respiratorios etc. El despistaje de la reacción posible se realiza por la historia clínica. Los datos que nos pueden llevar a sospechar que se trata de una reacción alérgica son claves las preguntas:

- ¿La ha sucedido en otras ocasiones?
- ¿Ha tomado algún fármaco o ha introducido un fármaco nuevo en las 24/48 horas previas a la reacción?
- ¿Se ha producido de forma inmediata tras ingesta alimentaria?
- Por si se trata de una urticaria aguda por hipersensibilidad a Anisakis, ¿Ha ingerido en las 6/8 horas previas pescado, marisco, y se acompaña de abdominalgia?

## 3. Urticarias inducibles

Es importante comentar brevemente las urticarias inducibles ya que son confundidas en muchos casos por urticaria crónica espontánea y en un porcentaje importante coexisten a la urticaria crónica espontánea en un mismo paciente.

La urticaria inducible es una enfermedad consistente en la aparición de ronchas y/o angioedema tras estímulos mecánicos en el lugar de la piel donde se ha ejercido. Las lesiones son pruriginosas y la clave diagnóstica (salvo en el caso de la urticaria retardada por presión) es que aparecen de forma inmediata en el lugar de la piel donde se ha ejercido el estímulo y tienen una duración entre 30 minutos y 2 horas sin no dejan señal residual. Se tiene identificado el agente: rascado, presión, frío, calor, vibración etc. Sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo por el cual las células de la piel que contienen histamina (mastocitos) se activan por estímulos mecánicos a los que estamos expuestos cada día, y desencadenan la urticaria. Tienen la particularidad de ser crónicas y aparecer en edades jóvenes. En los casos más graves son totalmente incapacitantes, piénsese por ejemplo en lo que supone no poder caminar por hinchazón de las plantas, o no exponerse a temperaturas frías, a la luz del sol, al agua, o llenarse de habones por todo el cuerpo tras el mínimo esfuerzo. Por ser enfermedades muy poco frecuentes, se tarda en llegar a un diagnóstico específico y se confunde con otras enfermedades de la piel. A menudo los pacientes modifican sus hábitos de vida (dejar de hacer ejercicio, de tomar el sol, etc.) para no tener urticaria y se sienten poco comprendidos.

Para su diagnóstico se debe llevar a cabo la prueba diagnóstica correspondiente que además permite evaluar la gravedad de la urticaria.

## **¿Qué tipos existen de urticarias inducibles?**

### **3.1. Dermografismo**

Es con diferencia la más común. El habón tras el rascado, roce de la piel, con una forma lineal, que sigue la trayectoria del rascado y que desaparece en 30 minutos o menos si deja de frotarse la zona. De forma característica, se aprecia al salir de la ducha y secarse con la toalla. Es molesto y muchas veces se confunde con la urticaria crónica espontánea. Responde bien a los antihistamínicos, en los casos más intensos en dosis altas, reapareciendo al suspenderlos. El dermografismo suele durar entre uno y tres años, pero algunos pacientes les acompaña para toda la vida; en la mayoría de los casos persiste, pero con una afectación mucho más leve.

### 3.2. Urticaria por frío

Es un grupo de urticarias en las que el habón aparece en la zona de contacto con temperaturas bajas. Aparece picor, habones (ronchas) e hinchazón. Este tipo de urticaria se diagnostica colocando un cubito de hielo en el antebrazo y observando si se reproduce la lesión en la zona en que ha sido colocado. Hay que advertir a los pacientes, en los casos en que la urticaria por frío sea intensa, de evitar sumergirse de golpe en agua fría lanzándose a la piscina o al mar, ya que, al estar toda la superficie corporal en contacto con frío, se produciría una reacción generalizada (anafilaxia), o la muerte por ahogo. Se suele recomendar evitar la ingesta de bebidas frías, cubitos de hielo o helados, ya que se podría provocar un edema de glotis, pero este hecho suele ser muy poco frecuente. Asimismo, hay que advertirlo al precisar intervenciones quirúrgicas que requieran hipotermia. En este tipo de urticaria hay pacientes que la presentan únicamente unos meses, un 50 % de los que la padecen quedan libres a los 5 años, y no vuelven a presentarlo. En un pequeño porcentaje les acompaña toda la vida. Como en el caso del dermatografismo, los casos leves y moderados responden a dosis altas de antihistamínicos y los casos más severos tienen una respuesta pobre. Para los casos de pobre respuesta se ha publicado buena respuesta con Omalizumab.

Con respecto a la urticaria por frío, es interesante señalar que en algunos casos de sensibilidad muy elevada pueden presentar clínica respiratoria: rinitis y broncoespasmo al encontrarse en temperaturas externas bajas.

### 3.3. Urticaria colinérgica

Es aquella que se produce tras la elevación de la temperatura corporal, fundamentalmente por el ejercicio físico, duchas calientes, sudor y emociones; de forma característica desaparece en pocos minutos al enfriarse la temperatura corporal. Los habones suelen presentarse en el tronco y abdomen, el tamaño del habón es más pequeño que en el resto de urticarias y aparecen sobre un fondo rojizo. La urticaria colinérgica cuando se instaura suele durar muchos años o acompañar toda la vida.

### **3.4. Urticaria por presión retardada**

En este caso, la lesión aparece a las 6 horas, en la zona donde se ha ejercido una presión. Suele consistir en habones y generalmente hinchazón (angioedema). Es difícil identificar la causa, porque aparece cuando se ha olvidado la presión que la originó. Algunas localizaciones típicas son en el hombro, tras llevar una bolsa o cámara pesada; en las manos, tras manejar herramientas, o en zonas de presión por aparatos de gimnasio; en las plantas de los pies, si se ha permanecido mucho rato de pie; en las nalgas después de estar sentado por un tiempo prolongado; en los dedos, tras cargar con las bolsas de la compra, etc. La urticaria por presión en la mayoría de las ocasiones no responde a los antihistamínicos, si bien suele responder al tratamiento biológico. La urticaria por presión tiene una duración larga, en estudios de casos puede ser entre 1 y 18 años, con una media de 8 años de duración.

### **3.5. Urticaria solar**

Se desencadena tras exposiciones a la luz solar, normalmente a los 3 o 5 minutos, y sólo en las zonas expuestas al sol. Desaparece en 3 o 4 horas y conforme avanza el verano va desapareciendo.

## **4. Urticaria crónica espontánea**

La urticaria crónica es una entidad caracterizada por episodios de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas –los habones deben durar menos de 24 horas, y presentarse por un periodo de al menos 6 semanas– en la que los episodios ocurren diariamente o están presentes más de dos veces/ semana. En un 50% de los casos de urticaria se asocia angioedema.

### **4.1. Histología y Fisiopatología de la reacción eritemato-habonosa**

La lesión anatomopatológica que encontramos en una biopsia de urticaria crónica idiopática consiste en un infiltrado linfocítico perivascular no necrotizante. La celularidad de este infiltrado puede variar entre paciente y paciente. Algo común en todos ellos es el edema intersticial con un infiltrado perivascular de linfocitos,

monocitos y eosinófilos, que puede contener neutrófilos y basófilos. Los linfocitos generalmente son linfocitos CD4+ de perfil Th1 y Th2. El angioedema únicamente se diferencia a nivel macroscópico en que existe un edema intersticial más intenso.

Cuando en la biopsia se encuentra una celularidad predominantemente neutrofílica corresponde a enfermedades autoinflamatorias siendo la enfermedad Schleicher la más frecuente.

Es muy importante señalar, algo que ha sido olvidado estos años, se ha centrado demasiado el foco en el papel del mastocito y aunque es cierto que es una enfermedad orquestada e iniciada por la activación del mastocito, no explica el mecanismo de la enfermedad, ya que la histamina es metabolizada rápidamente. Por este motivo, está cobrando cada vez más importancia el infiltrado celular. Además, encaja en la explicación en el papel que tiene el mastocito, ya que produce no únicamente histamina sino citoquinas y quimicinas que son las responsables de atraer células inflamatorias al foco, que son los responsables de la cronicidad de la urticaria y son las que nos encontramos en las biopsias de urticaria crónica. Esta además es la gran diferencia que existe entre la urticaria aguda, las urticarias inducibles, y la urticaria crónica espontánea. Y es además lo que está permitiendo la aparición de nuevos tratamientos.

#### **4.2. Fisiopatología**

Probablemente, a causa de un origen multifactorial, se desconoce la fisiopatología de esta enfermedad. Sin embargo, sí se puede atribuir a los mastocitos y su degranulación ser las células que finalmente producen la sintomatología. Entre un 40-50% se puede demostrar un origen autoinmune. El origen autoinmune se basa en los hallazgos de Malmros en 1946 cuando publica que el suero de pacientes con urticaria crónica cuando se inyecta de forma intradérmica en la piel, produce una reacción cutánea similar a la que origina el alérgeno, y lo denomina autotest. Posteriormente, Leznoff, en 1983, observó que había una alta incidencia (12 a 14%) de tiroiditis de Hashimoto en aquellos pacientes afectados de urticaria crónica idiopática; además, muchos de ellos poseían anticuerpos frente a la peroxidasa y la tiroglobulina siendo, por otra parte, eutiroideos, lo que les llevó a pensar que la urticaria también podía tratarse de un proceso autoinmunitario.



El siguiente paso lo dieron Hide y cols. cuando demostraron de nuevo que, al inyectar suero autólogo de pacientes con dicha enfermedad, se producía una reacción cutánea similar a la que produce un alérgeno. A esto le denominaron test autólogo, demostrando que existe un factor sérico en los sueros de pacientes con UC, que es capaz de activar los mastocitos. Además, demostraron, asimismo que, al incubar sueros de pacientes afectados de urticaria crónica idiopática con basófilos de donantes sanos, estos basófilos liberaban histamina, y que dicha liberación, por una parte, se incrementaba al tratar los basófilos con ácido láctico (que elimina la IgE de la membrana celular del basófilo) y, por otra parte, disminuía al preincubar las células con IgE humana (que ocupa de nuevo los receptores para IgE). Todo ello les llevó a concluir que, en el suero de pacientes con urticaria crónica, existía un factor, probablemente una inmunoglobulina, dirigida frente al receptor de la IgE que provocaba la activación de los basófilos. Observaron que, en un grupo de enfermos, para activar al basófilo se necesitaba la presencia de IgE, por lo que postularon que un 10% de pacientes, además, tienen anticuerpos anti-IgE.

Posteriormente, Kaplan y cols demostraron que la activación de los basófilos se producía por la interacción de ese anticuerpo con la subunidad alfa del receptor para IgE ya que, al incubar sueros de pacientes que padecían urticaria crónica con basófilos de células leucémicas de rata que habían sido transfectadas con la subunidad alfa del receptor de IgE, se liberaba  $\beta$ -hexosaminidasa.

Posteriormente, Ferrer, en 1998, demuestra que, en un 40% de pacientes con urticaria crónica, se encuentran autoanticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ). Reacción que se ve aumentada por el complemento.

Otros autores han demostrado la presencia de autoanticuerpos no IgG sino IgE frente a algunas proteínas propias como Interleuquina 24 o proteínas tiroideas. Este hallazgo ha sido publicado por un grupo de autores y tiene que ser demostrados o comprobados por otros autores. Además esta teoría no explica el porqué si hay autoanticuerpos IgE circulantes sólo se produce sintomatología cutánea y no sistémica.

Desde el punto de vista clínico, un dato que apoya una etiología autoinmune en la urticaria crónica, es el estudio prospectivo más amplio publicado, que comprende el seguimiento de 12.778 pacientes diagnosticados de urticaria crónica durante 17 años, encuentra una probabilidad para padecer enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune muy elevada en comparación con la población control.

### 4.3. Curso clínico y epidemiología

En cuanto al curso, la urticaria crónica evoluciona en períodos sintomáticos seguidos de etapas prolongadas de varios años sin síntomas, reapareciendo el cuadro en la mayoría de los casos. No hay estudios que hayan definido el porcentaje de pacientes con recaídas. En cuanto a la duración, carecemos de estudios epidemiológicos adecuados. Únicamente existe un estudio epidemiológico realizado en España por la Sociedad española de Alergología, que comprendía 5003 individuos, en el que encontramos que en la mayoría de casos (70%) la urticaria tenía una duración de un año, siendo un 11% el porcentaje de pacientes cuya urticaria tenía una duración mayor de 5 años. Carecemos de biomarcadores que permitan predecir cuál va ser la duración de la enfermedad.

En cuanto a la prevalencia, se calcula que es entre un 0.6 y 1% con un claro predominio del sexo femenino.

### 4.4. Diagnóstico

A la hora de plantearse un abordaje correcto de esta patología nos debemos centrar en si las lesiones y el cuadro clínico corresponden a urticaria crónica en lugar de buscar una causa oculta de esa enfermedad. Hay que tener en cuenta que el paciente cuando acude a la consulta puede estar libre de lesiones cutáneas; en este sentido es de gran utilidad las fotografías que aporta el paciente ya que una lesión eritemato-habonosa es fácilmente reconocible en la iconografía que nos puede presentar el paciente.

La lesión característica consiste en el habón rodeado de eritema que desaparece a la vitropresión, intensamente pruriginoso, con una duración menor de 24-48 horas sin dejar señal residual alguna, de localización errática, confluyente o no, que puede asociarse a angioedema.

Todas las guías insisten en que el diagnóstico se basa en una historia clínica detallada y en una buena exploración física de las lesiones. En este sentido, las guías de la EAACI y de la WAO ofrecen además un cuestionario útil y completo que puede ser de gran utilidad para dirigir la anamnesis a estos pacientes. Simplemente constatando de forma precisa la duración del habón, puede clasificarse el tipo de urticaria que se trata.

No existe un marcador diagnóstico o de seguimiento de esta enfermedad. Al examinar a un paciente con urticaria crónica, se tiende a pensar que es la manifestación cutánea de alguna alteración sistémica importante, por lo que estos pacientes son sometidos a infinidad de pruebas y analítica, que, con la misma constancia, siguen siendo normales. En este sentido, los estudios que han analizado el valor diagnóstico de las extensas pruebas analíticas demuestran el escaso valor de las pruebas realizadas.

La analítica y pruebas que recomiendan la guía mas reciente (Tabla 2) es Hemograma y VSG, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, Anticuerpos antitiroideos, IgE total y pruebas cutáneas para descartar sensibilizaciones, realizar las pruebas adecuadas para diagnosticar urticarias físicas y biopsia cutánea cuando se sospecha vasculitis o enfermedad de Schitzler. Dejando el resto de analíticas y pruebas únicamente para el caso de que haya sospecha por la historia clínica de una enfermedad concomitante.

Tabla 2: Criterios para solicitar biopsia cutánea.

Prueba	Indicación
Hemograma	Analítica paciente UC
PCR	Analítica paciente UC
Pruebas de función hepática	Analítica paciente UC
Anticuerpos anti-tiroideos	Fondo autoinmune, seguimiento paciente
IgE total	Analítica paciente UC
Pruebas cutáneas	Analítica inicial paciente UC
Biopsia cutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fiebre</li> <li>&gt; Lesiones duración &gt; 24 horas</li> <li>&gt; Lesiones dejan señal residual</li> <li>&gt; Ausencia de prurito</li> <li>&gt; Lesiones dolorosas</li> <li>&gt; Lesiones con respuesta nula a antihistamínicos y tras 6 meses omalizumab</li> <li>&gt; Ausencia de respuesta a corticoides en exacerbaciones</li> </ul>

No existen características clínicas que nos permitan diferenciar al grupo de pacientes con mecanismo autoinmunitario del no autoinmune. La biopsia es idéntica. En un alto porcentaje encontramos anticuerpos antitiroideos con función eutiroidea. Puede ser de utilidad no tanto porque sea necesario tratarlo o

porque administrando hormona tiroidea mejore la urticaria sino porque tal y como hemos mencionado estos pacientes tienen más probabilidad de desarrollar con el tiempo enfermedades autoinmunes.

El único método para detectar si se trata de una urticaria autoinmune, es analizar la capacidad que tienen los sueros de pacientes de urticaria crónica de activar a basófilos de donantes normales, ya sea mediante citometría de flujo o mediante el test de liberación de histamina. Esto únicamente se realiza en centros especializados en investigación de urticaria y no modifica la actitud terapéutica.

#### 4.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial puede ser complejo con aquellas entidades en que la lesión elemental es el habón (Tabla 3), si bien el curso clínico difiere en estas patologías.

El eritema multiforme podría confundirse en su inicio ya que las lesiones son muy similares, aunque la progresión es como máximo de tres semanas. Lo incluimos porque por su potencial gravedad, es un diagnóstico diferencial que hay que tener en cuenta.

Los síndromes autoinflamatorios, aunque muy poco frecuentes, podrían también confundirse con una urticaria crónica, si bien cursan con erupción cutánea asociada siempre a síntomas sistémicos que no están presentes en la urticaria crónica y en ningún caso el prurito es tan llamativo como lo es en la urticaria crónica.

Algunas enfermedades sistémicas pueden cursar con urticaria, como por ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico, el síndrome de Schnitzler (urticaria crónica no pruriginosa, gammapatía monoclonal que en más del 90% es IgM y al menos dos de los criterios menores: fiebre recurrente, signos alteración remodelado óseo, infiltrado neutrofílico en las lesiones cutáneas y leucocitosis), la urticaria crónica podría confundirse con una mastocitosis cutánea, o enfermedades autoinflamatorias. En todas ellas las lesiones cutáneas no son tan típicas como las de la urticaria, se asocian a síntomas sistémicos y no suelen presentar el prurito característico de la urticaria crónica.

Quizá lo más difícil sea diferenciar una urticaria crónica de algunos tipos de urticaria física sin urticaria crónica asociada, como puede ser la urticaria retardada por presión o el dermografismo severo. Para realizar un diagnóstico correcto es necesario –especialmente en el caso del dermografismo– que el paciente esté libre de antihistamícos. El rendimiento diagnóstico de las pruebas para detectar

urticarias físicas es muy alto, y son realizadas en las consultas del alergólogo o dermatólogo. Como hemos dicho previamente, puede coexistir con la urticaria crónica. Este punto es importante porque si se trata de una urticaria física aislada, difiere tanto en el tratamiento como en la evolución. Las urticarias físicas son más prolongadas en el tiempo y -salvo la urticaria retardada por presión- responden mejor a dosis altas de antihistamínicos. La urticaria crónica cuando se asocia a una urticaria física, suele hacerlo a urticaria por presión o dermatografismo.

Tabla 3. Diagnóstico Diferencial Urticaria Crónica

Entidad	Características clínicas
Urticaria vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Lesiones en ocasiones purpúricas, pero puede ser indistinguibles de urticaria, con o sin angioedema</li> <li>&gt; Duración mayor de 48 horas</li> <li>&gt; Pueden dejar señal residual</li> <li>&gt; Menos pruriginosas, en ocasiones dolorosas</li> <li>&gt; Ausencia respuesta antihistamínicos</li> </ul>
Síndrome de Schnitzler	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Fiebre</li> <li>&gt; Ausencia respuesta antihistamínicos</li> <li>&gt; Dolor óseo, similar a artralgias</li> <li>&gt; Lesiones más infiltradas y menos evanescente</li> </ul>
Lupus Eritematoso cutáneo subagudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Placas de aspecto urticarial, circinadas, si bien son persistentes</li> <li>&gt; No pruriginosas</li> <li>&gt; Dejan señal hipo o hiperpigmentadas</li> <li>&gt; Empeoran con luz solar y están con más frecuencia en zonas fotoexpuestas</li> </ul>
Eritema multiforme	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Puede ser agudo o cónico</li> <li>&gt; Maculopápulas eritematosas elevadas</li> <li>&gt; Cuando aparecen las típicas lesiones en diana, orientan al diagnóstico</li> <li>&gt; Pueden aparecer en mucosas</li> <li>&gt; Típica distribución acral palmas y plantas</li> <li>&gt; Puede evolucionar a Eritema multiforme mayor</li> </ul>
Penfigoide ampoloso	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Al inicio, antes de aparecer las ampollas, el paciente presenta lesiones eritematosas, edematosas muy pruriginosas; conforme avanza la enfermedad aparecen lesiones ampollosas</li> <li>&gt; Lesiones simétricas en predominio tronco y EEII</li> <li>&gt; Edad elevada</li> <li>&gt; Las lesiones empeoran con la exposición solar</li> <li>&gt; Pueden desencadenarlo fármacos como las gliptinas</li> </ul>
Enfermedades autoinflamatorias	

Con relación a la urticaria vasculitis, a pesar de lo que se piensa, en algunos casos la clínica es totalmente superponible a la que nos encontramos en la urticaria crónica, con habones que duran menos de 24 horas y no dejan señal residual. Por lo que en esos casos no lo podremos distinguir mediante la historia clínica. Es aconsejable ante una presentación poco usual (sin prurito, lesiones más bien dolorosas), o una falta total de respuesta a antihistamínicos, descartar mediante biopsia cutánea una urticaria vasculitis.

#### **4.6. Angioedema histaminérgico**

Queremos dedicar aquí unas palabras el angioedema denominado histaminérgico, consiste en la presentación de forma espontánea y crónica de episodios de angioedema sin habones. Con la particularidad de estar mediado por mastocitos y no por bradiquinina como es el caso del angioedema hereditario o por IECAs. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica y con la comprobación de que en urgencias es un angioedema que responde a antihistamínicos, corticoides y si fuera necesario adrenalina. De forma característica, responde al tratamiento preventivo continuado con antihistamínicos u Omalizumab.

Esta puntualización es clave ya que se trata de un cuadro que afecta a la calidad de vida de una forma importante pero no tiene la potencial gravedad o desenlace fatal del angioedema hereditario, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es completamente distinto.

#### **4.7. Calidad de vida**

Con relación a la calidad de vida, se ha demostrado que la urticaria crónica afecta a la calidad de vida de forma similar a como lo hace un doble puente aortocoronario. Sin embargo, según el índice de calidad de vida dermatológico que contiene diez ítems son la urticaria de presión y la urticaria colinérgica las que más impacto tienen en la calidad de vida.

#### **4.8. Herramientas para medir gravedad y afectación de la calidad de vida**

Quizá la herramienta diagnóstica más útil y menos implantada es la escala de gravedad de urticaria, todavía no validada en castellano, UAS (Urticaria Activity

Score) y UAS7. Ambas recogen una escala de gravedad basada en número de habones e intensidad de prurito. El UAS recoge el número de habones e intensidad de prurito en las últimas 24 horas, tiene cero como mínimo valor y seis como máximo, mientras que el UAS7 consiste en la media semanal del UAS recogido mañana y tarde siendo por tanto su valor menor 0 y máximo 49. Esta escala permite clasificar el grado de severidad de una urticaria crónica, la respuesta al tratamiento y al paciente le ayuda a seguir la evolución de su enfermedad de una manera más objetiva. EL UAS7 es claramente mejor ya que por el carácter evanescente de la urticaria crónica, la gravedad puede no quedar reflejada en las últimas 24 horas. Incluimos en la Tabla 4 la escala UAS. Recientemente se ha publicado un score similar para gravedad de angioedema.

Tabla 4. Escala gravedad UAS.

<b>Habones:</b>	<b>Picor:</b>
0: Ninguno	0: Sin picor
1: <20	1: Leve, presente pero no molesto
2: 20-50	2: Moderado, molesto pero no interfiere con actividades diarias ni de sueño.
3: >50	3: Grave, interfiere con las actividades diarias o sueño.

El empleo de estas escalas permite valorar la respuesta al tratamiento y decidir si es necesario escalar hacia una línea siguiente, remitir al paciente al especialista o replantearse el diagnóstico.

## 4.9. Tratamiento

### 4.9.1. Manejo en Atención primaria

Existen varias guías terapéuticas, que difieren poco en cómo tratar la urticaria.

El tratamiento comienza por evitar los factores desencadenantes. En el momento actual el único demostrado son los AINEs, que pueden exacerbar las lesiones. Curiosamente, al remitir la urticaria los pacientes suelen tolerar de nuevo los AINEs.

A lo largo del tiempo se han postulado múltiples teorías para explicar el origen de esta enfermedad, casi siempre recurriendo a alérgenos ocultos, difícilmente

demostrables o muy ubicuos. En las últimas guías ya no se contempla la importancia del factor infeccioso o el papel de los aditivos. En cuanto a esto último, se ha demostrado en un estudio aleatorizado, doble ciego con placebo control, en el que se prueba a 99 pacientes con urticaria crónica 11 aditivos sin que ninguno desencadene o exacerbe esta enfermedad.

La primera línea terapéutica consiste en emplear antihistamínicos de segunda generación no sedantes. Existe una práctica algo extendida de prescribir antihistamínicos de primera generación sedativos para favorecer el descanso nocturno. Los antihistamínicos de primera generación no aportan ningún beneficio terapéutico y afectan la calidad de vida puesto que producen somnolencia. A los pacientes lo que les interfiere el sueño es el prurito y cuando se trata adecuadamente mejora la somnolencia. En las guías se indica como siguiente paso terapéutico incrementar hasta 4 veces la dosis de antihistamínico.

Si con este tratamiento no hay respuesta, se recomienda en las últimas guías emplear Omalizumab o bien ciclosporina.

#### ***4.9.2. Manejo por el Especialista***

En cuanto al Omalizumab, desde el inicio se comunicaron estudios en que se demostraba una gran efectividad en el tratamiento de urticarias refractarias al tratamiento habitual tanto en urticaria autoinmune como no autoinmune en múltiples casos clínicos. La eficacia observada posteriormente en vida real ha sido mayor que en los ensayos clínicos. Tiene un perfil de seguridad muy alto. Además, mantiene la misma eficacia en retratamiento después de un tiempo de haberlo interrumpido. Es muy eficaz para el control del angioedema histaminérgico aislado.

En un meta-análisis publicado en 2018, que incluye 67 estudios en vida real de pacientes con urticaria crónica espontánea tratados con omalizumab, se obtiene una respuesta completa en 72% de los casos y una respuesta parcial en un 18%.

Existen también ensayos aleatorizados, doble ciego con placebo control que demuestran su eficacia en dermatografismo, urticaria colinérgica y por frío, pero con una eficacia menor que en urticaria crónica espontánea.

Se recomienda asimismo a lo largo de los escalones terapéuticos tratar las exacerbaciones con pautas cortas de corticoides de 3 a 7 días.

En cuanto a la ciclosporina, en el momento actual se reserva para los pacientes en los que fracasan en los escalones anteriores, su efectividad está avalada por varios estudios aleatorizados, doble ciego con grupo control. Además, se ha



demostrado la capacidad que tiene de inhibir la degranulación de basófilos inducida por sueros de pacientes con urticaria crónica. A dosis entre 3-5 mg/kg de peso y día, es eficaz para la urticaria crónica. Un tercio presentan remisión total después de haber suspendido el tratamiento; en otro tercio, al cabo de un tiempo reaparece la urticaria de forma más leve y, en otro tercio, vuelve a aparecer con la misma gravedad. Durante el tratamiento con ciclosporina hay que monitorizar la tensión arterial, función renal y niveles de ciclosporina, que suelen ser infraterapéuticos, pero suficientes para controlar la urticaria.

#### ***4.9.3. Nuevas terapias para la urticaria crónica***

Es en este campo donde quizás se ha avanzado más, ha venido motivado tanto por el conocimiento de la importancia del infiltrado celular como por la visibilidad de la enfermedad debida al empleo de biológicos, ya que muchos pacientes permanecían “invisibles” mal controlados con antihistamínicos.

El nuevo fármaco más avanzado es otro tipo de anti-IgE, Ligelizumab, se encuentra en fase III, se ha demostrado eficacia similar a omalizumab frente a placebo, pero todavía no se han publicado resultados comparativos con omalizumab.

En segundo lugar, figuran terapias biológicas que bloquean citoquinas clave en la activación o quimiotaxis celular, el que tiene más potencial es Dupilumab, anti IL-4 y 13.

En tercer lugar, los denominados BTK inhibitors o inhibidores de la Bruton tirosin quinasa. ¿Cómo funcionan estos últimos fármacos? Ya hemos expuesto que la urticaria crónica es una enfermedad orquestada por el mastocito que a su vez activa y atrae a otras células, la activación del mastocito es un paso clave en toda la cadena de acontecimientos que acaban provocando la urticaria crónica. Para la activación del mastocito se deben de producir una serie de activaciones enzimáticas en cadena siendo precisamente las tirosin quinasa las que abren el paso. En el momento actual hay varias moléculas de este tipo que se están evaluando en ensayos clínicos con resultados prometedores. Tienen la ventaja de que se administran por vía oral.

#### ***4.9.4. Urticaria en el embarazo y lactancia:***

La urticaria crónica se puede dar de forma concomitante al embarazo ya que afecta en una mayor proporción a mujeres jóvenes. Es importante realizar

un buen diagnóstico puesto que existen dermatosis propias del embarazo, que en muchos casos se caracterizan por cursar con un intenso prurito.

Desde 2015 se ha abandonado la clasificación de la FDA A, B, C y D de riesgo en embarazo, y se sustituye por una narrativa en la que se explican los riesgos en cada fármaco. En el embarazo ningún antihistamínico tiene la categoría previa denominada A como libre de riesgos. De entre los de primera generación, se incluía en la categoría B la desclorfeniramina, entre los de la segunda generación la loratadina, la cetirizina y la levocetiricina. El uso de la desclorfeniramina tiene el aval de que viene siendo usada desde hace más de 50 años y su perfil es más conocido y por eso suele preferirse. Existe un metanálisis que incluía a 200.000 mujeres tratadas con clorfeniramina o desclorfeniramina de 1960 a 1990, que no encontró una relación directa entre el empleo de estos antihistamínicos en el primer trimestre del embarazo y la incidencia de malformaciones fetales importantes.

Si bien se aconseja emplearlos a partir del primer trimestre valorando riesgo-beneficio, es importante tener en cuenta que entre un 10 y un 15 % de mujeres embarazadas emplean antihistamínicos para tratar las náuseas y vómitos del primer trimestre. En este sentido existe un estudio prospectivo que incluye 17.776 mujeres, sobre los antihistamínicos con efecto antiemético frecuentemente empleados en el primer trimestre del embarazo, tampoco encuentra efecto teratogénico.

En cuanto a los corticoides, empleados para exacerbaciones importantes en pautas de 2 a 3 días, debe emplearse el criterio indicado en estudios prospectivos del tratamiento de asma en el embarazo.

Los antihistamínicos son secretados por la leche materna. Por lo que los antihistamínicos ingeridos por la madre pueden inducir en los lactantes sedación importante, irritabilidad y convulsiones. En el caso de urticaria crónica habrá que valorar el riesgo-beneficio. Se recomienda emplear los de segunda generación y según la gravedad valorar la interrupción de la lactancia.

#### **4.10. Criterios de derivación de un paciente con urticaria crónica espontánea**

La urticaria crónica espontánea es una enfermedad difícil de manejar con una repercusión muy grave la calidad de vida del paciente que además en muchas ocasiones sufren las consecuencias de ser un paciente que recorre múltiples especialistas.

Por este motivo es importante establecer pautas que simplifiquen y controlen la enfermedad.

Aunque no hay una guía como tal, podemos afirmar que los siguientes puntos son criterios para derivar a un paciente con urticaria crónica:

1. Aquellos pacientes con urticaria crónica que no sean controlados con dosis terapéuticas de antihistamínicos.
2. Aquellos pacientes que sean controlados con dosis terapéuticas de antihistamínicos al menos una vez deberían ser valorados por el alergólogo. Aunque es poco probable, por descartar sensibilizaciones, y sobre todo para tranquilizar al paciente.
3. Pacientes con lesiones cutáneas dudosas
4. Pacientes con lesiones habonosas o eritemato edematosas, no pruriginosas
5. Pacientes con urticaria crónica acompañada de fiebre ya que hay que descartar enfermedades autoinflamatorias
6. Angioedema como principal manifestación

## 5. Bibliografía

- 1) FERRER, M. (2015). «Immunological events in chronic spontaneous urticaria», *Clin Transl Allergy*, 5, 30. doi:10.1186/s13601-015-0074-7
- 2) FERRER, M. (2021). «Práctica Clínica Diaria En El Manejo De La Urticaria Crónica En España: Resultados Del Estudio Ucrex», *Actas Dermosifiliogr.* doi:10.1016/j.ad.2021.06.007
- 3) GIMENEZ-ARNAU, A. (2021). «The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells», *J Allergy Clin Immunol Pract.* doi:10.1016/j.jaip.2021.03.033
- 4) KATELARIS, C. H. (2021). «How to Measure Disease Activity, Impact, and Control in Patients with Recurrent Wheals, Angioedema, or Both», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2151-2157. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.026
- 5) KHAN, D. A. (2021). «What's New in the Treatment of Urticaria and Angioedema», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2170-2184. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.012
- 6) KOLKHIR, P. (2020). «New treatments for chronic urticaria», *Ann Allergy Asthma Immunol*, 124(1), 2-12. doi:10.1016/j.ana.2019.08.014

- 7) MAURER, M. (2020). «Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020», *Int Arch Allergy Immunol*, 181(5), 321-333. doi:10.1159/000507218
- 8) MAURER, M. (2019). «Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria», *Allergy*, 74(12), 2550-2553. doi:10.1111/all.13878
- 9) METZ, M.(2021). «The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2274-2283. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.049
- 10) RIEDL, M. (2021). «The Road to Better Urticaria and Angioedema Management», *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(6), 2243-2244. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.022
- 11) SABATE-BRESCO, M. (2021). «A Comparative Study of Sex Distribution, Autoimmunity, Blood, and Inflammatory Parameters in Chronic Spontaneous Urticaria with Angioedema and Chronic Histaminergic Angioedema», *J Allergy Clin Immunol Pract*, doi:10.1016/j.jaip.2021.03.038
- 12) TSABOURI, S. (2021). «A European survey of management approaches in chronic urticaria in children: EAACI Pediatric Urticaria Taskforce», *Pediatr Allergy Immunol*. doi:10.1111/pai.13674