



Universidad de Chile  
Facultad de Medicina  
Programa de Formación en Dermatología y Venereología  
Curso Clínicas Integradas  
Módulo Medicina Interna

# Urticaria y angioedema

Becada: Dra. Pamela Iglesias Boisier  
Tutoras: Dra. Nadia Vega, Consuelo Rodríguez  
Octubre 2017

## INTRODUCCION<sup>1, 2</sup>

La urticaria se caracteriza por la aparición repentina de habones, angioedema o ambos. Corresponde a una patología frecuente, que puede ser causada por múltiples estímulos (físicos, fármacos, infecciosos, condiciones inflamatorias o malignas), aunque en la mayoría de los casos no se logra precisar su etiología.

Debe ser diferenciada de otras condiciones médicas en que los habones y/o angioedema pueden ocurrir como un síntoma, por ejemplo, en el prick test, anafilaxia, síndromes autoinflamatorios o angioedema hereditario (angioedema mediado por bradiquinina).

La urticaria aguda (UA) es más frecuente que la urticaria crónica (UC) (18.9% y 0.59%, respectivamente). Dentro de las causas de UA se describen infecciones respiratorias altas (40%), drogas (9%) y alimentos (1%), aunque hasta el 50% de los casos son idiopáticos. Las UC son más frecuentes en mujeres, entre la 3ª y 6ª década de la vida, con un peak a los 40 años, probablemente debido a que entre el 35% a 40% tienen origen autoinmune.

Mientras que la UA puede corresponder a una manifestación de anafilaxia siendo de suma importancia descartar en el contexto de urgencia, la UC tiene un significativo impacto en la calidad de vida, por lo cual requiere un adecuado diagnóstico y manejo.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>2, 3, 4</sup>

Las manifestaciones clínicas corresponden a un espectro de edema localizado, ya sea en dermis superficial (habones) o dermis profunda y tejido celular subcutáneo (angioedema).

El **habón** se caracteriza por:

- Aumento de volumen de tamaño variable, rodeado de eritema y presentación polimorfa.
- Se asocia a prurito, aunque en algunos casos puede presentar ardor.
- Es evanescente, la piel vuelve a su apariencia normal luego de 1 a 24 horas (a veces se resuelve aún más rápido).

El **angioedema** se caracteriza por:

- Aumento de volumen eritematoso o color piel, con frecuente compromiso de mucosas. Suele ser más prominente en áreas de piel delgada como labios, región periorbitaria y genitales.
- Puede presentar dolor en vez de prurito.
- Su resolución puede demorar hasta 72 horas.

Una variedad de afecciones sistémicas se pueden presentar con lesiones cutáneas parecidas a la urticaria (lesiones urticariales), las cuales a diferencia de la urticaria común, presentan una mayor duración de las lesiones individuales (>24-36 horas), distribución bilateral y simétrica, por lo general son más dolorosas que pruriginosas, no se asocian a angioedema, resuelven con hipo/hiperpigmentación, cicatrices o hematoma, se presentan en conjunto con otras lesiones elementales (por ej. pápulas, vesículas, púrpura, costras, etc), y se asocian a síntomas sistémicos.

El diagnóstico diferencial más importante de la UC es la urticaria vasculítica, vasculitis de pequeño vaso que se manifiesta con lesiones urticariales. Tiene afectación sistémica que afecta a múltiples órganos (principalmente articulaciones, pulmones y riñones) y es más

frecuente y más grave en pacientes con hipocomplementemia. El resto de diagnósticos diferenciales se detallan en la siguiente tabla:

<b>Principales enfermedades sistémicas o síndromes que pueden manifestarse con lesiones urticariales</b>	
<p><b>Vasculitis y desórdenes inmunológicos:</b> Vasculitis urticarial, LES, Sd de Sjögren, Dermatomiositis, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Artritis reumatoide juvenil, Enfermedad de Churge Strauss, Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, Dermatitis urticarial neutrofilica.</p>	<p><b>Sds Autoinflamatorios</b> <u>Síndromes periódicos asociados a criopirina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sd familiar autoinflamatorio por frío Sd de Muckle Wells</li> <li>- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (Síndrome infantil crónico neurocutáneo y articular)</li> </ul>
<p><b>Enfermedades hematológicas:</b> Linfoma no Hodgkin (célula B), Macroglobulinemia de Waldenström, Sd de Schnitzler, Gammopatías monoclonales de significado incierto, Crioglobulinemia, Sd hipereosinofílicos, Angioedema episódico con eosinofilia (síndrome de Gleich), Policitemia vera</p>	<p><u>Síndromes de fiebre periódica hereditaria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre mediterránea familiar</li> <li>- Receptor de Factor de necrosis tumoral-asociado de fiebre periódica.</li> <li>- Hiperinmunoglobulinemia D.</li> </ul>
<p><b>Otros:</b> Sd de artritis piógena-pioderma gangrenoso-acné, sd de Blau, osteomielitis recurrente multifocal crónica, sd de Majeeed.</p>	

#### FISIOPATOGENIA<sup>2, 5, 6, 7, 8, 9.</sup>

Es poco conocida. La investigación actual se centra en: Caracterizar células y mediadores involucrados, identificar mecanismos de activación de mastocitos e investigar procesos inmunológicos asociados con la UCE:

**Mastocito:** Principal célula efectora de la urticaria. Los mastocitos se distribuyen ampliamente a lo largo del cuerpo, pero varían en cuanto a su fenotipo y respuesta al estímulo. Se localizan en su mayoría en el tejido conectivo, siendo abundante en la piel y en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio. Expresan receptores de alta afinidad para la IgE (FceRI) y son por tanto capaces de participar en las reacciones alérgicas dependientes de IgE.

**Estímulos degranuladores:** El entrecruzamiento de 2 o más FceRI adyacentes sobre la membrana del mastocito, llevará a la fusión de los gránulos de almacenamiento con la membrana celular del mastocito, exteriorizando su contenido (degranulación). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata clásicas, implican la unión de IgE específica con el alérgeno al receptor. Además existen varios estímulos degranuladores inmunitarios que actúan a través del FceRI (Ac anti IgE, Ac anti FceRI) y también estímulos no inmunitarios (opíáceos, neuropéptidos como la sustancia P, anafilotoxina C5a, factor de célula progenitora etc) que provocan degranulación del mastocito independiente del FceRI.

**Mediadores proinflamatorios:** Los gránulos de mastocitos contienen mediadores preformados dentro de los que destacan la histamina, TNF alfa, IL 3, 4, 5, 6, 8 y 13, factor estimulante de colonias de granulocitos, heparina, proteasas (ej, triptasa). Su síntesis y secreción aumentan tras el estímulo del FceRI. El mastocito también libera mediadores recién formados entre ellos prostaglandinas (D<sub>2</sub>) y leucotrienos (C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, y E<sub>4</sub>) sintetizados a partir del ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos de la membrana celular.

**Vasos sanguíneos:** la histamina y otros mediadores proinflamatorios liberados en la degranulación se unen a receptores ubicados en las vénulas post capilares de la piel, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad, y además aumentan la expresión de moléculas de adhesión situadas en las células endoteliales, lo que promueve la migración de las células inflamatorias circulantes desde la sangre a la lesión urticarial.

**Autoanticuerpos:** se han detectado autoAc IgG funcionales que liberan histamina y otros mediadores de mastocitos y basófilos en el suero del 30 al 50% de los pacientes con UCE. La mayoría de estos autoAc se unen al FcεRI, compitiendo con la IgE. Aproximadamente el 10% de los sueros de pacientes con UC contienen autoAc funcionales dirigidos contra la IgE. La unión de autoAc a los mastocitos puede iniciar la activación del complemento y generar la anafilotoxina C5a lo que a su vez facilita o aumenta la degranulación.

#### **Otras células involucradas:**

**Basófilos:** Se ha reportado que los basófilos son reclutados en los habones, manteniendo la respuesta inflamatoria mediante la liberación de histamina y otros mediadores. La basopenia reflejaría este reclutamiento de los basófilos a la piel, lo cual se correlacionaría con la gravedad de la UCE (cuando la urticaria mejora, la basopenia remite).

**Eosinófilos:** Su presencia en el infiltrado inflamatorio de las lesiones puede contribuir a la persistencia de los habones mediante la producción de leucotrienos y la liberación de proteínas desde sus gránulos tóxicos, las que pueden liberar histamina desde los basófilos. También participarían en la activación de la cascada de la coagulación mediante la secreción de su factor tisular, agravando la enfermedad.

**UC y coagulación:** Se ha visto en UC graves la activación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca con 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, lo que se ha relacionado con cuadros más graves de UC. Esta 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 representa un potencial marcador pronóstico para pacientes con UC grave, en particular si es refractaria a antihistamínicos.

#### **CLASIFICACION<sup>1, 2, 3, 14.</sup>**

El espectro de manifestaciones clínicas de los diferentes subtipos de urticaria es muy amplio. Además, 2 o más subtipos diferentes de urticaria pueden coexistir. Se clasifica en:

- UA: Aparición de habones espontáneos, angioedema, o ambos que duran <6 semanas.
- UC se divide en dos subtipos:
  - **Espontánea** (UCE) (antes llamada idiopática, común u ordinaria): Aparición espontánea de habones, angioedema o ambos  $\geq 6$  semanas debido a causas desconocidas o conocidas (por ej, autoinmune). El termino UC solo debe aplicarse a la urticaria continua que se produce al menos 2 veces a la semana sin tratamiento. Se llamará urticaria episódica o recurrente a la urticaria que aparece con menor

frecuencia en un periodo largo de tiempo, la que estará más probablemente relacionada a un desencadenante ambiental identificable.

- **Inducible (UCI):** Aparición de lesiones provocadas por un estímulo físico. Incluye: Dermografismo sintomático, urticaria por frío, por presión retardada, solar, por calor, colinérgica, de contacto, acuagénica y angioedema vibratorio. (Ver anexo 2 para descripción y test de provocación diagnóstico).

### CALIDAD VIDA, ACTIVIDAD E IMPACTO DE URTICARIA Y ANGIOEDEMA.<sup>3, 10.</sup>

**Calidad de Vida:** Medición importante para definir tratamiento. Un paciente con UCE tiene un impacto comparable a un paciente con enfermedad coronaria. Cuestionarios validados: para UC “Cuestionario de Calidad de Vida de Urticaria Crónica” (CU-Q2oL), y angioedema “Cuestionario de Calidad de Vida de Angioedema” (AE-QoL).

**Actividad e impacto:** En UC se encuentra validado el UAS7, el cual mide síntomas (prurito) y signos (habones). El paciente documenta diariamente su puntuación una vez al día por 7 días, la suma de los puntos por día determina la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. En angioedema se ha validado el Angioedema Activity Score. En UCI es importante determinar el límite desencadenante de la urticaria (por ej. T° y tiempo de estimulación con frío en urticaria por frío).

UAS7		
Score	Habones	Prurito
0	Ninguno	No
1	Leve (< 20 habones/24 horas)	Leve (presente pero no molesto ni irritante)
2	Moderado (20-50 habones/24 h)	Moderado (irritante pero no interfiere en actividades diarias o sueño)
3	Intenso (> 50 habones/24 h o grandes áreas de habones)	Severo (interfiere con actividades diarias o sueño)
Suma de puntuación: 0-6 por cada día en una semana (máximo 42)		

### DIAGNOSTICO DE URTICARIA<sup>3.</sup>

Considerando que múltiples causas pueden provocar una urticaria, una buena anamnesis es necesaria para identificar los posibles desencadenantes.

Se debe preguntar por: **tiempo de aparición de la enfermedad**, frecuencia/duración y factores que provocan la presencia de habones, variación diurna, ocurrencia en relación a fines de semana, días festivos y viajes al extranjero, forma, tamaño y distribución de habones, angioedema asociado, síntomas asociados (por ej. prurito y dolor), historia familiar y personal de urticaria y atopía, antecedentes o presencia actual de alergias, infecciones, enfermedades sistémicas u otras causas posibles, enfermedades psicósomáticas y psiquiátricas, implantes quirúrgicos, acontecimientos durante una cirugía (por ej. luego de una anestesia local), problemas gástricos o intestinales, inducción por agentes físicos o ejercicio, uso de fármacos (por ej. AINEs, inyecciones, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios, gotas para oídos y ojos, medicinas alternativas), relación con alimentos, variación con ciclo menstrual, tabaquismo (preguntar por tabaco perfumado o cannabis), ocupación, hobbies, estrés, evaluar calidad de vida e impacto emocional, tratamientos previos y respuesta, procedimientos/resultados de diagnósticos previos.

El segundo paso es el examen físico. Según la historia del paciente y el tipo de urticaria se debe incluir un test de provocación.

#### EXAMENES COMPLEMENTARIOS<sup>1, 3, 5.</sup>

La UA es un proceso autolimitado, no suele requerir ningún estudio diagnóstico más que la anamnesis y exploración física.

En las urticarias recidivantes y crónicas se requerirá mayor estudio según la historia clínica.

<b>Test diagnósticos recomendados para cada tipo de urticaria</b>			
<b>Tipo</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Test diagnóstico recomendado</b>	<b>Se sugiere en base a la historia para identificar causas subyacentes, factores desencadenantes y descartar diagnósticos diferenciales.</b>
Urticaria espontánea	Aguda	Ninguno	Ninguno. A menos que sea fuertemente sugerido por la historia clínica (descartar alergia a fármacos, látex y algunos alimentos)
	Crónica	Hemograma, VHS o PCR Descartar consumo de fármacos.	Exámenes para descartar: Infecciones (Ej, H. pylori). Alergia de tipo I. Autoanticuerpos funcionales. Hormonas tiroideas y autoAc, Pruebas cutáneas que incluyen pruebas físicas. Triptasa (ante enfermedad sistémica severa). Test de suero autólogo. Biopsia de piel lesional
Urticaria inducible	Por frío	Prueba de provocación y umbral de frío (cubito de hielo, agua fría, viento frío)	Hemograma, PCR o VHS, criopirinas, para descartar otras enfermedades, especialmente infecciones.
	UPPR	Prueba de presión y prueba de umbral	Ninguno
	Por calor	Provocación de calor y prueba de umbral	Ninguno
	Solar	Luz UV y visible de diferentes longitudes de onda y prueba de umbral	Descartar otras dermatosis inducidas por la luz
	Dermografismo sintomático	Provocar dermatografismo y umbral	Hemograma, VHS o PCR
	Angioedema vibratorio	Test con vórtex	Ninguno
	Acuagénica	Paños húmedos a temperatura corporal aplicados durante 20 minutos	Ninguno
	Colinérgica	Ejercicio y provocación en baño caliente	Ninguno

	Contacto	Prueba de provocación cutánea, Pruebas cutáneas con lecturas inmediatas, Ej prick test	Ninguno
--	----------	--	---------

Consideraciones:

- **Hemograma completo, VHS y/o PCR:** Pueden ser útiles para detectar síndromes autoinflamatorios, infección asociada (eosinofilia en parasitosis) y urticaria vasculítica.
- **Infecciones** bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas como *H. pylori*, Streptococci, Staphylococci, Yersinia, Giardia Lamblia, Mycoplasma, virus hepatitis B y C, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex, Entamoeba spp., Blastocystis spp, infecciones dentales, óticas, nasales y faríngeas se han relacionado a la UCE. La frecuencia y relevancia de estas infecciones varía entre diferentes grupos y regiones geográficas, sin embargo, faltan estudios para confirmar su verdadero rol en urticaria.
- Alergia tipo I: Causa rara de UCE con síntomas diarios, considerar en pacientes con síntomas intermitentes. La determinación de IgE específica y Prick Test están indicadas cuando la historia del cuadro sugiera alergias específicas a fármacos, alimentos, látex y sustancias inhaladas.
- Pseudoalergias (reacciones de hipersensibilidad no alérgica) a los AINE o a los aditivos alimentarios pueden ser más relevantes en UCE con síntomas diarios.
- **Función tiroidea y anticuerpos antitiroideos:** La enfermedad tiroidea autoinmune es más frecuente en pacientes con UCE respecto a la población general. También se ha reportado una mayor prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antimicrosomales en UCE (incluso con función tiroidea normal). Los pacientes con UCE y enfermedad tiroidea autoinmune, generalmente tienen un cuadro más grave y prolongado. Algunos estudios plantean que el tratamiento con levotiroxina podría reducir los síntomas cutáneos en estos pacientes, pero se requiere mayor evidencia para avalar esta conducta.
- **Test de suero autólogo:** Única prueba disponible para detectar autoAc contra IgE o FceRI. Es una prueba de detección inespecífica, ya que evalúa la presencia de todo tipo de factores liberadores de histamina en suero, no solo autoAc. Consiste en la inyección intradérmica de 50 microlitros de suero del paciente, con la obtención de habón y eritema, ante la presencia de autoAc funcionales. Se realiza una lectura a los 30 minutos y se considera positiva cuando genera una reacción > 2mm del control negativo. Es positiva en el 40 a 60% de los pacientes con UC.
- ANA, FR y complemento: Útiles si la historia sugiere etiología autoinmune o urticaria vasculítica.
- Dímero D: Marcador pronóstico en UCE grave. En un estudio se observó que pacientes con UCE y niveles elevados de dímero D respondieron a terapia anticoagulante, sin embargo, la evidencia aun es insuficiente para sugerir este tratamiento.
- **Biopsia cutánea:** No se recomienda de rutina, se sugiere en lesiones de duración mayor a 24 horas para el diagnóstico diferencial con urticaria vasculítica. Se recomienda realizar una biopsia por punch de 4 mm en piel lesional. Un habón clásico se caracteriza por edema dérmico variable con dilatación de vasos capilares y linfáticos, asociado a un infiltrado perivascular mixto leve con linfocitos, eosinófilos y algunos neutrófilos.

- En UCI, el diagnóstico se enfoca en la identificación del subtipo mediante las pruebas de estimulación física y la determinación de los umbrales de activación, permitiendo evaluar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
- No se sugiere la detección sistemática de tumores malignos, pero se deben descartar si la historia clínica lo sugiere (por ejemplo, baja de peso, síntomas B).

## MANEJO DE LA URTICARIA<sup>1, 3, 5, 11, 12, 13, 15, 16.</sup>

Si bien la clasificación de los diferentes subtipos de urticaria es importante en el enfoque diagnóstico, el abordaje terapéutico es universal.

La UA es distinta a los otros tipos de urticaria, ya que es autolimitada y el tratamiento se centra en el alivio sintomático.

### **Identificación y eliminación/evitación del estímulo:**

Determinar la causa de la urticaria no es fácil. La eliminación del agente causal puede lograr la remisión de la urticaria, sin embargo, la eliminación del agente puede coincidir con la remisión espontánea de la urticaria (sin ser en definitiva la causa).

- Fármacos: Suspender en caso de sospecha o cambiar de familia si su uso es indispensable. Los que provocan reacciones de hipersensibilidad no alérgica (clásicamente AINEs) no sólo pueden provocar, sino también agravar una UCE.
- Estímulos físicos: Evitar o manejar la estimulación. Ej: en UPPR ensanchar los mangos de las bolsas pesadas, reducir fricción en dermatografismo sintomático, en urticaria por frío evitar vientos fríos. En urticaria solar, la identificación exacta de las gamas de longitudes de onda que afectan puede ser importante para elegir filtros solares.
- Erradicación de agentes infecciosos y tratamiento de procesos inflamatorios: se considera significativo en algunos casos de UCE, pero algunos estudios muestran resultados contradictorios. Se debe tratar el *H. pylori* (aunque la asociación con urticaria no es clara), infecciones bacterianas de nasofaringe, parásitos intestinales. Dentro de los procesos inflamatorios crónicos identificados como potenciales causales para UCE está la gastritis, esofagitis por reflujo o la inflamación del conducto biliar o la vesícula biliar. Sin embargo, al igual que las infecciones, no es fácil discriminar si alguna de éstas son causas relevantes de UCE.
- Manejo de la dieta: La alergia alimentaria mediada por IgE es una rara causa de UCE. Si un alérgeno alimentario se identifica como causa, debe suspenderse en la medida de lo posible. En un subgrupo de pacientes, reacciones pseudoalérgicas frente a algunos alimentos o aditivos, pueden provocar o agravar una UCE. En esos casos, se sugiere indicar una dieta baja en pseudoalergenos por al menos 3 semanas para evaluar respuesta. (Ver anexo 2)

**Inducir tolerancia:** Puede ser útil en algunos subtipos de urticaria. Ejemplos son la urticaria fría, la urticaria colinérgica y la urticaria solar, donde incluso se ha demostrado que una breve terapia con UVA es efectiva en 3 días. Sin embargo, la inducción de la tolerancia dura solamente algunos días; por lo tanto, se requiere una exposición cotidiana

constante al estímulo justo al nivel umbral que en algunos casos no es tolerada por los pacientes (ej, baños fríos en urticaria por frío).

## **Tratamiento farmacológico sintomático**

### **Primera línea: Antihistamínicos (AH)**

La principal opción terapéutica para el alivio sintomático es reducir el efecto de los mediadores de mastocitos como la histamina, PAF y otros en los órganos diana. Muchos de los síntomas de la urticaria son mediados principalmente por las acciones de la histamina en los receptores H1 localizados en las células endoteliales (habón) y en los nervios sensoriales (erupción neurogénica y prurito). Por lo tanto, el tratamiento continuo con antihistamínicos H1 es de gran importancia en el tratamiento de la urticaria. Sin embargo, en algunos casos, especialmente de UCE, también están implicados otros mediadores de mastocitos (PAF, leucotrienos, citoquinas) y se puede observar un infiltrado celular que incluye basófilos, linfocitos y eosinófilos. Estos pueden responder completamente a un breve pulso de corticosteroides y pueden ser relativamente refractarios a antihistamínicos.

AH de 1° generación: Tienen efectos anticolinérgicos pronunciados y acciones sedantes en el sistema nervioso central (SNC), que duran más de 12 horas, mientras que los efectos antipruriginosos duran sólo 4-6 h. Se han descrito muchas interacciones sedantes con alcohol y fármacos que afectan al SNC, tales como analgésicos, hipnóticos, sedantes y fármacos que elevan el estado de ánimo. Pueden interferir con el sueño REM y tener impacto en el aprendizaje y el rendimiento. En ancianos aumenta el riesgo del deterioro de la cognición, falta de atención, desorganización del habla, alteración de la conciencia y caídas. Por lo que su uso no se recomienda en el tratamiento rutinario de urticaria crónica como agentes de primera línea.

AH de 2° generación: Son mínimamente o no sedantes y libres de efectos anticolinérgicos. Sólo 7 de ellos (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina y bilastina) han sido probados detalladamente en la urticaria. Deberían considerarse el tratamiento sintomático de primera línea debido a su perfil de seguridad. Sin embargo, los ensayos clínicos que comparan eficacia y seguridad aún son insuficientes. Este tratamiento conduce a la ausencia de síntomas < del 50% de los pacientes con UCE. Si luego de 2 semanas síntomas persisten, pasar a segunda línea.

### **Segunda línea: Cuadruplicar dosis de antihistamínicos de 2° generación**

Pacientes que no responden a dosis única de antihistamínicos se verán beneficiados cuadruplicando su dosis. Estudios realizados con bilastina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina y rupatadina. Se ha descrito que aproximadamente un 70 % de los pacientes que cuadruplican la dosis de antihistamínicos responden al tratamiento. Si no se logran controlar los síntomas en 1 a 4 semanas, pasar a la siguiente línea de tratamiento.

### **Tercera línea: Omalizumab.**

En el Consenso Europeo de urticaria y angioedema (2012) se describe en tercera línea omalizumab, ciclosporina o montelukast. Sin embargo, nuevos estudios proponen dejar a omalizumab como tercera línea, y como cuarta línea ciclosporina y montelukast.

Omalizumab: Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti IgE. Eficaz en el tratamiento de la UCE refractaria a antihistamínicos, reduce significativamente el prurito y número de habones según un meta-análisis reciente. También se ha reportado su efectividad en urticaria colinérgica, por frío, solar, por calor, dermatografismo sintomático y urticaria de presión retardada. Aprobado por la FDA en 2014 para mayores de 12 años.

Mecanismo de acción: Se une a la porción Fc de la IgE circulante previniendo la unión al FcεRI, reduciendo los niveles de IgE y el número de FcεRI en mastocitos, basófilos y otras células. También disminuye el reclutamiento de basófilos y eosinófilos.

Se administra en dosis de 300 mg subcutáneo cada 4 semanas, independiente del peso o niveles totales de IgE, logrado una rápida respuesta (en general dentro de 1-4 semanas). El 70 a 80% de los pacientes alcanza control de sus síntomas. En caso de requerir terapia a largo plazo, se recomienda reducir dosis a 150 mg y/o la extensión del intervalo de aplicación.

Eventos adversos: cefalea (6,1%), sinusitis (4,9%), artralgia (2,9%), reacción en el sitio de inyección (2,7%), anafilaxia (0,2%) y aumento de eventos cardíacos o neurovasculares.

#### **Cuarta Línea**

Ciclosporina: Efecto directo moderado sobre la liberación de mediadores de mastocitos. Su eficacia asociada a antihistamínicos de 2ª generación ha sido demostrada, pero este fármaco no puede recomendarse como tratamiento estándar debido a una alta incidencia de efectos adversos. Tiene mejor relación riesgo beneficio en comparación con el uso prolongado de corticoides. La dosis recomendada es de 2.5-5 mg/kg/día. No se debe utilizar por más de 3-6 meses debido a sus efectos adversos.

Antagonistas de leucotrienos: Nivel de evidencia baja para urticaria. Se sugiere utilizar Montelukast como terapia complementaria a los antihistamínicos de 2ª generación. Dosis: 10 mg/día vía oral.

#### **Otros Fármacos:**

Corticoides: Los corticoides tópicos no son útiles. Para la UA severa (urticaria generalizada, compromiso de cabeza y cuello con angioedema y molestias torácicas) y las exacerbaciones agudas de la UCE, un pulso de corticoides orales de 0.5 mg/kg día (20 a 50 mg/día) por 10 días máximo, puede ser útil en reducir la duración y actividad de la enfermedad en forma temporal, pero presenta una alta recaída frente a la suspensión. No recomendado en uso a largo plazo.

Sulfasalazina, metotrexato, interferón, plasmaféresis, fototerapia e inmunoglobulinas intravenosas (IVIG): se han publicado ensayos de baja calidad o series de casos. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la IVIG, se han utilizado con éxito en reporte de casos. Se recomiendan actualmente sólo para ser utilizados en centros especializados como última opción (Anti-TNF-alfa para urticaria por presión retardada y IVIG para UCE). La fototerapia se ha utilizado con éxito en mastocitosis siendo útil en pacientes resistentes al tratamiento con esta afección. Para el tratamiento de la UCE y el dermatografismo sintomático, el tratamiento con UVA, PUVA, y UVB (nb-UVB) durante 1-3 meses se puede agregar al tratamiento con antihistamínicos.

## PRONOSTICO<sup>1,2</sup>

La mayoría de las UA regresan de forma espontánea dentro de 3 semanas, mientras que aproximadamente un 21% de los casos progresarán a UC.

En UC, se ha reportado una tasa de remisión del 30-50% dentro de los primeros 3 años de inicio del cuadro (34% remite de forma espontánea en 1 año y 84% en 5 años).

Los factores pronósticos asociados a evolución prolongada son:

- Urticaria con angioedema: Se asocia a mayor duración y gravedad del cuadro. Se ha descrito que el 75% persiste por más de un año y que hasta un 20% presenta exacerbaciones intermitentes por más de 20 años.
- UCE severa
- UCE en contexto autoinmune (test de suero autólogo positivo, enfermedad tiroidea autoinmune u otras).
- Pacientes con UCE y UCI asociada.

## ANGIOEDEMA SIN HABONES<sup>2, 10, 17.</sup>

Cuando el angioedema se presenta sin urticaria debemos orientarnos a tres posibles diagnósticos, que debemos conocer como diagnósticos diferenciales de angioedema en urticaria:

**Angioedema por IECA:** ocurre en 1 de cada 1000 pacientes que consumen IECA. Es más común en pacientes africanos/ afro-americanos. Puede estar asociado a dolor abdominal. La urticaria concurrente es muy rara. 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. También se ha visto en asociación al consumo de AINES.

**Angioedema hereditario (AH):** El angioedema hereditario tiene un patrón de herencia autosómico dominante y ocurre en aproximadamente 1: 50.000 individuos. Producido por una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de C1 esterasa activada (Inh C1), provocando una síntesis deficiente o anómala evitando la activación del complemento, modulando la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, alterando la producción de bradiquinina. Se transmite de forma autosómica dominante y se desencadena por estrés emocional, trauma, 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 (dolor abdominal cólico que puede simular una urgencia quirúrgica) y vías respiratorias superiores, con compromiso de vida. Se describen 3 tipos:

- Tipo 1: 80-85% de los casos. Niveles séricos del C1 Inh bajos y disminución de la

función.

- Tipo 2: 25% de los casos. Niveles de C1 Inh normales o elevados, con función es anormal.
- Tipo 3: 1% de los casos. Niveles normales de C1 Inh y función normal. La mayoría son mujeres, con pocas excepciones. Se lo relaciona con actividad estrogénica. Probable mutación del factor XII.

**Angioedema adquirido (AEA):** Niveles bajos de Inh C1 y de los componentes de complemento C1, C1q, C2 y C4. Instauración de síntomas en edad mediana. Existen 2 tipos:

- Tipo1: 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 a linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma sarcoma, crioglobulinemia esencial, linfoma linfocítico y mieloma.
- Tipo 2, donde existen autoAc dirigidos contra el Inh C1 que interfieren con su actividad funcional.

#### DIAGNOSTICO Y EXAMENES COMPLEMENTARIOS<sup>2, 10, 17.</sup>

A menudo transcurre mucho tiempo hasta que se diagnostica esta enfermedad, especialmente si no hay historia familiar. Un síntoma importante que puede orientar al diagnóstico es la respuesta nula a antihistamínicos o corticoides lo cual permite el diagnóstico diferencial frente a las reacciones alérgicas. El diagnóstico definitivo se realiza con pruebas de laboratorio:

- Niveles de C4: Se encontrarán bajos en angioedema hereditario 1, 2 y en AEA
- Inh C1 funcional y cuantitativo: Para diferenciar los AEH 1 y 2 y el AEA
- Concentración sérica de C1q: Se encuentra reducida en AEA

#### MANEJO DEL ANGIOEDEMA<sup>2, 10, 17.</sup>

##### **Enfrentamiento en Servicio de Urgencias ante angioedema agudo**

- Antihistamínicos H1 ev (Ej, Clorfenamina 10 mg) + corticoides ev (Ej, Hidrocortisona 200 mg o metilprednisolona 50 a 100 mg).
- Considerar Epinefrina sc en caso de edema masivo de rostro o cuello.
- En caso de anafilaxia (AE se acompaña de síntomas respiratorios o cardiovasculares), Epinefrina 0,01 mg/kg IM hasta un máximo de 0,5 mg (ampollas de 1 mg/mL). En caso de no responder y angioedema avanza, sospechar angioedema mediado por bradiquinina y considerar las siguientes opciones de tratamiento:
  - Icatibant (30 mg de Firazyr® en 3 mL Sc), especialmente si el paciente toma IECA.
  - Concentrado en plasma de inhibidor de C1, **Beriner**® (fármaco disponible en Chile) 20 U/kg ev. Otros fármacos descritos ecallantide (30 mg sc), inhibidor de C1 humano recombinante (Ruconest® 50 U/kg ev)
- Si aún así no hay respuesta usar **plasma fresco congelado** (2 unidades con peso  $\leq 90$  kg; 3 unidades para  $>90$  kg), especialmente para pacientes con antecedentes familiares de angioedema.

En pacientes con diagnóstico establecido de angioedema y deficiencia hereditaria del inhibidor de C1, se recomienda administrar en primera línea Berinert® 20 U/Kg y si no está disponible administrar plasma fresco congelado.

### **Tratamiento preventivo en deficiencia de Inh C1**

- Profilaxis preoperatoria: Administrar una hora antes del procedimiento concentrado de inh C1. En caso de procedimientos menores, utilizar ácido tranexámico 1gr cada 6 horas por 48 horas antes y después del procedimiento.
- Danazol (esteroide anabolizante): 200 mg/día VO. Efectos adversos virilizantes. Vigilar aparición de adenomas hepáticos.
- Ácido tranexámico: Inhibidor de la activación del plasminógeno en plasmina, 500 mg/día vo o ev. Contraindicado en trombosis.

El AEH puede inducirse o exacerbarse con los estrógenos de los anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal sustitutivo, por lo que deben evitarse.

### **REFERENCIAS**

1. Kulthanan. K, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:190-200.
2. Jean L Bolognia et al. *Dermatology*. Tercera edición. Capítulo 18 Urticaria y Angioedema. Pag 291- 306.
3. Zuberbier. T, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868-87.
4. Peroni. A, et al. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticarial. Part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):557-70; quiz 571-2.
5. Maspero. J, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (Buenos Aires)* 2014; 74 (Supl. I): 1-53.
6. Jain. S. Pathogenesis of Chronic Urticaria: An Overview. *Dermatology Research and Practice*. Volume 2014 (2014), Article ID 674709, 10 pages.
7. Radonjic-Hoesli. S, et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jul 26.
8. Sánchez-Saldaña. L, et al. Urticaria Aguda. *Dermatol Peru* 2012;vol 22 (1).
9. Sánchez-Saldaña. L, et al. Urticaria Crónica. *Dermatol Peru* 2012;Vol 23 (2).
10. Cicardi. M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16.
11. Maurer. M, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924-935.
12. Tonacci. A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr;37(4):464-480.

13. Vestergaard. C, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H<sup>1</sup>-antihistamines: 1 an expert opinion. Eur J Dermatol 2017; 27(1): 10-9.
14. Amaya. D, et al. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. Biomédica 2016;36:10-21.
15. Curto-Barredo. L, et al. Update on the Treatment of Chronic Urticaria. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(5):469-482
16. Conlon NP, Edgar JD. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. Eur J Dermatol 2014; 24: 385-6.
17. Navarro. A, et al. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. Farm Hosp. 2013;37(6):521-529
18. **Caso Clínico (1) Ppt:** Garrido C, et al. Urticaria aguda causa por el virus de Epstein Barr. Actual. Med. 2014; 99: (793): 175.
19. **Caso clínico (2) Ppt:** Sedó. G, et al. CASO 5-2014: Urticaria Crónica Idiopática o Urticaria espontánea y Omalizumab. Revisión del tema a propósito de un caso. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. Año 2014 Vol 4 No III.

## ANEXO 1

Tipo de urticaria física	Test de provocación
<p><b>Dermografismo inmediato:</b> Se divide en simple o sintomático.</p> <p><b>Simple:</b> ocurre en el 5% de las personas, luego de acariciar moderadamente la piel. Es una respuesta fisiológica exagerada.</p> <p><b>Sintomático:</b> Es el más común de las urticarias físicas. Se manifiesta como habones lineales en sitios de rascado o fricción, luego de frotar suavemente la piel, que por lo general se resuelven en 1 hr. Empeora en la noche y puede aparecer por brotes. En general mejora con los años. No se asocia a enfermedad sistémica, atopia, alergia alimentaria o autoinmunidad.</p> <p>Para diferenciar el simple del sintomático, en el simple no hay prurito y la presión a ejercer sobre la piel debe ser mayor.</p>	<p>Evalúa la menor presión necesaria para causar pápulas. Realizar en primera consulta y en siguientes para evaluar tratamiento. En región volar del antebrazo o la región superior del dorso frotar con baja lenguas o elemento de punta roma. (+) Aparece habón luego de ejercer presión de 36 mm/hg o menos. El paciente debe estar libre de antihistamínicos y la lectura de la prueba se realiza a los 10 minutos.</p>
<p><b>Urticaria por presión retardada (UPPR):</b></p> <p>Sub diagnosticado. Aparición de habones en sitios de presión sostenida, luego de 30 minutos a 12 horas. Suelen ser pruriginosas, dolorosas o ambas. Pueden persistir varios días. Lugares habitualmente afectados: debajo de elásticos de ropa, en pies por zapatos apretados, en palmas por trabajo manual, en plantas por caminar o subir escaleras y genitales postcoital. Síntomas asociados: malestar general y artralgias. Pronóstico es variable, duración media es de 6-9 años.</p>	<p>Aplicación de presión sostenida en la piel. Suspender peso por encima del hombro (7 kg en una correa de 3 cm de ancho sobre el hombro). (+) En sitio de presión aparece edema eritematoso luego de seis horas después del desafío.</p>
<p><b>Angioedema vibratorio:</b></p> <p>Infrecuente. Estímulo vibratorio induce tumefacción y eritema en minutos, que dura 30 minutos. Los estímulos incluyen trotar, frotar vigorosamente con una toalla y el uso de maquinaria vibrante. Puede ser adquirido o familiar.</p>	<p>Mediante vórtex o agitador de laboratorio, poner antebrazo del paciente sobre placa del agitador por 10 min. Evaluar luego de 10 min.</p>

<p><b>Urticaria de contacto por calor:</b> La más infrecuente. A minutos de contacto con calor, aparece prurito y habones en la zona de contacto, dura hasta 1 hr. Puede presentarse después de contacto con agua caliente por ej: lavar platos, pero también tras el contacto con calor radiante o luz solar.</p>	<p>Aplicar estímulo caliente sobre 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.</p>
<p><b>Urticaria por frío:</b> Grupo heterogéneo de trastornos en los que los habones aparecen a los pocos minutos de un recalentamiento tras la exposición al frío. Existen 4 tipos de urticaria por frío, la primaria, secundaria, refleja y familiar, por su mayor prevalencia se describirá la primaria. La urticaria por frío primaria es la más frecuente de las urticarias por frío (95% de los casos). Su causa es principalmente idiopática, aunque puede verse luego de infecciones respiratorias, mordedura de artrópodos e infección por VIH. Habones, prurito y ardor aparecen en zonas expuestas al frío (hielo, viento, etc) luego de calentar la piel. Baños fríos y natación pueden provocar anafilaxia. Dura 6 a 9 años, y es más transitoria si sigue a una infección vírica.</p>	<p>En piel de antebrazo volar colocar cubo de hielo, envuelto en un film plástico delgado, o un paquete refrigerante por 5 min. Se revisa luego de 10 min post exposición: (+) presencia de habón asociado o no a prurito o ardor. Si prueba es (-) y sospecha clínica es alta sumergir un brazo en agua fría (5 a 10 °C) durante 10 minutos.</p>
<p><b>Urticaria colinérgica:</b> Habones transitorios de 2 a 3 mm rodeados de un halo eritematoso, monomorfos y simétricos, antecedidos de prurito. Destacan más en la mitad superior del cuerpo, pero también pueden aparecer en extremidades e incluso generalizarse. Aparecen 15 minutos después de estímulos inductores de la sudoración como ejercicio físico, baños calientes o estrés emocional brusco, beber OH y comer alimentos picantes. Más frecuente en atópicos. Suele haber una tendencia gradual a la mejoría, pero puede durar años. Relacionada al ejercicio puede progresar a anafilaxia.</p>	<p>Paciente debe realizar ejercicio físico hasta que comience a sudar, y mantenerlo durante 15 minutos más. Prueba (+) aparecen habones luego de 10 minutos de haber detenido el ejercicio. Para diferenciarla de la anafilaxia/urticaria inducida por el ejercicio, se debe realizar una segunda prueba, al menos 24 hr después de la primera, donde se realiza un calentamiento corporal pasivo por inmersión en agua a 42° C por 15 min. La urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio no se manifiesta por calentamiento corporal pasivo.</p>
<p><b>Anafilaxia inducida por ejercicio:</b> Se produce por el ejercicio, pero no por un incremento de la T° central inducido por otros medios capaz de provocar la urticaria colinérgica, por ejemplo un baño caliente. La anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio, aparece a los pocos minutos del ejercicio si sigue a la ingestión previa de un alimento específico (ej, gliadina en el trigo) o a veces 4 horas después de una comida copiosa.</p>	
<p><b>Urticaria solar:</b> Presencia de habones pruriginosos inmediatamente después (5 min aprox) de exposición a la luz (UV y/o luz visible). Resuelven en &lt;24 hr.</p>	<p>Exposición de piel a radiación ultravioleta y luz visible. En glúteos probar por separado UVA (6 J/cm<sup>2</sup>), UVB (60 J/cm<sup>2</sup>) y el rango de luz visible. Es (+) con rápida presencia de habones en el sitio de la exposición (generalmente dentro de 10 min).</p>
<p><b>Urticaria por agua o acuagénica:</b> Puede ocurrir al contacto con agua, agua destilada, agua, lágrimas, sudor y saliva, minutos después del contacto. Respeta la cara.</p>	<p>Con una gasa humedecida a temperatura corporal en las partes del cuerpo donde se manifiestan por 20 min, o con un baño a temperatura corporal.</p>

**Urticaria de contacto:**

Aparecen habones localizados dentro de 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. Persiste entre 1 y 5 horas.

Test de parche y Prick test.

## ANEXO 2

## RECOMENDACIONES PARA UNA DIETA BAJA EN HISTAMINA

<b>EVITAR CONSUMIR</b>	
<b>ALIMENTOS QUE CONTIENEN GRANDES CANTIDADES DE HISTAMINA</b>	
<b>TIPO DE ALIMENTOS</b>	<b>EJEMPLOS</b>
Mariscos frescos y en conserva	
Quesos maduros	Chanco, mantecoso.
Fiambres y embutidos	Jamón, mortadela, paté.
Legumbres	Poroto, garbanzo, lenteja, soya, arveja, haba
Productos de soya	Leche, tofu, salsa de soya.
Conservas de pescado	Atún, jurel, sardinas.
Alimentos procesados con saborizantes y/o preservantes	Conservas en general, jugos de frutas industrializados (néctar), platos preparados.

<b>CONSUMIR EN FORMA MODERADA.</b>	
<b>ALIMENTOS QUE CONTIENEN HISTAMINA EN CANTIDAD MODERADA O FAVORECEN SU LIBERACION / ACUMULACION.</b>	
Tomate	Chucrut
Espinacas	Espicias picantes (merquén/pimienta)
Berenjena	Trigo y germen del trigo.
Palta	Turrón
Plátano	Mazapán
Pera	Champiñón
Cítricos (naranja, limón, pomelo)	Clara de huevo
Piña	Frutos secos (nueces, maní).
Papaya	Cerveza / vino tinto / alcohol en general
kiwi	Frutilla
Té	Chocolate y cacao
Frambuesa	Vinagre de vino
Ciruelas rojas	Bebidas energéticas.
Verduras y hortalizas en conserva	Productos con levadura (pan)
Pimiento y ají	Alimentos ahumados (salmón ahumado)

<b>SE PUEDEN CONSUMIR</b>
Pescados y carne fresca Queso fresco.

Guía preparada en base al documento “Recomendaciones para una Dieta baja en histamina” del Instituto Ferran de Reumatología, Barcelona, España.