

Urticaria Crónica

Definición

La urticaria engloba un conjunto de enfermedades cuya lesión característica es el habón o roncha y que puede acompañarse o no de angioedema¹.

Además de en la urticaria, existen otras enfermedades, que se citarán más adelante, que pueden cursar con habones y/o angioedema. En el caso de la urticaria suelen presentar las siguientes características¹:

- Los habones se caracterizan por una afectación de la dermis superior con una zona central inflamada, rodeada de un halo eritematoso asociado a picor y calor. Las lesiones pueden aparecer en minutos, aumentar de tamaño y fusionarse con otras o persistir de forma aislada y suelen desaparecer espontáneamente o tras tratamiento en menos de 24 horas.
- En el 50% de los casos podemos observar además, angioedema asociado, debido una inflamación de planos más profundos (dermis y tejido subcutáneo), que va a producir sensación de dolor o tirantez, con tendencia a afectar a mucosas y de resolución más lenta, pudiendo necesitar hasta 72 horas para su desaparición total.

La urticaria se clasifica habitualmente según su curso y duración en ^{1,2}:

- Urticaria aguda: Duración de los brotes menor a seis semanas. Este tipo de presentación es el más frecuente en población infantil y las lesiones suelen desaparecer sin dejar lesión en horas o días.
- Urticaria crónica (UC): Presenta brotes de forma recurrente, diaria o casi diaria, durante más de 6 semanas consecutivas.

Aunque se trata de una enfermedad generalmente benigna, la urticaria supone una gran preocupación para los padres y pacientes, originando numerosas consultas en los Servicios de Urgencias y practicándose numerosas exploraciones complementarias.

Histiopatología y Fisiopatología

En la patogénesis de la UC es importante caracterizar las células y los mediadores implicados, identificar los mecanismos que activan los mastocitos e investigar los procesos inmunes asociados³.

La UC se produce por la estimulación y degranulación de los mastocitos, que liberan diferentes mediadores (la histamina es el principal) iniciando la respuesta inflamatoria, dando lugar a la

formación de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas (PG) PGD₂), leucotrienos (LT) LTE₄ y factor activador plaquetario (PAF)), así como, factor de necrosis tumoral (TNF) TNF- α e interleukinas (IL) IL₄, IL₅, IL₆, IL₈, IL₁₆ que se identificaran en la piel y sangre periférica de los pacientes. Estos mediadores actúan como factores quimiotácticos de eosinófilos, neutrófilos y células T. En la UC encontramos infiltrados perivasculares mixtos con monocitos, eosinófilos, basófilos y principalmente células CD₄, iniciando un respuesta T helper (Th₂) con IL₄, IL-15, IL-25. Se observa, asimismo, expresión de TNF- γ y TNF- α sugiriendo la implicación de una respuesta mixta Th₂/Th₁.

La liberación de estos mediadores conduce, por un lado, a un incremento de la permeabilidad vascular produciendo el típico habón y por otro lado, una estimulación del tejido neuronal, provocando prurito y dilatación vascular (con la consecuente respuesta eritematosa)¹.

En la piel afecta de lesiones encontraremos moléculas de adhesión, células endoteliales, neuropéptidos y factores de crecimiento, además de un infiltrado inflamatorio perivascular de intensidad variable formado por neutrófilos con o sin eosinófilos, basófilos y células T pero sin necrosis de la pared del vaso que lo diferenciaría de la urticaria vasculitis.

En la piel sin lesiones se puede ver una pre-regulación de moléculas de adhesión, infiltración eosinofílica y alteración de la expresión de citoquinas. Estos hallazgos señalan la complejidad natural de la patogénesis de la urticaria, donde hay muchos más mecanismos implicados que la sola liberación de histamina.

Estos hallazgos también pueden encontrarse en otros síndromes inflamatorios y por tanto no serán específicos del diagnóstico de urticaria.

Es necesario buscar otros biomarcadores para poder diferenciar la urticaria de otras entidades.

Clasificación

Las guías¹ dividen la UC en dos grupos:

- UC espontánea (UCE) de causa reconocida o desconocida.
- UC inducible (UCI) con lesiones provocadas por un estímulo físico:
 - Dermografismo
 - Urticaria retardada por presión
 - Urticaria por frío
 - Urticaria solar
 - Urticaria por calor
 - Urticaria por vibración
- UCI desencadenada por estímulo no físico:

- Urticaria colinérgica
- Urticaria acuagénica
- Urticaria de contacto

Clasificación

Se estima que del 15% al 25% de la población presenta un episodio de urticaria a lo largo de su vida, la mayoría en su forma aguda. Estudios recientes muestran que la UC en la población general se da en torno al 5%. En población pediátrica la prevalencia exacta de urticaria es desconocida debido al escaso número de estudios, las cifras publicadas la cifran en un 1.8%⁴, siendo ligeramente más frecuente (55,9%) la UCE que la UCI.

En la UCI el dermografismo es la más frecuente con un 38% de los casos, seguido de la urticaria colinérgica y de la urticaria por presión, siendo el resto mucho menos frecuentes. La urticaria por frío se da en un 16% de casos según el área geográfica. Entre los pacientes con UCE un tercio reaccionan también a estímulos físicos. El 67% de casos de UCI se asocia con angioedema.

Historia natural de la enfermedad

Aunque hay pocos estudios epidemiológicos la evolución de la mayoría de casos presenta una duración de un año. Sahiner et al.⁵ demostraron que el 50% de niños no presentaban síntomas a los 5 años del inicio de la clínica, por lo que se debe informar a los padres de la naturaleza benigna y del curso de la enfermedad.

La duración de la urticaria se ha relacionado con la presencia de angioedema y con la presencia de marcadores de autoinmunidad. Otros factores que afectan a la resolución del cuadro en niños es la positividad del test de activación de basófilo y la ausencia de basófilos periféricos en sangre. Estos dos parámetros se han observado principalmente en autoinmunidad y se tiene la hipótesis de que se produce un reclutamiento de basófilos circulantes en la piel durante la actividad de la enfermedad.

Factores desencadenantes

Es imprescindible conocer las causas más frecuentemente responsables de los cuadros de urticaria para realizar un diagnóstico etiológico y tratamiento preventivo. En un porcentaje elevado de urticarias, sin embargo, no se puede llegar a establecer con exactitud la causa que desencadenó el proceso.

Existe un amplio espectro de factores que pueden desencadenar o exacerbar la urticaria y/o angioedema que incluyen estímulos físicos (frío, calor, presión, vibración, luz ultravioleta), fármacos, estrés e infecciones, entre otras¹. La mayoría son UCE con factores físicos precipitantes como la presión o la exposición al frío.

UCE

Una revisión reciente de UC4 en 633 niños reveló que el 28.1% presentaba antecedentes de atopia, el 36.8% tenía el test del suero autólogo positivo, 6.4% anomalías tiroideas, 10.4% ANAs positivos y el 21.1% mostraba una serología positiva para *Helicobacter pylori*.

Las infecciones virales, bacterianas y parasitosis intestinales por helmintos o protozoos (principalmente estrogiloidiasis y blastocistosis) se consideran factores desencadenantes de brotes espontáneos en pacientes con UC. No hay, sin embargo, datos convincentes de dicha asociación ni del efecto del tratamiento de dichas infecciones o infestaciones en la evolución de la UC⁶. De este modo las pruebas para detectar infecciones virales, bacterianas o por parásitos actuales o antiguas, se realizarán u tratarán según la historia clínica y exploración física.

Una revisión sistemática sobre la utilidad de testar la infección por *Helicobacter pylori*, así como el efecto de su tratamiento, mostró resultados contradictorios en la evolución de la UC. En la actualidad no se recomienda el screening para *Helicobacter pylori*⁶.

En el 20-30% de casos se pueden presentar exacerbaciones de la urticaria en el contexto de la administración de antiinflamatorios no esteroideos.

El estrés también se ha relacionado con agravamiento de los síntomas de urticaria.

La alergia alimentaria es una causa rara de UC y puede excluirse por historia clínica. En casos aislados algunas alergias alimentarias verdaderas podrían comportarse como una urticaria aguda intermitente o incluso crónica, como es el caso de la alergia a alfa-galactosa-1,3-galactosa, omega-5-gliadina o a la proteína de transferencia de lípidos. La utilidad de una dieta exenta de “pseudoalérgenos”, así como la dieta baja en histamina, se considera actualmente débil o nula.

Una tercera parte de los pacientes con UCE presentan autoanticuerpos funcionales circulantes⁷. Esta autorreactividad se atribuye a la reacción de los anticuerpos IgG contra la cadena alfa del receptor de alta afinidad de IgE del mastocito y basófilo o contra la IgE. La autorreactividad en estos pacientes se detecta mediante demostración in vitro de la capacidad de los sueros de los pacientes con UC de activar basófilos sanos. Se puede realizar mediante liberación de histamina o bien mediante detección de marcadores de activación como CD63 o CD203. Se ha propuesto como prueba diagnóstica la prueba cutánea con suero autólogo, la cual presenta una sensibilidad del 65-81%, y una especificidad del 71-78%; aunque en algunos países como Dinamarca no está permitida. También se puede realizar el test de activación de basófilos, actualmente admitido sólo con fines de investigación. Estos pacientes presentan una mayor prevalencia de alteraciones autoinmunes. Se ha observado una mayor probabilidad de diagnosticar una década después del inicio de la clínica una alteración autoinmune entre los pacientes que presentan UC. Algunos autores sugieren controlar a los niños con test positivo por el riesgo de desarrollar nuevas enfermedades autoinmunes. También se ha relacionado el

test de activación de basófilo como marcador de menor respuesta al tratamiento con Omalizumab o ciclosporina A.

Los pacientes con UC presentan una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos (peroxidasa o antimicrosomales); 12-30% vs 5-10% en la población general. El rol de estos autoanticuerpos en pacientes con función tiroidea normal no está claro. Puede ser que simplemente reflejen una tendencia a desarrollar autoanticuerpos⁶.

UCI

Se producen tras la aplicación de distintos estímulos físicos y suelen desaparecer espontáneamente tras su cese en menos de 2 horas. Pueden representar entre el 15% y 30% de las urticarias crónicas.

- **Dermografismo:** significa escritura en la piel. Es una reacción habonosa transitoria que aparece tras 5-12 minutos de la aplicación de una presión o fuerza leve sobre la piel, presentado su misma morfología. Aumenta tras el rascado, baño con agua caliente, ejercicio, emociones, en zonas de roce y presión (toallas, etiquetas de ropa, etc.) y no se asocia a síntomas sistémicos. Es la causa más frecuente de UC en niños. Se postula que la patogenia es debida a la histamina de los mastocitos. La presión estandarizada para el diagnóstico es de 36 g/mm². La positividad a 60 g/mm² o más, indica dermatografismo fisiológico.

- **Urticaria por presión:** se desencadena por la aplicación de presión sobre cualquier zona del cuerpo. Puede ser inmediata (a los pocos minutos de aplicar la presión) o bien retardada (entre 30 minutos y 6 horas después del estímulo). En la urticaria por presión retardada las lesiones pueden aparecer en plantas de los pies o glúteos, tras caminatas o estar sentado y pueden persistir varios días. Se diferencia del resto de urticarias en que las lesiones pueden tardar en aparecer y permanecen más de 24 horas. En los casos graves puede acompañarse de malestar general, escalofríos y artralgias. Es una forma de urticaria poco frecuente. En ocasiones la intensidad del cuadro y el hecho de que las lesiones aparezcan horas después y se mantengan durante días, dificulta el diagnóstico. En su patogenia se ha implicado un aumento de IL-6 y una disminución de IL-1. No suele responder a antihistamínicos, responde solo a corticoides sistémicos.

- **Urticaria por frío:** se desencadena por contacto con frío (agua, viento, bebidas, alimentos y objetos fríos). Puede cursar con hipotensión, síncope y otros síntomas de reacción alérgica grave. Aparecen habones en las zonas expuestas 2-5 minutos después del inicio del estímulo. Cuanto menor es el tiempo entre el estímulo y la aparición de la lesión, mayor es el riesgo de síntomas sistémicos graves. Se ha asociado a anafilaxia en el 30% de niños y hasta el 50% en adolescentes, principalmente cuando se producen exposiciones de todo el organismo (baños en piscinas o mar). Se diagnostica por el test del cubito de hielo, aunque su negatividad no resulta excluyente. En la patogenia se ha designado el mastocito como la principal célula implicada. En casos de reacciones sistémicas se debe considerar la prescripción del autoinyector de adrenalina.

- **Urticaria por frío:** se desencadena por contacto con frío (agua, viento, bebidas, alimentos y objetos fríos). Puede cursar con hipotensión, síncope y otros síntomas de reacción alérgica grave. Aparecen habones en las zonas expuestas 2-5 minutos después del inicio del estímulo. Cuanto menor es el tiempo entre el estímulo y la aparición de la lesión, mayor es el riesgo de síntomas sistémicos graves. Se ha asociado a anafilaxia en el 30% de niños y hasta el 50% en adolescentes, principalmente cuando se producen exposiciones de todo el organismo (baños en piscinas o mar). Se diagnostica por el test del cubito de hielo, aunque su negatividad no resulta excluyente. En la patogenia se ha designado el mastocito como la principal célula implicada. En casos de reacciones sistémicas se debe considerar la prescripción del autoinyector de adrenalina.

Hay variantes de las formas de urticaria por frío (urticaria atípica por frío) en cuyo caso la prueba de frío es negativa. Algunas formas son adquiridas y otras hereditarias:

- Urticaria adquirida por frío atípica: Urticaria generalizada o localizada tras la exposición al frío pero con la prueba de provocación a cubito negativa.
 - Urticaria retardada por frío: Existe una forma adquirida y otra hereditaria. Los habones aparecen después de 24 horas de la exposición. En la forma familiar se desarrolla típicamente una hiperpigmentación tras la resolución de las lesiones. La prueba del cubito de hielo inmediata es negativa y aparece habones a partir de las 24 h de la prueba.
 - Dermografismo dependiente de frío: inducido solo si previamente se enfría la zona de la piel donde se va a producir el rascado. Se puede asociar a síntomas sistémicos.
 - Urticaria colinérgica inducida por frío: pápulas de urticaria de pequeño tamaño cuando se realiza ejercicio en ambiente frío.
 - Urticaria atípica sistémica por frío: urticaria generalizada y clínica sistémica por exposición a condiciones ambientales por frío. La prueba del cubito de hielo es negativa.
 - Urticaria refleja localizada por frío: Se produce una urticaria cerca pero no en la zona de la provocación.
- **Urticaria solar:** muy poco frecuente en edad pediátrica y adolescencia, consiste en la aparición de urticaria a los pocos minutos de la exposición a luz solar. La exposición de grandes áreas corporales puede desencadenar síntomas sistémicos. Las lesiones desaparecen a los pocos minutos y nunca sobrepasan las 24 horas.
- **Urticaria por vibración y por calor:** desencadenadas por estímulo vibratorio o por calor, son las urticarias físicas más infrecuentes.
- **Urticaria colinérgica:** es una de las urticarias más frecuentes. Sus síntomas se producen como respuesta a un aumento de la temperatura corporal central, bien por ejercicio físico, exposición a un ambiente caluroso o incluso, el estrés con sudoración. Las lesiones son pequeñas, de 1 a 3 mm de diámetro, rodeadas de un halo eritematoso y aparecen a los pocos minutos para desaparecer entre 4 y 30 horas después del cese del estímulo. Presenta la característica de que el enfriamiento del paciente hace que las lesiones remitan rápidamente.

Estudios recientes demuestran una falta de células epiteliales en glándulas ecrinas y una disminución de la expresión del receptor M3 colinérgico (CHRM3), probablemente por reacción autoinmune a las glándulas sudoríparas ecrinas y/o a los receptores de acetilcolina, resultando en aumento del nivel tisular de acetilcolina que estimula la degranulación de las células mastocíticas.

Diagnóstico

Los objetivos del diagnóstico son excluir otro tipo de enfermedades que cursan con habones y/o angioedema (Tabla 1), identificar los desencadenantes y exacerbaciones, así como asegurar el impacto, actividad y control de la enfermedad.

El diagnóstico es principalmente clínico. A través de una historia clínica detallada se recoge la frecuencia y gravedad de los brotes, la evolución natural espontánea, se investigan los posibles desencadenantes y si se ha resuelto con tratamiento. La exploración física permite constatar las características de la piel, identificar las lesiones, y buscar indicios de posibles patologías sistémicas. Debe explorarse siempre el dermatografismo. Una vez realizada la exploración y la anamnesis, se procederá a seleccionar las pruebas complementarias en cada caso.

Las pruebas deben ser selectivas. Las nuevas guías¹ recomiendan no realizar exploraciones complementarias en la urticaria de forma sistemática, por lo tanto solo se solicitarán en aquellos casos seleccionados en los que existan indicios de enfermedades asociadas.

Diversos estudios (Kozel y cols.)^{8,9} demuestran el escaso valor diagnóstico de la extensa analítica que suele solicitarse a estos pacientes. En una revisión de 6.462 casos de 29 estudios seleccionados no pudo establecerse una relación entre el número de diagnósticos y el de pruebas realizadas.

Las guías¹ recomiendan descartar otro tipo de UCI que puede coexistir con la UCE en hasta un 10 a 50% de los casos. Este punto es importante porque tanto el tratamiento como en la evolución de una urticaria física aislada es diferente. Las urticarias físicas son más prolongadas en el tiempo y -salvo la urticaria retardada por presión- responden mejor a dosis altas de antihistamínicos. La UCE, cuando se asocia a una urticaria física, suele hacerlo a urticaria por presión o dermatografismo.

Se ha documentado basopenia sanguínea y alteración de la función FcεRI. Los basófilos se detectan en las lesiones cutáneas. También se ha detectado aumento de IL-31. La remisión de la urticaria está asociada con aumento del número de basófilos sanguíneos.

En algún estudio se ha evidenciado que niveles elevados de dímero-D responden a terapia anticoagulante (ácido tranexámico), aunque se necesitan más estudios para confirmarlo.

Ante una presentación poco usual (sin prurito, lesiones más bien dolorosas y duración de más de 24 horas) o una falta total de respuesta a antihistamínicos, es aconsejable descartar mediante biopsia cutánea una urticaria vasculitis.

No existen características que nos permitan diferenciar los pacientes con mecanismo autoinmunitario del no autoinmune. La biopsia es idéntica.

En resumen, las exploraciones que actualmente se sugieren⁸ son:

- Hemograma y VSG, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, anticuerpos antitiroideos y ANA.

Dejando el resto de analíticas y pruebas únicamente para el caso de que exista por la historia clínica sospecha de la existencia de una enfermedad concomitante. Según historia, se puede añadir:

- Nivel de TSH (en niños es infrecuente la enfermedad autoinmune tiroidea)⁶.
- IgE total y pruebas cutáneas para descartar sensibilizaciones, en caso de sospecha clínica importante.
- Biopsia cutánea cuando se sospecha vasculitis ó Enfermedad de Schnitzler.

En caso de sospecha de UCI se realizarán¹⁰:

- Urticaria a frigore: provocación con frío y test de umbral, Temp Test ®
 - o Se puede valorar si los síntomas no son típicos y la historia sugiere afectación sistémica: hemograma, VSG O PCR, crioglobulinas, crioaglutininas, criofibrinógeno. Serología para hepatitis C (detectada en un 98% de crioglobulinemias). Asimismo, hay casos de infección viral por hepatitis B, HIV y virus Epstein-Barr.
- Urticaria retardada por presión: test de presión controlada.
- Urticaria solar: test con luz ultravioleta y diferentes longitudes de onda.
 - o Se puede valorar: VSG y función hepática, protoporfirinas en plasma, ANA
- Dermografismo: rascado con dermatógrafómetro y test umbral; FricTest ®.
 - o Se puede valorar: hemograma, VSG o PCR.
- Angioedema vibratorio: test con vortex.
- Urticaria acuagénica: test con ropa mojada durante 20 min
- Urticaria colinérgica: test con ejercicio y baño caliente. Realizar siempre la prueba de inmersión a las 24 horas de la prueba de ejercicio si ésta ha sido positiva, para diferenciar la urticaria colinérgica de la urticaria o anafilaxia inducida por ejercicio.

- Urticaria de contacto: pruebas cutáneas y/o epicutáneas.

TABLA 1. Enfermedades y síndromes con habones y /o angioedema.

- Mastocitosis cutánea maculopapular (urticaria pigmentosa)
- Urticaria vasculitis
- Angioedema mediado por bradikinina (AEH)
- Anfilaxia inducida por ejercicio
- Síndromes periódicos asociados a Criopirinas (CAPS): Urticaria (100%), fiebre recurrente (78%), artralgias o artritis (72%), inflamación ocular, fatiga y cefalea. Por orden de gravedad:
 - Síndrome autoinflamatorio familiar por frío: forma leve
 - Síndrome de Muckle-Wells: forma moderada
 - Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal (NOMID): forma grave
 - Síndrome de Schnitzler: Rush urticarial recurrente y gammapatía monoclonal, fiebre recurrente, dolor óseo y muscular, artralgia o artritis y linfadenopatía
 - Síndrome de Gleich: Angioedema episódico con eosinofilia
 - Síndrome de Well: Dermatitis granulomatosa con eosinofilia y celulitis eosinofílica
 - Penfigoideampoloso

Diagnóstico diferencial

Los habones acompañados o no de angioedema puede aparecer en otras entidades que hay que descartar (Tabla 1):

La urticaria vasculitis: se diferencia de la UC en que las lesiones persisten durante más de 24 horas y frecuentemente dejan una lesión hiperpigmentada residual. Representa una enfermedad que va del rango de urticaria con mínima vasculitis a vasculitis sistémica con afectación importante de órganos. Algunas tienen disminución del complemento, hecho que se caracteriza por mayor gravedad. En los pacientes en que se confirma una urticaria vasculitis hay que descartar una enfermedad sistémica como LES o enfermedad de Sjögren.

Los síndromes autoinflamatorios: cursan con una erupción cutánea en la que el prurito nunca es tan intenso como en la UC y se asocia a síntomas sistémicos. Las lesiones cutáneas tienen

una pobre respuesta al tratamiento con antihistamínicos. Se realizará el diagnóstico diferencial con la urticaria por frío y se deben descartar:

1- Los síndromes periódicos asociados a criopirina, que son enfermedades autoinflamatorias hereditarias debidas a mutaciones del gen NLRP3 que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. Existen tres fenotipos clínicos diferenciables con grados crecientes en gravedad. En función de menor a mayor gravedad tenemos:

- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS): aparece desde los primeros meses de vida; a las horas de exposición a frío presentan erupción papular generalizada asociada a fiebre, artralgias e inyección conjuntival. Causado por proteínas séricas anormales inducidas por frío. El test del cubito es negativo.
- Síndrome de Muckle-Wells: cursa con urticaria, fiebre, artralgias, sordera y amiloidosis
- Síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular CINCA/NOMID

2- Síndromes sistémicos que se asocian a la presencia de crioglobulinas, criofibrinógeno o crioaglutininas. Consisten en inmunoglulinas o inmunocomplejos que precipitan con el frío. Los pacientes no presentan urticaria con el frío, si no lesiones purpúricas o de vasculitis en el contexto de una vasculitis sistémica.

El diagnóstico diferencial de la urticaria solar se realizará con :

1. Erupción polimorfa solar: es más frecuente y aparece a los 2-3 días de la exposición. Son lesiones urticariformes o papulosas que persisten de 2-6 días
2. Porphiria eritropoyética: lesiones urticariformes en zonas fotoexpuestas, dolorosas. Se acompañan de edema, petequias y lesiones purpúricas.

Medición de gravedad y afectación de la calidad de vida

El impacto de la UC es considerable y se compara con los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Es importante el impacto en los pacientes con UCE a través del cuestionario UAS7 (Urticaria Activity Score), el cual debe usarse de rutina para evaluar la actividad y respuesta al tratamiento de la urticaria¹; al inicio y durante el seguimiento del paciente.

El UAS7 tiene como variables el número de habones y el grado de prurito sentido por el paciente cada día (Tabla 2).

TABLA 2. Urticaria Activity Score UAS7

SCORE	HABONES	PRURITO
0	No	No
1	Leve (< 20 habones/24h)	Leve (aparece, pero no molesta)
2	Moderadas (20-50 habones/24h)	Moderado (molesta, pero no interfiere con las actividades normales diarias o el sueño)
3	Intensas (> 50 habones/24h o zonas grandes con habones concluyentes)	Intenso (prurito grave, que molesta lo suficiente para interferir con las actividades normales diarias o con el sueño)
Se suma el total de habones y prurito (0-6) cada día durante 1 semana. Puntaje máximo: 42 puntos.		
Interpretación: urticaria bien controlada UAS7 ≤ 6; recaída UAS7 ≥ 16.		

El UAS es otro cuestionario que recoge el número de habones e intensidad de prurito en las últimas 24 horas, mientras que el UAS7 consiste en la media semanal del UAS. Con un valor de 0 a 42 de máximo, permite clasificar el grado de severidad y su respuesta al tratamiento. También se puede medir el score de actividad de angioedema (AAS)¹¹.

Otra herramienta que mejora el seguimiento es la evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario de calidad de vida de UC (CU-Q2oL)¹², el cuestionario de calidad de vida del angioedema (AE-QoL)¹³ y el test de control de la urticaria (UCT)¹⁴ que valora el impacto en la calidad de vida. Determina el nivel de control de la enfermedad en todas las formas de UC, tiene 4 ítems con un nivel definido para distinguir “buen control” (de 12 a 16 puntos) de “pobre control” (Anexo 1).

Es importante valorar la actividad de la enfermedad para objetivar cuando es necesario ascender un escalón terapéutico.

Tratamiento

Es indispensable para guiar las decisiones terapéuticas el identificar la actividad de base de la enfermedad mediante el UAS, AAS, calidad de vida y el control de la enfermedad mediante el UCT.

La UC es un proceso que interfiere en la calidad de vida del paciente y ocasiona un notable impacto en los costes sanitarios directos e indirectos, además de plantear dificultades de manejo terapéutico.

El tratamiento de la urticaria debe basarse en evitar los factores desencadenantes y en tratamiento farmacológico para prevenir la degranulación del mastocito.

Se puede realizar inducción de tolerancia en la urticaria por frío, colinérgica y solar, pero dura pocos días y es necesario el estímulo diario físico que en ocasiones es mal tolerado por el paciente.

El tratamiento consiste en reducir el efecto de los mediadores de mastocitos como la histamina, localizados en receptores H1 en células endoteliales y nervios sensoriales mediante la administración continua de antihistamínicos no sedantes. Éstos actúan como agonistas inversos del receptor H1 de histamina con afinidad preferente por el estado inactivo del receptor, estabilizando esta conformación.

En la urticaria por frío en vez del tratamiento continuo se puede utilizar a demanda, dos horas antes de la exposición.

Se considera que los fármacos antihistamínicos H1 no sedantes son el tratamiento de primera elección (algunos, como la rupatadina, incluso han demostrado una mayor afinidad en su unión al receptor de la histamina que los antihistamínicos H1 de primera generación). El perfil de seguridad de los antihistamínicos H1 de segunda generación es mejor que los de primera. Los antihistamínicos de primera generación tienen efectos anticolinérgicos y acción sedante en el SNC. Las guías recomiendan no usarlos de rutina. En el paciente pediátrico sólo se deben utilizar medicación con eficacia y seguridad probada como: cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, rupatadina, bilastina y loratadina.

En los casos refractarios, las guías¹ recomiendan aumentar la dosis hasta cuadruplicarla, durante meses o incluso años.

Si se produce una reagudización de la urticaria debemos valorar un ciclo corto de 3-10 días de corticoide oral, siempre evitando su cronicidad. Las urticarias crónicas refractarias que no se controlan con antihistamínicos precisarán tratamiento sistémico (Omalizumab) en una unidad especializada.

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1, cuya diana es el fragmento de la inmunoglobulina E que se une a su receptor (Fc). Disminuye la IgE libre circulante, la expresión de receptores por la IgE (FcεR-1), la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos y el número de células inflamatorias, reduce la activación del mastocitos, revierte la basopenia y aumenta la función del receptor IgE del basófilo, reduciendo la actividad de los anticuerpos IgG contra FcεR1 e IgE. Es un tratamiento eficaz y seguro. La dosis licenciada estándar es de 300 mg/mes. Se tiene que evaluar el tratamiento cada 3-6 meses, debido a que la evolución de la UC es hacia la remisión y puede ocurrir en cualquier momento. En caso de

tratamiento a largo plazo con Omalizumab se puede disminuir dosis a 150 mg y/o aumentar intervalo de administración. El perfil de seguridad de Omalizumab es superior a otros tratamientos sistémicos para urticaria, incluyendo la ciclosporina.

Se recomienda, por lo tanto, remitir a unidades especializadas a todos aquellos pacientes con cuadros urticariales atípicos, UC refractaria a antihistamínicos, en los que el diagnóstico etiológico muestre dificultades ó aquellos en los que el angioedema sea la principal manifestación.

TABLA 3. Recomendaciones actuales de tratamiento^{1,15}

PRIMERA LÍNEA

- Antihistamínicos de segunda generación a dosis habituales

SEGUNDA LÍNEA: Si los síntomas persisten después de 2-4 semanas o los síntomas son intolerables

- Aumentar la dosis de antihistamínicos de segunda generación hasta 4 veces.

TERCERA LÍNEA: Si los síntomas persisten >2-4 semanas o antes si los síntomas son intolerables

- Añadir Omalizumab

CUARTA LÍNEA: Si control inadecuado en >6 meses o antes si los síntomas son intolerables

- Añadir Ciclosporina A
- Ciclo corto (máximo 10 días) de corticoides (baja evidencia) si las exacerbaciones lo requieren.

CONSIDERACIONES

Se ha comprobado que el 50-60% de los niños con una dosis única de antihistamínico presentan una remisión completa de síntomas; y el 97.5% al cuadruplicar la dosis.

El uso de antihistamínicos de 2ª generación no se pueden utilizar en menores de 6 meses.

El metabolismo de la cetirizina en niños es diferente, por lo que se debería dar dos veces al día. Los estudios sugieren que en adolescentes y adultos la cetirizina puede promover somnolencia y disminución de la motivación a realizar actividades comparado con loratadina, a las dosis recomendadas.

La rupatadina tiene alta afinidad por los receptores histamina H1 y el factor activador de plaquetas. Este factor es un potente mediador implicado en la reacción alérgica de hipersensibilidad.

La bilastina tiene como ventaja su buen perfil de seguridad. Bilastina es muy selectiva por el receptor histamina H1, tiene rápido inicio y duración prolongada de la acción. No interacciona con el sistema citocromo P450, tiene baja interacción con otros fármacos y no requiere ajuste de dosis en alteración renal.

La ciclosporina puede tener potencial toxicidad en el 50% de los pacientes tratados y es necesario monitorizar la función renal y sus niveles sanguíneos.

Ligelizumab, es un anticuerpo monoclonal anti-IgE de alta afinidad, que actualmente se encuentra en estudio en fase III. Los estudios, en fase II, mostraron mejora sobre Omalizumab en pacientes con UCE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73:1393-1414.
2. Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Clin Immunol* 2012; 12:485-90
3. Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019 Feb;30(1):17-24
4. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:303-

5. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel BE. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:224-30.
6. Sarbjit Saini. Chronic urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. Up to date. Oct 2017.
7. Beck L, Bernstein J, Maurer M. A review of International Recommendations for the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:149-158.
8. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: etiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004; 64:2515-36
9. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:409-16. 9.
10. John Dice, Erika Gonzalez-Reyes. Physical urticarias. Up to date. Oct 2017.
11. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013; 68:1185-92.
12. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy* 2005; 60:1073-8.
13. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67:1289-98.
14. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1365-72.
15. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;

6:1152-61

WEB DE INTERÉS:

- <https://www.urticariacronica.org/revista>