

Urticaria y angioedema: una visión general

Urticaria and angioedema: an overview

La urticaria, llamada también ronchas o erupción de ortiga y el angioedema, conocido además como urticaria gigante o enfermedad de Quincke, son reacciones vasculares de la piel caracterizada por ronchas evanescentes de variado tamaño y de vida corta, eritematosas (Figura 1), pruriginosas y, generalmente, sin manifestaciones sistémicas, salvo ocasionalmente pueden progresar a anafilaxis, aunque la urticaria a menudo es un rasgo en las reacciones anafilácticas y anafilactoides. Es necesario enfatizar que en la actualidad no se considera a la urticaria como un daño independiente del angioedema, sino, ambos procesos suelen constituir uno solo.



Figura 1. Ronchas de la urticaria con edema y eritema.

Óscar W. Tincopa-Wong¹

1. Médico dermatólogo,
Dermatología y Dermatología Pediátrica, Centro de Salud La Unión,
Minsa. Trujillo, Perú.
Miembro titular de la Sociedad Peruana de Dermatología.

La urticaria tiene una rica historia documentada en la medicina que datan desde el siglo IV antes de cristo, Hipócrates, quien observó la similitud entre urticaria y las lesiones originadas por el contacto con la ortiga, así también con la picadura de insectos, son a estas manifestaciones que las denomina cnidosis y en el sigloX a.C. fue llamado *feng yin zheng* en la China. Otros nombres por los que fue conocido en la antigüedad son *uredo*, *essera*, *urticatio*, urticaria escarlatina, *mosbus porcino*, esta última fue una mala interpretación de *morbus porcellaneus* que se refería al color blanco de la zona central de la roncha. Probablemente, fue Cullen el primero en usar el nombre de urticaria en 1769.

EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria y el angioedema son problemas dermatológicos comunes, con una prevalencia aproximada de 20%, aunque no suele poner en riesgo la vida, pero, puede alterar la calidad de vida de quien lo padece en un grado comparable con los que sufren una triple enfermedad coronaria.

En la literatura médica, la frecuencia de urticaria/angioedema varía desde menos de 1% hasta cifras tan altas como 30% en la población general, cifras que dependen de la edad y el método del muestreo. Es muy probable que el rango de presentación se encuentre entre 1% y 5%. No se describen datos sobre su frecuencia en determinados grupos raciales, pero, existen algunos estimados en la literatura como el realizado en China, en la que se

constató que era algo mayor que en los estudios europeos, alcanzó la cifra de 23% y su observación es en cualquier edad, ocupación, sexo, localización geográfica y estación del año.

Un estudio realizado en Reino Unido, en estudiantes de una universidad, encontró que 15% y 20% tuvieron alguna vez un episodio de urticaria/angioedema, y solo 1% al 3% fueron referidos a una clínica de dermatología de un hospital. Otro estudio, realizado mediante una Encuesta de Atención Médica Ambulatoria Nacional, en los años 1990-1997, en Estados Unidos, encontró que 69% de las consultas las hicieron mujeres y demostraron una curva bimodal en la edad, con picos a los 9 años y entre los 30 y 40 años. No hay que olvidar que, en general, la urticaria/angioedema tiende a ser autolimitada con completa resolución a las tres semanas en más de 90% de los casos.

PATOGÉNESIS

El más importante efector celular de las diferentes formas de urticaria/angioedema es el mastocito cutáneo, que para otros es el efector primario, debido a que, indudablemente, otros tipos celulares también contribuyen.

Los mastocitos que se encuentran en la piel y en la submucosa intestinal contienen proteasas del tipo triptasa y quimasa, mientras los situados en la mucosa intestinal, la pared alveolar y la mucosa nasal solo contienen triptasa. A pesar de esta diferencia, ambos tipos de mastocitos expresan afinidad por los Fc ϵ RI (receptores para IgE de alta afinidad), con la capacidad de participar en reacciones alérgicas dependientes de IgE. Los mastocitos en su interior poseen gránulos que contienen mediadores vasoactivos, los que tienen como órgano blanco los vasos sanguíneos, en especial, sus paredes; estos gránulos deben ser liberados para que las sustancias activas puedan actuar. La liberación de los gránulos se produce cuando la IgE se une con el Fc ϵ RI sobre la superficie del mastocito y forman un complejo que desencadena la desgranulación. Además de este mecanismo de desgranulación, existe una variedad de estímulos inmunológicos y no inmunológicos que la producen. Entre los inmunológicos están la unión con el receptor Fc ϵ RI de IgE por alérgenos, de anticuerpos anti-Fc ϵ RI y de anti-IgE, y entre los no inmunológicos, los opioides, la anafilotoxina C5a, el factor de células madre y el neuropéptido sustancia P.

Todos estos estímulos inician pasos dependientes de energía y calcio que conducen al cúmulo de los gránulos para fusionarse con la membrana celular del mastocito y, posteriormente, externalizar ese contenido que incluye mediadores (preformados y nuevos sintetizados) de la inflamación. Es necesario mencionar que la estimulación del Fc ϵ RI conduce a la síntesis y secreción de mediadores proinflamatorios.

El mediador más importante es la histamina, otros son el FNT- α , las interleucinas (IL) 3, 4, 5, 6, 8 y 13, el factor de estimulación de las colonias macrófago-granulocito (GM-CSF). Los nuevos mediadores sintetizados, que incluye a la prostaglandina PGD2 y los leucotrienos (LT) C4, D4 y E4 (sustancias de liberación lenta de la anafilaxis), se generan a partir del ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de la membrana celular.

El FNT- α , la IL-8 y la histamina regulan la expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales y estimulan la migración de células inflamatorias desde la sangre hasta la roncha. La IL-4 promueve una mayor producción de IgE, que origina una retroalimentación positiva.

En la patogénesis de la urticaria, también son de importancia factores humorales en la sangre de los pacientes con urticaria, los que han sido reconocidos cada vez con mayor frecuencia en la últimas dos décadas. En análisis *in vitro*, se evidenció que en el suero de 30% a 50% de pacientes con urticaria crónica hay autoanticuerpos IgG funcionales que liberan histamina de los mastocitos y basófilos. Estos autoanticuerpos se unen a la subunidad α del Fc ϵ RI extracelular, que reconocen el dominio α 2 y compiten con la IgE por el sitio de unión, mientras que los autoanticuerpos no competitivos reconocen el dominio α 1, con capacidad de unirse al receptor en presencia de IgE. La unión de los autoanticuerpos al mastocito puede también iniciar la activación del complemento, con la consecuente generación de anafilotoxina C5a, la que aumenta o facilita la desgranulación.

Es importante señalar sobre la desgranulación del mastocito en la urticaria, que pueden existir otros factores específicos aún no esclarecidos, pero no la IgG, que la causen directamente, y que no hay certidumbre que sean las citocinas actualmente reconocidas las que la causen.

FISIOPATOLOGÍA

La urticaria es el resultado de la liberación de histamina, bradiginina, leucotrieno 4, prostaglandina D2 y otras sustancias vasoactivas derivadas de los mastocitos y basófilos de la dermis. Estas sustancias originan extravasación del fluido plasmático hacia la dermis, lo que genera un edema que suele ser transitorio, y que constituye la lesión tipo roncha de la urticaria. El intenso prurito de la urticaria también es producido por la liberación de la histamina hacia la dermis.

La histamina se une a dos receptores situados sobre la membrana del mastocito, denominados receptores H1 y H2, que están presentes sobre muchos tipos de células. La activación por la histamina del receptor H1 sobre el músculo liso y el endotelio del vaso sanguíneo produce un aumento de la permeabilidad capilar, mientras que la activación del receptor H2 conduce a la vasodilatación arteriolar y venular. El proceso expuesto es originado por varios mecanismos.

- ▲ Reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por anticuerpo IgE y antígeno que forman un complejo que se une al receptor Fc en la superficie del mastocito y de los basófilos, lo que origina la desgranulación de estas células, con liberación de histamina.
- ▲ Reacción de hipersensibilidad de tipo II, mediada por células T citotóxicas, que causa depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrina alrededor de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una urticaria vasculítica.
- ▲ Reacción de hipersensibilidad tipo III, caracterizada por complejos inmunes que se las asocia con enfermedades autoinmunes que causan urticaria (lupus eritematosa sistémica).

Las urticarias en las que está involucrado el complemento incluyen las causadas por infecciones bacterianas o virales, la enfermedad del suero y las reacciones transfusionales; así como las generadas por ciertas drogas como los opioides, vecuronio, succinilcolina, vancomicina y agentes de radiocontraste, que causan urticaria porque desgranulan al mastocito directamente por un mecanismo no mediado por IgE. Algo similar se constata en la urticaria desencadenada por medicamentos como los AINE, en la que puede intervenir la IgE o se produce una desgranulación directa.



Figura 2. Angioedema de párpado.

Las urticarias físicas son desencadenadas por un estímulo físico. En muchas de las urticarias crónicas no se encuentra causa alguna, son las denominadas urticarias idiopáticas, a pesar de que muchas de ellas son urticarias crónicas autoinmunes, lo que se constata por pruebas cutáneas positivas a suero autólogo (ASST). Cabe mencionar que la ASST no es específica para autoanticuerpos contra antígenos específicos o que sea diagnóstico de una enfermedad específica.

CLÍNICA

La urticaria consiste de ronchas recurrentes, usualmente pruriginosas, circunscritas, elevadas, eritematosas, a menudo con el centro pálido, áreas evanescentes de edema que involucran la porción superficial de la dermis. Cuando el proceso edematoso se extiende en profundidad hacia la dermis profunda y el celular subcutáneo, es conocido como angioedema (Figura 2).

Las ronchas varían en tamaño, de unos pocos milímetros a varios centímetros en su diámetro, y pueden localizarse en cualquier lugar del cuerpo (Figuras 3 y 4); su evolución no es mayor a las 24 horas.



Figura 3. Ronchas de localización facial con halo eritematoso y centro pálido.



Figura 4. Ronchas eritematosas numerosas y confluyentes.

El prurito suele ser más intenso por las noches, es el único prurito que se alivia con la frotación antes que con el rascado franco y, las secuelas son equimosis mucho más que excoriaciones.

El angioedema también puede ocurrir en cualquier localización del cuerpo humano, aunque, generalmente, afecta la cara (labios, las mejillas, las áreas periorbitales, la lengua), la faringe, la laringe o parte de alguna extremidad. Se presenta individualmente o junto con las ronchas, se acompaña de dolor, mas no de prurito y puede durar algunos días antes de su resolución.

CLASIFICACIÓN

Es útil clasificar la urticaria por sus rasgos clínicos antes que por su etiología, la que suele ser con frecuencia desconocida al momento de la primera consulta. La mayoría de las urticarias son espontáneas y pueden ser consideradas ordinarias sin tener en cuenta su causa y duración. Es posible reconocer las variedades de urticaria por la forma de presentación, pruebas y biopsias de piel (Tabla 1). Además, en este grupo es posible identificar los factores agravantes como el calor, la presión que ejerce la ropa que parece fomentar las lesiones de la urticaria. Pueden ser agudas, episódicas o intermitentes y crónicas. La urticaria en los niños es similar a la de los adultos.

Para otros, las clasificaciones clínica y etiológica serían complementarias más que excluyentes, como en el caso de la urticaria ordinaria crónica (UOC), cuando el origen es desconocido, o cuando existe la evidencia de liberación de autoanticuerpos que liberan histamina, el paciente tiene una urticaria autoinmune crónica (UAC), pero si no hay evidencia de autoanticuerpos funcionales, es una urticaria idiopática crónica (UIC).

Tabla 1. Clasificación de la urticaria/angioedema

- ▲ Urticaria ordinaria
 - Aguda (no mayor de 6 semanas de actividad continua)
 - Crónica (6 semanas o más de actividad continua)
 - Episódica (con actividad intermitente o recurrente)
- ▲ Urticaria física (reproducibile por estímulo físico)
 - Mecánica
 - Dermografismo sintomático
 - Urticaria por presión retardada
 - Angioedema vibratorio
 - Térmica
 - Urticaria colinérgica
 - Urticaria de contacto por frío
 - Urticaria localizada por calor
 - Otras
 - Urticaria acuagénica
 - Urticaria solar
 - Anafilaxis inducida por el ejercicio
- ▲ Angioedema sin ronchas
 - Idiopático
 - Inducido por drogas
 - Deficiencia del inhibidor de C1 esterasa
- ▲ Urticaria de contacto (contacto con alérgenos o químicos)
- ▲ Urticaria vasculítica (definida por vasculitis en biopsia de la piel)
- ▲ Síndromes autoinflamatorios

Urticarias ordinarias

Urticaria aguda (Figura 5)

Se presentan con ronchas de aparición regular, durante un período de tiempo no mayor de seis semanas. Las lesiones típicamente se resuelven dentro de las 24 horas. Es mucho más frecuente en la población pediátrica, a menudo asociada a atopía. Todas las urticarias

Al inicio, todas las urticarias son agudas. Entre 20 % y 30 % de estas progresan hacia la urticaria crónica o a la urticaria recurrente o episódica. La urticaria aguda es idiopática en 50 %, debida a infecciones del tracto respiratorio en 40%, a medicamentos en 9 % y a alimentos en 1 %.

Cuando es desencadenada por medicamentos, picadura de insectos, contacto con agentes externos,



Figura 5. Ronchas que confluyen y adoptan un aspecto arciforme, en un niño.

o parásitos, a menudo es dependiente de la IgE. Los opioides, los relajantes musculares, los medios de radiocontraste y la vancomicina a menudo desencadenan una urticaria vía desgranulación directa del mastocito con la consecuente liberación de mediadores proinflamatorios. Los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico la causan a través de la cascada del ácido araquidónico. Puede ser observada en la enfermedad del suero, las reacciones transfusionales y en las infecciones bacterianas o virales, casos en los que interviene el complemento.

Urticaria crónica

Definida como el desarrollo de ronchas de ocurrencia diaria por más de seis semanas, cuyas lesiones individuales finalizan entre las 4 y las 36 horas, y que pueden afectar la calidad de la vida. Se estima que en la urticaria crónica, 35% son urticarias físicas; 5%, vasculíticas; un mínimo porcentaje, idiopáticas – muchas de estas pueden tener una causa autoinmune que aún no ha sido determinada al diagnóstico–; el resto (60%) es referido solo como UOC. En general, la urticaria crónica es más prevalente en adultos y en el sexo femenino (razón mujeres/hombres: 2/1).

Urticaria episódica o intermitente

Cuando la urticaria no es continua o diaria, por lo que hay días sin presencia de ronchas.

Urticarias físicas

Son urticarias precipitadas por uno o más estímulos físicos, los que pueden ser mecánicos, térmicos u otros. Para algunos, la urticaria colinérgica es primariamente inducida por el sudor más que por el calor.

Las lesiones suelen ser típicamente localizadas en el área estimulada, ocurren en minutos después de la provocación y se resuelven frecuentemente dentro de las dos horas. Muy pocas urticarias físicas, como la urticaria por presión retardada y el dermatografismo retardado, duran o persisten 24 horas o más. Así, cuando una roncha se resuelve en algo más de una hora, debería considerarse una urticaria física.

La urticaria física puede afectar la calidad de la vida considerablemente, como en la urticaria por presión retardada y, aun, en la urticaria colinérgica.

A continuación, se describe cada grupo.

Mecánicas

DERMOGRAFISMO SINTOMÁTICO

Es la forma más frecuente de las urticarias mecánicas, no está asociado a enfermedad sistémica, atopía, alergia a alimentos o a autoinmunidad. Debe ser diferenciado del dermatografismo simple, que se observa en 5 % de la población normal en respuesta al roce moderado de la piel con un instrumento romo, y que puede ser referido como una respuesta fisiológica exagerada.

La manifestación clínica del dermatografismo es la presencia de ronchas lineales subyacentes al trauma o roce (Figuras 6 y 7). Afecta mucho más a los adultos jóvenes; ocurre en forma episódica y por las noches. No afecta a las mucosas, aunque se ha reportado inflamación vulvar después de una relación sexual. Su evolución es hacia la mejoría, puede persistir hasta por 5 a 7 años.



Figura 6. Ronchas lineales por rascado en dermatografismo simple.



Figura 7. Ronchas por rascado en V del escote.



Figura 8. Ronchas diminutas por urticaria colinérgica.

URTICARIA POR PRESIÓN RETARDADA

Se caracteriza por el desarrollo de edemas inflamatorios profundos en los lugares donde se ha ejercido una presión sostenida mayor a 30 minutos hasta 12 horas. Se presentan prurito, dolor o ambos, que persisten por varios días. Su localización habitual en la cintura, debajo de los elásticos de la ropa interior; en las piernas, cuando se usan medias; en las palmas, después de trabajos manuales; en la planta de los pies, después de caminar o trotar; incluso, en los genitales, después de una relación sexual. Puede acompañarse de manifestaciones sistémicas como malestar general, síntomas de resfrío, y artralgias.

Su duración promedio es de 6 a 9 años. Muchos pacientes con urticaria por presión retardada tienen urticaria crónica idiopática; 34 % de los pacientes con urticaria crónica ordinaria se asocian a una urticaria por presión retardada.

ANGIOEDEMA VIBRATORIO

Forma rara de urticaria, en la que cualquier estímulo vibratorio, como trotar, frotar vigorosamente con una toalla o el uso de dispositivos vibratorios, induce la aparición de ronchas localizadas y eritema en minutos, las que se desvanecen en unos 30 minutos.

Puede ser adquirido o familiar. La forma adquirida es leve, se asocia a otras urticarias físicas, como el dermatografismo simple. La forma familiar es heredada en forma dominante, y, con un estímulo mucho más intenso, induciría eritema generalizado y cefalea.

Térmica

URTICARIA COLINÉRGICA

Es la segunda más frecuente urticaria física. Se presenta con múltiples ronchas, no mayores de 2 a 3 mm de diámetro y rodeadas por un halo eritematoso. Aparecen dentro de los 15 minutos después del estímulo térmico, como el ejercicio físico, los baños calientes o el súbito estrés emocional, o de otros estímulos como las bebidas alcohólicas y las comidas picantes. Ocurre frecuentemente en adultos jóvenes con tendencia atópica y es muy raro en adultos mayores. Afecta mayormente la mitad superior del cuerpo (Figura 8), pero puede involucrar cualquier zona.



Figura 9. Urticaria por contacto primario al frío, postaplicación de agua helada por 10 minutos y luego de calentamiento.

URTICARIA POR CONTACTO AL FRÍO

Constituida por un grupo de condiciones en las que el signo es la roncha que aparece después de unos minutos de haberse abrigado postexposición al frío. Se reconocen cuatro formas, la primaria, la secundaria, la refleja y la familiar. Figura 9.

La forma primaria, también denominada idiopática, representa 95% de los casos de urticaria por frío. Puede estar precedida por infecciones respiratorias, picaduras de artrópodos y, recientemente, asociada con el VIH. Ocurre a cualquier edad, con predominio de los adultos jóvenes. Se presentan prurito y quemazón, y si se afectan grandes áreas de la piel aparecen síntomas sistémicos, como enrojecimiento, cefalea, síncope y dolor abdominal. Tiene una duración media de 6 a 9 años, pero suele ser transitoria en las infecciones virales.

La forma secundaria es muy rara, debida a una crioglobulinemia o criofibrinogenemia, y se asocia con otras manifestaciones como el fenómeno de Raynaud o la púrpura. Las ronchas suelen ser similares a las de la primaria. Deben descartarse algunas infecciones, como las hepatitis B y C y la mononucleosis infecciosa, y enfermedades linfoproliferativas.

La forma refleja se caracteriza por la aparición de ronchas ante el enfriamiento generalizado del cuerpo. Los pacientes con esta urticaria ponen en riesgo su vida cuando se exponen a actividades como el buceo en aguas frías.

La forma familiar es una rara condición alélica con el síndrome de Muckle-Wells. Caracterizada por una mutación en el exón 3 del gen CIAS1, en el cromosoma 1q44, encargado de la codificación de la proteína criopirina. Se transmite por herencia dominante autosómica. La lesión, una roncha que forma placas pruriginosas, que se aclaran a las 48 horas, desarrolla cuando la temperatura corporal baja. Además, se pueden presentar fiebre, cefalea y, en el hemograma, leucocitosis. No responde a los antihistamínicos, sino a anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1.

URTICARIA LOCALIZADA POR CALOR

Otra forma rara de urticaria por contacto con el calor. Se produce de minutos a una hora después del contacto con agua caliente, energía radiante caliente o luz solar. Se acompaña de prurito en el sitio de contacto y se asocia a síntomas sistémicos como cansancio, cefalea, náusea y dolor abdominal. Se describe una forma retardada que es aún más rara.

Otras urticarias

URTICARIA ACUAGÉNICA

Las ronchas son inducidas por el contacto con el agua a cualquier temperatura, semejante a lo que se observa en las lesiones de la urticaria colinérgica. Su topografía frecuente es en la parte superior del cuerpo y su duración no es mayor a una hora.

URTICARIA SOLAR

Las lesiones ocurren minutos después de la exposición al sol, a la luz visible o a la radiación ultravioleta. Las ronchas desaparecen antes de una hora, y si la reacción es intensa, puede acompañarse de cefalea y síncope.

ANAFILAXIS INDUCIDA POR EL EJERCICIO

La anafilaxis y/o angioedema ocurre inducido por el ejercicio, en minutos, o por la ingesta de un alimento específico, en ocasiones dentro de las cuatro horas posteriores a una comida abundante. Muchas veces no se presentan ronchas.

Angioedema sin ronchas

Por lo general, es idiopático, pero, es necesario excluir una reacción medicamentosa y la posibilidad de una deficiencia del inhibidor de la C1q esterasa. Muchos medicamentos lo pueden causar, entre ellos los AINE y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. El cuadro puede presentarse incluso a un año de estar tomando el medicamento. La probabilidad de deficiencia de C1q esterasa como origen de angioedema aumenta si se comprueba historia familiar o edema laríngeo previo o dolor cólico abdominal. Los traumas también pueden desencadenar este angioedema. Su duración usual es de 48 a 72 horas. Se han reportado asociaciones con lupus eritematoso sistémico, paraproteinemia y enfermedad linfoproliferativa.

Urticaria de contacto

Nunca es espontánea, ocurre cuando la sustancia desencadenante es absorbida percutáneamente o a través de una membrana mucosa. Genera una reacción localizada o sistémica. La presentación sistémica ocasionalmente puede progresar hasta una reacción anafiláctica en un individuo altamente sensibilizado.

Se reconocen dos tipos, inmunológico –interacción específica con la IgE– y no inmunológico –independiente de la IgE–.

La urticaria de contacto alérgica es observada mucho más en niños con dermatitis atópica que llegan a sensibilizarse a alérgenos del medio ambiente (césped, pelos de animales y alimento) o en los que usan guantes de látex. Esta urticaria puede causar una anafilaxis.

La urticaria de contacto no alérgica es debida al efecto directo de la sustancia sobre los vasos sanguíneos. Entre estas sustancias están el ácido benzoico o sórbico –en soluciones oculares y en alimentos–, el aldehído cinnámico –en cosméticos–, la acetilcolina, la histamina y la serotonina –al contacto con la planta ortiga– y el dimetilsulfóxido y el cloruro de cobalto –desgranulan directamente a los mastocitos–.

La urticaria de contacto alérgica es inhibida parcialmente por antihistamínicos, que aclaran las lesiones en dos horas, mientras que la urticaria de contacto no inmunológica es inhibida por los AINE.

Urticaria vasculítica

Las lesiones cutáneas semejan ronchas que se prolongan su duración más allá de las 24 horas e histológicamente muestra signos de vasculitis leucocitoclástica. Su incidencia varía entre 2% y 20% de los pacientes referidos a centros médicos con el diagnóstico de urticaria crónica. Es frecuente a la edad media y en mujeres, raramente se presenta en niños.

Se caracteriza por lesiones con sensación quemante o de dolor y aun pruriginosas, que se resuelven con púrpura residual. El angioedema está presente en 40% de los pacientes, y puede asociarse a livedo reticular o lesiones tipo eritema multiforme. Otros rasgos de la urticaria vasculítica son los compromiso renal y articular.

Síndromes autoinflamatorios

Síndrome de Schnitzler

Variante única de la urticaria crónica. Se caracteriza por ronchas recurrentes no pruriginosas, con fiebre intermitente, dolor óseo y artralgias o artritis, con velocidad de eritrosedimentación elevada y gammapatía monoclonal Ig M. Algunos investigadores consideran a este síndrome como una variante de la urticaria vasculítica.

Síndrome de Muckle-Wells

Rara condición autosómica dominante caracterizada por urticaria recurrente desde el nacimiento, con escalofríos, fiebre y malestar. Posteriormente, en un tercio de los casos, desarrolla sordera sensorineural y amiloidosis.

HISTOPATOLOGÍA

El edema de las ronchas involucra la porción superficial de la dermis; en el angioedema, el edema afecta la dermis profunda y el tejido subcutáneo. En ambos casos, el edema está asociado a la dilatación de las vénulas. El infiltrado celular está constituido por linfocitos, eosinófilos y algunos neutrófilos, con extensión de eosinófilos hacia la dermis, ordenados entre los haces de colágeno. La densidad de estas células es escasa.

La inmunofluorescencia directa de las ronchas muestra depósito de inmunoglobulinas y complemento C3 dentro de los vasos sanguíneos, que es un hallazgo inespecífico.

ETIOLOGÍA

Es posible señalar una causa específica en muchos casos de urticaria (Tabla 2), a pesar que después de una evaluación cuidadosa algunos casos permanecen sin conocimiento de su origen (urticaria idiopática).

Urticaria inmunológica

Al menos 30 % de los pacientes con urticaria ordinaria crónica tienen autoanticuerpos que liberan histamina; estos autoanticuerpos también desgranulan a los mastocitos y basófilos *in vitro*, por activación directa a los receptores de alta afinidad Ig E o por unión a la Ig E. La urticaria de contacto, la anafilaxis y algunos casos de urticaria aguda o episódica o recurrente se originarían por una reacción cruzada de Ig E específica por alérgenos en los mastocitos cutáneos. Sin embargo, en la clínica, se demuestra que la alergia no es el origen de la enfermedad continua y crónica. En otras formas, como la urticaria vasculítica y la urticaria aguda por medicamentos o por productos sanguíneos (enfermedad del suero), se piensa que son el resultado de la carga de complejos inmunes en los vasos sanguíneos pequeños. El angioedema por deficiencia del inhibidor C1 esterasa es mediado por cininas, como resultado de la activación del complemento y la formación de bradixinina más que de histamina.

Urticaria no inmunológica

El rasgo fundamental de esta urticaria es que los mastocitos y basófilos son desgranulados directamente sin activación de los receptores Ig E, después de una exposición a ciertas sustancias químicas, como codeína y sustancias de radiocontraste. La razón del por qué los salicilatos, los AINE y algunos pseudoalérgenos dietéticos –

Tabla 2. Etiología de la urticaria

- ▲ Idiopática
- ▲ Inmunológica
 - Autoinmune (autoanticuerpos contra FcεRI o IgE)
 - Alérgica (reacción de hipersensibilidad mediada por IgE)
 - Complejos inmunes (urticaria vasculítica)
 - Dependiente de complemento (deficiencia del inhibidor C1 esterasa)
- ▲ No inmunológica
 - Agentes que liberan a los mastocitos directamente
 - Aspirina, AINE, pseudoalergenos dietarios.
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

preservantes de alimentos, azocolorantes— causan o agravan la urticaria se desconocen aún, pero, es probable que involucra la formación de leucotrienos, los que también producen liberación de histamina. El angioedema por inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina) se produciría porque la ECA inhibe el agotamiento de las cininas.

Asociaciones

Se ha encontrado una asociación entre la autoinmunidad tiroidea y la urticaria ordinaria crónica (14 % vs. 6 % en la población control), y una alta prevalencia de enfermedad celíaca en niños y adolescentes con urticaria crónica grave. Se han sugerido asociaciones de la urticaria crónica con infecciones ocultas como abscesos dentales y candidiasis gastrointestinal, pero existe poca evidencia de estas.

Por experiencia clínica

Las causas de la urticaria, según una sala de emergencia de una clínica dermatológica, son las siguientes:

En la urticaria aguda, 40 % son originadas por infecciones respiratorias (con gran predominio de las infecciones virales), 9 % por medicamentos, 1 % por alimentos y 50 % de origen desconocido o idiopáticas.

En la urticaria crónica, 60 % son ordinarias; 35 %, físicas 5 %, vasculíticas. Entre las ordinarias predominan las de origen autoinmune y las idiopáticas, le siguen en menor proporción las relacionadas con infecciones y las pseudoalérgicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es evidentemente clínico, y cualquier investigación de laboratorio debe ser guiada por los resultados obtenidos. Estos estudios no deben realizarse en todos los pacientes (Tabla 3).

En la urticaria ordinaria aguda y episódica no se requieren estudios de laboratorio, salvo que la historia obtenida oriente hacia estudios mucho más específicos. Es el caso de pacientes expuestos a alérgenos del medio ambiente mediados por IgE, como alergia al látex, las nueces o al pescado, que pueden ser confirmados por pruebas epicutáneas, en lugares donde exista las posibilidades de ejecutarse, y prueba de fluoroinmunoensayo de IgE y de IgE específicas en sangre. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto clínico de cada caso. La evaluación ciega y única, vía oral con aditivos alimentarios o ácido acetilsalicílico es de valor en los pacientes con urticaria episódica de un centro apropiado, donde el material a probar está disponible.

La urticaria ordinaria crónica no requiere de estudios de laboratorio en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad leve y responde bien a los antihistamínicos. Solo en los casos graves y que no responden a la terapia antihistamínica, se puede solicitar hemograma, velocidad de eritrosedimentación y, si se sospecha de una urticaria autoinmune, anticuerpos antitiroideos y pruebas de función tiroidea. En casos autoinmunes, las pruebas de inyección intradermal de suero autólogo (o prueba cutánea de suero autólogo, ASST) ofrecen sensibilidad y especificidad razonables para determinar la presencia de autoanticuerpos liberadores de histamina. La prueba de liberación de histamina de los basófilos permanece como el estándar de oro en la investigación para autoanticuerpos funcionales.

En las urticarias físicas, existe un grupo de pruebas de provocación propuestas. En el angioedema sin ronchas, la determinación de C4 sérico debe ser usada como una prueba de discriminación inicial para determinar una deficiencia adquirida o hereditaria del inhibidor de C1. El C4 sérico bajo (menos de 30% de los valores normales) entre y durante los ataques de urticaria tiene una alta sensibilidad, pero baja especificidad, para deficiencia del inhibidor de C1. Puede ser confirmado por un análisis cuantitativo y funcional de un inhibidor de C1.

En la urticaria vasculítica es esencial una biopsia cutánea para confirmar la presencia de vasculitis

Tabla 3. Estudios de laboratorio en la urticaria

Tipo de urticaria	Hemograma	VS	AT/PFT	IgE	C4	Biopsia de piel	Pruebas físicas
▲ UO aguda/episódica	—	—	—	(+)	—	—	—
▲ UO crónica	(+)	(+)	(+)	—	—	—	—
▲ Urticaria física	—	—	—	—	—	—	+
▲ Angioedema sin roncha	—	—	—	—	+	—	—
▲ Urticaria de contacto	—	—	—	(+)	—	—	—
▲ Urticaria vasculítica	+	+	—	—	+	+	—
▲ Síndrome autoinflamatorio	+	+	—	—	—	—	—

UO: urticaria ordinaria, VS: velocidad de eritrosedimentación, AT: autoanticuerpos tiroideos, PFT: pruebas de función tiroidea, Ig E: Ig E específica o pruebas epicutáneas, C4: componente del complemento como marcador para la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa y en urticaria vasculítica hipocomplementémica, (+): investigación discrecional.

histológicamente de tipo leucocitoclástica. Estos pacientes requieren de una valoración completa para vasculitis que incluyen la determinación de C3 y C4, para distinguirla de enfermedad hipocomplementémica, cuyo pronóstico es peor.

El diagnóstico diferencial de la urticaria incluye a todos los procesos dermatológicos con un componente urticariano, en los que se pueden mencionar a la picadura de insectos (urticaria papular), dermatosis neutrofílica febril (síndrome de Sweet), penfigoide prebuloso –se pueden observar lesiones similares a la urticaria–, dermatitis de contacto facial aguda, reacción a medicamentos y urticaria pigmentosa, como manifestación de una mastocitosis. En todos estos cuadros, la lesión es semejante a una roncha, pero esta forma parte de un proceso inflamatorio más prolongado, y es la historia clínica la que permite diferenciarlos.

Cuando se sospecha de urticaria, la historia clínica es mandatoria, se debe tener en cuenta que esta debe cubrir la duración de la enfermedad, la frecuencia de los ataques, el tiempo de duración de la lesión individual, las enfermedades asociadas, los tratamientos previos, las reacciones adversas, la historia familiar y pasada, el tipo de actividades y, evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Muchas veces es necesario tener un cuestionario detallado. A la historia clínica se suma un examen físico completo y la realización de las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar la sospecha diagnóstica.

TRATAMIENTO

Es indiscutible el uso de antihistamínicos, aunque no todos los pacientes respondan a plenitud e, incluso, algunos hasta empeoran. Los antihistamínicos tienen la capacidad de inhibir la liberación de histamina de los mastocitos y de los basófilos. Su actividad es la de un agonista inverso de los receptores H1, que reduce la acumulación de eosinófilos inducida por alérgenos.

Los antihistamínicos se clasifican en dos grupos, los de primera generación, con capacidad sedativa importante, ya que cruzan la barrera hematoencefálica, y los de segunda, con capacidad sedativa muy poca o nula.

Las principales características de los antihistamínicos de primera y de segunda generación son presentados en la Tabla 4.

Terapia de primera línea

En la actualidad, los antihistamínicos que producen sedación, conocidos como antihistamínicos H1 de primera generación, han dejado de ser usados y han sido reemplazados por los de segunda generación, los que ahora constituyen la terapia de primera línea.

Los antihistamínicos de segunda generación no sedantes tienen efectos antiinflamatorios que involucran a la migración transendotelial a través de las células endoteliales de la dermis y a los factores de activación de las plaquetas (PAF) dependiente de la quimiotaxis del eosinófilo y dependiente de la adhesión del eosinófilo al endotelio.

La ocupación del receptor por el antihistamínico predice su eficacia en humanos, pues no es solo su afinidad *in vitro* y su vida media, sino la concentración de la droga en el sitio del receptor *in vivo*, un ejemplo es que hay estudios que han encontrado que aunque la desloratadina tiene una elevada afinidad por receptores H1 y una vida media prolongada que la fexofenadina y levocetirizina, su capacidad para inhibir ronchas la respuesta inmediata están disminuidas porque está disminuida la ocupación del receptor *in vivo*.

Por lo general, se acepta que 40% de los pacientes que asisten a una clínica de tercer nivel experimentan completa desaparición de sus síntomas, y en otros solo reduce la gravedad del prurito y disminuye el número y duración de las ronchas. Los antihistamínicos son más efectivos si se toman diariamente en lugar que si se toman según la aparición de los signos y síntomas. En las urticarias agudas deben ser administrados por lo menos por tres semanas y en las crónicas, hasta

alcanzar el control del proceso, lo que muchas veces tomará, posiblemente, meses.

Los antihistamínicos H1 de primera generación, como la difenhidramina, hidroxicina, clorfeniramina, son poco usados como monoterapia, por sus efectos sedativos y anticolinérgicos. Sin embargo, pueden ser valiosos cuando se suman a los no sedativos, sobre todo cuando el sueño es alterado por la urticaria.

Los antihistamínicos H1 de segunda generación han demostrado una eficacia igual o mayor que la de los de la primera generación, y carecen de efectos sobre el sistema nervioso central y anticolinérgico.

La desloratadina es un metabolito activo de la loratadina, con mayor potencia antihistamínica e antiinflamatoria que la misma loratadina, un tiempo de eliminación más prolongado que alcanza las 27 horas y debe ser discontinuado cuando se tenga que realizar pruebas epicutáneas 6 días antes.

Tabla 4. Antihistamínicos orales H1, clasificación

Antihistamínicos	Concentración plasmática oral	Interacción con medicamentos	Inicio/duración de acción en horas Pico en horas	Dosis usual adulto	Condiciones que requiere ajuste de dosis
▲ De primera generación					
– Clorfeniramina	2,8 ± 0,8	Posible 12 mg, 2 dosis/d	3 h/ 24 h	4 mg, 3 o 4 dosis/d	Daño hepático
– Difenhidramina	1,7 ± 1,0	Posible o al acostarse	2 h/ 12 h	25-50 mg, 3 o 4 dosis	Daño hepático
– Doxepina	2	Posible o al acostarse		25-50 mg, 3 dosis	Daño hepático
– Hidroxicina	2,1 ± 0,4	Posible o al acostarse	2 h/ 24 h	25-50 mg 3 dosis	Daño hepático
▲ De segunda generación					
– Acrivastina	1,4 ± 0,4	Poco probable	1 h/ 8 h	8 mg, 3 dosis/d	
– Cetirizina	1,0 ± 0,5	Poco probable	1 h/ 24 h	5-10 mg/d	Daños renal y hepático
– Desloratadina	1-3	Poco probable	2 h/ 24 h	5 mg/d	Daños renal y hepático
– Ebastina	2,6-5,7		2 h/ 24 h	10-20 mg día	Daños renal y hepático
– Fexofenadina	2,6	Poco probable o 120-180 mg/d	2 h/ 24 h	60 mg, 2 dosis/d	Daño renal
– Levocetirizina	0,8 ± 0,5	Poco probable	1 h/ 24 h	5 mg/d	Daños renal y hepático
– Loratadina	1,2 ± 0,3	Poco probable	2 h/ 24 h	10 mg/d	Daño hepático
– Mizolastina	1,5		1 h/ 24 h	10 mg/d	

La cetirizina es un componente activo de la hidroxicina con semejantes efectos que esta, pero con menor sedación. La levocetirizina es un enantiómero de la cetirizina, pero más potente que esta, y ha demostrado alivio rápido del prurito y de las ronchas en pacientes con urticaria crónica. La mizolastina debe ser usada con cuidado en pacientes que toman inhibidores del citocromo P450, como la cimetidina, la ciclosporina, la eritromicina y el nifedipino, porque pueden generar arritmias cardíacas (prolongación del segmento QT), y, por ende, está contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca.

La acrivastina, por su vida media corta, tiene que ser dosificada tres veces al día, mientras que todos los demás antihistamínicos H1 de segunda generación se dan una sola vez al día. Se considera útil ofrecer a los pacientes dos antihistamínicos no sedantes porque la respuesta y la tolerancia varían entre los individuos.

Los antihistamínicos H2 –cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina– han demostrado cierta utilidad cuando se administran junto a los antihistamínicos H1 en algunos pacientes con urticaria crónica, debido a que 15% de los receptores de histamina en la piel son de tipo H2. Sin embargo, los antihistamínicos H2 no deben ser usados solos, desde que tienen un mínimo efecto sobre el prurito. En realidad, la eficacia de estos medicamentos es limitado, a pesar que se reporta que cuando se usa en conjunto con antihistamínico H1, el control de la urticaria puede ser mejor.

En los pacientes con daño renal moderado (aclaramiento de creatinina 10-20 mL/min), la acrivastina debe evitarse y las dosis de cetirizina, levocetirizina e hidroxicina deberían ser reducida a la mitad. Pero si el daño renal fuera mucho más grave (aclaramiento de creatinina menor de 10 mL/min), la cetirizina, levocetirizina y alememacina (trimepracina) deben evitarse y la loratadina y desloratadina deben ser usados con cuidado.

En presencia de daño hepático, la mizolastina y la alimemacina están contraindicadas; la alimemacina es hepatotóxica y puede precipitar coma en caso de enfermedad hepática grave. La clorfeniramina y la hidroxicina deben evitarse, por su efecto sedante que es inapropiado en el paciente hepático gravemente enfermos.

Se considera muy prudente evitar todo tipo de medicación durante el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia; en casos extremos, se indicará

la clorfeniramina, la loratadina o la cetirizina. Ninguno de los antihistamínicos está contraindicado en niños de 12 años o mayores. En niños menores, estos medicamentos se prescribirán de acuerdo a su peso.

Terapia de segunda línea

En este grupo están los antidepresivos tricíclicos, los corticoides, los antagonistas de los canales de calcio, los suplementos de levotiroxina, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, entre otros. Se opta cuando la urticaria no ha respondido a los fármacos de la primera línea.

Los antidepresivos tienen una potente actividad de antagonistas en los receptores H1 y H2, y han demostrando ser más efectivos y menos sedantes que la difenhidramina en el tratamiento de la urticaria crónica. Sin embargo, la doxepina, que se considera útil en pacientes con urticaria crónica y signos de depresión, tiene un efecto sedante mayor que la de los antihistamínicos de primera generación y, además, es metabolizado por el sistema del citocromo P450, por lo que debe ser usado con cuidado en pacientes que toman medicamentos metabolizados por este sistema; su dosis es de 10 a 30 mg/d y debe ser tomada por las noches. Otro antidepresivo es la mirtazapina, que ha demostrado un significativo efecto sobre los receptores H1, con una buena actividad antiprurítica, y se ha reportado su utilidad en algunos casos de urticaria física y urticaria por presión retardada, a la dosis de 30 mg/d.

Los antileucotrienos –montelukast– pueden ser tomados junto con los antihistamínicos H1 en casos de urticaria no bien controlada, pero hay poca evidencia de que sean de utilidad como monoterapia. El montelukast, a la dosis de 10 mg, por la noche, benefician mucho a los pacientes con urticaria ordinaria crónica, con ASST positiva y sensibles a la aspirina.

En adultos, la prednisolona, 50 mg diarios, por 3 días –incluso de 10 a 20 mg en días alternos–, pueden acortar la duración de la urticaria aguda. En la urticaria vasculítica y en la urticaria por presión retardada grave, la prednisolona está indicada por mayor tiempo, luego la dosis debe disminuir progresivamente hasta suspenderla en un máximo de 3 a 4 semanas. No está indicada en la urticaria crónica, salvo bajo supervisión de un especialista, y no debe ser administrada como una terapia de rutina. Los problemas de la corticoterapia son el desarrollo de tolerancia y sus efectos adversos.

El nifedipino se ha reportado como efectivo para disminuir el prurito y las ronchas en pacientes con urticaria crónica, solo o en combinación con antihistamínicos. Su probable mecanismo es la modificación del ingreso del calcio hacia los mastocitos cutáneos. Quizás sería de mejor beneficio en los pacientes con urticaria crónica e hipertensión arterial.

Terapia de tercera línea

Se prescribe en pacientes con urticaria que no responden a los tratamientos de primera y segunda líneas, por lo general, son los que padecen urticaria crónica autoinmune.

La ciclosporina es el agente más usado y el mejor estudiado en esta línea de tratamiento. En pacientes con urticaria autoinmune grave, a la dosis de 4mg/kg/d, por dos meses, solo 25% de los que respondieron permanecieron libres de urticaria de cuatro a cinco meses.

Otros agentes de este grupo son inmunomoduladores –ciclosporina, tacrolimús, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato de mofetil e inmunoglobulina intravenosa–, la plasmaféresis, la colchicina, la dapsona y el albuterol, así como el ácido tranexámico, la terbutalina, la sulfazalacina, la hidroxiclo-roquina y la warfarina. Los estudios con estos agentes, en su mayoría, se hacen en un pequeño número de pacientes y muchas veces son anecdóticos.

Otras terapias

La exclusión de aditivos de alimentos y salicilatos naturales se aconseja en una serie de reportes, aunque hay un consenso que la alergia alimentaria que origina la urticaria crónica es excepcional, por lo que estudios en esa orientación solo deben realizarse con una historia que así lo muestre.

También se menciona la inducción de la tolerancia por exposición repetida y gradual al factor precipitante puede ser de utilidad en las urticarias causadas por frío, sol y contacto con el calor localizado. Requiere tiempo y disponibilidad por parte del paciente.

Otra modalidad de terapia es el uso de la fototerapia con rayos ultravioleta más psoralenos, conocida como fotoquimioterapia (PUVA), pero que se reporta con resultados poco concluyentes. Sin embargo, la PUVA ha demostrado utilidad en algunos pacientes con dermatografismo sintomático.

Tratamiento de la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa

El angioedema originado por la deficiencia del inhibidor de C1 esterasa, para salvar la vida del paciente, requiere la administración de concentrado del inhibidor de C1 esterasa o de plasma fresco congelado administrado en una emergencia. La dosis del concentrado usada es alta (12000U), mucho mayor que la usada en el angioedema hereditario (1000U). El concentrado puede ser administrado como profilaxis antes de una intervención quirúrgica, en especial, antes de una intubación o de una exodoncia.

Para procedimientos quirúrgicos menores, también se puede usar el ácido tranexámico, 1 g, 4 veces al día, en los adultos, y 500 mg, 4 veces al día, en niños, 48 horas antes y después de la intervención. Si el paciente está recibiendo una dosis de mantenimiento, sea de ácido tranexámico o de un esteroide anabólico, se aumentará la dosis del fármaco. Tener en cuenta que la dosis de mantenimiento está indicada en pacientes con angioedema recurrente o con dolor abdominal relacionado (Tabla 5).

Los esteroides anabólicos que se administran para la terapia de mantenimiento son el estanozolol y el danazol. Para adultos son la elección mientras que en niños hay que usarlos con cuidado, debido a sus efectos secundarios de virilización, incluso a dosis bajas, como durante el mantenimiento. Es necesario vigilar la función hepática y descartar la aparición de adenomas.

Perspectiva futura

El omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE libre, ha sido útil en la urticaria crónica. Sin embargo, no todo paciente con urticaria crónica tiene IgE elevada.

La rupatadina, un nuevo antihistamínico, fue asociado a significativa mejora de los síntomas de 195 pacientes con urticaria crónica, con un adicional efecto antiinflamatorio, como resultado de su factor de activación antiplaquetas y muy elevada afinidad al receptor H1.

JNJ7777120, un antihistamínico selectivo del receptor del mastocito relacionado a la patogénesis del prurito, redujo el prurito en ratones más eficazmente que los antihistamínicos H1.

Tabla 5. Tratamiento para la deficiencia del inhibidor C1 esterasa

Medicamento	Dosis de mantenimiento	Dosis profiláctica	Dosis de emergencia
▲ Estanzolol	2 mg en días alternos a 10 mg/d	10 mg 48 h pre y posprocedimiento quirúrgico	
▲ Danazol	200 mg lunes y viernes a 400 mg/d	600 mg 48 h pre y posprocedimiento quirúrgico	
▲ Ácido tranexámico	0,5-3 g/d	≤ 4,5 g 48 h pre y posprocedimiento quirúrgico	
▲ Concentrado del inhibidor de la C1 estera		1 000 U 1 h antes del procedimiento	500-1 500 U
▲ Plasma congelado fresco			3 U

PRONÓSTICO

En una encuesta realizada en 1969, antes del advenimiento de los antihistamínicos no sedantes, demostró que 50 % de pacientes con urticaria crónica que asistían a una clínica de un hospital solo por ronchas, estuvieron libres de ellas después de seis meses. Y, por contraste, en más de 50 % de pacientes con ronchas y angioedema persistió la

enfermedad activa después de cinco años y con una pobre perspectiva.

Otra investigación retrospectiva en 1998 halló que 44 % de pacientes hospitalizados con urticaria respondieron bien al tratamiento con antihistamínicos. Por lo descrito, es probable que el pronóstico no haya cambiado mucho en más de 40 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maize JC. Urticaria and non-hereditary angioedema. In: Demis DJ, editor. *Clinical dermatology*. 26th revision. Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. P. 7-9: 1-15.
- Bologna JL, Lorzio JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2d ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2008.
- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 330-343.
- Grattan C, Powell S, and Humpreys F. Management and diagnostic guidelines for urticarial and angioedema. *Br J Dermatol*. 2001; 144:708-714.
- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria- A review. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(1):9-21.
- Grattan CEH and Humpreys F. Guidelines for evaluation and management of urticarial in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007; 157:1116-1123.
- Peroni A, Colato C, Schena D, and Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticarial. Part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:541-555.
- Alexandroff A and Harman KE. Urticaria: an evidence-based updated. Conference report. *Br J Dermatol*. 2010; 163:275-278.
- Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004; 351:2203-17.
- Wu K, Long H. Omalizumab for cronic urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368:2527-2528.
- Linscott MS. Urticaria. Medscape. Update: May 2, 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/762917-overview>.

Correspondencia

Dr. Óscar Tincopa-Wong
oscartincopa48@gmail.com