

Revisión de temas

Urticaria

Isabel Cristina Echeverri Barsa

RESUMEN

Aproximadamente el 15-20% de la población ha sufrido de urticaria alguna vez en su vida, siendo esta patología una causa frecuente de consulta. Este artículo hace una revisión, tanto de su patogénesis, con énfasis en la célula blanco "el mastocito", como en su manejo, que incluye los antihistamínicos y otros medicamentos disponibles. La revisión comprende las urticarias aguda, crónica y física.

Palabras clave: urticaria.

INTRODUCCIÓN

La palabra urticaria viene del latín *Urticariae* que significa "hierba irritante". Es la manifestación clínica de mecanismos inmunológicos, inflamatorios o idiopáticos que desencadenan una reacción vascular de la piel, llevando a la formación de ronchas o habones evanescentes de diversos tamaños.

En 1769 el doctor William Cullen usó por primera vez la palabra urticaria; desde entonces, se hicieron muchas definiciones de ella, pero una de las que se citan con más frecuencia es la de William Heberden en 1772: "las elevaciones pequeñas en la piel, ante el exantema por ortiga, se producen a menudo de manera involuntaria, en especial si se frota la piel, rara vez permanecen muchas horas en el mismo sitio y en ocasiones pocos minutos. No hay parte del cuerpo que esté exenta de ellas, y la mayoría no experimenta otro mal por las mismas que no sea la angustia intolerable que ocasiona el escozor....".¹

EPIDEMIOLOGÍA

Patología de distribución mundial. El 15-20% de la población presenta urticaria alguna vez en su vida; en el

50% de los casos está asociada con angioedema, y en un 40% de los casos como única manifestación.²⁻³

La prevalencia en hombres es de 0.11% y en mujeres 0.14%. La incidencia exacta de la urticaria crónica no es conocida, pero es cercana al 0.1% y su prevalencia es >3%. El 3% de los preescolares y el 2% de los niños mayores sufren urticaria; de éstos, <5% son causadas por la IgE y aproximadamente el 15% son de tipo físico, siendo la gran mayoría idiopática.⁴

PATOGÉNESIS

La urticaria es una entidad producida por mecanismos de hipersensibilidad inmediata, en los que participan los mastocitos y la IgE. Estos procesos normalmente se producen en dos etapas:

1) Etapa inicial de sensibilización: una vez los linfocitos atrapan los antígenos, son fagocitados por los macrófagos y presentados a los linfocitos T quienes liberan IL4; ésta última estimula la síntesis y expresión de IgE en la superficie del mastocito, permaneciendo allí hasta una nueva reexposición (Figura 1).

2) La segunda etapa sucede cuando los anticuerpos IgE, en la superficie de los mastocitos, reconocen dichos antígenos, desencadenándose la degranulación del mastocito con liberación de los diferentes mediadores, generando así diversas manifestaciones clínicas. Simultáneamente se activan los polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos, con liberación de citoquinas (IL-4, IL-5, FNT β , INF γ , y el factor

Isabel Cristina Echeverri, MD, R III Dermatología,
Universidad del Valle, Cali, Colombia.
E-mail: isabelecheverri@hotmail.com

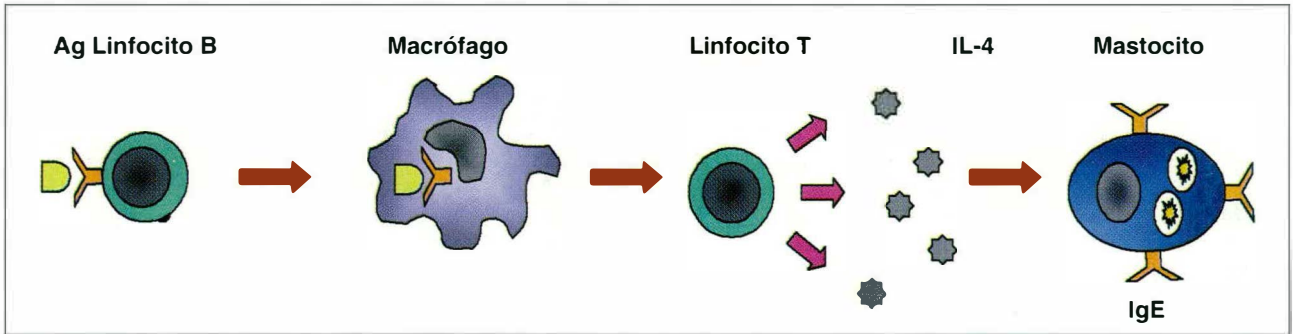


Figura 1. Etapa inicial del mecanismo de hipersensibilidad inmediata: cuando los linfofocitos B atrapan los antígenos son fagocitados por los macrófagos y presentados a los linfofocitos T quienes liberan IL4; ésta última estimula la síntesis y expresión de IgE en la superficie del mastocito, permaneciendo allí hasta una nueva reexposición.

estimulante de colonias monocito-macrófago) por parte de los macrófagos.

Siendo entonces el *mastocito* la célula efectora primaria en la urticaria, es importante recalcar que en la piel hay aproximadamente 7000 mastocitos por mm³, en la urticaria ellos tienen un umbral más bajo para degranularse, y predominan en:⁵

- 1) los tejidos conectivos, donde contienen dos proteasas: la triptasa y la quimiotriptasa;
- 2) los tejidos mucosos, donde contienen únicamente triptasa y menor cantidad de histamina.

Los secretagogos que inducen la degranulación del mastocito pueden ser inmunológicos cuando actúan en receptores identificables en la superficie celular, y no inmunológicos cuando actúan farmacológicamente en la célula sin receptores identificables. Existen estímulos idiopáticos en aproximadamente el 70% de las urticarias crónicas.

secretagogos inmunitarios son:

1. La IgE: desencadenante clásico de la reacción de hipersensibilidad tipo I.
2. Autoanticuerpos IgG.
3. Neuropeptidos: Sust P, somatostatina y el VIP, entre otros.
4. Complejos inmunes: pueden inducir la degranulación de dos formas: directamente (inmunológica) o con la activación del complemento (no inmunológica).

5. Activación del complemento: se relaciona con la deficiencia congénita del inhibidor de la C1 esterasa, causando angioedema hereditario.

Los secretagogos no inmunitarios son:

1. **El efecto directo en los mastocitos o los basófilos:** agentes como los medios de contraste, opiáceos, antibióticos, algunos alimentos, radiaciones, relajantes musculares, y estímulos físicos que pueden inducir la liberación de los mediadores del mastocito por sus propiedades farmacológicas.
2. **Activación del complemento:** después de su activación conduce a la liberación de histamina y otros mediadores desde los mastocitos, por la participación de C5a, C3a y C4a. La deficiencia congénita del inhibidor de la C1 esterasa conlleva a la activación incontrolable de la vía clásica, causando angioedema hereditario.⁶ Este mecanismo se produce en las urticarias postransfusionales, y luego de la aplicación de medios de contraste.
3. **Regulación de la capacidad de respuesta de los mastocitos:** ocurre por interferencia en la vía del ácido araquidónico, con ingestión de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e incluso ácido acetilsalicílico (ASA).

Una vez estos secretagogos han estimulado el mastocito, se produce la degranulación: en el mastocito hay unos receptores específicos que se unen a 2 moléculas de IgE con su respectivo antígeno, provocando una activación de la membrana celular que permite la entrada rápida de calcio hacia el mastocito.

Urticaria

Concomitantemente se genera AMP intracelular a partir del AMPc, que, junto con el calcio, inicia el movimiento de los gránulos hacia la superficie de la célula, donde se funden con la membrana celular y secretan su contenido hacia el espacio intercelular (exocitosis).⁵ (Figura 2).

Con la degranulación del mastocito se liberan mediadores, los cuales pueden ser:

- **Preformados:** histamina, arilsulfatasa, aniones superóxidos, factores quimiotácticos del neutrófilo y el eosinófilo, heparina y las proteasas.
- **Secundarios o generados de novo:** leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, factor activador de plaquetas.

La reacción cutánea tiene una respuesta bifásica: con una fase inmediata (30 minutos), desencadenada por mediadores preformados, donde generalmente interviene sólo el mastocito, y después una fase tardía, (6-8 horas más tarde), desencadenada por mediadores recién formados o que provienen de otras células inflamatorias.⁵

Mediadores principales y sus acciones

- **Histamina:** es sintetizada por mastocitos y células basófilas circulantes. Es el único mediador preformado con efectos vasoactivos, directos y potentes. Ejerce

su acción por medio de su interacción con receptores específicos de la célula denominados H1, H2 y H3. (Cuadro 1). Estimula las terminaciones nerviosas, produce prurito y liberación de neuropéptidos, lo cual se conoce como la triple respuesta Lewis.² Los receptores H1 y H2 regulan la vasodilatación; por esta razón, la combinación de antagonistas de los receptores H1 y H2 permiten un control completo de la vasoactivación.

- **Prostaglandinas D2:** producen eritema y aumento de la permeabilidad vascular similar a la que se produce con la histamina, salvo que no es pruriginosa.
- **Leucotrienos C4:** son fuertemente quimiotácticos, su presencia en la piel causa persistencia de la roncha iniciada por otros mediadores; puede producir urticarias antihistamínico-resistentes.
- **Factor activador de plaquetas:** potentes vasoactivos.
- **Citoquinas:** IL-4, IL-8 y FNT α .

Cuadro 1	
Receptores de Histamina	
❖	H1: Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
❖	H2: Vasodilatación, aumento del ácido gástrico
❖	H3: Controla liberación y síntesis de histamina

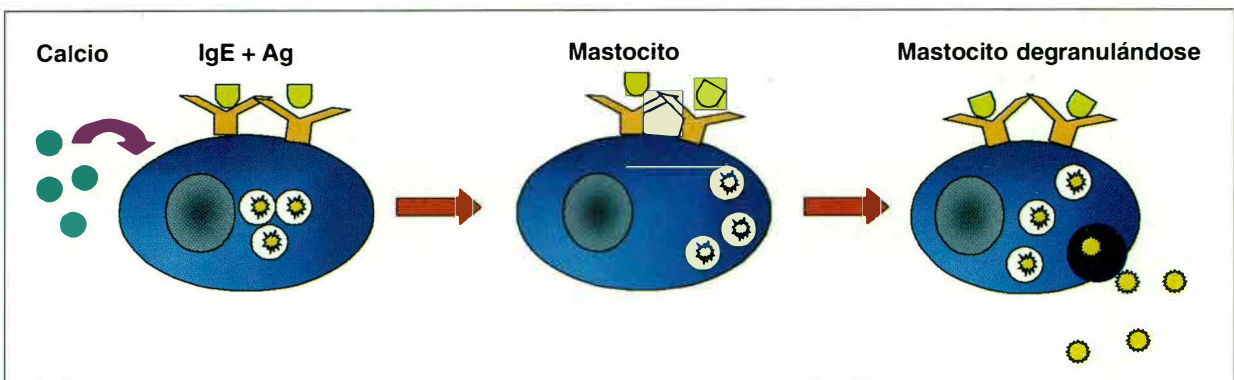


Figura 2. Degranulación del mastocito: una vez dos moléculas de IgE se unen con sus respectivos antígenos, activan la membrana celular del mastocito que permite la entrada rápida de calcio, generándose concomitantemente AMP intracelular a partir del AMPc, el cual, al unirse con el calcio, inicia el movimiento de los gránulos a la superficie de la célula donde por medio de exocitosis liberan su contenido.

Urticaria

- **Proteasas neutras:** inducen aumento en la permeabilidad capilar.

En la patogénesis de la urticaria crónica existen, además, otros factores importantes para destacar. El basófilo es una célula que libera histamina y expresa en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE, al igual que los mastocitos. Se sabe que en la urticaria crónica hay dos picos de liberación de histamina: un primer pico que ocurre en las primeras horas después del contacto con el antígeno por la degranulación del mastocito, y otro que se observa 11-12 horas después, en ausencia de prostaglandinas D2, donde los basófilos constituyen la fuente más probable. Ellos pueden estar involucrados en el mantenimiento de los habones después de la fase inicial.

Este receptor para IgE, altamente específico, es llamado FcεRI que, al unirse al complejo IgE-antígeno específico, activa las células para su degranulación posterior. Tiene varias cadenas, de las cuales sólo una, la cadena α, es específica para la IgE.

Se ha encontrado un mediador que produce habones, está presente en el suero de algunos pacientes con urticaria crónica, y es un autoanticuerpo IgG que induce la liberación de histamina, tanto desde los basófilos de la circulación como de los mastocitos cutáneos, al interactuar con los receptores de IgE. Estos autoanticuerpos compiten con la IgE por la parte de la cadena α del receptor FcεRI en la tercera parte de los casos; en las dos terceras partes restantes estos autoanticuerpos se unen a las cadenas de la FcεRI que no son las cadenas α para la IgE. En este último caso, la liberación de histamina se produce sólo por parte de los mastocitos y no de los basófilos. Cuando la enfermedad se encuentra activa se correlaciona con la positividad en el suero de niveles de autoanticuerpos, y hay una buena respuesta a las inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. La presencia de estos autoanticuerpos se asocia con el HLA DR4, y están implicados en la explicación del por qué algunas personas presentan urticarias crónicas severas.⁷⁻¹³ (Figura 3).

Las células mononucleares del infiltrado perivascular, que acompañan la hiperplasia mastocitos, son activadas por los linfocitos T y son capaces de producir una serie de sustancias pro-inflamatorias, que explicaría la respuesta de la urticaria crónica a los corticoesteroides.

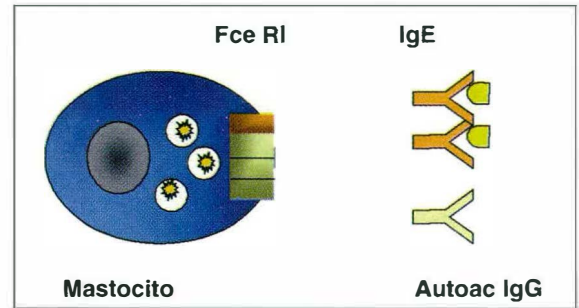


Figura 3 - En la urticaria crónica el mastocito presenta un receptor para IgE que es altamente específico, llamado FcεRI, el cual tiene diferentes cadenas para la unión de las moléculas de IgE. En estos pacientes se ha encontrado un autoanticuerpo IgG que compite con la IgE por la cadena α del receptor FcεRI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de áreas circunscritas de edema, confinado a la dermis en su porción superior, que se manifiesta en forma de habones circunscritos, con halo eritematoso alrededor producido por un reflejo axonal mediado por la histamina. Ocurre en brotes, los cuales pueden ser localizados o generalizados, medir pocos milímetros o varios centímetros y acompañarse de prurito.

Dentro de las causas generalmente se encuentran implicados:³

- Alimentos
- Medicamentos
- Picadura de insectos
- Infecciones
- Inhalantes
- Enfermedades sistémicas.

Urticaria aguda: es causada principalmente por los alimentos (20-57%)⁵ y los medicamentos, y es más frecuente en niños o adultos jóvenes; las lesiones aparecen y remiten en horas.

Los alimentos tienen ciertas sustancias que pueden desencadenar las crisis de urticaria, como por ejemplo la tartrazina, que se encuentra en los colorantes amarillos (produce reacciones cruzadas porque su estructura es similar a la de los AINES), el ácido benzoico y la tiramina

Urticaria

(amina fenólica que se encuentra en alimentos protéicos como langosta, camarones y fermentados) (Figura 4).



Figura 4. Obsérvense los habones que confluyen para formar una gran placa en un paciente con urticaria aguda posterior a la ingesta de camarones.

Los medicamentos producen la urticaria mediada por mecanismos inmunológicos tipo I y III; están relacionados con la penicilina, los medios de contraste y opiáceos, entre otros.

Urticaria crónica: constituye el 20% de todas las urticarias, es más común en mujeres y en la edad media. Se considera crónica cuando dura más de 6 semanas; aproximadamente el 50% de los casos remiten en un año, pero el 40% de los pacientes que tienen una urticaria crónica por más de 6 meses continúan teniendo lesiones por más de 10 años.⁸ Es desencadenada, entre otras, por las siguientes causas:

- **Emocionales:** en el 11.5% de los pacientes.
- **Medicamentos:** AINES, la aspirina empeora aproximadamente el 21-41% de los pacientes con urticaria crónica.⁹
- **Alimentos:** es <2%.⁹

En aproximadamente el 80% de los pacientes no es posible identificar la causa.

Las lesiones son lisas, edematosas, rosadas o rojas, con un halo rojo brillante alrededor y un área central más clara que le da un patrón anular. El tamaño, la distribución y el número de lesiones son altamente variables y muy

pruriginosas. Su curso normal es de remisiones y reapariciones de las lesiones; son más pruriginosas durante la noche y pueden durar más de 24 horas.

Urticaria física: corresponde aproximadamente al 10-17% de todas las urticarias crónicas. El 20% de todas las urticarias tiene mayor prevalencia en los adultos jóvenes (17-40 años) y puede ser causada por diferentes estímulos, con diversas manifestaciones:⁹⁻¹⁰

1. Mecánicos

1.1 Dermografismo: constituye aproximadamente el 10% de todas las urticarias. Es más frecuente en personas ansiosas entre la segunda y tercera décadas de la vida y en mujeres. Forma parte de la gama de la triple respuesta de Lewis. Se produce en sitios de fricción, se asocia con prurito intenso y formación de una roncha lineal. Hay niveles elevados de histamina. Se considera que el evento disparador es una degranulación anormal; aunque esto no es muy claro, también se ha propuesto que sea simplemente una respuesta local exagerada a la histamina (Figura 5).

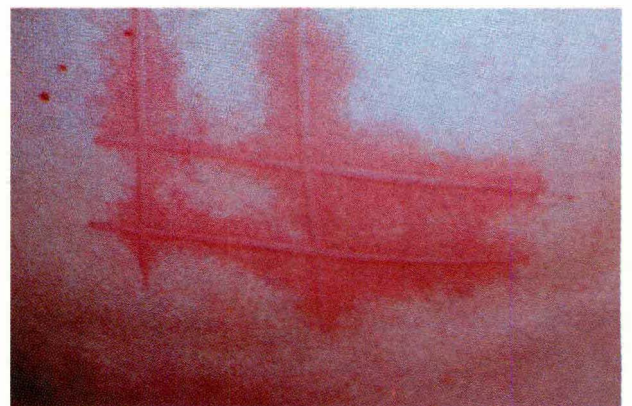


Figura 5. Dermografismo: los habones siguen un patrón lineal en las áreas donde se aplicó previamente un estímulo mecánico.

Existen diferentes tipos: simple, que no es pruriginoso (4-5% de la población sana); patológico: es pruriginoso.

El diagnóstico se hace mejor en sitios no expuestos a trauma, como espalda.

1.2 Por compresión: se asocia con urticaria idiopática crónica (27-94% de los casos), y dermografismo.

Son tumefacciones eritematosas, profundas, dolorosas y no pruriginosas; con frecuencia afecta las manos, los pies, el tronco y los glúteos, aparecen 4-6 horas después de la compresión, la edad más común de presentación es a los 33 años y se caracteriza por períodos de remisión y exacerbación. El diagnóstico se realiza aplicando compresión de diferentes maneras; una de ellas es colocando aproximadamente 25 libras de peso sobre los hombros durante 15 minutos; la respuesta positiva puede producirse aproximadamente 2 horas después.

1.3 Por vibración: se produce después de masajes, secado vigoroso o, incluso, por movimientos vibratorios de los labios, aparece 5 minutos después del estímulo y puede durar de 1-24 horas. Luego de la vibración se produce prurito seguido de eritema y edema. Se diagnostica aplicando vibración en el antebrazo durante 4 minutos.

2. Temperatura

2.1 Frío: predomina en adultos jóvenes. Ocurre inmediatamente después de la exposición. Si se afecta todo el cuerpo se puede llegar a un colapso fatal. Se encuentra histamina circulante. Se puede asociar con crioglobulinemia. Se diagnostica mediante la estimulación por contacto frío (hielo) durante aproximadamente 20 minutos.

2.2 Calor: se produce minutos después de la exposición. Hay aumento de los niveles de histamina y se asocia con la activación del complemento. Se diagnostica aplicando calor localizado y 5 minutos después aparece la urticaria.

2.3 Colinérgica: la más común de las urticarias físicas (7% de todas los casos), es más frecuente en adolescentes. Se presenta después de un aumento de la temperatura corporal central, por ejemplo por el ejercicio. Son pequeñas ronchas pruriginosas de 1-2 mm con una área extensa de eritema alrededor.

Patogenia: se calienta la sangre por el ejercicio, calor o emoción; se excita el centro termorregulador produciendo estímulos colinérgicos; liberan acetilcolina y se aumenta la permeabilidad vascular. Se diagnostica por medio de ejercicios o baños calientes; al aumentar la temperatura en 0.7-1.0°C, aparece la urticaria.

3. Luz

Luz solar: hay formación de eritema y posteriormente ronchas pruriginosas. Generalmente desaparecen 15 minutos o 3 horas después.

Patogénesis: está involucrado un factor sérico, cromóforo, que puede ser un agente endógeno anormal. Cuando la persona es expuesta a las irradiaciones, el cromóforo se excita y este cambio de energía produce la formación de un fotoalergeno que es reconocido por la IgE, la cual se une al mastocito e induce su degranulación.¹¹

Existen seis formas de esta urticaria, según la longitud de onda que la produzca y son²:

- tipo I: 280 - 320 nm
- tipo II: 320 - 400 nm
- tipo III: 400 - 500 nm
- tipo IV: 400 - 500 nm
- tipo V: 280 - 500 nm
- tipo VI: 400 nm

Diagnóstico: se basa en fotopruebas. La reacción debe producirse en los siguientes 10 minutos aproximadamente. Idealmente lo que se debe hacer es someter al paciente a diferentes longitudes de onda, para identificar, de esta manera, cuál es el rango que la dispara, cuál el que la inhibe, y establecer entonces la terapia.

4. Estrés

4.1 Adrenérgica: ronchas con un halo blanco, aparecen después de situaciones de estrés emocional.

5. Agua

5.1 Acuagénica: ronchas pequeñas foliculares después del contacto con agua (2-3 minutos o media hora); hay aumento de histamina y degranulación de mastocitos. Se cree que es causada por un antígeno soluble en agua, que, al entrar en contacto con la piel, se difunde en la dermis y causa la degranulación del mastocito. Éstas son especulaciones, pues el mecanismo de este fenómeno es pobremente conocido.¹² Diagnóstico con compresas de agua entre 35-36°C en la espalda del enfermo por aproximadamente 30 minutos.

6. Ejercicio

6.1 Anafilaxia inducida por el ejercicio: se acompaña de urticaria y síncope. Aparece 5-30 minutos después de haber iniciado el ejercicio. Hay histamina circulante. El diagnóstico se realiza 5-10 minutos después de hacer ejercicio.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos; en los casos de urticaria física se hacen pruebas específicas; además, se deben realizar los siguientes estudios paraclínicos:

- Cuadro hemático más velocidad de eritrosedimentación (VES) descarta procesos infecciosos; si hay eosinofilia, debe pensarse en trastornos alérgicos.
- Parcial de orina.
- Descartar infecciones: especialmente para la urticaria crónica: se debe realizar una serie de exámenes con el objeto de descartar un cuadro infeccioso que esté desencadenando la urticaria, a saber: coprológico, prueba para mononucleosis infecciosa, Ag. de superficie y anticuerpos para hepatitis B, frotis vaginal, valoración por odontología, radiografías de senos paranasales, anticuerpos específicos para *H. pylori* y endoscopia.
- Para descartar patologías asociadas: perfil bioquímico, anticuerpos antinucleares (ANAs), crioproteínas, complejos inmunes circulantes, anticuerpos antimicrosomales tiroideos.
- Biopsia de piel: deben tomarse aproximadamente 4 mm de un borde de la lesión que incluya piel sana. Está indicada principalmente en los siguientes casos:
 1. Duración > 24 horas
 2. Que no producen prurito
 3. No respuesta al tratamiento adecuado
 4. Lesiones con un componente purpúrico y que dejen pigmentación.

PATOLOGÍA

En la urticaria aguda se observa: edema intersticial y de las células endoteliales, dilatación de los vasos pequeños y de los linfáticos en la dermis superior, ensanchamiento de la papila dérmica, edema de las fibras de colágeno y ausencia o presencia mínima de un infiltrado con predominio de eosinófilos.

En la urticaria crónica: no hay evidencia de daño vascular, hay dilatación de los vasos sanguíneos, edema de la dermis y un ligero infiltrado perivascular que consta de un incremento de células mononucleares y linfocitos con predominio de células T ayudadoras. También pueden encontrarse neutrófilos dentro de los capilares y la pared de

los vasos post-capilares venulares, eosinófilos y neutrófilos sin daño de su estructura. En un 50% de los casos se ha demostrado la presencia, alrededor de los vasos, de una proteína básica mayor derivada de los eosinófilos. Hay aumento en el número de mastocitos en la piel afectada.¹³

Asociación con otras patologías

- 1) **Enfermedades autoinmunes:** debe ser sospechada en cuadros que no sean muy pruriginosos y duren más de 24 horas, por ejemplo la tiroiditis autoinmune; por lo tanto, deben realizarse anticuerpos para tiroglobulinas y anticuerpos microsomales, puesto que estos pacientes pueden ser asintomáticos y tener pruebas de función tiroidea normal.
- 2) **Malignidades** como Enf. de Hodgkin, leucemias, etc.
- 3) **Enfermedades endocrinas** como diabetes, hiper o hipotiroidismo.
- 4) **Infecciones:**
 - **micóticas:** la tiña pedis crónica es una de las patologías más frecuentemente relacionadas.
 - **virales:** 18% de los pacientes con urticaria crónica presentó anticuerpos importantes para el virus de la hepatitis.⁵
 - **bacterianas:** *H. pylori*: se ha encontrado relacionado con la urticaria crónica.¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben tenerse en cuenta las siguientes entidades:

- Eritema multiforme
- Penfigoide ampollosa
- Dermatitis herpetiforme
- Urticaria papular
- Urticaria pigmentosa
- Pápulas y placas pruríticas del embarazo
- Vasculitis urticariana.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento es evitar los factores desencadenantes, que puede ser difícil en aquellos casos en los cuales este factor permanece desconocido y no queda más que dar manejo sintomático a los pacientes.

Los fármacos utilizados para el manejo de esta patología pueden ser divididos de la siguiente manera:

Urticaria

1) Un grupo de fármacos que bloquean los efectos de la histamina actuando sobre los receptores en los órganos blancos; dentro de este grupo están los antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos y combinación de los antihistamínicos H1 y H2.

2) Un grupo de fármacos que bloquean la liberación de la histamina por parte de los mastocitos incrementando el AMPc, logrando la estabilización de su membrana y su no degranulación; éstos son los beta-adrenérgicos, drogas que simulan el cromolín y los antagonistas de los canales de calcio.

3) Un tercer grupo que bloquea los efectos de los mediadores diferentes a la histamina (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, etc).

LOS ANTIHISTAMÍNICOS

El 80% de las urticarias responden a los antihistamínicos. Los antagonistas de la histamina son altamente selectivos y compiten por sus sitios receptores. La unión de la histamina a su receptor es reversible para ambos, histamina y antagonista; una vez que la histamina esté unida al receptor, el antagonista no la puede desplazar, e impedirá la activación del receptor. Por esta razón se recomienda su uso profiláctico y continuar en mantenimiento después de pasado el episodio de urticaria. Los antihistamínicos son más efectivos en prevenir la acción de la histamina que en revertir su acción, y se clasifican según el receptor que bloquean.

- 1) antagonistas del receptor H1.
- 2) antagonistas del receptor H2.

Éstos, a su vez, se dividen en **primera generación**: actúan sobre los receptores H1 y activan los receptores muscarínicos colinérgicos, α -adrenérgicos y serotonina. La unión se produce tanto central como periféricamente, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y por eso tienen efecto sedante. **Segunda generación**: no atraviesan la barrera hematoencefálica por ser lipofóbicos y carecen de efectos sedantes.

Antihistamínicos de primera generación: inician su acción aproximadamente 30 minutos después de su administración, cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. Su principal efecto adverso es la sedación, pero

ésta puede disminuir con el uso continuado, también producen vértigo, falta de coordinación, visión borrosa, diplopia, boca seca, retención urinaria y algunas veces insomnio; se ha reportado, además, taquicardia y prolongación del QT. No se recomiendan en recién nacidos ni ancianos.

Antihistamínicos de segunda generación: son lipofóbicos, carecen de efectos sedantes, tienen mayor afinidad por los receptores H1 periféricos que por los centrales y los colinérgicos; por eso no producen efectos anticolinérgicos y tienen una vida media más larga. Como efectos adversos, algunos producen aumento del apetito y arritmias cardíacas potencialmente fatales cuando se dan en sobredosis, o junto con medicamentos que interfieran con su metabolismo hepático.¹⁵

Los antihistamínicos son metabolizados en el hígado y excretados por riñón. Producen interacciones con gran cantidad de fármacos, entre ellos inhibidores de la monoaminooxidasa (antimicóticos imidazoles, macrólidos), antidepressivos tricíclicos o atropina. En general, no deben administrarse a embarazadas o lactantes.

Las dosis de los antihistamínicos se deben incrementar hasta el límite de tolerancia y, si aún así no hay respuesta adecuada, debe agregarse otro fármaco de categoría distinta. Son más eficaces si se toman con regularidad.

CLASIFICACIÓN

Los antagonistas del receptor H1 se dividen en varios grupos:

- a) **Aminoalquil éter (etanolaminas)**: mayor grado de sedación.

Primera generación:

- Difenhidramina: clorhidrato de difenhidramina-carbinoxamina
- Dimenhidrinato
- Clemastina: clemastina fumarato
- Doxilamina.

- b) **Etilenediaminas**

Primera generación:

- Pirilamina
- Tripenelamina
- Antazolina.

Urticaria

c) **Alquilaminas (propilaminas):** menor grado de sedación.

Primera generación:

- Clorfeniramina: maleato de clorfeniramina, es un fármaco seguro en el embarazo.
- Dexclorfeniramina: maleato de dexclorfeniramina
- Bronfeniramina
- Triprolidina

Segunda generación:

- Acrivastatina

d) **Fenotiacinas:** mayor grado de sedación.

Primera generación:

- Prometazina: clorhidrato de prometazina
- Metildiazina
- Trimeprazina

d) **Piperazinas**

Primera generación:

- Hidroxicina: clorhidrato de hidroxicina
- Ciclizina
- Meclizina

Segunda generación:

- Cetirizina

e) **Piperidinas**

Primera generación:

- Azatadina: maleato de azatadina
- Ciproheptadina

Segunda generación:

- Terfenadina
- Astemizol
- Loratadina

Nuevos antihistamínicos de segunda generación:

- Ebastine
- Fexofenadina
- Mizolastine

Antihistamínicos de segunda generación:

- **Terfenadina:** fue el primero de los antihistamínicos de segunda generación. Está descontinuada del mercado europeo y americano, por producir "Torsade de pointes".*
- **Astemizol:** produce "Torsade de pointes"*, y aumento del apetito. Tiene una unión lenta al receptor, lo cual hace que su inicio de acción sea igualmente lento, pero, una vez unido, es difícil de disociar. Dosis: 10 mg/día.

Se asocian con el TDP: 1. las sobredosis de estos medicamentos, 2. el uso concomitante de medicamentos que interfieran con su metabolismo hepático (citocromo P450) como los imidazoles y macrólidos, 3. uso concomitante de medicamentos que producen prolongación del intervalo QT como los antimaláricos, antidepresivos tricíclicos, litio, haloperidol, quinidina, procainamida, amiodarona, cisapride, tacrolimus, bactrim, etc. 4. pacientes con disfunción hepática, 5. pacientes con enfermedades cardíacas, 6. pacientes con el síndrome del QT prolongado, 7. alteraciones en el balance de los electrolitos, 8. flavonoide presente en el jugo de uva.¹⁶⁻¹⁷

- **Cetirizina:** metabolito ácido-carboxílico de la hidroxicina. Disminuye el influjo de eosinófilos al sitio de lesión, controlando tanto la fase temprana por el bloqueo de los receptores H1 como la fase tardía (eosinófilos). Inicia su acción 1-2 horas después de su administración; su absorción disminuye si se toma con alimentos.
- **Loratadina:** su inicio de acción es 1-2 horas después de la administración. Se metaboliza en el hígado; los pacientes con insuficiencia hepática deben tomar una dosis reducida. Su eficacia es similar a la de la hidroxicina. Dosis de 10 mg/ día.¹⁸
- **Ebastine:** se metabolizan por el complejo enzimático citocromo P450, no debe administrarse simultáneamente con ketoconazol ni con eritromicina porque retardan su metabolismo, y usarse cuidadosamente en pacientes con prolongación del intervalo QT e insuficiencia hepática o renal. Indicado en pacientes con urticaria crónica. No se ha asociado con TDP.
- **Fexofenadina:** derivado de la terfenadina, no se han informado interacciones importantes. Indicado en pacientes con urticaria crónica.
- **Mizolastine:** aún no hay mucha información disponible.

Antihistamínicos tipo H2

Útiles en algunos desórdenes mediados por histamina que no responden a los antihistamínicos H1; también tienen función inmunomoduladora, estimulando la respuesta

* Torsade de Pointes (TDP): es una rara arritmia potencialmente fatal que se asocia con la prolongación del intervalo QT. Estos dos fármacos, en su forma no metabolizada, producen un bloqueo de los canales rápidos de potasio, que induce una repolarización cardíaca prolongada de las células miocárdicas.

inmune mediada por células. Son famotidina, ranitidina y cimetidina.⁵⁻⁶

Antidepresivos tricíclicos: doxepina

Es una variante heterocíclica de la amitriptilina; 700 veces más potente que la difenhidramina y un inhibidor potente de la formación de habones. Bloquea tanto los H1 como los H2 y tienen efecto directo anti factor activador de plaquetas (PAF).¹⁹ Este medicamento produce menor sedación pero mayores efectos adversos anticolinérgicos. Debe evitarse el uso concomitante de los inhibidores de la monoamino-oxidasa. Dosis de doxepina 10-25 mg 3 veces/día.

Combinación de antihistamínicos H1 y H2

Se ha demostrado que los H2 también están presentes en los vasos sanguíneos de la piel. Los antiH1 solos no bloquean todos los receptores disponibles para histamina en la piel. El uso de los antihistamínicos, en forma combinada, produce resultados mixtos. Cimetidina: 300 mg/día o ranitidina: 150 mg/día.

Agentes β adrenérgicos: adrenalina

Son utilizados cuando se presenta una reacción anafiláctica aguda y/o compromiso respiratorio. Los β agonistas por vía oral son más usados para el angioedema.

Bloqueadores de las vías de calcio: nifedipina

Inhiben el flujo de entrada a la célula del ion calcio, por vías lentas a través de membranas celulares de músculo liso cardíaco y vascular. Se supone que estas mismas vías lentas se encuentran en los mastocitos inhibiendo así su degranulación; por esto se están usando en la urticaria. Tienen efectos sobre la función inflamatoria de las células mononucleares que componen los infiltrados característicos de las urticarias crónicas. Sus efectos secundarios incluyen cefalea, edema periférico, mareos, fatigas, síntomas que desaparecen al suspender el medicamento; causa poca tolerancia por parte del paciente llevándolo finalmente a suspenderlos.²⁻²⁰ Aún faltan más estudios que comprueben su eficacia. La dosis son 20 mg 3 veces/día.

Ketotifeno

Actúa sobre los receptores H1, también puede aumentar los niveles del cAMP; estabiliza los mastocitos y bloquea también los canales de calcio, previniendo la liberación de histamina.²⁰ Es más efectiva para la urticaria crónica y aquella inducida por frío, ejercicio y dermografismo.

Antiinflamatorios no esteroideos: indometacina

Son medicamentos eficaces contra las prostaglandinas, y se sabe que la liberación de ellas se relaciona con la degranulación de los mastocitos. Son especialmente recomendados para el manejo de la urticaria por presión, y contraindicados, al igual que la aspirina, en la urticaria crónica.

Se han utilizado otros medicamentos; entre ellos se encuentran:

Glucocorticoides

Indicados por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Proporcionan alivio sintomático y el darlos no elimina la necesidad de administrar otros medicamentos, pues no inhiben la degranulación de los mastocitos. Inhiben la acumulación de células inflamatorias, entre ellas los macrófagos y leucocitos, en los sitios de inflamación. Por su efecto inmunosupresor, evitan las reacciones inmunes mediadas por células, reduciendo así la acumulación de células T, monocitos y eosinófilos, e inhibe la síntesis de interleuquinas. Tienen gran cantidad de efectos adversos. El doctor Paradis y col²¹ publicaron que estos medicamentos disminuyen significativamente la actividad de los factores liberadores de histamina después de una semana de metilprednisolona, y por tanto, los síntomas.

Están indicados en urticaria aguda grave, por presión o en casos refractarios, cuando los pacientes no responden a los antihistamínicos y la enfermedad les impide llevar una vida normal.

Dosis: 30 mg/día ó 0.5-1 mg/kg que deben disminuirse cuando el cuadro esté controlado.^{8,22}

Ciclosporina

Su principal problema es la gran cantidad de efectos colaterales. Es un medicamento de segunda elección en el tratamiento de la urticaria, inhibe la liberación de los mediadores por parte del mastocito y, al parecer, interfiere con el calcio que es necesario para su liberación. El mecanismo de acción de este medicamento también puede estar relacionado con su efecto sobre las células T. La ciclosporina inhibe la liberación de las citoquinas por parte de las células T, y la interacción de las células T con los mastocitos puede ser requerida para el desarrollo de las lesiones de urticaria crónica. Fradin y colaboradores²³

Urticaria

publicaron un estudio en el cual los pacientes manejados con este medicamento presentaron completa resolución de los síntomas durante la primera semana del tratamiento, pero tuvieron que suspenderlo por sus efectos colaterales; una vez ésta se suspendía, los efectos colaterales desaparecían y la urticaria recurría. Dosis de 6 mg/kg/día.

En otro estudio realizado por Toubi y colaboradores²⁴ se concluyó que la ciclosporina A es efectiva en la urticaria crónica idiopática, a bajas dosis, por un tiempo de 3 meses (estudio en 35 pacientes de los cuales 19 recibieron la droga; de éstos 13 presentaron remisión completa). También está indicada en la urticaria solar.

Plasmaféresis

Se ha usado en urticaria crónica severa, cuya fisiopatología se ha relacionado con los autoanticuerpos IgG. Grattan y colaboradores²⁵ reportaron un estudio en el que se dio manejo a 8 pacientes con este método, obteniéndose una respuesta favorable en 6 de ellos.

Otros: -Interferon α -2a, es inefectivo en la urticaria crónica.^{26, 27}

-Dieta (Cuadro 2).

Cuadro 2

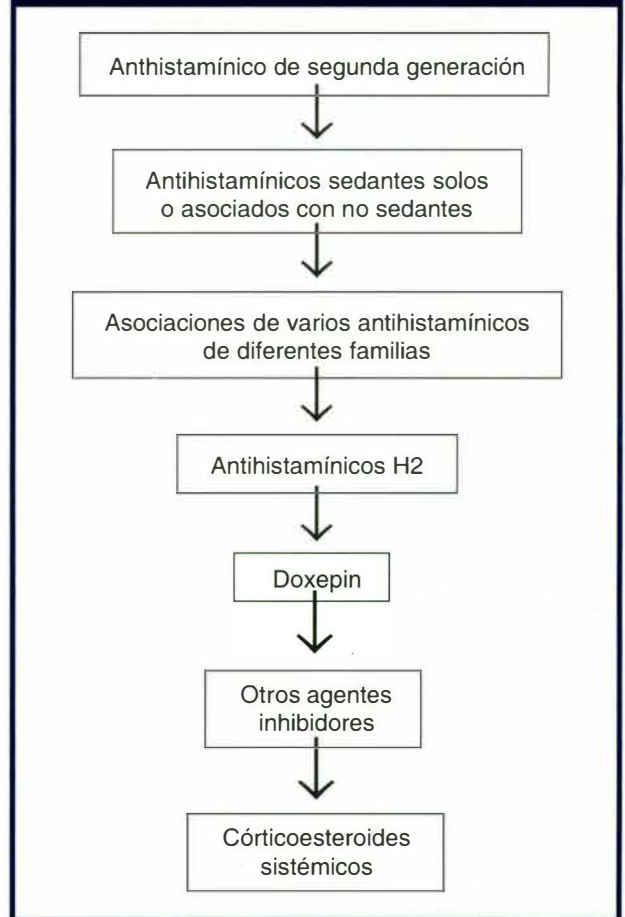
**Recomendaciones nutricionales.
Alimentos que deben evitarse:**

- ◆ Pescado, mariscos, caviar
- ◆ Clara de huevo
- ◆ Chocolate
- ◆ Maní
- ◆ Fresas y piña
- ◆ Espinacas y tomate
- ◆ Alimentos fermentados: quesos y vinos
- ◆ Colorantes amarillos

Cascada de manejo: 1. El medicamento de primera elección son los antihistamínicos de segunda generación, 2. Los antihistamínicos sedantes son de segunda elección, aunque en caso necesario pueden usarse al mismo tiempo, 3. Combinación de varios antihistamínicos de diferentes familias, 4. Los antihistamínicos H2, 5. Doxepin, 6. Otros agentes inhibidores como nifedipina, β -adrenérgicos, etc. 7. corticoesteroides sistémicos.^{5,9} (Cuadro 3).

Cuadro 3

Cascada de manejo para la urticaria crónica



SUMMARY

Approximately 15-20% of the population have sought medical attention because of urticaria sometime in their life. This article aims to review some aspects on its pathogenesis, making relevance on the mastocyte as a target cell in that process, as well as its management which includes antihistamines and other available agents. This review includes some aspects on chronic, acute and physical urticaria.

Key words: urticaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Humphreys F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. *Int J Dermatol* 1997; 36:793-796.
- 2 Huston D, Bressler R. Urticaria and angioedema. *Medic Clin NA* 1992; 76:805-840.
- 3 Monroe E. Loratadine in the treatment of urticaria. *Clin Therap* 1997; 19:232-242 .
- 4 Weston W, Badgett T. Urticaria. *Pediatrics*. En: *Review en Español* 1998;19:302-306 .
- 5 Beltrani V. Urticaria and angioedema. *Dermatol Clinics* 1996; 14:171-198.
- 6 Charlesworth E. The spectrum of urticaria. *Immunol and Allergy Clinics NA* 1995; 15:641-656.
- 7 Mascaró JM. Urticaria crónica autoinmune. *Piel* 1998; 13:429-432.
- 8 Greaves M. Chronic urticaria. *NE J Med* 1995; 332:1767-1772.
- 9 Monroe E. Urticaria. *Curr Probl Dermatol Jul/Aug* 1993; 118-140.
- 10 Schafer C. Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin NA* 1995; 15:679-698.
- 11 Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:237-240.
- 12 Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:483-485 .
- 13 Sabroe R, Greaves M. The Pathogenesis as chronic idiopathic urticaria. *ArchDermatol* 1997; 133:1003-1008.
- 14 Wedi B, Wagner S, Werfel T et al. Prevalence of helicobacter pylori - associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116:288-294.
- 15 Simons E, Simons K. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *NE J Medicine* 1994; 330:1663-1670.
- 16 Smith S. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:348-354.
- 17 Yap YG, Camm J. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clinical and experimental allergy* 1999; 29:15-24.
- 18 Monroe E. Safety and efficacy of loratadine in urticaria. *Int J Dermatol* 1996; 35:837-841.
- 19 Sansom JE, Brooks J, Burton JL. Effects of H1 and H2 antihistamines on platelet-activating factor and bradykinin-induced inflammatory responses in human skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:33-37.
- 20 Kennard C. Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol and Allergy Clinics of NA* 1995; 15:785-800.
- 21 Paradis L, Lavoie A, Brunet C, et al. Effects of systemic corticosteroides on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:815-820.
- 22 Negro Alvarez JM, Carrero Rojo A, Funes Vera E. Pharmacologic therapy for urticaria. *Allergol Immunopathol* 1997; 25:36-51.
- 23 Fradin M, Ellis E, Goldfarb MT. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1065-1067.
- 24 Toubi E, Blant A, Kessel A. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52:312-316.
- 25 Grattan C, Francis D, Slater N. Plasmapheresis for severe unremitting, chronic urticaria. *The Lancet* 1992; 339:1078-1080.
- 26 Czarnetzki B, Algermissen B, Jeep S. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:500-501.
- 27 Torreló A, Harto A, Ledo A. Interferon treatment for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:684-685.