

# Centenario de la Urticaria

## Manejo práctico

**Dr. Antonio José Rondón Lugo**

**Jefe de la Cátedra de Dermatología Escuela Vargas (UCV)**

**Director Postgrado de Dermatología Instituto de Biomedicina.**

**Coordinador Comité de Bioética Inst. Biomedicina (UCV)**

[dermatol@cantv.net-](mailto:dermatol@cantv.net-)

[rondonlugo@yahoo.com](mailto:rondonlugo@yahoo.com)

[www.antoniorondonlugo.com](http://www.antoniorondonlugo.com)

# Manejo Práctico de la Urticaria

- Enfermedad de curso agudo ó crónico que se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema-. **Prurito**

- Ocasional o recurrente

**Aguda:** menos de 6 semanas

**Crónica:** mayor de 6 semanas

- Brotes extensos o escasas lesiones



La urticaria crónica afecta al 15 a 25 % de la población y es mas frecuente en mujeres y adultos

Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria.

Immunol Allergy Clin North Am 1995;15:785-801







**Greaves MW. N Engl J Med 1995;332:1767-1772.**  
**Hide M et al. Clin Exp Allergy 1994;24:624-627.**  
**Hide M et al. N Engl J Med 1993; 328:1599-1604.**



La urticaria se ha asociado a la liberación de histamina y de otros mediadores vasoactivos potentes y sustancias proinflamatorias, productos de la degranulación de los mastocitos y basófilos activados

Vaughn MP, DeWalt AC, Díaz JD. Urticaria associated with systemic disease and psychological factors. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:725-743.

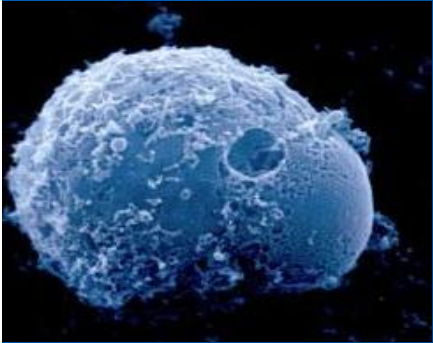
# Patogenia

---

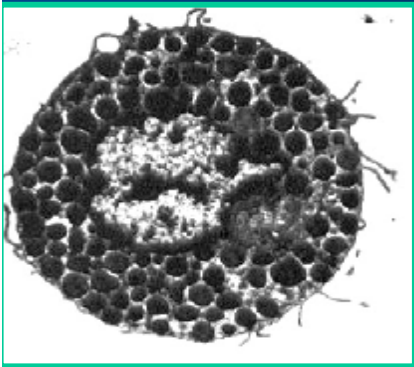
- Factor de necrosis tumoral
- Moléculas de adhesión
- Autoanticuerpos relacionados con histamina
- Citoquinas liberadas por mastocitos
- Anticuerpos CAg-A
- Anticuerpos anti TPO y antitiroglobulina
- Rol del estrés oxidativo
- No específico rol del complemento
- Inhibición del complemento produce histamina

Kaplan A, J Allergy Clin Immunol Vol 114 No.3 Set. 2004

# Rol del mastocito



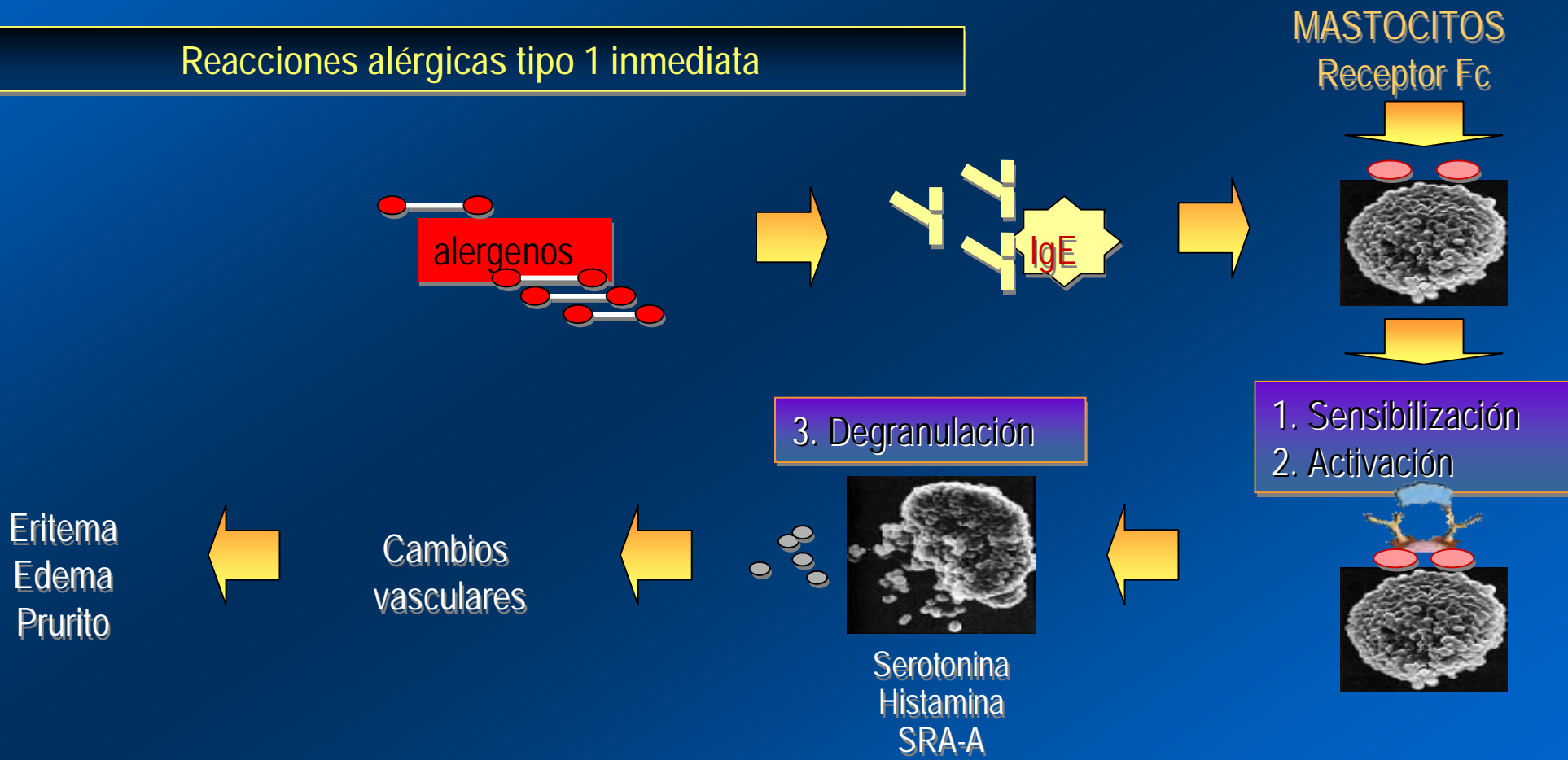
- Los mastocitos son las células inmunes efectoras primarias de la urticaria
- Los mastocitos son la principal fuente de mediadores:
  - Histamina
  - Citoquinas
  - Prostaglandinas/leucotrienos



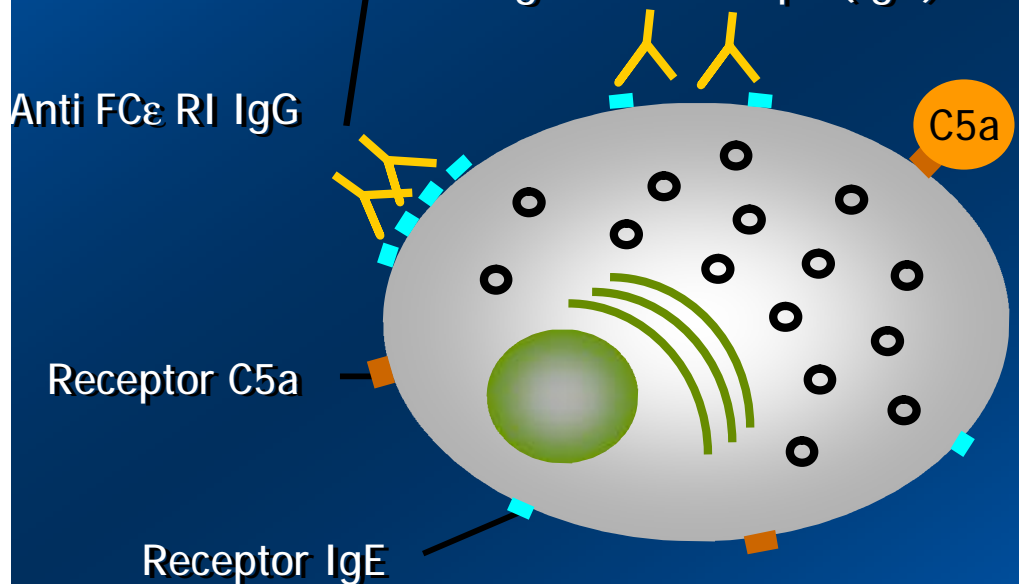
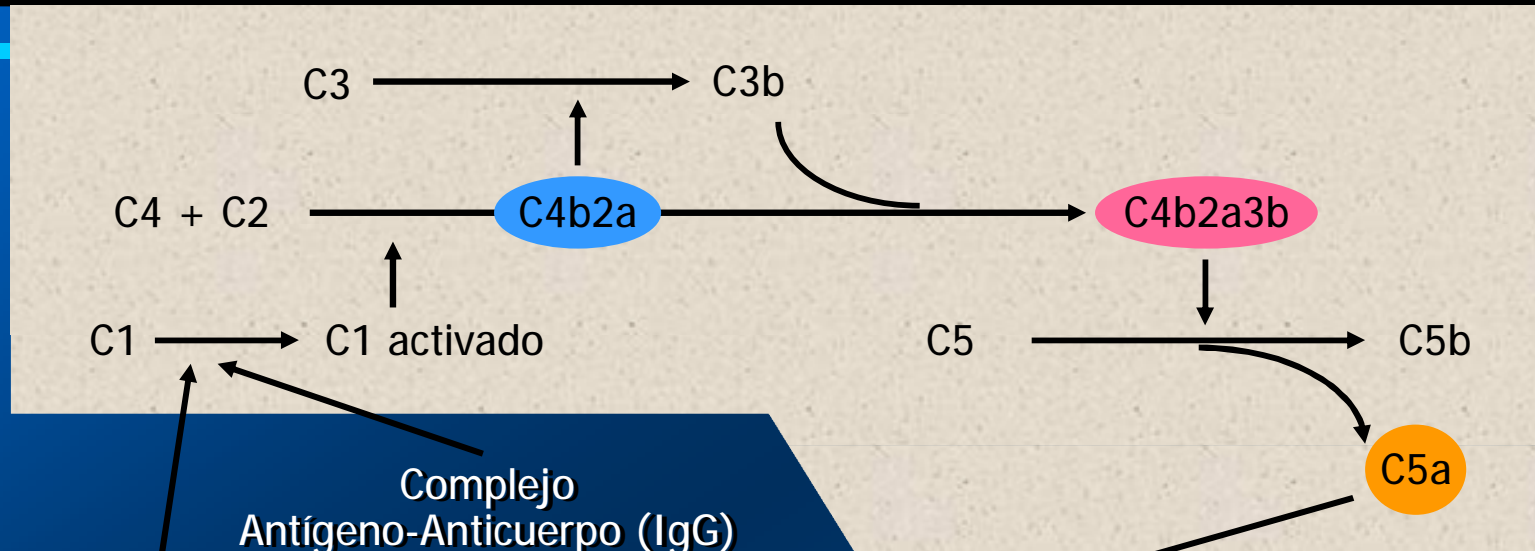


# Urticaria: Patogenia

## Reacciones alérgicas tipo 1 inmediata



# ESQUEMA DE LA ACTIVACION MASTOCITARIA MEDIANTE EL RECEPTOR PARA IgE SEGUIDO DE ACTIVACION DEL C5a



Activación Celular  
Mediadores  
Histamina  
Leucotrienos  
Citocinas  
Quimocinas

# Fase aguda

# FASE TARDIA

Infiltración de  
Basófilos, Eosinófilos y Neutrófilos

Vasodilatación,  
aumento de permeabilidad capilar  
edema, Eritema

URTICARIA CRÓNICA

**Histamina**  
Prostaglandinas: PGD2  
Leucotrienos: LC, LD

RANTES  
EOTAXINA

DERMATITIS  
ATOPICA

Fibras C

**Prurito**

**Histamina**

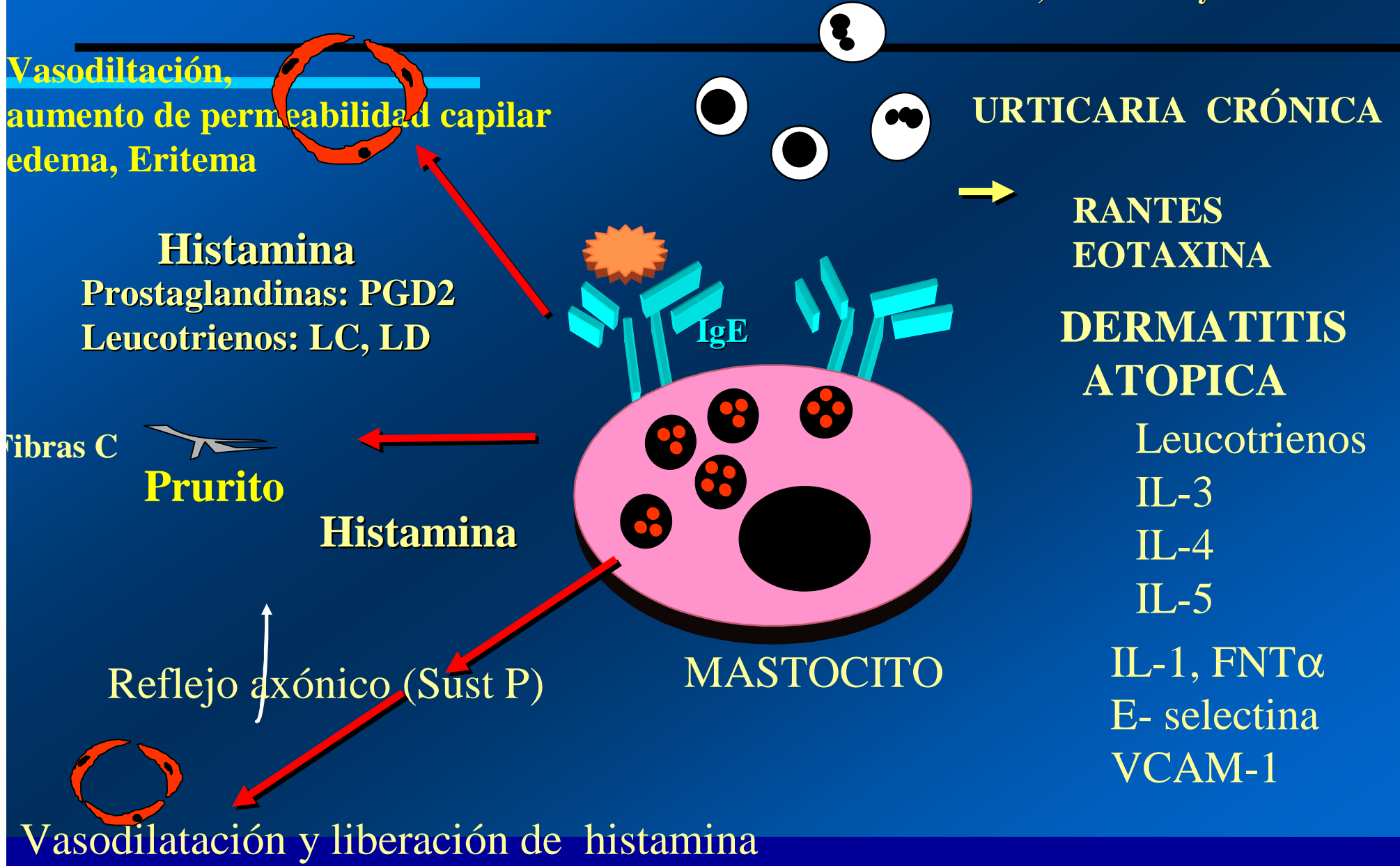
Leucotrienos  
IL-3  
IL-4  
IL-5

Reflejo axónico (Sust P)

MASTOCITO

IL-1, FNT $\alpha$   
E-selectina  
VCAM-1

Vasodilatación y liberación de histamina



# Estímulos inductores de degranulación no citotóxica del mastocito

---

## Alergenos

Diversos y numerosos

## Estímulos físicos

Calor, luz solar  
Frío, presión

## Neurohormonas

ATP, neurotensina  
Sustancia P

## Drogas

Opiáceos  
Antibióticos  
Relajantes musculares  
Medios de contraste yodados

## Anafilotoxinas

C3a, C4a, C5a

## Otras sustancias

Compuesto 48/80  
Ionoforo cálcico: A-23187  
Proteínas catiónicas

# URTICARIA CRONICA IDIOPÁTICA

---

- Mayor de 6 semanas
- Sin causa específica demostrable
- La urticaria física puede estar implicada
- Urticaria facticia / dermatografismo sintomático
- Urticaria colinérgica o al frío
- Rango de duración entre 0-10 años

*Van Der Valk PGM, Moret G, Kiemeney LA, BJD Vol. 146. 2002*

# Clasificación de la Urticaria

---

## ■ URTICARIA ORDINARIA

## ■ URTICARIA FISICA

Adrenérgica

Acuagénica

Por frío

Por presión

Dermografismo

Anafilaxis inducida por ejercicio

Por calor

Solar

Angioedema

# Clasificación de la Urticaria

---

**URTICARIA POR CONTACTO**

**URTICARIA VASCULITICA** investigar complemento

Asociada a LES, S Sjogren's,  
Crioglobulinemia

**ANGIOEDEMA:** deficiencia de actividad del C1Q

*J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57*

# Clasificación Inmunopatogénica

*Atuesta JJ en Urgencias Dermatológicas. Chalela.*

## Inmunológica

### ü Dependiente de IgE

ü Diátesis Atópica

ü Sensibilidad Antígeno-específica

### ü Física

ü Trauma mecánico

ü Temperatura

ü Solar

ü Estrés

ü Agua

ü Ejercicio



## **üMediada por Complemento**

**üAngioedema hereditario - adquirido**

---

**üVasculitis necrotizante**

**üEnfermedad del suero**

**üReacciones a productos sanguíneos**

## **No inmunológicas**

**üAgentes desgranuladores directos del mastocito**

**üOpiáceos, Antibióticos, Curare, d-tubocurarina, Medios de contraste**

**üAgentes que alteran el metabolismo del ácido araquidónico**

**üÁcido acetilsalicílico, Aines – colorantes azo y benzoatos**

## **Idiopáticas**

# URTICARIA

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Urticaria  
Común



Urticaria Aguda  
Urticaria Crónica  
Urticaria Idiopática  
Urtic. Inmunológica  
Otras

Urticaria  
Física



Contacto con Frío  
Contacto con Calor  
Presión  
Solar  
Vibratoria  
Acuagénica  
Colinérgica  
Anafilaxis Inducida por  
Ejercicio

Otros desórdenes  
de Urticaria



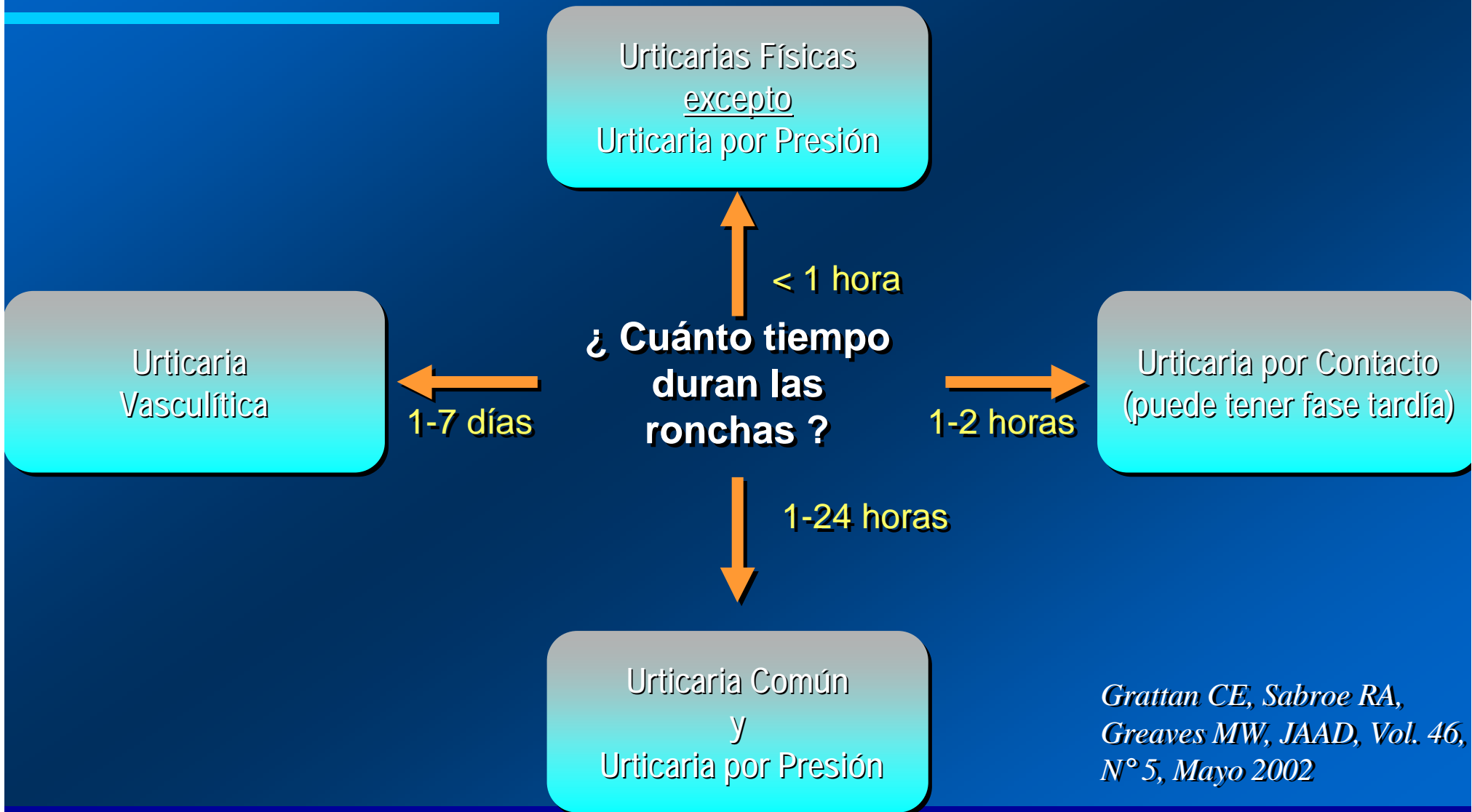
Urticaria  
por Contacto

Angioedema  
sin  
Urticaria



AEH  
AEA  
AEE

# URTICARIA CRONICA



*Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW, JAAD, Vol. 46, N° 5, Mayo 2002*

# Manejo Práctico de la Urticaria

---

- Causas de urticaria:

- aditivos alimentos

- medicamentos

- infecciones crónicas

- autoinmunes

- físicas :dermografismo, olinérgicas,  
frio, solar, aquagénica

- En el 50% de los casos de las Urticarias Crónicas recidivantes **no** se encuentra la causa

# URTICARIA CRONICA AUTOINMUNE

---

- Asociación a enfermedades autoinmunes: vitiligo, enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, cáncer, diabetes
- Anticuerpos circulantes positivos
- Anticuerpos anti-IgER (prueba del suero autólogo).  
Consulta de Alergia, Instituto de Biomedicina 25 a 30% positividad en UCI.
- Vinculación con anticuerpos antitiroideos en 40% de UCA
- Mejoría con terapias inmunomoduladoras

# URTICARIA CRÓNICA

## IDIOPÁTICA vs AUTOINMUNE

---

- Características clínicas similares
- En la autoinmune se encuentra serología positiva para anticuerpos en el 42.3%
- Pruebas cutáneas con sueros autólogos

*Bakos N, Hillander M, Int. J of Dermatology Vol 42 No.8 Agosto 2003*

# Impacto clínico y carga económica de la urticaria crónica

---

- El prurito, principal síntoma debilitante de la urticaria crónica, se asocia con<sup>1</sup>
  - § Incomodidad severa
  - § Alteración del sueño
  - § Depresión
  - § Alteración calidad de vida
- Pérdida de la productividad<sup>2</sup>
  - § Efectos adversos sobre el desempeño laboral y escolar
  - § 25%-30% de reducción en la productividad laboral / escolar
- Los habones y el angioedema afectan apariencia física

1. O'Donnell et al. *Br J Dermatol.* 1997;136:197.

2. Thompson et al. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:24.

## Urticaria crónica: Diagnóstico

---

- Historia clínica
- Examen físico
- Laboratorio:
  - § Hematología/química sanguínea
  - § Exudado faríngeo
  - § Heces y orina
  - § Prueba del aliento/ serología *H.pylori*
  - § Pruebas de piel
  - § Prick to prick a alimentos (*Allergy, 2002*)
  - § IgE total e IgE específica
  - § AAN, C3, C4, CH50
  - § Perfil tiroideo
  - § Anticuerpos antitiroideos
  - § Prueba del suero autólogo



# Pruebas prick to prick



Colocar una pequeña fracción soluble de la fruta o vegetal fresco en la lanceta.



Producir una escarificación con lanceta hematológica.



Esperar 15 a 20 min.



En personas sensibles se origina la pápula y eritema.  
Pápulas > 3mm se consideran positivas.

*Allergy, 2002*

# Manejo Práctico de la Urticaria

•Prueba cutánea con suero autólogo:

0,05 cc. vía intradérmica en el antebrazo debe provocar la aparición de un habón

Confirmación in vitro:  
determinación de Ac. anti-FceRia  
ó anti-IgE



*J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57*

*J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72*

*J Am Acad Dermatol 1999;40:229-32*

# Manejo Práctico de la Urticaria

---

Anticuerpos antinucleares , IgA, IgE, niveles de complemento  
Crioglobulinas , niveles séricos de C1q ,Crio fibrinógeno

• **Biopsia de piel sólo si se sospecha urticaria vasculítica**

*J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57*

*J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72*

*J Am Acad Dermatol 1999;40:229-32*

# DIAGNOSTICO

Examen físico

Historia clínica

Anamnesis

Otros exámenes complementarios

ü Fototest: urticaria solar

ü Pruebas de contacto y fotocontacto: nuevas baterías con ags. específicos

ü Prueba del fotoparche: completar con LUV

ü Intradermoreacciones y Prick test: nuevos alérgenos o antígenos. Alimentos, inhalantes, histamina, tripsina, metacolina, sustancia P. Lectura inicial y 24-48 horas

ü Determinación de alergia alimentaria a doble ciego: alimento en polvo, congelado o cápsulas y placebo: dextrosa o alimento inocuo

# Antihistamínicos Evolución

---

- Son esenciales en el tratamiento para la UC. por el rol de la histamina en la patogénesis.
- Primera generación :sedación , anticolinérgicos y eventual interacción con otras drogas.<sup>1-2</sup>
- Segunda generación :nuevos agentes con menor o ninguna sedación,pocos efectos anticolinérgicos y menor interacción <sup>2-5</sup>

1. Klein and Clark. *Arch Dermatol*. 1999;135:1522.

2. Simons. *N Engl J Med*. 2004;351:2203.

3. Ring et al. *Int J Dermatol*. 2001;40:72.

4. Monroe et al. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:535.

5. Affrime et al. *Allergy*. 2000;55(suppl 63):277.

# Antihistamínicos

Primera  
Generación

Segunda generación

Nuevos agentes

<1970

1980s

1990s

2000+

Hydroxicina

Difenhidramina

Clorfeniramina

Terfenadina

Loratadina  
Acrivastina

Fexofenadina

Cetirizina  
Ebastina  
Mizolastine

Desloratadina  
Levocetirizina

# Un poco de Historia....

---

**Anafilaxis: 1902 ( Richet y Portier´s)**

**Enfermedad del Suero: 1905**

**Urticaria:1906**

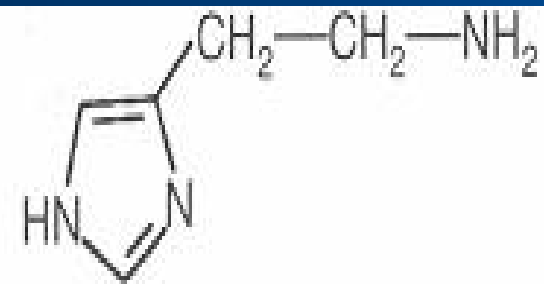
**Histamina:1907**

**Difenidramina:1945**

**Receptores H1: 1966**

**Astemizol y terfenadina: 1980**

Histamine



**CONCEPTOS BASICOS**

# **ANTIHIISTAMINICOS**

**BLOQUEO DE RECEPTORES H1**

## **Antialérgicos-Antinflamatorios**

**Inhibición de liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas por los mastocitos y basófilos**

**Regulación de liberación de citoquinas, quimoquinas**

**Regulación de la expresión de moléculas de adhesión**

**Disminución de la migración de eosinófilos**



# ANTI-HISTAMINICOS. 1ra. GENERACION

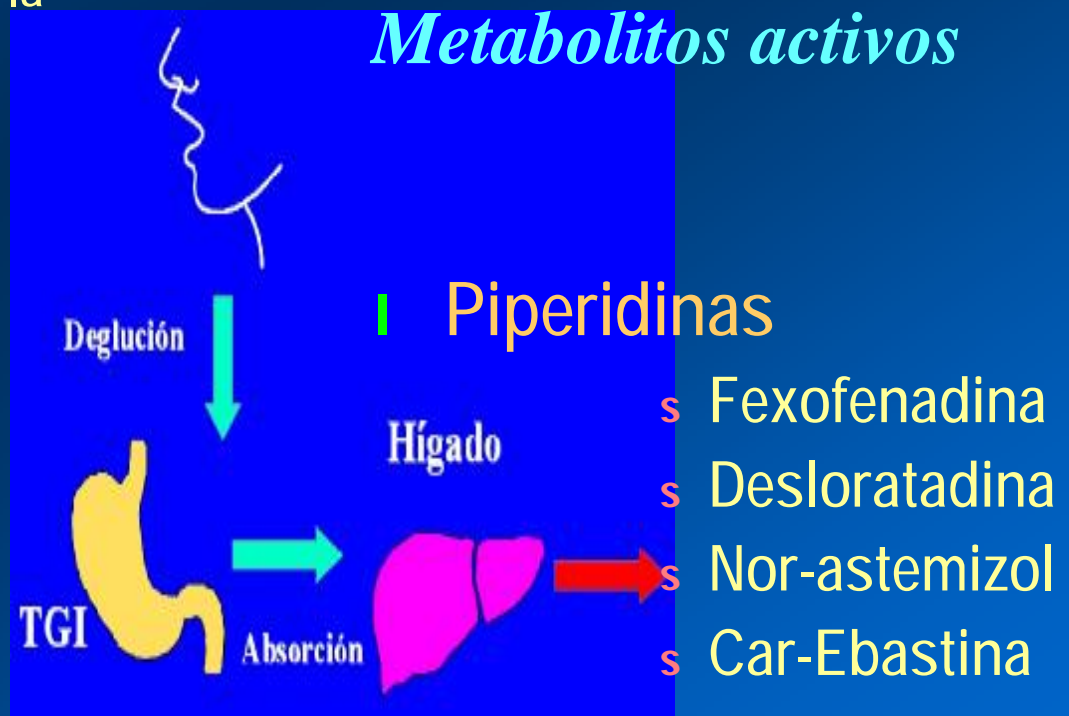
- | Son efectivos y baratos
- | Su eficacia en dermatitis atópica se asocia con la sedación
- | Clorfeniramina es el antihistamínico recomendado en embarazadas, sin embargo la sedación puede ser un problema y es necesario utilizar antihistamínicos de segunda generación (categoría B)
- | Clorfeniramina puede ser administrado parenteralmente en Urticaria aguda severa y angioedema

**Simons E, Simons K. New Engl. J. Med 1994;330:1663**

**Malcom W. Greaves Dermatologic clinics Enero 2001**

# ANTIHIISTAMINICOS 2da Generacion

- | Alkil-aminas
  - s Acrivastina
- | Piperazinas
  - s Cetirizina  
(metabolito activo de la hidroxicina)
- | Piperidinas
  - s Terfenadina
  - s Astemizol
  - s Loratadina
  - s Ebastina
  - s Lebocabastina
  - s Ketotifeno
  - s Mizolastina



# Antihistamínicos 2da Generación

---

Factores que limitan su penetración al SNC:

- | Compuestos menos Liposolubles
- | Alto PM
- | Polares / Neutro
- | Alta unión a proteínas plasmáticas

# CONCLUSIONES

---

- s La 1ra. generación tiene efectos sobre SNC, TGI y Cardiotoxicidad
- s Algunos de la 2da. generación pueden tener efectos de cardiotoxicidad, en particular si se administran con macrólidos, imidazólicos y otras drogas que ocupen el citocromo P-450.
- s La prodroga Loratadina y los metabolitos Cetirizina, Fexofenadina, Carebastina, Desloratadina y Norastemizol no han demostrado cardiotoxicidad.
- s A pesar de todo lo mencionado, los anti-H1 siguen teniendo uno de los mejores perfiles de seguridad terapéutica.
- s Los conocimientos actuales permitirán el desarrollo de nuevos anti-H1 con las propiedades deseadas y más seguros.

# URTICARIA EN NIÑOS

## Etiología

54 niños 1-19 años con Urticaria

41% Angioedema

**Uda:** 68,5%: Infección: 48,6%

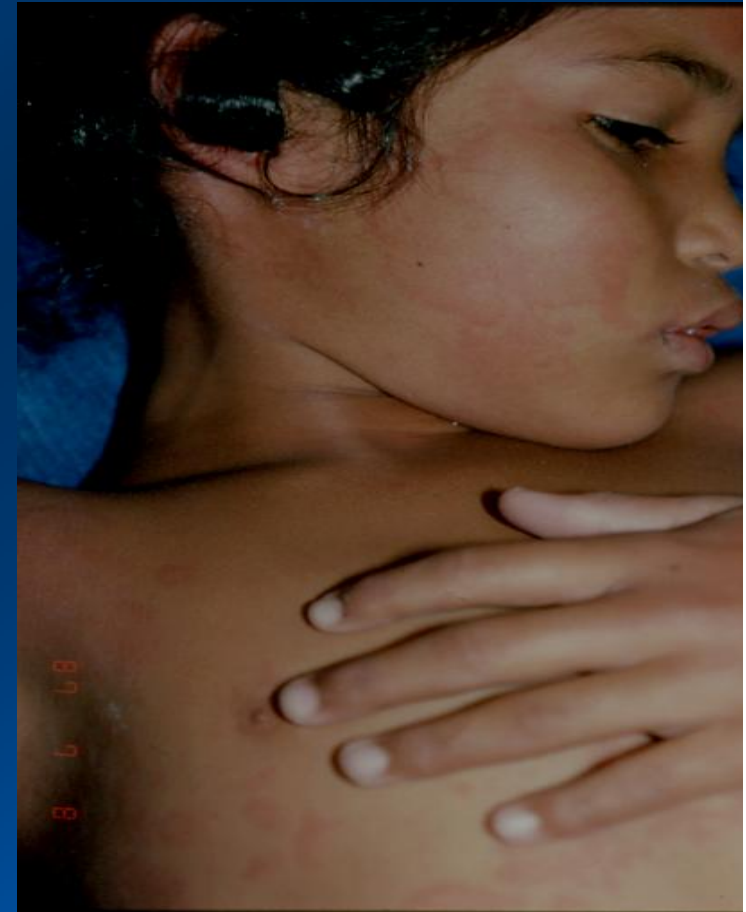
E.Coli, CMV, Herpes, EB, Clamydia, H pylori

Medicamentos: 5,4%

Hipersensibilidad a alimentos: 2,7%

**ónica:** 31,5% Adolescentes varones 31%.

Urticaria física



# URTICARIA AGUDA



## Etiología

57 niños 1-36 meses hospitalizados por Urticaria aguda (2 años)

Angioedema: 60% Generalizada: 68% Lesiones Hemorrágicas: 49%

Causa determinada: 92% de los casos. Atopia asociada: 50%

Infecciones asociadas o no a medicamentos: 81%

Infecciones virales: 31,5% Adenovirus, EB, enterovirus, VSR, rotavirus

Antibióticos: 29% Amoxicilina, Cefaclor, Macrólidos (6to y 10mo día)

Alimentos: 11%

20-30% en riesgo de desarrollar urticaria recurrente o crónica  
después de 1 o 2 años

# URTICARIA AGUDA

## ALERGIA ALIMENTARIA



Síntoma más común de Alergia a Alimentos: 15- 62%

Más frecuente en niños atópicos

Asociada a otros síntomas: GI, respiratorios

Relación Temporal

Mediada por Ig E:: Huevo, Leche, Maní, Soya, Trigo, Pescado, Mariscos

Otros Mecanismos: Especies, nitritos, nitratos, parabenos, tocoferoles

Lecitina, tartrazina, carmina, azul brillante

Diagnóstico: Prick, RAST, Dieta de Exclusión (2 Sem) y Provocación

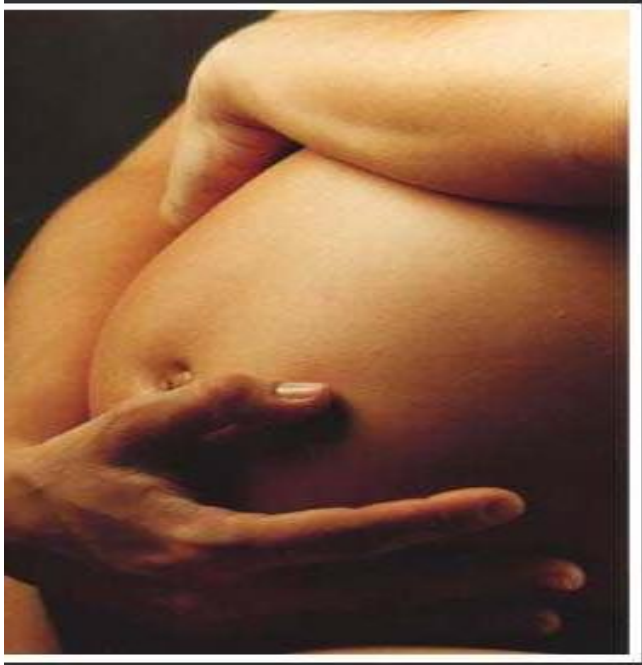
Anafilaxia: 0,74 /100.000 niños (Alimentos 94% 0-18 años). En adultos 7,6/100.000

Zuberbier. Allergy 2003;58(12):1224

Clark AT, Ewan PW. Archives of disease in childhood

2003;88:79-81

Burks W. Pediatrics 2003; 111: 1617-1624



# URTICARIA Y EMBARAZO

## ANTIISTAMINICOS

### USAR LA MENOR DOSIS Y SEÑALAR RIESGOS

**CLORFENIRAMINA y LORATADINA** Recomendados. Categoría B

**Cetirizina:** No malformaciones congénitas, tendencia a abortos espontáneos (39 Embarazadas). Categoría B

**Fexofenadina:** Reducción en implantes y abortos en ratas. Disminución de peso. Categoría C

**Desloratadina:** No estudios en animales y no estudios controlados en humanos. Categoría C

**Powell R J. et al BSACI Guidelines. Clinical and Experimental Allergy 2007;37: 631-650**  
Cuest. Eutofad; An. Or. alerg. Inmunol. 1977; 75: 117-57  
Fexofenadine Mosby GenRx 11<sup>th</sup> ed **650**



# URTICARIA Y LACTANCIA

## ANTI-HISTAMINICOS



**Se excretan por leche Materna  
No recomendados por Industria**

- Ø Balancear Riesgo Beneficio
- Ø Usar menor dosis y por corto tiempo
- Ø Clorfeniramina asociada con sedación y trastornos de alimentación
- Ø Loratadina y Cetirizina con menores niveles en LM

# URTICARIA EN NIÑOS

---

## Conclusiones

La Piedra Angular del Tratamiento son los AntiH1 No Sedantes

Poca respuesta: subir dosis o agregar Antihistamínicos sedantes

Antileucotrienos asociados a Antihistamínicos

Prednisona y Prednisolona usar en Casos Severo (Cursos Cortos). Poco efectivos en Urticaria Física.

Embarazadas: utilizar menor dosis de Clorfeniramina o Loratadina.

Lactancia: utilizar menor dosis de Loratadina o Cetirizina

# Manejo de la urticaria crónica

---

remover la causa identificada



## Terapia no farmacológica

- Información
- Evitar factores
- Dieta

## Terapia farmacológica

- Primera línea
- Segunda línea
- Tercera línea

# TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

---

## MEDIDAS GENERALES:

- ü Explicación e información
- ü Lociones refrescantes con calamina o mentol al 1%

## EVITAR FACTORES AGRAVANTES:

- ü Aspirina, AINES, codeína, morfina, inhibidores de la ECA
- ü Minimizar el stress, calor, alcohol

# TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

---

## DIETA:

üDieta de exclusión: indicada por historia o a ciegas; p.e.: evitar colorantes de alimentos y conservantes

üDieta baja en pseudoalergenos:

üpor 2 a 3 semanas, en urticaria idiopática que no responde a la terapia

# Tratamiento

## Urticaria crónica idiopática

Si la etiología es desconocida, el laboratorio normal y la biopsia tiene pocos PMN:

- ü Evitar AAS y/o AINES
- ü Antihistamínicos
- ü Corticoides eventualmente

# En urticaria crónica si se sospechan:

Conectivopatias  
Mastocitosis  
Urticaria vasculitis

**Efectuar biopsia con inmunofluorescencia**

Si a la biopsia hay:

Pocos PMN

Muchos PMN



**Tratamiento ?**

# Tratamiento

## Urticaria crónica idiopática

Si la etiología es desconocida, el laboratorio normal y la biopsia tiene muchos PMN:

Vasculitis leucocitoclástica

ü Antihistamínicos

ü Corticoides eventualmente

ü Puede asociarse: DDS o colchicina



# TERAPIA FARMACOLÓGICA

---

## PRIMERA LINEA:

ü *Antihistamínicos H1 no o poco sedativos:*

Desloratadina Fexofenadina, cetirizina,  
loratadina,, epinastina

ü *Antihistamínicos sedativos H1 y sedantes:*

doxepina, hidroxizina clorfeniramina,,  
difenhidramina

ü *Antagonistas H2:* cimetidina, ranitidina

# TERAPIA FARMACOLÓGICA

## SEGUNDA LINEA:

Indicaciones especiales

ü Corticoesteroides: en urticaria severas ordinaria y por presión, antileucotrienos, colchicina, antimaláricos

**Solo por corto tiempo**

ü Epinefrina: solo en angioedema de glotis o anafilaxis severa

ü Otras drogas: determinadas por historia e investigación

# Histología de rutina ?

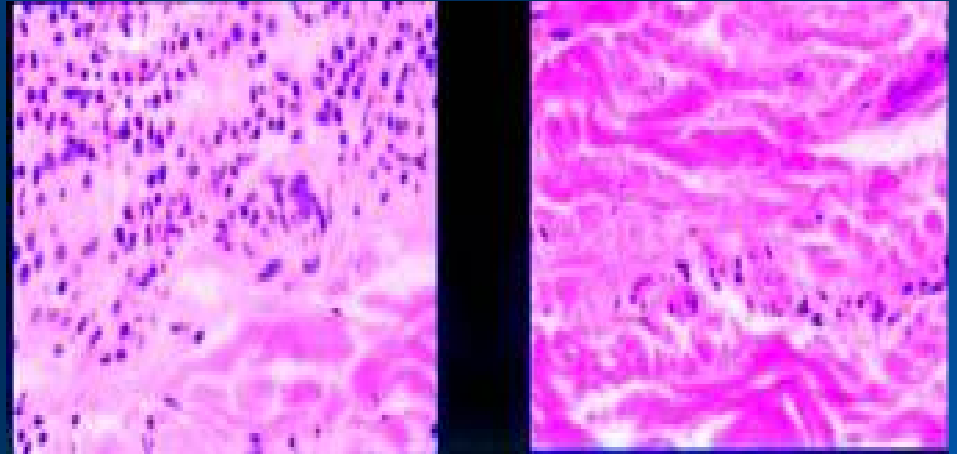
---

- No diagnóstica:
- – Edema
- – Infiltrado perivascular inespecífico aumento células mononucleares (mayoría CD4+ )

Aumento de mastocitos

Citoquinas Th1 y Th2  
[Ying, 2002]

Aumento en basófilos



# Tratamientos cuando no responden a los antihistamínicos

---

- Linfocítica
  - Dapsona: 50 mg B.I.D.
  - Colchicina: 0.6 mg od.-T.I.D.
- Neutrofílica
  - Sulfasalazina: 500 mg od.  $\Rightarrow$  2 gms B.I.D.
  - Hydroxycloroquina: 200mg B.I.D. (Adultos)

# SEGUNDA LINEA: OTRAS DROGAS

---

- ü Levotiroxina: hipotiroideos y eutiroideos: auto ac. contr tiroides
- ü Nifedipina: urticaria crónica
- ü Sulfazalazina: urticaria por presión
- ü Antagonistas leucotrieno-receptor urticarias aspirina sensibles
- ü Dapsona, hidroxicloroquina, colchicina e indometacina: urticaria vasculitis
- ü *Helicobacter pylori* ?

# TERAPIA FARMACOLÓGICA

---

## TERCERA LÍNEA: Uso de especialistas

ü Inmunoterapia: solo en urticaria autoinmune severa refractaria

# TERAPIA FARMACOLÓGICA

## TERCERA LÍNEA:

### Inmunoterapia:

- üCiclosporina: 2, 5 a 5 mg/kg/día
- üInmunoglobulina IV: 2 gr/c/5 días
- üAzatioprina, plasmaferesis, talidomida
- üMetotrexate, Mofetil micofenolato
- üVacunación con DNA plasmidium
- üAc monoclonales anti igE humanos
- üAnti TNF  $\alpha$  y Anti IL-5

Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M y cols, Am J Clin Dermatol  
Vol.4 No.3 2003

# Urticaria autoinmune

---

## Tratamientos de cara al futuro

- ü Péptidos para inmunoterapia selectiva si se logra "mapear" el epítotope de la cadena  $\alpha$  del receptor de alta afinidad para IgE
- ü Vacunación con plásmidos de ADN para inducir tolerancia a cadena  $\alpha$





# Gracias

[dermatol@cantv.net](mailto:dermatol@cantv.net)  
[rondonlugo@yahoo.com](mailto:rondonlugo@yahoo.com)  
[www.antoniorondonlugo.com](http://www.antoniorondonlugo.com)