

ACTUALIZACIÓN PRÁCTICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA

MARTA P. LA FORGIA¹, ANA C. TORRE², ANDREA SONG¹, CARLA A. RITCHIE³, IRIS MEDINA⁴,
ALICIA CANNAVÓ¹, PAULA C. LUNA⁵, GABRIEL GATTOLIN⁶, MAXIMILIANO GOMEZ⁷

¹Grupo de Trabajo Urticaria, Sociedad Argentina de Dermatología, Buenos Aires, ²Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Sección de Alergia e Inmunología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Centro Médico Vitae, 9 de Julio, Buenos Aires, ⁵Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Buenos Aires, ⁶Centro Respiratorio Infantil, Rosario, Santa Fe, ⁷Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Facultad Ciencias Salud UCASAL, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Marta Patricia La Forgia, Paraguay 880 PB "4", 1057 Buenos Aires, Argentina

E-mail: consultoriadramartalaforgia@gmail.com

Recibido: 11-IV-2023

Aceptado: 11-VII-2023

Resumen

La urticaria es un patrón distintivo de respuesta inflamatoria de piel y/o mucosas caracterizada por la aparición súbita de ronchas evanescentes, angioedema o ambos, asociados a prurito. Las formas agudas son frecuentes y se limitan a brotes de menos de 6 semanas; mientras que las crónicas tienen una prevalencia menor al 1%, mayor duración y pueden ser espontáneas o inducibles.

Los mecanismos etiopatogénicos involucrados en esta enfermedad incluyen la autoalergia, la autoinmunidad y la inflamación con la activación celular, principalmente del mastocito, lo que lleva a su degranulación con liberación de mediadores vasoactivos.

En su abordaje son fundamentales la confirmación diagnóstica; la búsqueda de indicadores de su etiopatogenia; la detección de cofactores que pueden modular su actividad; el reconocimiento de comorbilidades; la evaluación de posibles biomarcadores y, el impacto en la calidad de vida, el registro de la actividad y el control de la enfermedad.

El manejo farmacológico tiene por objetivo controlar los síntomas, mientras la urticaria resuelve de forma espontánea. Este se describe de forma escalonada con una complejidad creciente.

Palabras clave: urticaria, etiopatogenia, diagnóstico, tratamiento

Abstract

Practical update for the diagnosis and treatment of chronic urticaria

Urticaria is a distinctive pattern of inflammatory response of the skin and/or mucous membranes characterized by the sudden appearance of vanishing wheals, angioedema, or both, associated with pruritus. Acute forms are frequent and limited to outbreaks of less than 6 weeks; while the chronic ones have a prevalence of less than 1%, longer duration and can be spontaneous or inducible.

The etiopathogenic mechanisms involved in this disease include autoallergy, autoimmunity, and inflammation with cell activation, mainly of the mast cell, leading to its degranulation with the release of vasoactive mediators.

Along its approach, diagnostic confirmation, search for indicators of its etiopathogenesis, detection of cofactors that can modulate its activity, recognition of comorbidities, evaluation of possible biomarkers and the assessment of disease activity, impact and control are essential.

The pharmacological management aims to control the symptoms, until the urticaria, which is self-resolving, is gone. This is described in a stepwise fashion with increasing complexity.

Key words: urticaria, etiopathogenesis, diagnosis, treatment

PUNTOS CLAVE

- La urticaria se caracteriza por ronchas y/o angioedema y puede ser aguda (<6 semanas) o crónica (espontánea o inducible).
- El diagnóstico es clínico.
- Es autolimitada, pero conlleva una importante repercusión en la calidad de vida.
- El tratamiento es sintomático y escalonado.
- Las herramientas de registro de la actividad de la urticaria crónica resultan cruciales para el seguimiento y el manejo terapéutico.

La urticaria es un patrón distintivo de respuesta inflamatoria de la piel y/o las mucosas caracterizado por la aparición súbita de ronchas evanescentes, pruriginosas, angioedema o ambos¹. Su etiopatogenia es compleja, con un rol predominante de los mastocitos, y puede clasificarse en diferentes subtipos².

Las ronchas o habones son sobrelevaciones eritemato edematosas, que en su inicio pueden presentar palidez central, cursan con prurito de intensidad variable y una respuesta de rascado por frotamiento que no daña la piel. Las mismas son de tamaño variable, y pueden confluir formando placas irregulares o policíclicas. La característica fundamental de estas lesiones es su transitoriedad: son evanescentes, duran de minutos a horas (menos de 24 horas) y, luego del brote, la piel se aprecia normal. Las ronchas están principalmente causadas por vasodilatación en la dermis superficial, lo que lleva a edema local y a la concurrente activación sensorial, asociada al prurito^{1,3}.

El angioedema se manifiesta como tumefacción que puede provocar deformidad y afecta áreas de tejido laxo del rostro, las manos, los pies y la región genital. Refleja un edema más profundo (dermis reticular y tejido celular subcutáneo). El prurito puede no estar presente, pero puede existir ardor o dolor. Su resolución suele ser más lenta (hasta 72 horas)⁴.

Las ronchas y el angioedema pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, con una distribución usualmente asimétrica y su clínica es similar en todos los grupos de edad, género y etnias (aunque el eritema es más difícil de detectar en pieles más pigmentadas)⁴.

Las ronchas se presentan como la única manifestación de la urticaria en 40% a 50% de los casos, se acompañan de angioedema en 40% y éste puede ocurrir de forma aislada en 10 a 20% de los pacientes⁵.

Cuando la enfermedad tiene una duración menor a 6 semanas se denomina urticaria aguda (UA). Esta es una afección común, tiene una prevalencia de entre el 12% y el 23.5% en la población general y es más frecuente en los individuos atópicos. El o los causales de UA (a veces es una combinación), pueden identificarse en el 80% de los casos. Las infecciones, especialmente virales y sobre todo en los niños, y los medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o antibióticos (particularmente los betalactámicos) son los más frecuentes. Los alimentos son la causa más probable en la infancia, y menos frecuente en la adultez. Otros incluyen a picaduras de insectos, alergia por contacto, transfusiones y vacunas. El mecanismo alérgico debe ser considerado y estudiado dependiendo del contexto^{6,7}.

Cuando los brotes se presentan durante un periodo de tiempo superior a 6 semanas se clasifica a la urticaria como crónica (UC). Esta afecta a todas las etnias y su prevalencia puntual (prevalencia de 1 año en la mayoría de los estudios), es de 0.1 a 1% a nivel mundial; con una gran variabilidad geográfica ($\leq 1.5\%$ en EE. UU. y Europa, y entre el 3 y el 4% en México, Corea y China)⁴. Es más frecuente en mujeres que en hombres (1.3 frente a 0,8%) y entre los 20 y los 40 años de edad^{8,9}. En Argentina sólo se han publicado datos epidemiológicos de un centro médico privado, que mostró una prevalencia de UC de 0.34% en adultos y 0.15% en niños¹⁰.

A su vez, la UC se clasifica de acuerdo a su etiología en urticaria crónica espontánea (UCE) cuando se produce sin un desencadenante definido y urticaria crónica inducible (UCInd) cuando es desencadenada por un estímulo específico (Tabla 1)^{1,3}.

La UCE es el subtipo más común de urticaria crónica y se define por la aparición de ronchas y/o angioedema sin un estímulo particular.

Su prevalencia puntual oscila entre el 0.5% y el 1%¹. En la población pediátrica es menos frecuente que en los adultos. Si bien diversos estudios sugieren una prevalencia de 0.1% al 0.3%

Tabla 1 | Urticaria inducible: clasificación, subtipos, desencadenantes, manifestaciones clínicas y diagnóstico

Tipos de UCInd	Tipo de estímulo	Subtipo de UCInd	Estímulo	Tiempo de latencia	Características clínicas	Prueba de provocación
Físico	Mecánico	Dermografismo sintomático "escribir sobre la piel"	Roce + fricción sobre la piel	5-10 minutos	Ronchas lineales pruriginosas.	-Rozar con presión firme y lineal con un bajalenguas, un bolígrafo en el dorso o la superficie volar del antebrazo.
Físico	Mecánico	Urticaria o angioedema por presión retardada	Presión vertical sostenida	6-8 horas	Eritema y/o angioedema asociado a prurito, ardor o dolor que persisten por horas, e incluso días (8-72 h)	-Dermografómetro (FricTest®; Moxie, Berlín, Alemania). -Dermografómetro -Suspensión de pesas (7 kg) sobre el hombro por 15 min. -Aplicación de varillas ponderadas sostenidas por un marco.
Físico	Mecánico	Urticaria vibratoria o angioedema vibratorio	Vibración		Ronchas o habones pruriginosos que resuelven en menos de 24 h, pero puede persistir por días.	-Agitador vortex de laboratorio a 1000RPM por 10 min.
Físico	Térmico	Urticaria por frío	Enfriamiento y recalentamiento de la piel por aire, líquidos u objetos sólidos fríos.	5-10 minutos 5-10 minutos	Ronchas pruriginosas y/o angioedema, con o sin anafilaxia	-Test del cubo de hielo por 5 min. -TempTest® (Courage & Khazaka, Köln, Alemania)
Físico	Térmico	Urticaria por calor	Calentamiento de la piel	5-10 minutos	Ronchas pruriginosas.	-Cilindros de metal/ vidrio llenos de agua caliente -Baños con agua caliente -TempTest® (Courage & Khazaka, Köln, Alemania) *La aplicación se mantiene por 5min a temperaturas de hasta 44°C. -Fototest: utilizando simuladores con filtros solares (UV-A y UV-B) o monocromador (UV-A y UV-B, luz visible).

(continúa)

(continuación)

Tipos de UCInd	Tipo de estímulo	Subtipo de UCInd	Estímulo	Tiempo de latencia	Características clínicas	Prueba de provocación
Físico	Ondas electro-magnéticas	Urticaria solar	RUV y luz visible	5-10 minutos	Ronchas pruriginosas	* UVA debe ser probado a 6 J/cm ² y UVB a 60 mJ/cm ² . La luz visible se puede probar usando un proyector de diapositivas a 10 cm de distancia.
No físico	-	Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal central (ejercicio, sudar, alimentos picantes, estrés, calentamiento pasivo)	5-10 minutos	Ronchas del tamaño de la cabeza de un alfiler (pueden coalescer) en tronco y extremidades asociadas a intenso prurito. Anafilaxia en casos graves.	-Ejercitar en bicicleta fija o cinta rodante por 30 min, aumentando la frecuencia del pulso en 3 latidos/min. -Prueba del calentamiento pasivo: baño a 42°C con control de la temperatura corporal por 15 min después que la temperatura corporal aumente ≥1°C por encima del valor inicial.
No físico	-	Urticaria por contacto	Diferentes contactantes (plantas, animales, productos químicos, látex, entre otros)	30 minutos	Ronchas pruriginosas que puede extenderse más allá del área de contacto. Pueden presentar síntomas sistémicos (Sme. de urticaria por contacto) o anafilaxia.	-Prueba de aplicación abierta -Pruebas de punción con alergen estandarizados -Prick to prick con alimentos -Determinación de IgE específica
No físico	-	Urticaria acuagénica	Agua (independiente de su temperatura)	30 minutos	Ronchas milimétricas (1-2 mm)	-Compresa o toalla empapada en agua (35-37 °C) o suero fisiológico por 40 min.

en niños, otros más recientes enfatizan que ésta podría ser más alta, y que sería la forma más común de UC en este grupo etario¹¹⁻¹⁵.

La UCE se caracteriza por la presencia de ronchas de forma y tamaño variable, que duran desde algunos minutos hasta 24 horas, y angioedema. Su diagnóstico es clínico.

La UCInd se define por la necesidad de un estímulo específico, físico o no-físico, para provocar las ronchas, el angioedema o ambos. Su prevalencia varía de 0.1 a 0.5% en la población general¹⁶. La UCInd puede coexistir con la UCE (más del 36% de los pacientes)¹⁷⁻¹⁹. A su vez, varios tipos de UCInd pueden asociarse en un mismo paciente¹⁹. En este tipo de urticaria las ronchas suelen tener una duración menor a una hora, excepto en la urticaria retardada por presión.

En la Tabla 1 se detalla la clasificación, los subtipos, los desencadenantes, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la UCInd²⁰⁻²⁹.

Este trabajo de actualización sobre la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria se realizó de forma conjunta por expertos de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) y la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC), a través de la revisión de la literatura actualizada hasta la fecha, la valoración crítica de la misma y la síntesis de la mejor evidencia disponible.

Inmunopatogenia de la urticaria crónica

La UC es una enfermedad autoinmune. Su inmunopatogenia es compleja y continúa siendo en parte desconocida (Fig. 1).

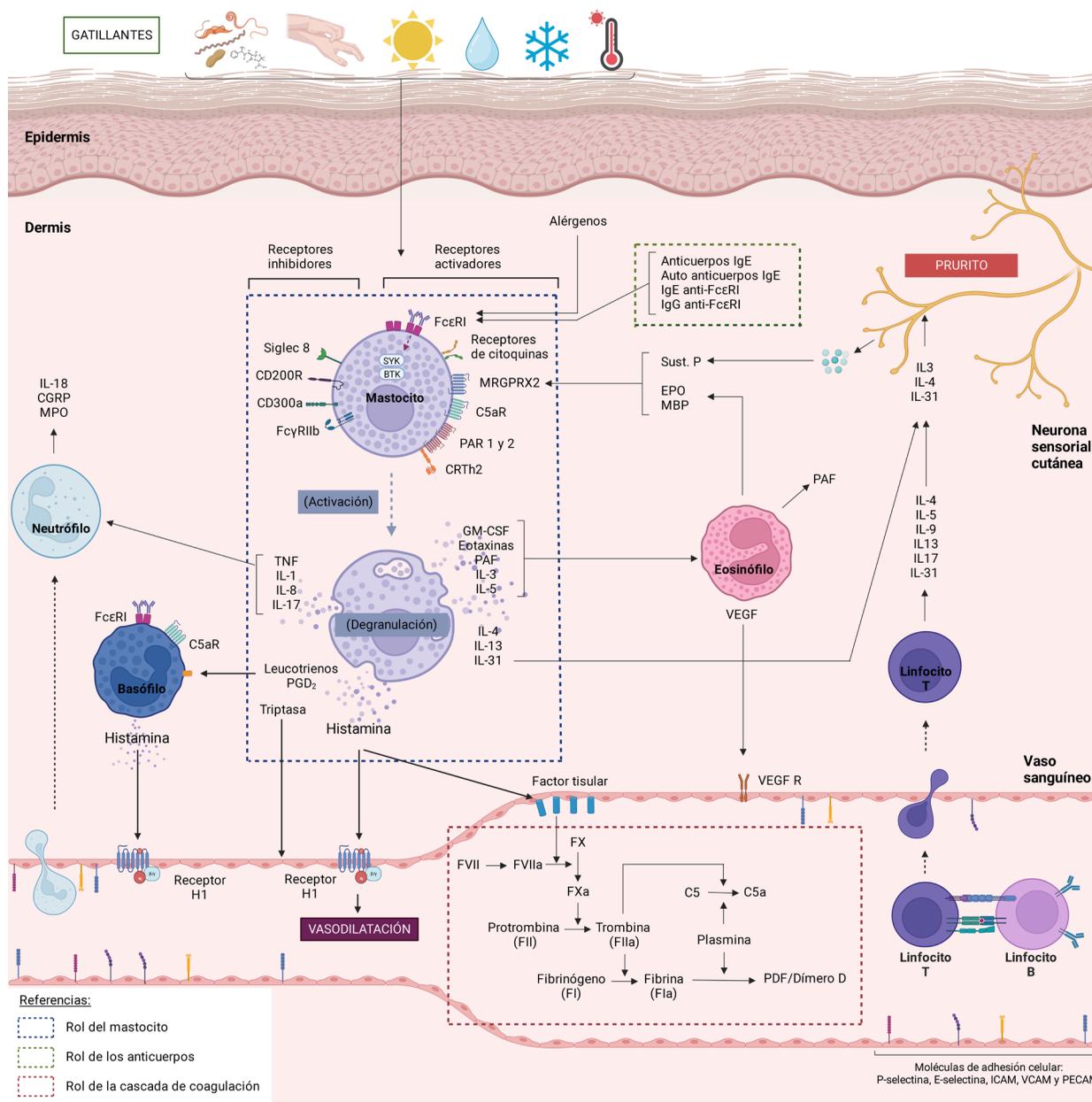
El mastocito es el “actor principal” en la misma. Este se ubica normalmente en la dermis, el tejido subcutáneo, alrededor de los vasos sanguíneos y los nervios sensoriales y expresa en su superficie diversos receptores como FcεRI (receptor de alta afinidad para IgE), MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2, CRTh2 y receptores de citoquinas^{30,31}. En los pacientes con UCE se ha identificado que estos receptores se encuentran aumentados, y su activación y su subsiguiente desgranulación conlleva a la liberación de sus mediadores. La histamina es el principal mediador mastocitario, el cual al actuar sobre los receptores H1 localizados en las células endoteliales da lugar a la formación de ronchas y angioedema, y a nivel

de las terminaciones nerviosas sensitivas induce el prurito³²⁻³⁵. Otros mediadores producidos por esta célula son la triptasa, la prostaglandina D2 (PGD2), TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 e IL-31. Estos ejercen efectos vasoactivos y proinflamatorios sobre las células de la piel, eosinófilos, basófilos y células T³¹.

Otras células involucradas en la UC son los eosinófilos, los neutrófilos, los linfocitos T (predominantemente Th2, en menor medida Th1 y 17) y los basófilos que se activan por diversos mecanismos y liberan determinadas citoquinas (IFNγ, TNF, TGFβ, IL-1β, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-23, IL-24, IL-31 e IL-33)^{31,33}. Los niveles séricos de TNF, IL-6, IL-17, IL-23 e IL-24 se han correlacionado con la actividad de la enfermedad, mientras que los de IL-17 se han relacionado con la positividad de la prueba del suero autólogo (TSA)^{8,33}.

La activación de los mastocitos y demás células en la UCE se produciría por diferentes causas y a través de distintos mecanismos. Estos se pueden agrupar principalmente en 2 endotipos, en los cuales participan diferentes tipos de autoanticuerpos. Estos endotipos han sido nombrados sobre la base de la clasificación de reacciones de hipersensibilidad de Gell & Coombs. Debido a que la hipersensibilidad tipo I se caracteriza por la producción de anticuerpos del tipo IgE, los pacientes que presentan autoanticuerpos de tipo IgE se clasifican en el endotipo autoinmune tipo I de UCE (UCE ai Tipo I), también llamado UCE autoalérgica. A diferencia de la hipersensibilidad y la alergia clásicas de tipo I, que involucran alérgenos exógenos, la UCE ai de tipo I se caracteriza por anticuerpos IgE dirigidos contra antígenos propios (también llamados autoalérgenos). En hasta dos tercios de los pacientes se han demostrado anticuerpos IgE contra autoantígenos, por ejemplo, peroxidasa tiroidea (TPO), peroxidasa de eosinófilos (EPO), ADN de doble cadena, factor tisular, ECP, FcεRI, tiroglobulina e IL-24. Estudios sobre la IgE anti-IL-24 y la IgE anti-TPO, demostraron capacidad de activación de mastocitos y/o basófilos *in vitro*⁴. El segundo endotipo descrito se relacionaría con la hipersensibilidad de tipo IIb, dado que se produciría por un proceso dependiente de anticuerpos de tipo IgG o IgM (IgG-anti-FcεRI, IgG-anti-IgE) capaces de activar y producir la desgranulación del mas-

Figura 1 | Mecanismos inmunopatogénicos implicados en la urticaria crónica



tocto³⁶. Ambos endotipos no son excluyentes y pueden superponerse en un mismo paciente.

El diagnóstico de la UCE ai tipo I se puede realizar con la determinación sérica de autoanticuerpos IgE, los cuales no están disponibles en la práctica clínica habitual. La UCE ai tipo IIb se sospecha en pacientes con resultado positivo del TSA, junto con un resultado positivo de

la prueba de activación de basófilos y el dosaje IgG-anti -FcεRI y/o IgG-anti-IgE. Estas últimas pruebas actualmente no están disponibles en Argentina^{36, 37}.

Por otro lado, estudios recientes indican que la histamina y otros mediadores pueden aumentar la expresión de factor tisular en eosinófilos y células endoteliales, y activar la cascada de

coagulación extrínseca con producción de factores de coagulación activados, como el factor Xa (FXa) y FIIa (trombina) (Fig. 1). Estos ocasionarían la degranulación de los mastocitos mediante su acción sobre PAR1 y PAR2, y junto con la plasmina producir C5a y C5b que activan a mastocitos y basófilos^{33, 38}. Esto conlleva un incremento de los niveles séricos de dímero D, el cual se ha relacionado con UCE grave, aunque no implica un aumento del riesgo de eventos tromboticos ya que el incremento depende principalmente de un proceso local³⁹.

El vínculo estrecho entre los mecanismos de autoinmunidad, las distintas vías de inflamación, la actividad del complemento y la cascada de la coagulación en la patogénesis de la UCE, tienen su soporte en el aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), que a su vez se correlaciona con un aumento de los niveles de dímero D, IL-6, C3 y C4, así como con la actividad de la UCE y la positividad de TSA^{4, 39}.

A su vez, se ha descrito que, sobre estos mecanismos inmunopatogénicos pueden intervenir distintos moduladores y cofactores activadores⁴⁰⁻⁴⁶. Una revisión sistemática reciente ha demostrado que en el estrés existe un incremento significativo de mediadores (sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), IL 6 e IL 18), que ocasionan un aumento de la hormona liberadora de corticotropina (GRH) lo cual podría explicar la relación que existe entre éste y la exacerbación de la UC⁴⁷. Asimismo el empeoramiento de la enfermedad puede estar relacionado con la ingesta de pseudo-alérgenos dietarios (colorantes, preservantes, salicilatos), alimentos con alto contenido de histamina y AINES^{48, 49}.

La patogenia de la UCInd es en gran parte desconocida y parece diferir de acuerdo al desencadenante⁴⁰⁻⁴³.

Abordaje diagnóstico de los pacientes con urticaria

El diagnóstico de la urticaria es clínico. En primer lugar, se sugiere llevar a cabo un interrogatorio completo y una anamnesis detallada. En segundo lugar, se debe realizar la exploración física para identificar las características de las lesiones. Sin embargo, dado que muchas veces las ronchas y el angioedema son transi-

torios y pueden no estar presentes al momento de la consulta, es importante complementar el examen con documentación aportada por los pacientes (imágenes de las lesiones cutáneas) que permitan constatar tanto las características de las lesiones como su evanescencia (mediante una secuencia iconográfica de la misma lesión).

En la UCInd deben realizarse, de ser posible, las pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico y establecer el umbral de estímulo necesario de cada caso, dadas las implicancias laborales y en la calidad de vida de estos pacientes. Los pacientes con formas graves de UCInd pueden desarrollar signos y síntomas sistémicos durante las mismas, por lo que se recomienda que sean efectuadas en centros con instalaciones para el manejo de la emergencia^{20, 21}. Es importante mencionar que los tratamientos en curso pueden influir en sus resultados, por lo que resulta ideal realizarlas antes de que los pacientes los reciban o luego de suspenderlos (3 días antes los antihistamínicos H1 de segunda generación (AH1sg) y 7 días antes los corticoides). En ocasiones puede ser de utilidad realizarlas durante el tratamiento para reflejar la actividad, la modificación del umbral y la respuesta a la terapia. Los sitios de la piel que, para el paciente, se hayan visto afectados previamente, pero no recientemente (en los últimos 3 días) son ideales para efectuarlas²¹. En algunos casos, el diagnóstico de UCInd no puede confirmarse mediante las pruebas de provocación estándar.

La guía internacional de urticaria actual¹ ha introducido el concepto de las 7C: siete puntos claves del abordaje diagnóstico de los pacientes con UCE¹. Las 7C incluyen: 1. descartar diagnósticos diferenciales (confirmar); 2. buscar marcadores de urticaria autoinmune (causa); 3. identificar desencadenantes potenciales (cofactores) como control de autoinmunidad, trastornos de salud mental y otras comorbilidades; 4. detectar problemas con el sueño, angustia, salud sexual y desempeño social (consecuencias); 5. evaluar biomarcadores potenciales; 6. predictores de respuesta al tratamiento (componentes); y 7. realizar el seguimiento de la actividad, impacto y control de la UCE (curso)¹. Los autores del presente trabajo proponemos resumir estas 7C en 6 puntos.

1. Descartar diagnósticos diferenciales (confirmar)

La exclusión primaria de otras enfermedades que pueden presentarse con manifestaciones similares a la urticaria (diagnósticos diferenciales) se realiza a través de los datos recabados en el interrogatorio, la anamnesis, el examen físico y los registros iconográficos (Fig. 2). Los estudios complementarios serán dirigidos, de acuerdo a los hallazgos y colaborarán con la confirmación del diagnóstico apropiado en cada caso⁵⁰⁻⁵².

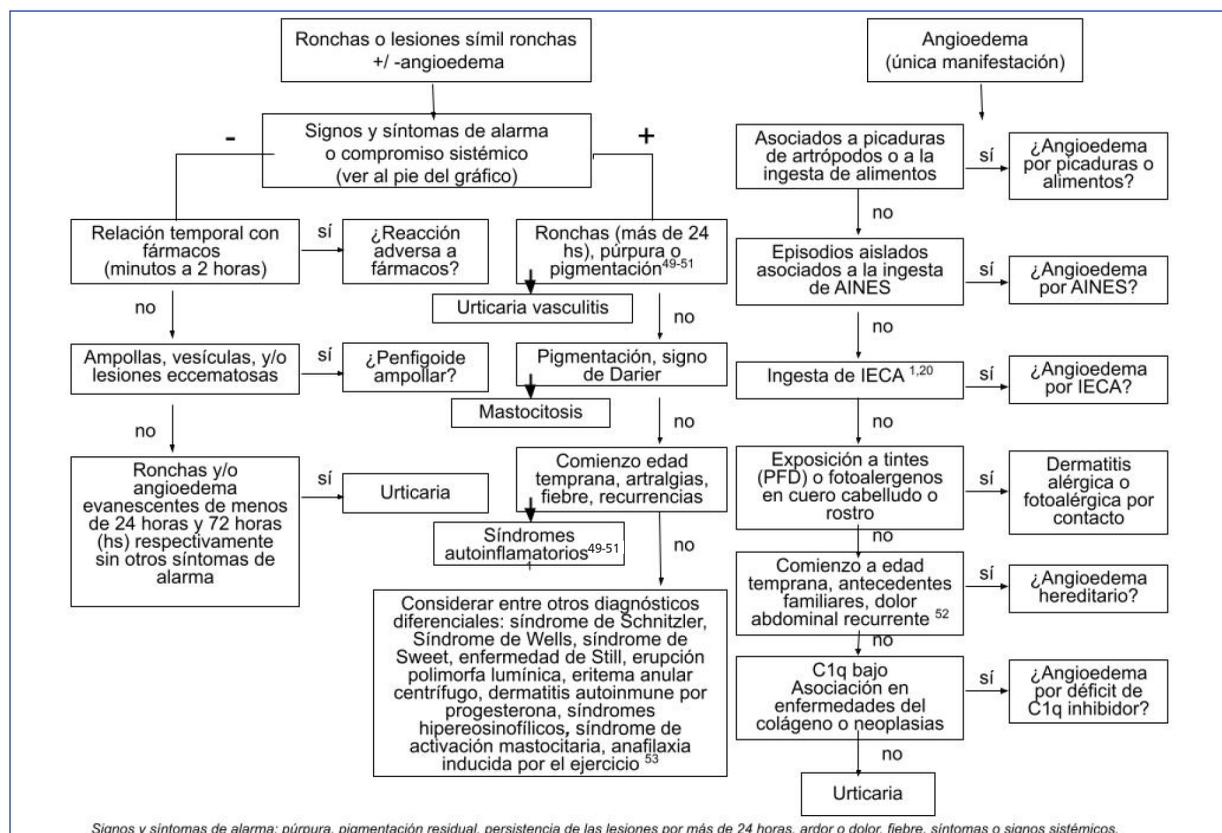
Es importante considerar que las ronchas y el angioedema pueden constituir la forma de presentación de la anafilaxia. En estos casos se presentan asociados a compromiso respiratorio, gastrointestinal, neurológico o hemodinámico, lo que constituye una situación de emergencia. El posible compromiso de la vía aérea, que es un motivo de preocupación para los pacientes, es patrimonio casi exclusivo de este escenario^{1,3}.

En los pacientes con UA no se recomienda realizar estudios de laboratorio. En todos los pa-

cientes con UC se sugiere solicitar hemograma completo, PCR y/o VES, IgE total e IgG anti TPO y otros biomarcadores si corresponde. Ante la sospecha de vasculitis urticariana se recomienda solicitar determinaciones séricas de complemento (anti C1q, C3, C4, CH50) y en las mastocitosis y anafilaxia se sugiere realizar triptasa sérica entre otros estudios. En los casos en los cuales se considere al angioedema hereditario se deben realizar estudios que permitan evaluar la cantidad y función de C1-INH.

La biopsia de piel está indicada cuando las lesiones cutáneas duren más de 24 horas y ésta resulta útil para el diagnóstico de entidades que cuentan con hallazgos histológicos característicos como penfigoide ampollar, vasculitis urticariana, mastocitosis, síndrome de Wells, síndrome de Sweet y eritema anular centrífugo, entre otras^{51,53}. Los hallazgos histológicos de las biopsias de las ronchas de urticaria, tanto aguda como crónica, se caracterizan por edema leve en la dermis papilar acompañado por un infiltrado

Figura 2 | Algoritmo de diagnósticos diferenciales de urticaria y angioedema



superficial perivascular compuesto por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. El infiltrado puede ser también, ocasionalmente, intersticial y profundo¹².

Para la confirmación diagnóstica nos ayuda plantear, en principio, tres escenarios:

1) Ante solo ronchas (40% de las UC) o símil ronchas diferenciar de : a) vasculitis urticariana: si las lesiones duran más de 24 h, duelen más que pican y dejan hiperpigmentación residual; b) si además de las lesiones, ocurre fiebre recurrente, artralgias u otros síntomas sistémicos, considerar la rara posibilidad de trastornos autoinflamatorios; c) si la lesión que urtica tiene hiperpigmentación, plantear el diagnóstico de mastocitosis maculopapular; d) si hay asociación sincrónica o asincrónica con ampollas pensar en penfigoide ampollar.

2) La presencia de ronchas asociadas a angioedema (40% de las UC) sugiere UCInd si hay un desencadenante específico o espontánea si no lo hay, pudiendo estas lesiones ser causadas por fármacos como los AINEs; y

3) Ante sólo lesiones tipo angioedema (20% de las UC) se debería descartar farmacodermia por IECA, entre otros fármacos, o las variantes de angioedema hereditario y adquirido.

2. Determinar causalidad (indicadores de autoalergia o autoinmunidad)

Las causas de la UCE incluyen a la autoinmunidad tipo I (UCEaiTI, o "UCE autoalérgica"; con autoanticuerpos IgE contra autoantígenos) y la autoinmunidad tipo IIb (UCEaiIIb; con autoanticuerpos tipo IgG contra receptores de alta afinidad de los mastocitos). En la UCEaiTI, la PCR está elevada con mayor frecuencia, y los niveles de eosinófilos y basófilos se encuentran con frecuencia reducidos en UCEaiIIb^{1,49}.

3. Detectar cofactores (moduladores de actividad)

Existen distintas condiciones que pueden modificar la actividad de la enfermedad y/o exacerbarla, como los medicamentos, los alimentos, el estrés y las infecciones.

Los fármacos, especialmente los AINEs, pueden desencadenar la exacerbación de la UCE en el 15% de los casos. Se ha sugerido que la reacción a estos fármacos representa un fenómeno

no independiente de la patogenia de la enfermedad. El paracetamol (inhibidor débil COX-1/COX-2) y/o los inhibidores selectivos de la COX-2 como el celecoxib, podrían ser las alternativas más seguras en los casos en los cuales esto se observe⁵⁴.

Ciertos alimentos como tomates, hierbas, mariscos, alcohol y aditivos alimentarios, entre otros, pueden empeorar el cuadro en algunos pacientes. Las dietas bajas en pseudoalérgenos e histamina pueden considerarse como una medida diagnóstica adicional individualizada, sólo por un tiempo limitado (3 a 4 semanas) y sin retrasar el tratamiento efectivo^{1,55}.

Asimismo, se considera la posibilidad de evaluar las concentraciones séricas de la vitamina D en estos pacientes y sólo efectuar recomendaciones de suplementación en el caso de déficit⁵⁶.

El estrés puede agravar la UCE en hasta un tercio de los casos, por lo que su abordaje y tratamiento puede ser útil. Por otro lado, la depresión, la ansiedad, la disfunción sexual y los trastornos del sueño son consecuencias comunes de la UC. Su evaluación se puede efectuar mediante cuestionarios específicos^{1,49}.

Las infecciones virales agudas pueden ser causa de urticaria o provocar exacerbaciones de la UC. De forma reciente se describió como el COVID-19 se asoció con urticaria en el 16% de los pacientes en el registro internacional de manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2, y en el 20.5% según el registro latinoamericano; mientras que esta virosis fue responsable de la exacerbación de la UC en 36% de los pacientes con diagnóstico COVID-19⁵². Los datos sobre la relación de la urticaria con las infecciones bacterianas o parasitarias crónicas son controversiales, pero se debe pesquisarlas mediante la anamnesis y sospechar estas últimas en casos de residencia, permanencia o viaje a sitios endémicos de parasitosis, fundamentalmente en los niños⁴⁹.

4. Reconocer comorbilidades

Un tercio de los pacientes con UCE presenta al menos un trastorno autoinmune, mientras que el 2% puede tener dos o más. De estos las tiroidopatías, especialmente la tiroiditis de Hashimoto, son las enfermedades autoinmunes más frecuentes y afectan hasta el 30% de

los pacientes con UCE. Con menor frecuencia se observa anemia perniciosa (>5%), artritis reumatoide (>1%), psoriasis (>1%), enfermedad celíaca (>1%) y diabetes mellitus insulino-dependiente (> 1%). Por otra parte, la prevalencia de la UCE es mayor en pacientes de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, enfermedades tiroideas autoinmunes y enfermedad celíaca en comparación con la población general⁵⁷.

La relación entre UC y los trastornos atópicos como dermatitis atópica, asma y rinoconjuntivitis alérgica es discutida. Si bien un reciente metaanálisis demostró que las prevalencias puntuales agrupadas de los trastornos atópicos en UC fueron semejantes a las de la población general, con gran heterogeneidad en todos los análisis; los estudios que compararon estas prevalencias con controles de la misma población, encontraron un riesgo significativamente mayor de trastornos atópicos en UC⁵⁸.

5. Componentes (evaluar biomarcadores)

Un biomarcador puede ser usado como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, así como para el diagnóstico, la evolución y el pronóstico de una enfermedad^{8,50}. A su vez, en ocasiones permite identificar diferentes grupos de pacientes, clasificarlos según el mecanismo fisiopatológico subyacente y encontrar la mejor opción terapéutica para cada caso. En los últimos años se ha investigado para encontrar biomarcadores (genes, proteínas y moléculas pequeñas, parámetros clínicos, de laboratorio, etc.) confiables en la UCE⁸. La problemática de los mismos radica en su especificidad, su utilidad en la práctica clínica y su disponibilidad.

Por otro lado, no está claro si la inflamación, la autoinmunidad, y los procesos de coagulación en la UCE se superponen o si alguno de estos factores juega un papel dominante en la patogénesis. A su vez, la variabilidad entre pacientes sugeriría la existencia de diferentes fenotipos de enfermedad⁵⁹.

Desde el punto de vista clínico, se han analizado diversos biomarcadores. La edad podría estar inversamente asociada con la gravedad de la enfermedad, ser mujer es un posible predictor de una mayor duración del cuadro y deterioro de la calidad de vida. La presencia de angioedema

concomitante y la asociación con UInd estarían asociados a una mayor duración de la afección⁶⁰.

La PCR, un parámetro de inflamación aguda, se ha propuesto como marcador de la actividad de la UCE y/o de la respuesta al tratamiento (sus niveles aumentan significativamente ante fracaso de los AH1sg y se ha demostrado su disminución en los pacientes tratados con omalizumab)⁶¹. El dosaje de Ig E sérica total permitiría predecir la respuesta a omalizumab, ya que se ha observado que niveles bajos se asocian a respuesta deficiente o nula⁶². Los autoanticuerpos antitiroideos se han visto elevados en los pacientes con UCE, especialmente los anti TPO IgE. Estos tendrían un rol en el mecanismo autoalérgico de la UCE, por lo que se lo proponen como indicador de dicho mecanismo⁶³. Estas determinaciones, exceptuando IgE anti TPO (en la mayoría de los laboratorios se dosan las Ig totales anti TPO), están disponibles en nuestro medio. Muchos otros biomarcadores potenciales han sido propuestos como: la positividad de CD63 mediante el test activación de basófilos (BAT), IL-6, IL-17, IL -31, IL- 33, dímero D, fragmento de protrombina 1+2, volumen plaquetario promedio, TSA, eosinopenia y basopenia^{8,61,64}.

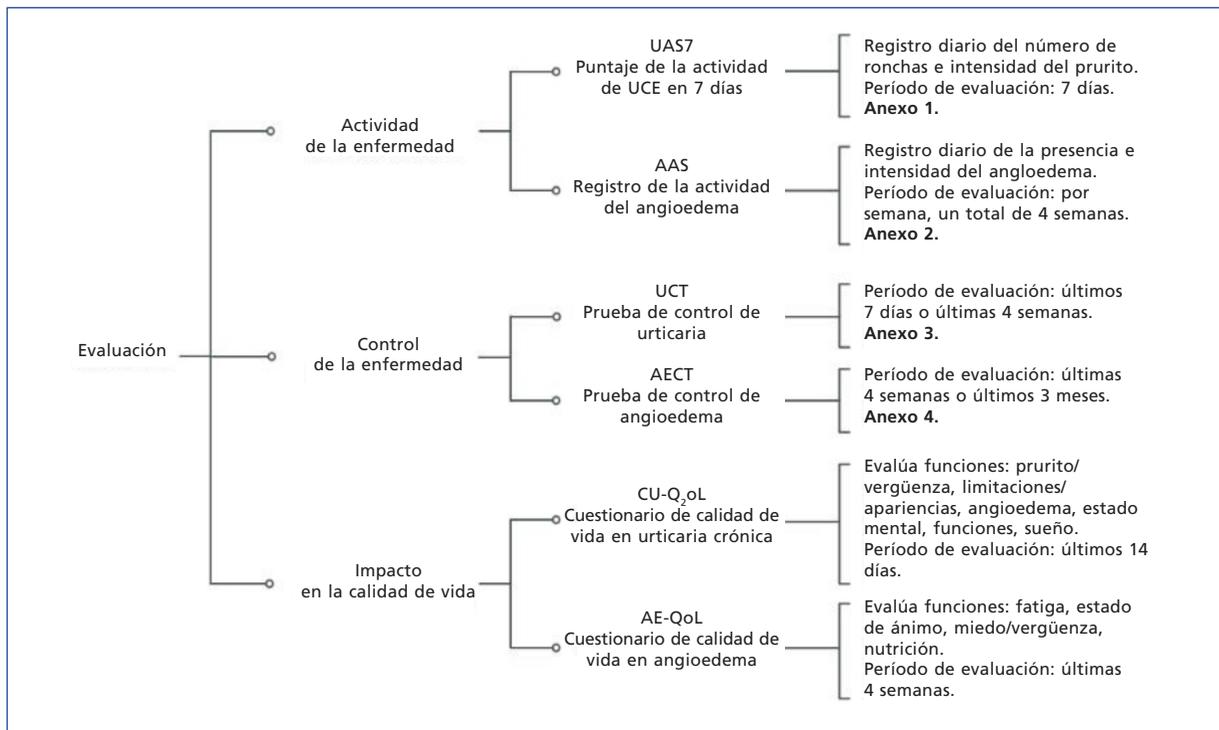
6. Registrar la actividad, el impacto en la calidad de vida y el control de la enfermedad

Ante una clínica que puede no ser visible al momento de la consulta y un síntoma, el prurito, que promueve una respuesta de rascado por frotación que no orada la piel, medir signos y síntomas resulta crucial para el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas. Los resultados percibidos por el paciente (patient reported outcome measures, PROMs) son herramientas validadas, disponibles en múltiples idiomas, que cuentan con un sistema de puntuación unificado, sencillo y útil para evaluar la actividad, el impacto sobre la calidad de vida del paciente y el control de la enfermedad (Figura 3)⁶⁵. Su realización forma parte de la rutina de seguimiento de UC⁶⁶⁻⁶⁹ (Anexos 1, 2, 3, y 4).

Tratamiento de la urticaria crónica

El tratamiento de la urticaria tiene el objetivo de brindar un control sintomático de la patología hasta que resuelva de forma espontánea¹. Un trabajo de revisión reciente observó que den-

Figura 3 | Registros recomendados para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con urticaria



tro del primer año 21 a 47% de los pacientes alcanzan la remisión, mientras que a los 5 años lo hacen entre el 34% y el 45%. A su vez, las estimaciones promedio de pacientes que remiten en los años 1, 5 y 20 fueron del 17%, 45% y 73%, respectivamente¹⁵.

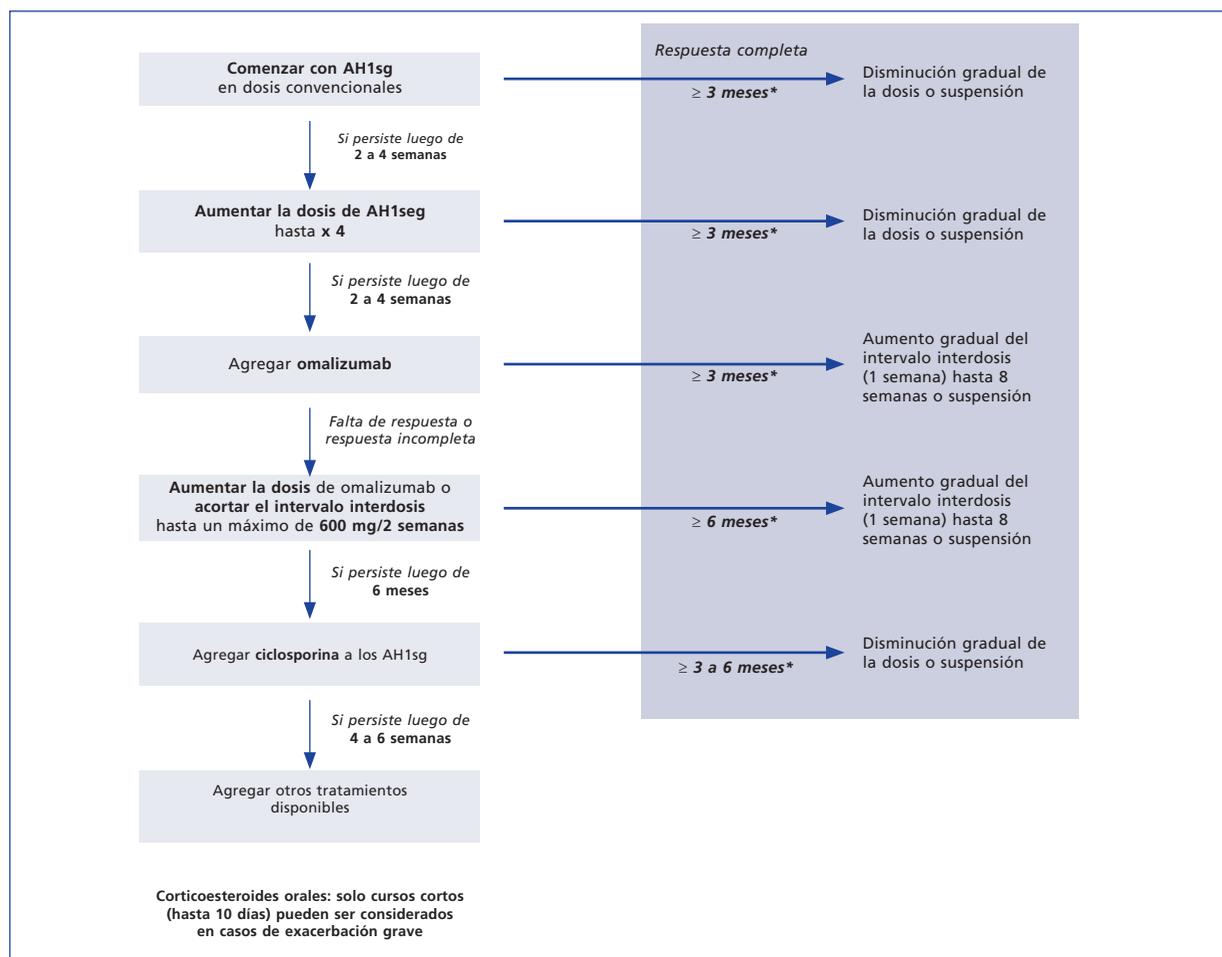
A pesar de ser una condición autolimitada, la urticaria y en particular la UC, conlleva un alto impacto en la calidad de vida, en la productividad general y en los costos relacionados con la afección^{1, 3, 13, 14}. Por este motivo, de acuerdo a las recomendaciones internacionales, el tratamiento deberá ser tan enérgico como sea necesario para que el paciente se mantenga libre de síntomas, pero con la menor cantidad y dosis de fármacos posibles. La respuesta al tratamiento farmacológico deberá ser evaluada periódicamente (Fig. 4)¹.

Los AH1sg constituyen la primera línea o escalón de tratamiento. Estos son agonistas inversos de los receptores H1 de la histamina, llevan al mismo a un estado inactivo estable evitando su activación tanto extrínseca como

intrínseca¹. Se deben indicar inicialmente en dosis convencionales, de forma diaria y regular (Tabla 2). Los que actualmente se encuentran en Argentina son cetirizina, loratadina, levocetirizina, desloratadina, rupatadina y fexofenadina. La elección del AH1sg depende de la experiencia personal del médico tratante, así como de los antecedentes y las comorbilidades del paciente¹. En la actualidad no existe evidencia que respalde la elección de un fármaco por sobre otro. Sin embargo, un trabajo de investigación reciente que incluyó 22 estudios con 3943 pacientes y donde se analizó la eficacia de los distintos AH1sg concluyó que olopatadina, fexofenadina y rupatadina se podrían considerar de alta eficacia y moderada aceptabilidad, mientras que mizolastina, bilastina, levocetirizina, loratadina y desloratadina de alta aceptabilidad y moderada eficacia⁴².

En la UA el tratamiento con dosis convencionales de AH1sg, permite una resolución rápida del cuadro (56-70% en una semana; 78.5-86% en 2 y 91-96%, en 3 a 4 semanas)^{6, 7}.

Figura 4 | Recomendaciones escalonadas para el tratamiento farmacológico de la urticaria



* Este tiempo es estimativo y puede variar de acuerdo a la evolución del paciente

En la UC la respuesta al tratamiento se debe objetivar luego de 2 a 4 semanas. Cuando se presente una respuesta completa o los scores evidencien control de la enfermedad, se recomienda continuar con el tratamiento por 3 meses, reevaluando de forma periódica la eficacia y el requerimiento del mismo. Luego de este periodo de tiempo, en pacientes con control completo de los síntomas se podrá considerar la suspensión (gradual o abrupta) para valorar su remisión¹.

La refractariedad al tratamiento con AH1sg en dosis convencionales ocurre en 40 a 60% de los casos. En este escenario clínico las guías internacionales, los expertos y los autores de esta

guía consideran que se debe aumentar la dosis del fármaco elegido, de manera escalonada, hasta 4 veces la misma. Los AH1sg en estas dosis son seguros y se recomiendan dado que su eficacia es mayor. Se desaconseja la combinación de distintos tipos de AH1sg o bien de estos con los de primera generación^{1,43}.

En aquellos casos en los que no se logra el control de la enfermedad (20 a 60% de los pacientes que reciben dosis supra máximas de AH1sg) se recomienda la adición de omalizumab¹. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG humanizado, que se une a la IgE circulante y forma en la sangre trímeros

Tabla 2 | Antihistamínicos de segunda generación, dosis y posología según edad

Antihistamínico	Edad	Dosis
Cetirizina	1 año	0.25 mg/kg dos veces al día
	2-5 años	2.5 mg dos veces al día
	6-11 años	5 mg dos veces al día
	12-17 años	10 mg una vez al día
	adultos	10 mg una vez al día
Levocetirizina	2-5 años	1.25 mg dos veces al día
	6-17 años	5 mg una vez al día
	adultos	5 mg una vez al día
Fexofenadina	6-12 años	30 mg dos veces al día
	adultos	60 a 180 mg una vez al día
Desloratadina	1-5 años	1.25 mg una vez al día
	6-11 años	2.5 mg una vez al día
	adultos	5 mg una vez al día
Loratadina	2-11 años	5 mg diario hasta 30 kg
		10 mg diario por encima de 30 kg
	adultos	10 mg una vez al día
Rupatadina	6-12 años	0.2 mg/kg una vez al día
	adultos	10 mg una vez al día

y hexámeros. Si bien su mecanismo de acción no se conoce por completo se considera que en la urticaria reduce la densidad y también la excitabilidad de receptores de IgE de la superficie de los mastocitos⁴⁴. Se aplica de forma subcutánea y la dosis aprobada es 300 mg cada 4 semanas, sin requerimiento de controles laboratoriales especiales. La respuesta al mismo puede ser rápida, cuando se objetiva dentro de los primeros 28 días, lenta cuando se produce en los primeros 3 meses o muy lenta cuando se evidencia dentro de los 6 meses. Esta se debe evaluar de forma periódica y de acuerdo a cada caso, mediante las herramientas antes mencionadas. En los pacientes en los cuales se objetiva respuesta completa o control de la enfermedad se recomienda sostener el tratamiento por 6 a 12 meses. En caso de respuesta parcial, se puede incrementar la dosis de omalizumab (hasta 600 mg) o disminuir el intervalo entre las dosis (hasta 14 días) de acuerdo a las características del paciente (obesidad, angioedema grave, etc.) y al comportamiento de la enfermedad (por ejemplo, respuesta variable de acuerdo a la proximidad a la aplicación del fármaco). En los pacientes que evolucionan con control completo, se proponen tres opciones: suspender el

tratamiento, incrementar paulatinamente el intervalo entre las aplicaciones hasta cada 8 semanas o disminuir la dosis gradualmente¹.

Por otro lado, en aquellos casos en los cuales no se alcanza el control de la enfermedad con este tratamiento, está indicado agregar ciclosporina a los AH1sg. La ciclosporina es inmunosupresora y tiene un efecto directo sobre la liberación de mediadores de mastocitos⁴⁵. El uso de ciclosporina en urticaria es *off label* y solo para pacientes con enfermedad grave refractaria. Las dosis son 3.5 a 5 mg/kg/día (dividido en dos dosis cada 12 horas, con una relación constante respecto de las comidas) siendo recomendable utilizar la dosis efectiva más baja. No es un tratamiento de primera línea debido a sus efectos adversos (hipertensión arterial, insuficiencia renal, infecciones, etc.)¹. Antes de iniciar tratamiento deben solicitarse serologías virales (HIV, HCV y HBV) radiografía de tórax y PPD. Está contraindicada en neoplasias malignas concurrentes (excepto carcinoma de piel no melanoma), hipertensión arterial no controlada, infecciones no controladas e hipersensibilidad. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con ciclosporina, una vez logrado un control completo o parcial, se disminuirá de forma paulatina,

según la tolerancia. Los autores de esta revisión sugieren adoptar una de las opciones recomendadas para discontinuar el omalizumab.

Los corticoides sistémicos se deben utilizar por períodos cortos (no más de 10 días), para manejo sintomático y en carácter de rescate, de acuerdo a las guías mencionadas, en cualquier punto del tratamiento⁷⁰. Los corticoides en dosis bajas actuarían, en este contexto disminuyendo la inflamación, ya que previenen la degranulación mastocitaria y por ende la liberación de histamina.

A pesar de los avances en las terapias disponibles en la actualidad, algunos pacientes siguen teniendo necesidades insatisfechas. En la actualidad están en marcha ensayos clínicos que investigan la eficacia de los fármacos anti interleuquina 4 y 13 (IL-4 y 13) como dupilumab, los anti IL-5 como benralizumab, mepolizumab y reslizumab; los anti linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) como tezepelumab, los agentes anti-Siglec-8, las terapias con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (rilzabrutinib y remibrutinib) y los inhibidores de la tirosina quinasa de bazo^{71, 73}.

Aspectos particulares del tratamiento de UCInd

El primer paso en el manejo de la UCInd es la identificación y la evitación del estímulo desencadenante²⁶. Una revisión reciente evaluó 30 estudios (pacientes con urticaria por frío (UxF), dermatografismo sintomático, urticaria por presión tardía y urticaria colinérgica (UCol) y concluyó que, a pesar de que la evidencia disponible es limitada se recomienda utilizar el mismo algoritmo terapéutico de las guías para el manejo de la UCE⁷³. La inducción de tolerancia mediante la exposición progresiva y controlada, y el mantenimiento a la exposición al estímulo, se han demostrado posibles en UxF y en urticaria solar²².

Por otro lado, es importante mencionar que, si bien en la mayor parte de los casos las lesiones se limitan a las áreas de la piel expuestas a los estímulos desencadenantes, en ciertos tipos de UCInd pueden producirse reacciones sistémicas, incluida la anafilaxia, por lo que se propone la prescripción de autoinyectores de adrenalina (por parte de médico alergólogo) en pacientes con alto riesgo⁴.

Tratamiento de urticaria en situaciones especiales

El tratamiento de elección en pediatría son los AH1sg. Los antihistamínicos H1 de primera generación tienen un perfil de seguridad inferior y, por lo tanto, no se recomiendan. Este es un aspecto muy importante a remarcar dado que en nuestro medio estos fármacos continúan usándose ampliamente, a pesar de sus riesgos¹. La eficacia y seguridad de diversos AH1sg (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, rupatadina y loratadina) se ha comprobado en población pediátrica. En la tabla 2 se enumeran los antihistamínicos disponibles en el país y sus correspondientes dosis según la edad⁷⁴. En los casos refractarios a dosis habituales de antihistamínicos se sugiere su aumento, con la precaución de indicar dosis ajustadas al peso. En caso de ser necesario, el omalizumab está aprobado en pacientes con UCE a partir de los 12 años. Los corticosteroides sólo como rescate y en períodos cortos.

Existen pocos estudios científicos con respecto al tratamiento de la UCE en el embarazo y la lactancia. Se deben evitar los tratamientos sistémicos, especialmente en el primer trimestre¹. Al momento se ha publicado un metanálisis para loratadina y un estudio de seguridad para cetirizina^{75, 76}. De acuerdo a la evidencia disponible se sugiere comenzar el tratamiento con loratadina con la posible extrapolación a desloratadina y cetirizina con una posible extrapolación a la levocetirizina. Deben evitarse siempre los AH1 de primera generación por sus efectos adversos⁷⁷.

Es importante considerar que todos los AH1sg son excretados en la leche materna en bajas concentraciones¹.

El aumento de la dosis AH1sg sólo se puede sugerir cuidadosamente en el embarazo ya que no se han realizado estudios de seguridad.

El uso de omalizumab pertenece a la categoría B de riesgo de fármacos en el embarazo (FDA) y se ha informado como seguro. Hasta la fecha, no hay reportes de teratogenicidad¹.

Agradecimientos: Los autores agradecen a las Sociedades Científicas a las que pertenecen, Sociedad Argentina de Dermatología y Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica por su estímulo y colaboración con la publicación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77: 734-66.
- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 617-33.
- Folci M, Ramponi G, Brunetta E. A comprehensive approach to urticaria: from clinical presentation to modern biological treatments through pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1326: 111-37.
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 61.
- Gómez RM, Bernstein JA, Ansotegui I, Ansotegui I, Maurer M. Chronic urticaria: The need for improved definition. *Front Allergy* 2022; 3: 905677.
- Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295-7.
- Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26: 1-9.
- Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J* 2021; 14: 100533.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 321-33.
- Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Torres CM, Gimenez-Arnau A. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina - new data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 76-9.
- Poddige D. The prevalence of chronic spontaneous urticaria (CSU) in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: e149.
- López Mateos A, Sánchez Pujol MJ, Silvestre Salvador JF. Skin biopsy in chronic urticaria: When and where and what to look for? *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021; 112: 406-13.
- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 599-614.
- Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol* 2021; 184: 226-36.
- Balp MM, Halliday AC, Severin T, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): A targeted literature review. *Dermatol Ther* 2022; 12: 15-27.
- Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1119-30.
- Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 641-7.
- Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 464-70.
- Pereira ARE, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein (Sao Paulo)* 2020; 18: eAO5175.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticaria - EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-21.
- Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J* 2021; 14: 100546.
- Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipičić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2020; 29: 141-8.
- Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy* 2021; 76: 1077-94.
- Bizjak M, Košnik M, Terhorst-Molawi D, Dinevski D, Maurer M. Cold agglutinins and cryoglobulins as-

- sociate with clinical and laboratory parameters of cold urticaria. *Front Immunol* 2021; 12: 665491.
26. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021. *Br J Dermatol* 2022; 186: 398-413.
 27. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed pressure urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2035-49.e5.
 28. Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanchaemsri N, Kulthanan K. Cholinergic urticaria: clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Res Int* 2020; 2020: 7301652.
 29. Valks R, Conde-Salazar L, Cuevas M. Allergic contact urticaria from natural rubber latex in healthcare and non-healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 222-4.
 30. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018; 282: 232-47.
 31. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 294-308.
 32. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy* 2022; 77: 2355-66.
 33. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2195-208.
 34. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 30.
 35. Fujisawa D, Kashiwakura JI, Kita H, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 622-33.e9.
 36. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1819-31.
 37. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
 38. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Cells* 2021; 10: 1759.
 39. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014; 69: 683-91.
 40. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009; 22 Suppl 1: S22-6.
 41. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, et al. Vibriatory angioedema subgroups, features, and treatment: results of a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 971-84.
 42. Rujitharanawong C, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Metz M, Maurer M. A systematic review of aquagenic urticaria-subgroups and treatment options. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2154-62.
 43. Dobrican CT, Muntean IA, Pinteau I, Petricău C, Deleanu DM, Filip GA. Immunological signature of chronic spontaneous urticaria (Review). *Exp Ther Med* 2022; 23: 381.
 44. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 876-82.
 45. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-13.
 46. Hurtado-Avilés MG, Martínez-Reculez MGC, Vargas-Camaño ME, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI. Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual. *Rev Alerg Mex* 2022; 69: s69-80.
 47. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological stress and chronic urticaria: a neuro-immuno-cutaneous crosstalk. a systematic review of the existing evidence. *Clin Ther* 2020; 42: 771-82.
 48. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 56.
 49. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2020; 75: 561-75.
 50. Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, et al. The diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria-what to test and why. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2274-83.

51. Matos AL, Figueiredo C, Gonçalo M. Differential Diagnosis of Urticarial Lesions. *Front Allergy* 2022; 3: 808543.
52. La Forgia MP, Torre AC, Infante L, et al. Urticaria y COVID-19. *Dermatol Arg* 2022; 28: 30-6.
53. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 557-70.
54. Asero R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity in chronic spontaneous urticaria in the light of its pathogenesis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022; 54: 189-91.
55. Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and chronic urticaria: dietary modification as a treatment strategy. *Dermatol Pract Concept* 2020; 10: e2020004.
56. Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 839-47.
57. Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of chronic urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy* 2022; 3: 1008145.
58. Zhang DG, Zahid JA, Ali Z, Thomsen SF. Risk of atopic disorders in patients with chronic urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2022; 31: 1-13.
59. Plavsic A, Tomic-Spiric V, Arandjelovic S, Miskovic R, Dimitrijevic M, Peric-Popadic A. Biomarkers of disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38: 1017-22.
60. Puxeddu I, Petrelli F, Angelotti F, Croia C, Migliorini P. biomarkers in chronic spontaneous urticaria: current targets and clinical implications. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 285-95.
61. Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J. Advanced biomarkers: therapeutic and diagnostic targets in urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182: 917-31.
62. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2021; 76:2965-81.
63. Ulambayar B, Park HS. Anti-TPO IgE autoantibody in chronic urticaria: Is it clinically relevant? *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11:1-3.
64. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17: 247-54.
65. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J, en nombre del Comité Científico de BiblioPRO. The patient-reported outcome in research: definition, impact, classification, measurement and assessment. *Med Clin* 2013; 141: 358-65.
66. I. García-Díez, L. Curto-Barredo, K. Weller, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 746-52.
67. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013; 68: 1185-92.
68. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 29-33.
69. Valero A, Herdman M, Bartra J, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Mol* 2008; 18: 426-32.
70. Sánchez-Díaz M, Salazar-Nievas MC, Molinaleyva A, Arias-Santiago S. The burden on cohabitants of patients with chronic spontaneous urticaria: a cross-sectional study. *J Clin Med* 2022; 11: 3228.
71. Thiede RM, Fazel M, MacDonald KM, Abraham I. Does synthetic pharmacotherapy still have a place in treating chronic spontaneous urticaria? *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 1563-7.
72. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 2-12.
73. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1726-34.
74. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1152-61.
75. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 775-88.
76. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19-23.
77. Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.

ANEXO 1

Urticaria Activity Score 7 (UAS7) o Puntaje de la Actividad de la Urticaria en 7 días

A cumplimentar en los 7 días previos a la visita

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Fecha	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Ronchas (Habones)	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas	o Ninguno o <20 ronchas o 20-50 ronchas o > 50 ronchas
Prurito	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***	o Ninguno o Leve * o Moderado ** o Intenso ***

* Prurito presente pero sin resultar irritante o molesto

** Prurito molesto pero sin interferir con mis actividades diarias o con mi sueño

*** Prurito severo, suficientemente molesto como para interferir en mis actividades diarias y mi sueño

Copia con autorización GA²LEN.

UAS7 Evalúa la actividad de la urticaria durante 7 días en base al conteo diario, (realizado una vez por día) de:

a. número de pápulas (0 = ausencia; 1 = < 20 pápulas/24 horas; 2 = 20–50 pápulas/24 horas; 3 = > 50 pápulas/24 horas o áreas confluentes) y

b. intensidad del prurito mediante el score de severidad de prurito –ISS: 0= ninguno; 1 = leve /24 horas (presente, pero sin resultar irritante o molesto); 2= moderado/24 horas (prurito molesto pero sin interferir con las actividades diarias o con el sueño); 3/24 horas = intenso (prurito severo, muy molesto como para interferir en las actividades diarias o el sueño).

Interpretación:

UAS 7 = 0 Asintomático

UAS7 = 1-6 Mínima actividad

UAS7 = 7-15 Leve

UAS7 = 16-27 Moderada

UAS7 = 28-42 Grave.

ANEXO 2

Angioedema Activity Score (AAS) o Registro de la Actividad del Angioedema

AAS

(Puntuación de la Actividad del Angioedema)

Registro de la actividad del angioedema

Nombre del paciente: _____

Fecha en que se completó el cuestionario (dd mm aaaa): ____ ____ ____

Semana 1:

Instrucciones: Por favor anote sus síntomas una vez al día. Considere las últimas 24 horas en cada caso. Responda todas las preguntas en la forma más completa posible.

		Día						
		1	2	3	4	5	6	7
¿Ha tenido un episodio de hinchazón en las últimas 24 horas?	no							
	sí							
								
<p>Por favor responda las preguntas a continuación, acerca de este episodio de hinchazón durante las últimas 24 horas. Si no tuvo un episodio de hinchazón, deje los espacios en blanco.</p>								
¿En qué franja(s) horaria(s) estuvo presente ese episodio (o episodios)? (seleccione todas las franjas horarias que correspondan)	medianoche – 8:00							
	8:00 – 16:00							
	16:00 – medianoche							
¿Cuán intenso es / fue el malestar físico ocasionado por este episodio (o episodios) de hinchazón (por ej. dolor, ardor, comezón)?	ningún malestar							
	malestar leve							
	malestar moderado							
	malestar intenso							
¿Es / fue capaz de realizar sus actividades cotidianas durante este episodio (o episodios) de hinchazón?	ninguna limitación							
	limitación leve							
	limitación intensa							
	sin actividades posibles							
¿Siente / sintió que su aspecto se ve / se vio afectado negativamente por este episodio (o episodios) de hinchazón?	no							
	levemente							
	moderadamente							
	intensamente							
	insignificante							
¿Cómo calificaría la gravedad general de este episodio de hinchazón?	leve							
	moderada							
	intensa							

Este documento no debe ser copiado ni usado sin el permiso de MOXIE GmbH. Para uso científico o comercial o en caso de que se pretenda realizar una traducción / adaptación intercultural, por favor verifique los términos y condiciones en www.moxie-gmbh.de.

Spanish for Argentina

Copia con autorización MOXIE GmbH, Berlin, Germany (www.moxie-gmbh.de).

AAS7 evalúa presencia e intensidad de angioedema en 7 días. Inicia con el registro afirmativo o negativo de episodios de hinchazón. En caso afirmativo se asigna un puntaje de 1 a cada episodio que ocurra en alguna de las franjas horarias mencionadas y un puntaje de 0 a 3, para reflejar un grado creciente de malestar, limitaciones, aspecto y gravedad general, al resto de las preguntas. El puntaje de AAS 7 puede variar de 0 a 105. Interpretación: mayor puntaje-mayor actividad.

ANEXO 3**Urticaria Control Test (UCT) o Prueba de Control de Urticaria****Prueba de control de urticaria**

Nombre del paciente: _____

Fecha (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa): _____

Instrucciones: Usted padece de urticaria. Las siguientes preguntas nos ayudarán a entender la situación actual de su enfermedad. Lea cuidadosamente cada pregunta y seleccione, de las cinco posibles respuestas, la que *mejor describa* su situación. Por favor sólo considere *las últimas 4 semanas*. *No se tome demasiado tiempo para contestar las preguntas* y recuerde responder *todas las preguntas* y proporcionar *solo una respuesta para cada pregunta*.

1. En las últimas 4 semanas ¿cuánto ha sufrido debido a los **síntomas físicos relacionados con la urticaria (comezón (picazón), ronchas y/o hinchazón)**?

O muchísimo O bastante O algo O poco O nada

2. En las últimas 4 semanas ¿cuánto se vio afectada su **calidad de vida** a causa de la urticaria?

O muchísimo O bastante O algo O poco O nada

3. En las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia **el tratamiento** no fue suficiente para controlar los síntomas generados por la urticaria?

O con mucha frecuencia O con frecuencia O a veces O rara vez O nunca

4. **En general**, ¿en qué medida pudo **controlar** su urticaria en las últimas 4 semanas?

O para nada O un poco O algo O bastante O por completo

Este documento no debe copiarse ni utilizarse sin el permiso de MOXIE GmbH. Para uso científico o comercial, o en el caso en que se procure una traducción/adaptación transcultural, por favor verifique los términos y condiciones en www.moxie-gmbh.de.

Copia con autorización MOXIE GmbH, Berlin, Germany (www.moxie-gmbh.de).

UCT Prueba de control de urticaria: evalúa el control de la urticaria durante las 4 semanas previas a la consulta, asignando a cada respuesta un puntaje de 0 a 4 de izquierda a derecha. Puntuación 0 a 16 (no control = 0 y control = 16)

Interpretación: Un valor menor o igual a 12 indica UCE mal controlada

ANEXO 4

Angioedema Control Test (AECT) o Prueba de Control de Angioedema

Prueba de control del
angioedema

(AECT)

Nombre del paciente: _____ Fecha (dd mmm aaaa): ____ ____ ____

Fecha de nacimiento (dd mmm aaaa): ____ ____ ____

Instrucciones: Usted tiene una hinchazón recurrente denominada angioedema. El angioedema es una hinchazón temporal de la piel o de las membranas mucosas que puede producirse en cualquier parte del cuerpo, pero que con frecuencia afecta los labios, los ojos, la lengua, las manos y los pies. Puede durar desde horas hasta días. Algunos pacientes presentan angioedema abdominal, que generalmente no es visible, pero sí doloroso. Algunas formas de hinchazón también pueden estar asociadas a erupciones conocidas como urticaria.

Mediante las siguientes cuatro preguntas se evaluará su estado de salud actual. Para cada pregunta, elija la respuesta entre las cinco opciones que *mejor describa su situación*. Responda *todas las preguntas* e indique *solo una respuesta para cada pregunta*.

- En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia tuvo angioedema?
 O muy seguido O seguido O a veces O casi nunca O nunca
- En las últimas 4 semanas, ¿en qué medida afectó su calidad de vida el angioedema?
 O muchísimo O mucho O un poco O muy poco O nunca
- En las últimas 4 semanas, ¿en qué medida le molestó la imprevisibilidad de su angioedema?
 O muchísimo O mucho O un poco O muy poco O nunca
- En las últimas 4 semanas, ¿qué tan bien se controló su angioedema con el tratamiento que realiza?
 O nunca O muy poco O un poco O bien O muy bien

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Copia con autorización MOXIE GmbH, Berlin, Germany (www.moxie-gmbh.de).

ACT Prueba de control de angioedema: evalúa el control del angioedema durante las 4 semanas previas a la consulta, asignando a cada respuesta un puntaje de 0 a 4 de izquierda a derecha. Puntuación 0 a 16 (no control = 0 y control = 16)

Interpretación: Un valor menor o igual a 10 indica angioedema mal controlado.