

# URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA-UCS CATEGORIZANDO LA TERAPEUTICA

**EDUARDO EGEA MD. MSc**

Alergólogo Inmunólogo

Director Grupo de Investigación en  
Inmunología y Biología Molecular

Universidad del Norte



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA





# URTICARIA CRÓNICA EN NIÑOS

# CONCEPTO

- La (UC) es un síndrome clínico que puede aparecer en niños preescolares.
- Se comporta frecuentemente como un cuadro agudo.
- Algunas escuelas hablan de la urticaria recidivante, cuando el cuadro clínico es recurrente.

➤ Brunetti L, et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 922-927.



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



## CLÍNICA

*En pediatría, la urticaria suele ser una enfermedad benigna, pero en ocasiones es el primer síntoma de una reacción anafiláctica. El angioedema debe ser considerado como un signo de alerta, ya que puede poner en peligro la vida del paciente.*



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# CONCEPTO

- Compromete mucosas, produciendo edema angioneurótico en el 38% de los pacientes aproximadamente.
- La frecuencia de atopía familiar y heredofamiliar en paciente pediátricos que sufren de UC es similar a la de la población en general.



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# Objetivos de la presentación

- ❖ Definición de conceptos
- ❖ Aspectos epidemiológicos
- ❖ Etiología & clasificación clínica
- ❖ Diagnóstico diferencial
- ❖ Enfoque & manejo



Curso Nacional Procaps  
Etiología Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
EAA



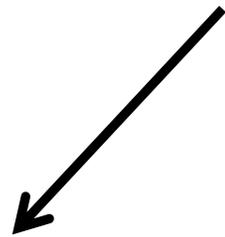
# Urticaria Crónica Idiopática (UCI/UCS)

## Definición

Se refiere a formas de urticaria cuya causa no se puede determinar

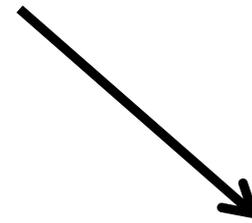
# Urticaria - Clasificación

Tiempo de Duración



**Aguda**

<6 semanas



**Crónica**

>6 semanas

# Urticaria - Clasificación

## Etiología

**Idiopática**

**Autoinmune**

**Física**

**Infecciosa**



Zuberbier T Et al. Allergy. 2009 Oct;64(10):1427-43; Vonakis BM Et al. Curr Opin Immunol. 2008 Dec;20(6):709-16; Greaves MW  
Int Arch Allergy Immunol. 2002 Jan;127(1):3-9; Greaves MW, N eng J Med. 1995; 332(25): 1767-1772. Kaplan AP, Clin Exp  
Allergy. 2009; 39: 777-787.



## ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

- La prevalencia en Europa se estima que es del 0.1 al 3%.
- En el Reino Unido se estima que la prevalencia es de 4.5 – 15%.
- La de la UC en la población de Norte Americana es del 0.1 al 2.7%.

Brunetti L, et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 922-927.



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# Epidemiología

- ❖ 50% Urticaria + angioedema
- ❖ 40% Urticaria aislada
- ❖ 20% Un episodio de urticaria aguda
- ❖ 20% Dermatitis atópica ↑ riesgo de urticaria aguda
- ❖ 0.5-5% Prevalencia urticaria crónica
- ❖ Dermatitis atópica no riesgo de urticaria crónica



# Definición de Angioedema

- ❖ Edema **asimétrico**, **no dependiente**
- ❖ Localización en **cara** [párpado, labios], manos
- ❖ ↑ permeabilidad vascular, salida de plasma a las capas profunda de la piel



# UCI - Paradigma

## Antes

- >70% etiología indeterminada
- No se reconoce el componente autoinmune

- Tx con Antihistamínicos

- Pocos métodos diagnósticos

## Después

- <30% etiología indeterminada
- >50% asociación con patología autoinmune
  - Tiroiditis autoinmune
  - LES
  - Artritis Reumatoidea Juvenil
  - S. Sjögren
- Tx con Antihistamínicos a mayores dosis y asociación con nuevos medicamentos

- Avances en el Dx

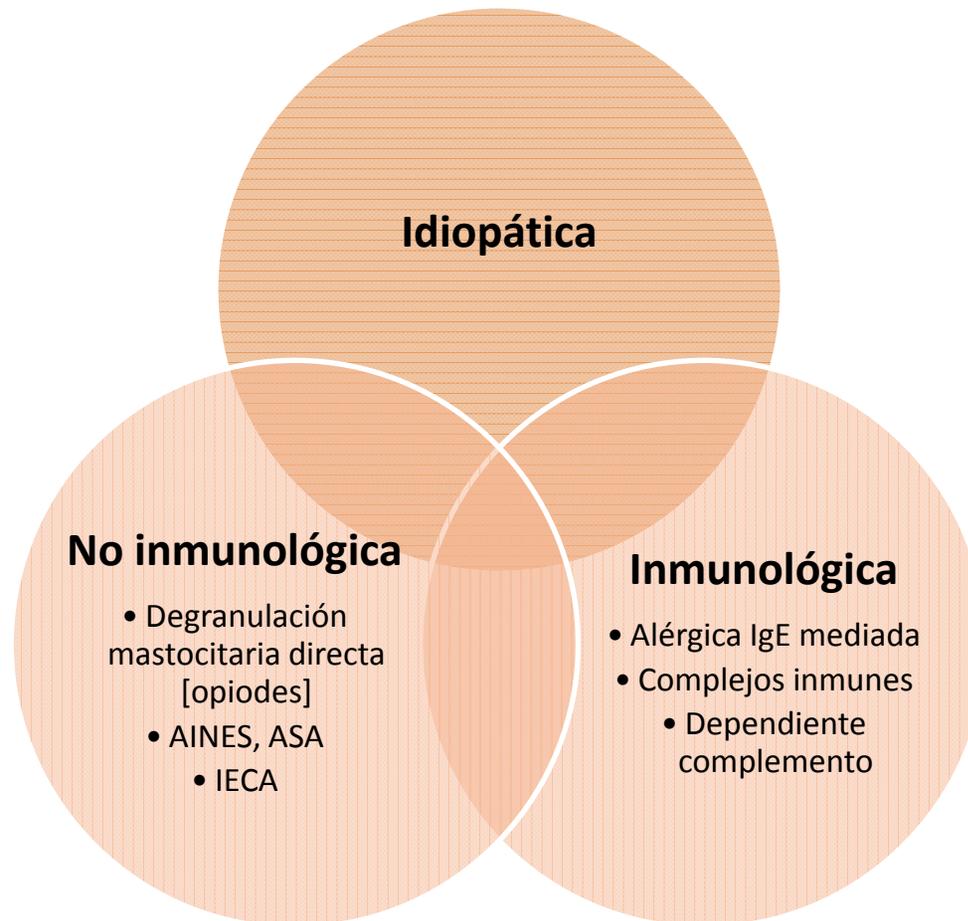


2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA

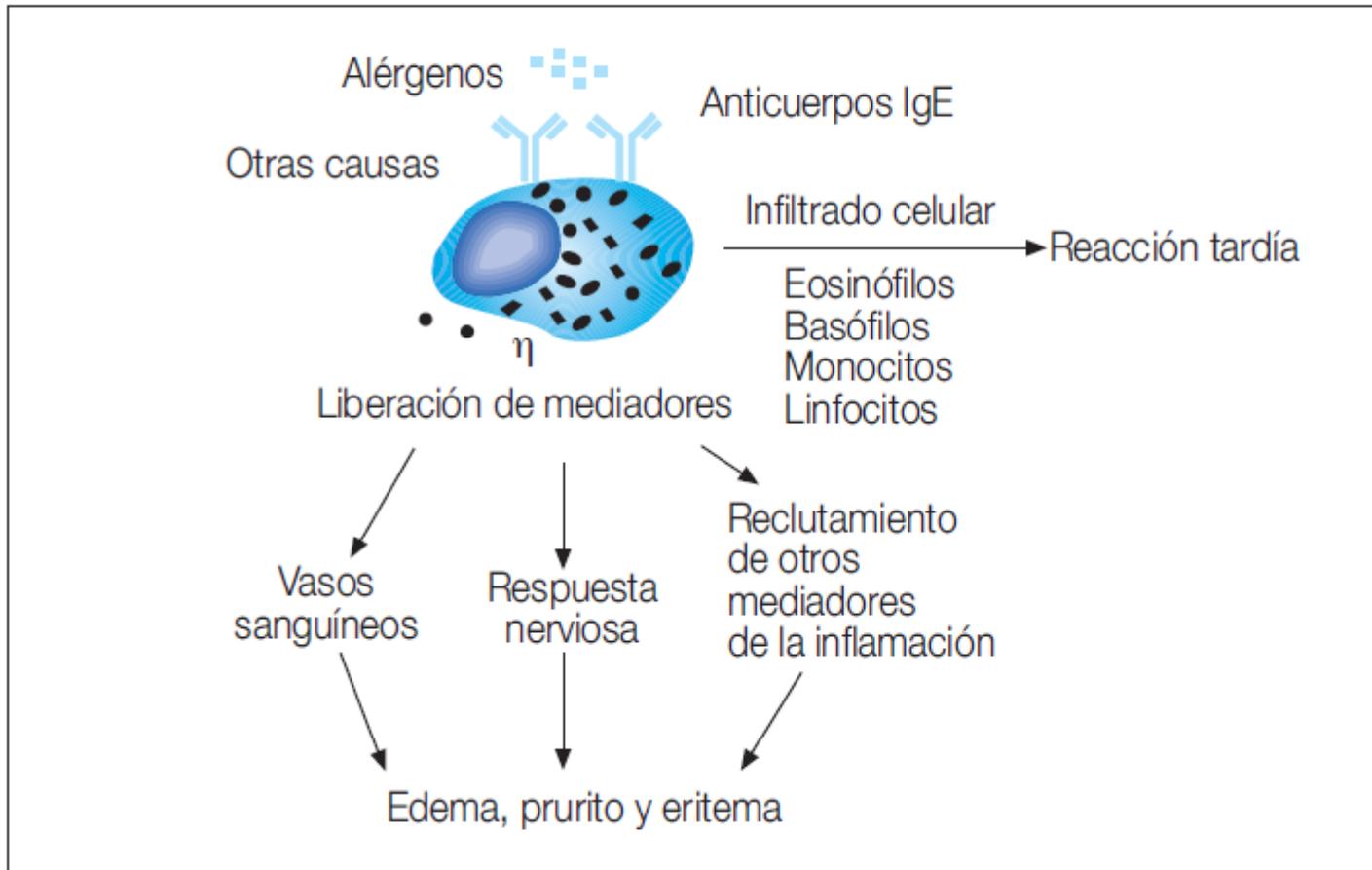
Comprehensive Ther 2001; 27(3):213-7; Clin Exp Allergy 2001 Jul;31(7):1105-10; Allergy 2000; 55(3):306-8



# Etiología



**Degranulación del mastocito y patogenia de la urticaria**



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# Urticaria crónica y alergia por alimentos

- Análisis prospectivo de 220 pacientes ;31% y 20% análisis de pacientes y dermatólogos respectivamente
  - Pruebas serológicas revelaron alergia a los alimentos <7% en las reacciones correspondientes
    - Kozel MM, et al. Arch Dermatol 1998;134:1575-80.
- 52% de 54 niños alérgicos +para alimentos o aditivos.
  - 6% confirmados con SKT y pruebas de reto
    - Sackeson C, et al. Pediatr Dermatol 2004; 21:102-108.
- Urticaria (30%) EA labio/cara (35%) en niños con posible alergia a los alimentos asociados dermatitis atópica.
  - Thompson MM, et al. J Amer Acad Dermatol 2005;53:S214-19



# Aspectos Clínicos

## Causas Secundarias

1. Enfermedades del tejido conjuntivo
  - Lupus eritematoso generalizado
  - Síndrome de Sjögren primario
2. Vasculitis primaria
  - Poliarteritis nodosa
  - Granulomatosis de Wegener
  - Púrpura de Henoch - Schönlein



# Aspectos Clínicos

## Causas Secundarias

### 3. Virales

- Hepatitis C
- Con Crioinmunoglobulinemia
- Hepatitis B
- Virus de Epstein - Barr
- Hepatitis A

### 4. Neoplasias proliferativas

#### -Linfomas

- Gamapatia monoclonal tipo IgM (Síndrome de Schnitzler)
- Gamapatia monoclonal tipo IgG e IgA
- Policitemia rubra vs no proliferativa
- Leucemia megacariocítica



# URTICARIA CRÓNICA EN NIÑOS

- Mas del 80% de los niños con Dx UCI,
- Poca información relacionada con anti FcεR1a o autoanticuerpos anti-IgE

Harris A, et al. Ann Allergy 1983;51:161



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# URTICARIA CRÓNICA. Evaluación en pacientes pediátricos.

## ➤ Considerar

- Pruebas específicas para urticaria física
- CH con Diferencial, VSG, , LFTs
- PFT y anticuerpos anti tiroideos (considerar reevaluación de PFT y Ab. antitiroideo en niños con CU persistente)
- Anti FcεR1a IgG +/-ASST

## ➤ Pruebas adicionales

- ANA, C3, C4 , serología para VHB, pruebas específicas para autoinmunidad, biopsia de piel (sí se sospecha de mastocitosis o vasculitis), Dieta de eliminación

# URTICARIA CRONICA: ASOCIACIÓN CON TIROIDITIS AUTOINMUNE

- 187 pacientes pediátricos/adolescentes remitidos para evaluación de UC durante un periodo de 7.5 años
- 8 (4.3%), todas mujeres de 7 – 17 años, tienen niveles altos de anticuerpos antitiroideos, algunas con anticuerpos antitiroide peroxidasa (n=4, >75 IU/ml), antitiroglobulina (n=2, >150 IU/ml), o ambos (n=2).
- La duración de la urticaria fue entre 4 meses a 7 años
- 5 pacientes eutiroideos, uno con niveles altos de Ig 5 años después de padecer urticaria.

# DESENCADENANTES DE URTICARIA

- Narcóticos y opiáceos
- NSAIDs
- Inhibidores ACE
- Beta Bloqueadores
- Medicamentos Medicina alternativa:
  - arándano, ajo, propóleo, ginger, jalea real y valeriana, etc.



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# URTICARIA CRÓNICA. DIAGNOSIS

- Es urticaria?
  - Descartar vasculitis
  - Dermatitis Atópica
  - Angioedema Hereditario
- Es Urticaria aguda ?
- Es Urticaria Crónica ?
  - Descartar enfermedades autoinmunes
    - Tiroiditis
  - Anti FcεR1a ( ASST)
  - Otra Urticaria mecánica



TABLE 2

**Clinical Clues and Associated Rationale for Diagnosis of Urticaria and Angioedema**

| <i>Clinical clue</i>  | <i>Rationale for diagnosis of urticaria or angioedema</i>                                   |
|---|---|
| Wheals and swelling develop immediately or up to 60 minutes after food ingestion, recent change in diet, ingestion of processed foods                         | Allergy to foods, preservatives, or food coloring agents                                    |
| Medication usage: new medication or supplement started or dosage changed (prescription or over-the-counter, particularly aspirin, NSAIDs, and ACE inhibitors) | Allergy to medication or related molecules, preservatives, or food coloring agents          |
| Exercise (particularly jogging), sun exposure, cold or heat exposure, water exposure, pressure, vibration   | Physical or environmental exposure  |
| Occupational exposure: latex products, chemical irritants (particularly formaldehyde)   | Allergy (can manifest as IgE-mediated reaction, contact dermatitis, or irritant dermatitis) |
| Fatigue, weight gain, family history of thyroid disease   | Hypothyroidism or Hashimoto's disease   |
| Weight loss and fatigue in patient with family history of lymphoma  | Malignancy or lymphoma  |
| Travel out of country, exposure to disease  | Parasitic, fungal, bacterial, or viral infection  |

*NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ACE = angiotensin-converting enzyme.*



Urticaria – Wheals



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA





Lesiones típicas

**habonosas  
geográficas en  
un paciente con  
urticaria aguda**



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



---

**Dermografismo:  
aparición de  
edema lineal a  
los 2 minutos de  
“dibujar” sobre  
la espalda**



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



**Test del cubito  
de hielo.  
Aparición de  
habón a los 10-  
30 minutos de  
haber aplicado  
en la piel un  
cubito de hielo  
durante 5-10  
minutos**



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



## Parece Urticaria pero **NO lo ES** SINDROME DE VASCULITIS URTICARIANA

Es de carácter autoinmune por su naturaleza, causa y asociación con varias enfermedades autoinmunes especialmente el LES, el término síndrome se utiliza para este grupo de pacientes. Es un subgrupo de pacientes con LES o un tipo atípico de lupus?

### Características de este síndrome

- Angioedema 50%
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Bx enfisema centrilobulillar o panlobulillar, sin inflamación capilaritis pulmonar
- BAL neutrofílica y linfocítica
- Fumadores
- Uveitis (30%)
- Laboratorio
- ANAS la Mayoría son negativos
- C3, C4, CH50 ↓
- C1q ↓ (C1q precipitina - precipitación de C1q en aparosa por IgG purificada
  - Anti - C1q Ab (Elisa)
  - Anti - C1q Ab a un epítipo críptico (No a los colágenos tipo I, II, y IV)

Anti - C1q - DNA y glomerulonefritis en lupus



Curso de Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



# Urticaria Autoinmune

## Definición

Se refiere a un síndrome que se presenta en varios subgrupos clínicos de pacientes con diagnóstico de UCI, a quienes se les puede documentar *In vivo* o *In vitro* la presencia sérica de AUTOANTICUERPOS funcionales (Se excluyen los casos de vasculitis urticariana).

# Urticaria Autoinmune - Características

- Los episodios son más severos, prolongados y de difícil tratamiento
- Suero autólogo positivo Auto Ab IgG contra FcεRI (31%)
- Auto Ab IgG contra IgE (5%)
- Otros factores liberadores de histamina (12%)
- Coexistencia con enfermedades autoinmunes:
- Es más frecuente en el sexo femenino
- Se asocia con síntomas sistémicos
- Generalmente niveles bajos de IgE total

## UC.-AGENTES CAUSALES

- CAUSAS DE URTICARIA CRÓNICA O RECURRENTE EN NIÑOS INCLUYE:
  - Urticaria física: 26% de los pacientes ;U colinérgica y acuagénica, dermatografismo; U al frío y U. Solar
  - Infecciones (2-26%), aeroalergenos (2%), alimentos (2-9%), aditivos de alimentos (3-18%), drogas (2%).

# URTICARIA CRÓNICA ASOCIADA CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN NIÑOS

- Poco frecuente
- Puede preceder, o aparecer después del diagnóstico de una enfermedad autoinmune.
- Enfermedades autoinmune en niños asociadas con UC incluyen JRA, SLE, T1D, ETA y enfermedad celiaca.
- ANA positivo, Antitiroglobulina, Anticardiolipina y anticuerpos antimúsculo liso



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA

Dalai I, et al. Pediatrics 2000;106:1139





# TRATAMIENTO

Lo más importantes es tratar DE IDENTIFICAR el agente o enfermedad causal

Anti H1, anti H2

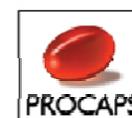
antileucotrienos

Prednisolona

- Hidroxicloroquina
- Dapsone
- Doxepin
- Bloqueadores de los canales calcio
- Indometacina
- Metotrexate
- Colchicina
- ciclosporina



2º Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



Antihistamínico no sedante (AH)



Aumento de dosis de AH (hasta 4x)



Antileucotrieno o cambio de AH



Exacerbación: esteroide sistémico (3-7 días)

Ciclosporina A, AH H2, dapsona, omalizumab

Si los síntomas persisten después de 2 semanas

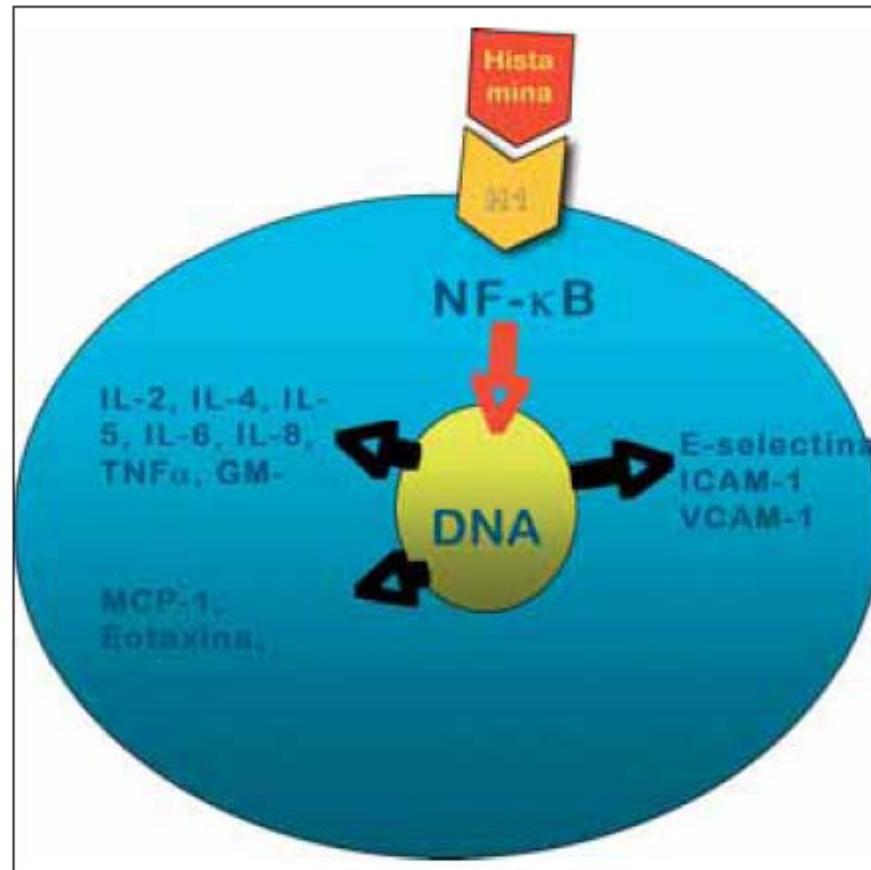
Si los síntomas persisten después de 1-4 semanas

Si los síntomas persisten después de 1-4 semanas

Exacerbación: esteroide sistémico (3-7 días)

Zuberbier T. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline. Allergy 2006;





### Antiinflammatory effects of the antihistamines

H1 receptor inactivity due to interaction with the antihistamine prevents activation of cytoplasmic transcription factors such as Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), required for the expression of cytokines, chemokines and adhesion molecules.



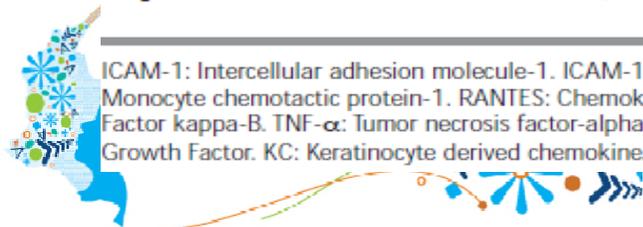
2<sup>o</sup> Curso Nacional Procaps  
Historia Natural de la  
Enfermedad Alérgica  
HINEA



Table 1. Inhibitory effects of antihistamines upon inflammatory cells, cytokines, chemokines and adhesion molecules

| Drug   | In vitro   | In vivo/ex vivo   |
|--|--|---|
| <b>Cetirizine/Levocetirizine</b>                 | Adhesion eosinophils <sup>67</sup><br>Chemotaxis eosinophils and neutrophils <sup>72</sup><br>Chemotaxis T lymphocytes and monocytes <sup>75</sup><br>Survival eosinophils <sup>76</sup><br>IL-8, MCP-1/ RANTES <sup>78</sup><br>NF-κB19 | Recruit. eosinophils-skin <sup>68, 69, 70</sup><br>Recruit. eosinophils-bronchiole <sup>71</sup><br>Inhibition ICAM-1 in nasal secretion <sup>73</sup><br>Inhibition ICAM-1 in conjunctival secretion <sup>74</sup> |
| <b>Terfenadine/Fexofenadine<sup>80, 81</sup></b> | Chemotaxis eosinophils<br>Adherence eosinophils<br>Generation of superoxide<br>IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF   | Inhibition ICAM-1 in nasal secretion <sup>79</sup>  |
| <b>Loratadine<sup>80, 81</sup></b>               | Chemotaxis eosinophils <sup>82</sup><br>IL-8, RANTES, ICAM-1s <sup>84</sup>  | Recruit. eosinophils-eye <sup>83</sup><br>Inhibition ICAM-1 in nasal secretion <sup>85</sup><br>Inhibition ICAM-1 in conjunctival secretion <sup>86</sup>   |
| <b>Desloratadine<sup>87</sup></b>                | Chemotaxis eosinophils<br>Generation superoxide<br>TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-13<br>P-selectin, ICAM-1<br>Apoptosis de eosinófilos<br>Activation NF-κB  |   |
| <b>Azelastine<sup>88</sup></b>                   | Chemotaxis eosinophils<br>Chemotaxis neutrophils<br>Generation superoxide<br>IL-4, IL-5<br>Activation NF-κB  | Recruit. eosinophils-nose<br>Inhibition ICAM-1 in nasal secretion<br>Inhibition ICAM-1 in conjunctival secretion  |
| <b>Mizolastine</b>                               | Recruit. neutrophils <sup>89</sup><br>5-lipoxygenase <sup>90</sup><br>VEGF, TNF-α, KC <sup>91</sup>  |   |
| <b>Rupatadine</b>                                | PAF, TNF-α <sup>92</sup>   |   |

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1. ICAM-1s: soluble ICAM-1 (in secretions). IL-1, IL-2, etc.: Interleukin-1, Interleukin-2, etc. MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1. RANTES: Chemokine regulated by the activation of - secreted by - and expressed in normal T cells. NF-κB: Nuclear Factor kappa-B. TNF-α: Tumor necrosis factor-alpha. GM-CSF: Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor. VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor. KC: Keratinocyte derived chemokine. PAF: Platelet activation factor



## Antihistamínicos

| <i>Fármaco</i>                    | <i>Nombre comercial</i>   | <i>Dosis en pediatría</i>  |
|-----------------------------------|---|--|
| <b>Primera generación</b>         |   |  |
| Dexclorfeniramina                 | Polaramine  | 0,15-0,2 mg/kg/día (en 3-4 dosis)  |
| Difenhidramina                    | Benadryl  | 5 mg/kg/día (en 4 dosis)   |
| Hidroxicina                       | Atarax  | 2 mg/kg/día (en 3-4 dosis)   |
| Ciproheptadina                    | Periactin   | 2-6 años 2 mg/día (en 2 dosis)<br>> 6 años: 4 mg/día (en 2 dosis)                                  |
| Ketotifeno                        | Zasten  | 6 meses-3 años: 0,5 mg/12 h<br>> 3 años: 1 mg/12 h   |
| Mequitazina                       | Mircol  | > 1 año: 0,25 mg/kg/día (en 2 dosis)   |
| <b>Segunda generación</b>         |   |  |
| Cetirizina                        | Zyrtec<br>Alerisin<br>Alercina<br>Coulergin<br>Reactine<br>Virlix | 6-12 meses: 2,5 mg/día<br>12-23 meses: 2,5 mg/día<br>2-6 años: 2,5-5 mg/día<br>> 6 años: 10 mg/día |
| Levocetirizina                    | Xazal<br>Muntel   | 1-6 años 2,5 mg/día<br>> 6 años: 5 mg/día  |
| Ebastina                          | Ebastel<br>Bactil   | 6-12 años: 5 mg/día<br>> 12 años: 10 mg/día  |
| Loratadina                        | Clarytine<br>Civeran<br>Optimin<br>Velodan                        | < 30 kg: 5 mg/día (una dosis)<br>> 30 kg: 10 mg/día (una dosis)                                    |
| Desloratadina                     | Aerius<br>Azomyr  | 2-5 años: 1,25 mg/día<br>6-11 años 2,5 mg/día<br>2-5 años: 2,5 mg/día<br>> 12 años 5 mg/día        |
| Mizolastina                       | Mizolen<br>Zolistan   | > 12 años 10 mg/24 h   |
| Fexofenadina                      | Telfast   | 6-11 años: 60 mg/día divididos en 2 tomas<br>> 12 años: 120 mg/día divididos en 2 tomas            |
| Rupatadina                        | Rupafin<br>Rinialer<br>Alergoliber                                | > 12 años 10 mg/24 h   |
| <b>Anti H<sub>2</sub></b>         |   |  |
| Ranitidina                        | Zantac<br>Coralen   | 1-12 años: 2-4 mg/kg/día dividido en 2 tomas<br>> 12 años: 150 mg/12 h                             |
| Cimetidina                        |   | 0-1 E: 10-20 mg/kg/día dividido en 4 tomas<br>> 1 E: 20-40 mg/kg/día dividido en 4 tomas           |
| <b>Antidepresivos tricíclicos</b> |   |  |
| Doxepina                          | Sinequan  | > 12 años: 10-50 mg/día en dosis única antes de acostarse  |



2<sup>o</sup> curs  
Història  
d'Enferm  
HINEA



# TRATAMIENTO ANTIHISTAMINICOS H1

## ➤ Antihistamínicos en niños

### ➤ Cetirizina / Levocetirizina

- 2.5mg(6-12 años), 2.5 mg BID (1-2 años), 2.5 – 5 QD (2-6 años), 5-10mg QD (>6 años)

### ➤ Cyproheptadina (2 años)-

- 0.25 mg/kg/día

### ➤ Desloratadina (>12 años-CIU,

- 1 mg QD (6-11 mo), 1.25 mg QD (1-5 años), 2.5 mg QD (6-11 años), 5 mg QD (>12 años)

### ➤ Fexofenadina(6 yr-CU, 6 mo-AR)-Rx

- 15-mg BID (< 5 años, 30 mg BID (6-11), 180 mg (>12)

### ➤ Chlorphenniramina maleato (6 años) – OTC

- 2 mg Q 6 (6-12 años), 4 mg Q 4-6 (>12 años)

### ➤ Diphenhydramina (2-6 años) – OTC

- 6.25 mg q4 (2-6años ), 12.5 – 25 mg (6-12 años)



# Anti-Leukotrienes

- Montelukast
- Zafirlukast
- Zileuton
- Substantial safety advantage compared with other “alternative” or “steroid sparing” agents
- RCTs
  - 5: favorable
  - 1: no advantage
- Data suggest salutary effect more likely
  - ASA-exacerbated urticaria/angioedema
  - Physical Urticaria/Angioedema
  - Positive Autologous Serum Skin Test

*Morgan M, Khan D. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 403-11*

