

## Urticaria crónica: cambiando de siglo

Pilar García-Ortega y Pere Gaig

Unidad de Alergia. Hospital Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Estudis Avançats. Tarragona.



La urticaria crónica, caracterizada por la presencia de habones pruriginosos de más de 6 semanas de duración, es un síndrome que puede afectar hasta al 3% de la población general, aunque no existen datos epidemiológicos recientes<sup>1</sup>. Al contrario de lo que muchas veces se considera, la urticaria crónica no es una molestia banal, sino un trastorno con repercusión sobre la calidad de vida que afecta al quehacer cotidiano, el cuidado personal y del hogar, la deambulación, el sueño, la actividad laboral y las relaciones sociales, e incluso puede llegar a ser incapacitante en los casos de urticaria por presión o en los que cursan con angioedema asociado<sup>2</sup>. La urticaria crónica y el angioedema son trastornos frustrantes tanto para el paciente como para el médico, ya que a su prolongada duración –más de 10 años en una quinta parte de los casos– y a sus variados desencadenantes –ejercicio, alimentos, fármacos, estrés– une la ausencia de etiología conocida en más de un 80% de las ocasiones<sup>3,4</sup>. A pesar de que frecuentemente se atribuye a causas alérgicas, en la mayor parte de los casos no está implicado un mecanismo patogénico dependiente de IgE, y de hecho la atopia no se asocia significativamente a urticaria crónica<sup>5</sup>. En realidad, la urticaria crónica no es una enfermedad, sino un síndrome, vía final común de muy diversos procesos no relacionados entre sí. La búsqueda de sus causas es un proceso largo, tedioso y con frecuencia infructuoso. Sin embargo, en los últimos años algunas cosas están cambiando en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad. La causa conocida más frecuente de la urticaria crónica son las urticarias físicas (dermografismo sintomático, urticarias colinérgica, *a frigore*, retardada por presión, solar, localizada por calor, acuagénica y angioedema vibratorio), que afectan aproximadamente del 20 al 25% de los pacientes<sup>6,7</sup>. La urticaria retardada por presión se asocia con cierta frecuencia a otras formas de urticaria crónica, confiriéndoles una mayor gravedad y cronicidad. Aunque muchos pacientes atribuyen su urticaria crónica a los alimentos, sólo se demuestra una relación causal en menos de un 2% de los casos en los adultos y en un 4% en los niños<sup>3,8</sup>. En algunos casos, la necesidad de la implicación simultánea de un segundo factor (fármaco, ejercicio físico, alcohol u otros alimentos) puede dificultar considerablemente el diagnóstico. De igual manera, la implicación de los aditivos alimentarios en la urticaria crónica es más un fenómeno mediático y social que un hecho contrastado, por lo que deben eliminarse del protocolo diagnóstico habitual tanto las restricciones dietéticas como las múltiples pruebas de provocación a que en muchas ocasiones se somete a los pacientes<sup>9</sup>. Por el contrario, la alergia a inhalantes o contactantes, no considerada en muchos protocolos diagnósticos, sí puede ser causa de urticaria crónica. Aunque tradicionalmente se atribuían muchas urticarias crónicas a enfermedades infecciosas subyacentes, incluidas las infecciones localizadas, en general se trata de casos

anecdóticos y no está indicada la búsqueda sistemática de este tipo de infecciones. Sin embargo, recientemente se ha descrito la asociación de urticaria crónica con infección por *Helicobacter pylori*, y la mejoría clínica e incluso la desaparición de la urticaria después del tratamiento erradicador<sup>10</sup>. En ausencia de resultados definitivos, en la actualidad se asume que este microorganismo puede desempeñar un papel indirecto en la patogenia de algunos casos de urticaria crónica, por lo que podrían estar indicadas la detección y erradicación de este patógeno. También se ha asociado la urticaria crónica con infección por los virus de las hepatitis B o C y la desaparición de la urticaria tras tratamiento con interferón<sup>11</sup>, por lo que este enfoque podría extrapolarse a otras enfermedades víricas. También se ha relacionado la urticaria crónica con parasitos intestinales, toxocariasis e hidatidosis, especialmente en áreas con altos índices de infestación y, en este sentido, la anisakiasis es una causa a tener en cuenta en nuestro medio, tanto para la urticaria crónica como para las urticarias agudas recidivantes<sup>12</sup>. Los fármacos deben tenerse en cuenta especialmente en urticarias recidivantes; tal es el caso de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, cuya asociación con episodios de edema angioneurótico recidivante puede pasar fácilmente inadvertida por la ausencia de relación temporal<sup>13</sup>, o los antiinflamatorios no esteroides y los fármacos liberadores de histamina que aunque no suelen ser los agentes causales exacerbán con frecuencia la urticaria crónica. En estos casos, las pruebas de supresión y provocación deben utilizarse juiciosamente. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes con urticaria crónica son mujeres, la historia clínica también debe incluir la posibilidad de hiperSENSIBILIDAD a estrógenos o progesterona<sup>14</sup>.

Las urticarias crónicas son en muchas ocasiones la expresión final de una disregulación del sistema inmune. Ejemplos de ello son el angioedema con déficit familiar o anticuerpos anti-C<sub>1</sub>-inhibidor, la urticaria-vasculitis en el contexto de enfermedades sistémicas, o el síndrome de Schnitzler. A ello se ha añadido en la última década la asociación entre urticaria crónica y enfermedad tiroidea autoinmune y la desaparición de la urticaria con tratamiento con levotiroxina tanto en pacientes hipotiroides como eutiroideos<sup>15</sup>. La espectacular respuesta terapéutica en estos pacientes ha motivado la inclusión de la determinación de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa en los protocolos diagnósticos de la urticaria crónica e incluso la indicación de tratamiento, con las precauciones derivadas del desconocimiento de su mecanismo de acción y las limitaciones de sus posibles efectos adversos<sup>16</sup>.

Con todo, el avance más notable ha sido sin duda el establecimiento de que la urticaria crónica es en un tercio de los casos una enfermedad autoinmune localizada en la piel. Ya en la década de los ochenta, el grupo británico de Grattan y Greaves<sup>17,18</sup> observó que la inyección intradérmica de suero autólogo (autotest) era capaz de desencadenar una reacción cutánea localizada en forma de pápula eritematosa en un tercio de los pacientes con urticaria crónica y que esta capacidad estaba relacionada con la actividad de la enfermedad, desapareciendo en las fases de remisión. Este hecho hacía pensar en la presencia, en el suero de pacientes afectados de urticaria crónica idiopática, de factores

Correspondencia: Dra. P. García-Ortega.  
Unidad de Alergia. Hospital Joan XXIII.  
Avda. Dr. Mallafré Guasc, 4. 43007 Tarragona.

Recibido el 4-7-2001; aceptado para su publicación el 19-7-2001.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 617-618

liberadores de histamina capaces de producir la degranulación de los mastocitos cutáneos. Posteriormente se detectaron autoanticuerpos séricos de tipo IgG contra la cadena  $\alpha$  del receptor de alta afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) en un 25 a un 40% de los pacientes afectados de urticaria crónica idiopática, mientras que el 5% presentaban autoanticuerpos frente a la IgE<sup>19</sup>. Estos autoanticuerpos pertenecían básicamente a las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>, por lo que tenían capacidad para activar el complemento<sup>20</sup>. Sin embargo, no en todos los pacientes con autotest positivo o con capacidad liberadora de histamina sérica se detectan estos autoanticuerpos<sup>21,22</sup>, lo que ha llevado a diversos autores a proponer la presencia de otros factores séricos distintos de las inmunoglobulinas como causantes de la reacción cutánea<sup>21</sup>. Hechos como la prolongada reacción cutánea que se observa en algunos pacientes y la escasa inhibición del autotest por los antihistamínicos H<sub>1</sub> apoyan la hipótesis de que esta reacción no es sólo dependiente de la liberación de factores liberadores de histamina.

En una enfermedad de las características de la urticaria crónica no deben menospreciarse nunca los aspectos psicogénos. En varios estudios se ha apuntado la existencia de ansiedad, depresión y predisposición para sintomatología psicosomática en estos pacientes, mientras que en otros se indica que la depresión puede condicionar un descenso del umbral del prurito. Por otra parte, es frecuente que los pacientes con urticaria crónica de larga evolución experimenten sentimientos depresivos por un trastorno de causa desconocida, con clara repercusión personal y social, además de frecuentes fracasos terapéuticos. En pacientes con urticaria crónica grave, la instauración de tratamiento psicotrópico consigue una mejoría en la sintomatología cutánea<sup>23</sup>. Teniendo en cuenta el extenso abanico etiopatogénico de la urticaria crónica, los protocolos diagnósticos deben adaptarse y actualizarse a fin de tener la máxima rentabilidad para los pacientes. En un estudio reciente efectuado a 150 pacientes consecutivos con urticaria crónica en nuestro medio, se ha concluido que la historia clínica, la determinación de anticuerpos antitiroideos, las pruebas de urticaria física, las pruebas cutáneas a alergenos inhalantes y alimentos, las pruebas de supresión y/o provocación con fármacos y el autotest fueron las exploraciones más rentables para llegar a un diagnóstico etiológico<sup>24</sup>.

Siempre que pueda detectarse un agente causal en un paciente con urticaria crónica, la conducta adecuada será la eliminación de dicho agente. Sin embargo, en la mayor parte de los casos es necesario un tratamiento sintomático con antihistamínicos H<sub>1</sub> y en algunas ocasiones recurrir a corticoides por vía sistémica. Aunque se ha descrito la eficacia de los antileucotrienos, warfarina, sulfasalazina y otros muchos fármacos, la imprevisible evolución de la urticaria crónica, principalmente en los 6 primeros meses, aconseja cautela en la valoración de estos estudios, y más aún cuando se trata de observaciones con un reducido número de pacientes, en ausencia de grupo control o sin diseño a doble ciego. La posibilidad de inhibir el autotest con diferentes fármacos ha llevado a iniciar estudios prometedores con la heparina, aunque hasta el momento no se han traducido en resultados clínicos<sup>25</sup>. En cuanto a los tratamientos inmunoreguladores, se han publicado en los últimos años buenos resultados con ciclosporina A, tanto en pacientes con autoanticuerpos antirreceptor de la IgE positivos como negativos<sup>26,27</sup>, así como con gammaglobulina intravenosa<sup>28</sup> y plasmaférésis<sup>29</sup>. En cualquier caso, el tratamiento habitual de los pacientes afectados de urticaria crónica, independientemente de su etiología, continúa siendo el uso racional de los antihistamínicos H<sub>1</sub><sup>6</sup>.

El reto que supone profundizar en la etiopatogenia de la urticaria crónica, avanzando en el terreno de la autoinmunidad pero sin olvidar otras posibles causas, y la búsqueda de nuevos tratamientos basados en estudios bien diseñados harán cambiar, sin duda, el desalentador panorama tradicional de este síndrome.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-1008.
2. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
3. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588-597.
4. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. En: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse W, editores. *Allergy. Principles and practice*. St. Louis: Mosby, 1998; 1104-1122.
5. Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: clinical spectrum. *Ann Allergy* 1996; 76: 484-496.
6. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-672.
7. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic U, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position. *Allergy* 1997; 52: 504-513.
8. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Startigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61-65.
9. Hernández García J, García Sellés J, Negro Álvarez JM, Pagán Alemán JA, López Sánchez ID. Incidencias de reacciones adversas con aditivos. Nuestra experiencia de 10 años. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 233-242.
10. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke ID, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos E. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-686.
11. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 195-198.
12. Castellano A, Cabrera M, Martínez-Cóceras C, Houchaimi A, Bartolomé JM, Alonso A et al. Sensibilización a *Anisakis* en pacientes con urticaria crónica. *Rev Esp Alergol* 1996; 11: 219-220.
13. San Miguel MM, Enrique E, Gaig P, García-Ortega P. Anafilaxia recurrente e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina. *Med Clin (Barc)* 1999; 12: 479.
14. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NT, Santoso-Pham J. Estrogen dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 25-31.
15. Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-905.
16. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 342-345.
17. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-590.
18. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
19. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan KP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-1604.
20. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fce RI $\alpha$  autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-251.
21. Fagioli U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 567-572.
22. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan A. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 672-676.
23. Hashiro M, Yamatodani Y. A combination therapy of psychotropic drugs and antihistamines or antiallergics in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci* 1996; 11: 209-213.
24. García-Ortega P. Valoración y rendimiento de los protocolos diagnósticos en la urticaria crónica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; 13 (Supl 2): 78-82.
25. Fagioli U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1143-1147.
26. Grattan CE, O'Donnell BE, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomised double-blind study of cyclosporin in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-372.
27. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-316.
28. O'Donnell BF, Barr RM, Blac AK, Francis DM, Greaves MW. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-106.
29. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-1080.