

Avances en el tratamiento de la urticaria crónica

Pere Gaig Jané¹, Ramón Leonart Bellfill²

¹Unidad de Alergia. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

²Servicio de Alergia. Hospital General de Manresa.

El tratamiento de la urticaria crónica (UC) se basa en el momento actual en las tres consideraciones siguientes:

1- En una mayoría de casos no conocemos la causa de la UC¹.

2- En los últimos años se ha demostrado que muchos casos de urticaria crónica idiopática (UCI) son de base autoinmune y los tratamientos futuros deben contemplar esta etiología².

3- El tratamiento de rutina de la UC independientemente de su etiología continúa siendo el uso racional de los antihistamínicos-H1³.

Ante un paciente afecto de urticaria crónica tendremos que descartar en primer lugar la presencia de urticaria físicas, tanto por su frecuencia, primera causa conocida de UC, como por la existencia de pruebas sencillas, no costosas, reproducibles y cuantificables para su diagnóstico. El tratamiento de las urticarias físicas se muestra en la tabla I. En segundo lugar si las características de las lesiones nos hacen sospechar la presencia de una urticaria-vasculitis será necesario la confirmación por biopsia y el posterior estudio y tratamiento específico. Una vez separados estos dos grandes grupos de UC el resto lo consideraremos como UCI y en pocos casos encontraremos una causa subyacente, sea infecciosa (virus, parásitos, *H. pylori*, etc), alérgica (inhalantes, contactantes, alimentos), farmacológica u otras (angioedema hereditario, tiroiditis autoinmune, neoplasia, etc)⁴. Más polémico es el papel de los aditivos alimentarios. No hay estudios concluyentes. En una amplia serie española no se encuentra que tengan ningún papel⁵, aunque autores de prestigio^{3,6} siguen considerando su implicación, principalmente en niños.

En los últimos años se ha considerado que un importante número de UC podría ser de causa autoinmune. En este sentido, la demostración de autoanticuerpos libe-

TABLA I
Tratamiento farmacológico de las urticarias físicas

Tipo de urticaria	Tratamiento*	Alternativas
Dermografismo sintomático	AH-1	AH-1 + AH-2
U. colinérgica	AH-1	Anabolizantes (danazol, estonazolol), propranolol.
U. retardada por presión	Corticosteroides	AH-1 (cetirizina > 30 mg/día), ATX, corticoides tópicos, nimesulide, AAS, sulfazalazina, dapsona.
U. "a frigore"	AH-1 KIT de adrenalina autoinyectable	Desensibilización#, doxepina.
U. solar	AH-1	Fototerapia, antimaláricos, corticoides, betacarotenos, plasmaféresis
U. acuagénica	AH-1	Anabolizantes (danazol, estonazolol), PUVA.

* En todos los casos el tratamiento de elección es evitar los estímulos desencadenantes.

Inducción de tolerancia al frío según CB Bentley-Philips⁶⁷.

- Inmersión horaria de brazos durante 5 minutos en agua a 15°C.
- Después de 5 inmersiones, se prolonga el intervalo a 2, 4, 8, 12, 24 horas.
- Mantenimiento 24-48 horas.
- No se puede aumentar el intervalo de tiempo hasta que se tolere el anterior.
- Si hay más superficie afecta (tronco, cara, etc) proceder de igual modo.
- El procedimiento debe realizarse en medio hospitalario, por la posibilidad de reacciones sistémicas.

radores de histamina frente al receptor de alta afinidad de la IgE (Fcε RI) o, en menor cuantía, frente a la propia IgE, en casi la mitad de pacientes afectados de UC, mediante pruebas *in vitro* de degranulación de basófilos y mastocitos o immunoblotting, identifica a un subgrupo con probable etiología autoinmune⁷⁻¹⁵. Los análisis de rutina no permiten en el momento actual detectar estos autoanticuerpos, pero el resultado de la práctica de un autotest con suero autógeno es un marcador bastante sensible (70%) y específico (80%)¹⁶.

Aunque el tratamiento inicial de la UC es con antihistamínicos-H1, los pacientes con UC autoinmune tienden a tener formas más graves y con menor respuesta a los antihistamínicos-H1¹⁷. En estos casos cuando la afectación de la calidad de vida es importante deberá valorarse el tratamiento con ciclosporina (CsA). Otras alternativas podría ser el uso de gammaglobulinas intravenosas (IGIV) y la plasmaféresis³.

Ciclosporina A

La CsA es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos indicada en el tratamiento o prevención del rechazo para ciertos tipos de trasplantes de órganos y de enfermedades autoinmunes como la uveítis, artritis reumatoide, síndrome nefrótico y en casos severos de psoriasis y dermatitis atópica, resistentes a otros

tratamientos. Menos clara es su indicación en la urticaria crónica. Se presenta en forma de microemulsión (Sandimmun Neoral®, Novartis Farmacéutica, SA) en cápsulas de 100, 50, 25 mg y solución oral de 100 mg por ml.

La CsA actúa a diferentes niveles:

1- Inhibe la transcripción de citocinas procedentes de las células T: IL-5, CD30 soluble y E-selectina.

2- También tiene efectos inhibitorios en la liberación de histamina inducida por basófilos y mastocitos cutáneos *in vitro*.

3- Puede inhibir la secreción de factor de necrosis tumoral (TNF)- α dependiente de IgE por mastocitos cutáneos y puede reducir la respuesta de las células diana al (TNF)- α , destacando la inhibición de acumulación de neutrófilos después de la degranulación.

4- Inhibe la liberación de citoquinas y proteínas granulares de eosinófilos.

Durante el tratamiento con CsA deberán realizarse periódicamente controles clínicos que incluyan una exploración física con medición de la tensión arterial y determinación de la función renal y hepática.

Está contraindicada en aquellos pacientes que presenten una alteración de la función renal, HTA o infecciones no controladas, enfermedades malignas o hipersensibilidad a la CsA. Así mismo, habrá que vigilar su asociación con fármacos nefrotóxicos y tener presente que puede presentar interacciones farmacológicas con muchos medicamentos, en particular los metabolizados por la vía del citocromo P-450 (barbitúricos, lovastatina, colchicina, ketoconazol, macrólidos, etc).

Los efectos secundarios suelen ser dependientes de las dosis y reversibles. Los más frecuentes observados son: hipertricosis, temblor, parestesias de dedos, pies y labios, cefalea, alteraciones de la función renal y hepática, hipertensión arterial, fatiga, hipertrofia gingival y trastornos gastrointestinales.

El primero en utilizar la CsA en la UC fue Fradin¹⁸ en 1991. Trató con buenos resultados a 3 pacientes afectos de UC, dos de ellos con angioedema, a dosis de 6 mg/kg/día. Todos respondieron favorablemente durante la primera semana. La presencia de efectos secundarios motivó la disminución de la dosis a 3 mg/kg/día, reapareciendo la urticaria. Los efectos secundarios desaparecieron al retirar la CsA.

En 1993 Barlow¹⁹ publica los resultados del tratamiento con CsA a bajas dosis (2,5-3 mg/kg/día) durante 4 semanas a 12 pacientes afectos de UC con escasa respuesta al tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides. De los 9 que mejoraron, en 7 se mantuvo el efecto beneficioso un mes después de retirar el tratamiento. No se detectaron efectos secundarios.

Toubi²⁰ en 1997 comunica los resultados de un estudio abierto que valora la respuesta al tratamiento con bajas dosis (3 mg/kg/día y luego disminución a 2 y 1 mg/kg/día) de CsA durante tres meses en 25 pacientes afectos de UC severa. De ellos 13 quedaron asintomáticos y 6 en remisión parcial, mientras los 6 restantes abandonaron el estudio. La respuesta al tratamiento fue rápida y se mantuvo en todos los casos, menos en uno, durante los tres meses siguientes a la finalización del estudio. Ninguno de los 10 pacientes del grupo control mejoró sus síntomas durante los 6 meses de seguimiento. La positividad del autotest no se correlacionó con la gravedad de la enfermedad ni fue predictiva de respuesta al tratamiento con CsA.

Grattan²¹ publica en el año 2000 el resultado de un estudio realizado en 30 pacientes afectados de UCI grave no remitente, con autotest positivo. A 20 de ellos los trata con CsA a dosis de 4 mg/kg/día durante 4 semanas, tratando con placebo a los 10 restantes. Todos tomaban además cetirizina. La valoración a las 4 semanas de tratamiento mostró que 8 de los 19 pacientes que completaron el estudio del grupo activo habían mejorado significativamente su urticaria, frente a ninguno del grupo placebo. Los no respondedores fueron tratados con CsA en un estudio abierto mejorando a las 4 semanas en esta ocasión 11 de los 17 tratados. Se apreció una recaída en 14 de los 19 pacientes respondedores. Se observó una disminución de la actividad liberadora de histamina y de la respuesta cutánea al suero autógeno obtenido tras el tratamiento con CSA, mientras la respuesta cutánea con el suero inicial almacenado no variaba. Esta reducción podría indicar que los anticuerpos liberadores de histamina están directamente implicados en la patogénesis de la enfermedad y apoya el concepto de urticaria autoinmune. Tampoco Munro²² encontró reducción en la respuesta cutánea frente a alérgenos en pacientes con dermatitis atópica tratados con CsA.

Tanto en el estudio de Toubi como en el de Grattan, dos tercios de los pacientes tratados con bajas dosis de CsA respondieron al tratamiento, mientras que a largo plazo la respuesta sólo se mantiene en una cuarta parte de pacientes. Aunque todos los pacientes tratados por Grattan tenían un autotest positivo, Toubi encuentra que 10 pacientes con autotest positivo no respondieron y, sin embargo, 7 con autotest negativo respondieron. Según este último estudio la presencia de un autotest positivo no sería necesario para el tratamiento con CsA.

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son anticuerpos polivalentes procedentes de plasma de donantes sanos. Se han utilizado con éxito en el tratamiento de enfermedades autoinmunes que incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática y las vasculitis con ANCA positivos. Se ha propuesto su uso en UC refractarias de origen autoinmune.

En todos los casos antes de iniciar el tratamiento habrá que descartar que el paciente tenga un déficit de IgA, con anticuerpos frente a la IgA.

Las IGIV producen una disminución del título de anticuerpos anti-DNA, antitiroglobulina, antifactor intrínseco y ANCAS²³. En los pacientes afectados de UC de origen autoinmune con autoanticuerpos funcionales, las IGIV podrían proporcionar anticuerpos anti-idiotipo con capacidad para suprimir los auto-anticuerpos liberadores de histamina. Otros efectos descritos son el bloqueo de los receptores Fc, modulación de la secreción de citocinas e interferencia con la proliferación de células B y T²⁴.

O'Donnell²³ en 1998 trató a 10 pacientes afectados de UC severa de origen autoinmune, diagnosticada por la presencia de un autotest positivo, con IGIV a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días. En 9 de los 10 pacientes hubo una respuesta beneficiosa (en 2 de ellos fue temporal y en 4 parcial). La mejoría se asoció a una disminución de la respuesta cutánea sérica en el autotest. Fue frecuente la aparición de efectos secundarios no importantes (todos presentaron cefalea y algunos

náuseas, pirexia, flebitis, etc). Concluye que las IGEV representan una importante opción terapéutica para pacientes afectados de urticaria crónica resistente a otros tratamientos con anticuerpos anti-FcERI positivos.

Asero²⁴ trató a tres pacientes afectados de UC severa autoinmune todos ellos con autotest y anticuerpos antitiroideos positivos, eutiroideos, con IGEV con la misma dosis y pauta que la utilizada por O'Donell. En uno de ellos se apreció la desaparición y en otro una mejoría parcial de la urticaria, pero en ambos casos fue sólo temporal con recaída al mes de realizado el tratamiento. En el tercer paciente no hubo ninguna respuesta.

Kroiss²⁵ describe el caso de una paciente de 63 años afecta de urticaria crónica de larga duración que respondió al tratamiento con IGIV (0,2 g por kg de peso por dosis que se repite cada 4 semanas). Esta dosis es menor que la utilizada por O'Donell, con los beneficios de un menor coste y una disminución de los efectos secundarios.

Carrapatoso²⁶ presentó una comunicación al Congreso Europeo de Lisboa-2000 describiendo los resultados beneficiosos del tratamiento con IGIV en 19 de 20 pacientes afectados de urticaria crónica refractaria al tratamiento convencional y que presentaban un autotest positivo. Administró el tratamiento por vía subcutánea cada semana o por vía intravenosa cada 4 semanas, en ambos casos durante 4 meses.

En el hospital de Tarragona hemos tratado a una paciente afecta de UC severa que precisaba corticoides orales de forma continúa. Solicitamos autorización al Ministerio para realizar tratamiento con IGIV. La autorización nos llegó a la vez que habíamos realizado el tratamiento erradicador del HP, pues estaba infectada. Tras una sola tanda de tratamiento con dosis de 0,2 gramos por kg (Flebogama, IV 5%, Grifols) administrada lentamente por vía intravenosa diluida en suero, obtuvimos una respuesta espectacular al cabo de 2 semanas con la desaparición total de las ronchas. La paciente lleva más de 1 año asintomática.

Plasmaféresis

Grattan²⁷ en 1992 trató con plasmaféresis a 8 pacientes afectados de UC severa y con autotest positivo. La mayoría de pacientes tuvieron una respuesta favorable, aunque en dos de ellos fue parcial y en otros dos temporal. La plasmaféresis producía una disminución de la respuesta cutánea al suero autógeno. La ausencia de otros estudios publicados hacen que no sea un tratamiento a utilizar en la práctica clínica. Los resultados obtenidos han servido para apoyar la etiología autoinmune de algunas UC. Anteriormente varios autores habían utilizado la plasmaféresis en el tratamiento de la urticaria solar²⁸⁻³².

Warfarina

La warfarina es un anticoagulante oral, que actúa reduciendo las concentraciones de proteína C e inhibiendo la síntesis de proteínas dependientes de la vitamina

K (protrombina y los factores de la coagulación VII, IX y X). Es un inhibidor competitivo de la vitamina K.

Berth-Jones³³ fue el primero en sugerir en 1988 que algunos pacientes afectos de UC podrían responder al tratamiento con warfarina. Posteriormente Barlow y Greaves³⁴ no confirmaron estos resultados, pues no encontraron mejoría en los pacientes tratados. En el año 2000 Parslew³⁵ publica los resultados de un estudio abierto realizado en ocho pacientes afectos de urticaria crónica refractaria al tratamiento convencional. Seis de los ocho respondieron al tratamiento con warfarina, tres de ellos de forma espectacular. Estos tres pacientes fueron incluidos en otro estudio que se realizó a doble ciego cruzado frente a placebo, que demostró la eficacia de la warfarina en el tratamiento del prurito y el angioedema presente en la UCI. Los tres tenían un autotest negativo.

Los mecanismos de acción no están claros y precisan de más estudios, aunque se ha sugerido la posibilidad de que en algunas formas de urticaria las proteasas del complemento, kininas y sistemas de coagulación o fibrinolítico sean activados para generar mediadores vasoactivos.

Heparina

Aunque no hay estudios clínicos que demuestren su eficacia, es de destacar un trabajo muy interesante de Fagiolo³⁶ en el que utiliza el autotest como herramienta para ensayar la eficacia de la heparina en pacientes afectos de UC. Para ello, utilizó el suero de 14 pacientes afectos de UCI que producía una respuesta cutánea positiva en el autotest. Al añadirles heparina estos sueros perdían la capacidad de reacción, en 12 totalmente y en 2 de manera significativa. Esta negativización de la respuesta era dependiente de la dosis de heparina y no se produjo al añadir EDTA (la respuesta se mantenía positiva). Se descartó un efecto directo de la heparina sobre la respuesta mastocitaria, pues no modificaba la respuesta cutánea a los alérgenos que estaban sensibilizados 5 pacientes atópicos. Aunque se desconoce el modo de acción de la heparina, se supone que podría interferir directamente con los factores liberadores de histamina presentes en esos sueros o actuando directamente a nivel celular. Los resultados *in vitro* no han sido llevados a la clínica.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico, antifibrinolítico inhibidor de la plasmina, se ha utilizado desde hace años en el tratamiento del angioedema hereditario. En los últimos años Cicardi³⁸ ha publicado la respuesta de 15 pacientes afectos de angioedema idiopático recidivante que no respondían al tratamiento antihistamínico, al ácido tranexámico con una dosis inicial de 3 gramos al día (dividido en tres tomas). En la Unidad de Alergia del Hospital Joan XXIII³⁹ también hemos comprobado la eficacia de este tratamiento en 8 de 10 pacientes afectos de angioedema recidivante idiopático (7 quedaron libres de síntomas) y en 12 de 18 pacientes con urticaria retardada por presión (6 con respuesta total).

Doxepina

Es un antidepresivo tricíclico con potente efecto antihistamínico-H1, con menor actividad antihistamínica-H2, antiserotonina y antimuscarínica, que se emplea desde hace años en el tratamiento de la urticaria crónica⁴⁰. Se administra a dosis de 50-75 mg/día sin presentar efectos secundarios destacables, aunque puede provocar sedación, sequedad de boca y constipación. Es preferible su utilización en dosis nocturna⁴¹. También se ha usado a dosis de 10 mg cada 8 horas, respondiendo mejor los pacientes que presentaban una urticaria simple que los afectos de urticaria linfocítica o leucocitoclástica⁴².

Es metabolizada por el sistema enzimático citocromo p-450, por lo que habrá que vigilar su asociación con fármacos que utilicen la misma vía de metabolización (por ejemplo los macrólidos) y también el uso conjunto con inhibidores de la mono-amino-oxidasa. El tratamiento no debe suspenderse de un modo brusco, por el riesgo de originar un brote depresivo.

Antileucotrienos

La inyección de leucotrienos en la piel produce una reacción de pápula y eritema. Estos mediadores son poderosos histamino-liberadores y podrían desempeñar teóricamente un papel en algunos casos de urticaria. Los fármacos antileucotrienos han demostrado su eficacia en el tratamiento del asma bronquial, sobre todo cuando se asocia a intolerancia a AINE, y en la rinitis.

Aunque se han descrito algunos casos de respuesta a alguno de los fármacos de este grupo (zafirlukast^{43,44}, montelukast⁴⁴, zileuton⁴⁵) no existen estudios prospectivos aleatorizados y a doble ciego que demuestren su eficacia en el tratamiento de la UC.

Asero⁴³ describió el caso de una mujer de 59 años afecta de urticaria crónica que se exacerbaba por la toma de AINE, hecho que ocurre entre el 30 y el 50% de casos. El tratamiento con montelukast, primero, y luego con zafirlukast permitió que tolerara el piroxicam, sin reaparecer la urticaria.

El propio Asero⁴⁴ publicó posteriormente los resultados de un estudio en 12 pacientes afectos de urticaria crónica corticodependiente, la mitad con intolerancia a AINE, que fueron tratados con montelukast (10 mg al día) o zafirlukast (20 mg, dos veces al día). La mitad de ellos respondieron al zafirlukast (3 de 7) o al montelukast (3 de 4); otro paciente no toleró ninguno de los dos fármacos (cefalea intensa). La respuesta no se asoció a ningún grupo especial de pacientes (intolerancia a AINE, sexo, edad, etc).

Spector⁴⁵ ha descrito el caso de un paciente que no respondió al tratamiento con un antagonista de los cistenil-leucotrienos, pero que respondió espectacularmente al tratamiento con zileuton, que es un inhibidor de la lipo-oxigenasa. Este hecho podría deberse a su acción sobre el LTB₄, que aumenta la permeabilidad microvascular cutánea.

Pacor⁴⁶ ha demostrado recientemente la eficacia de montelukast, 10 mg al día, en el tratamiento de la urticaria en 51 pacientes con UC intolerantes a AINE y/o a aditivos alimentarios, superior a cetirizina y placebo.

Como conclusión:

1- El montelukast es el antileucotrieno que se ha demostrado más eficaz en el tratamiento de la UC.

2- La falta de respuesta frente a un determinado fármaco antileucotrieno no supone la falta de respuesta frente a otros.

3- Los mejores resultados se obtendrán en los pacientes afectados de UC con intolerancia a AINE y/o aditivos alimentarios.

4- Los antileucotrienos también podrían ser útiles en aquellos casos de UC asociada a asma bronquial o rinitis crónica, que pudieran beneficiarse del mismo tratamiento.

Sulfasalazina

Es un conjugado de sulfapiridina y de ácido 5-aminosalicílico, con efecto inmunosupresor, antiinflamatorio y antibacteriano, que se usaba frecuentemente en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide. Jaffer⁴⁷ describió tres casos afectados de urticaria crónica idiopática que presentaron una completa remisión de sus síntomas al ser tratados con salazopirina a dosis de 2-3 g al día. Se recomienda empezar a dosis de 500 mg y aumentarlas progresivamente cada 5 días hasta los 2-3 g/día. También se ha demostrado útil en el control de la urticaria retardada por presión⁴⁸.

Dapsona

Se ha utilizado a dosis de 50 a 150 mg al día en urticaria vasculitis^{49,50} y en urticarias con predominio de neutrófilos polimorfonucleares en la biopsia⁵¹ y a dosis de 5 mg al día en urticarias retardada por presión⁵². Antes de iniciar este tratamiento deberá descartarse un déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

Colchicina

Al igual que la dapsona se ha utilizado en el tratamiento de urticarias con predominio de polimorfonucleares, en las que los antihistamínicos solos suelen ser ineficaces⁵¹. Se emplea a dosis de 0,6 mg, dos veces al día junto con antihistamínicos y se recomienda añadir prednisona, 30 mg al día, durante los 3 a 5 días iniciales⁵³.

Antagonistas del calcio

Dentro de este grupo farmacológico se ha descrito la eficacia del tratamiento con nifedipino⁵⁴, asociado a antihistamínicos, en algunos pacientes afectados de urticaria crónica idiopática y con nimodipino⁵⁵ en pacientes con urticarias físicas.

Anabolizantes andrógenos

Se utilizan desde hace años en el tratamiento preventivo del angioedema hereditario. Estonazolol se ha mostrado efectivo en urticaria crónica corticodependiente⁵⁶, urticaria familiar por frío⁵⁷, mientras danazol se ha utilizado con éxito en ciertas urticarias colinérgicas⁵⁸ o pruritos acuagénicos⁵⁹.

Antihistamínicos-H1

Son el tratamiento de elección de la UC y deben ser administrados de forma continuada. En los casos en que la UC es leve puede ser suficiente con la toma de un antihistamínico-H1 de segunda generación pautado cada 12-48 horas. Hay una variación de respuesta individual frente a los diferentes antihistamínicos-H1. Así, un paciente que no responde a cierto antihistamínico, puede beneficiarse del tratamiento con otro, mientras que otros pacientes pueden responder mejor con el primero⁶⁰.

Los antihistamínicos-H1 clásicos se siguen utilizando en el tratamiento de la UC, a diferencia de lo que ha ocurrido en otras enfermedades crónicas, como la rinitis, en que han sido superados y desplazados de forma clara por los antihistamínicos de última generación, con menos efectos secundarios⁶¹. La presencia de sedación puede ser útil para controlar mejor el prurito y la ansiedad que una patología como la UC conlleva².

En los casos con urticaria moderada o resistente al tratamiento inicial (figura 1) puede contemplarse la utilización de los antihistamínicos clásicos solos o asociados a los nuevos, en función de la tolerancia a los clásicos y teniendo en cuenta que su precio es mucho menor. Es recomendable la utilización de un antihistamínico-H1 moderno por la mañana con uno clásico por la noche.

Es mejor evitar los antihistamínicos-H1 en el primer trimestre de embarazo y en todo caso administrar los antihistamínicos-H1 clásicos con los que se dispone de mayor experiencia. Por lo que se refiere a los antihistamínicos de nueva generación, cetirizina y loratadina⁶² pertenecen a la categoría B de la FDA (estudios en animales no muestran riesgos para el feto, pero no se han realizado estudios controlados en humanos). Fexofenadina pertenece a la categoría C (estudios sobre animales, utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, han registrado efectos embriotóxicos o no se han llevado a cabo estudios completos de teratogénesis animal y no se han realizado ensayos clínicos específicos en mujeres embarazadas). El beneficio terapéutico de estos fármacos puede ser superior al riesgo potencial teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas, bajo un riguroso control clínico. Ebastina y mizolastina no tienen categoría asignada por no estar registrados en la FDA. Los antihistamínicos-H1 se excretan por la leche materna.

Mizolastina y fexofenadina están indicados a partir de los 12 años. Cetirizina, loratadina, ebastina, hidroxicina y dexclorfeniramina también están indicados en menores de 6 años.

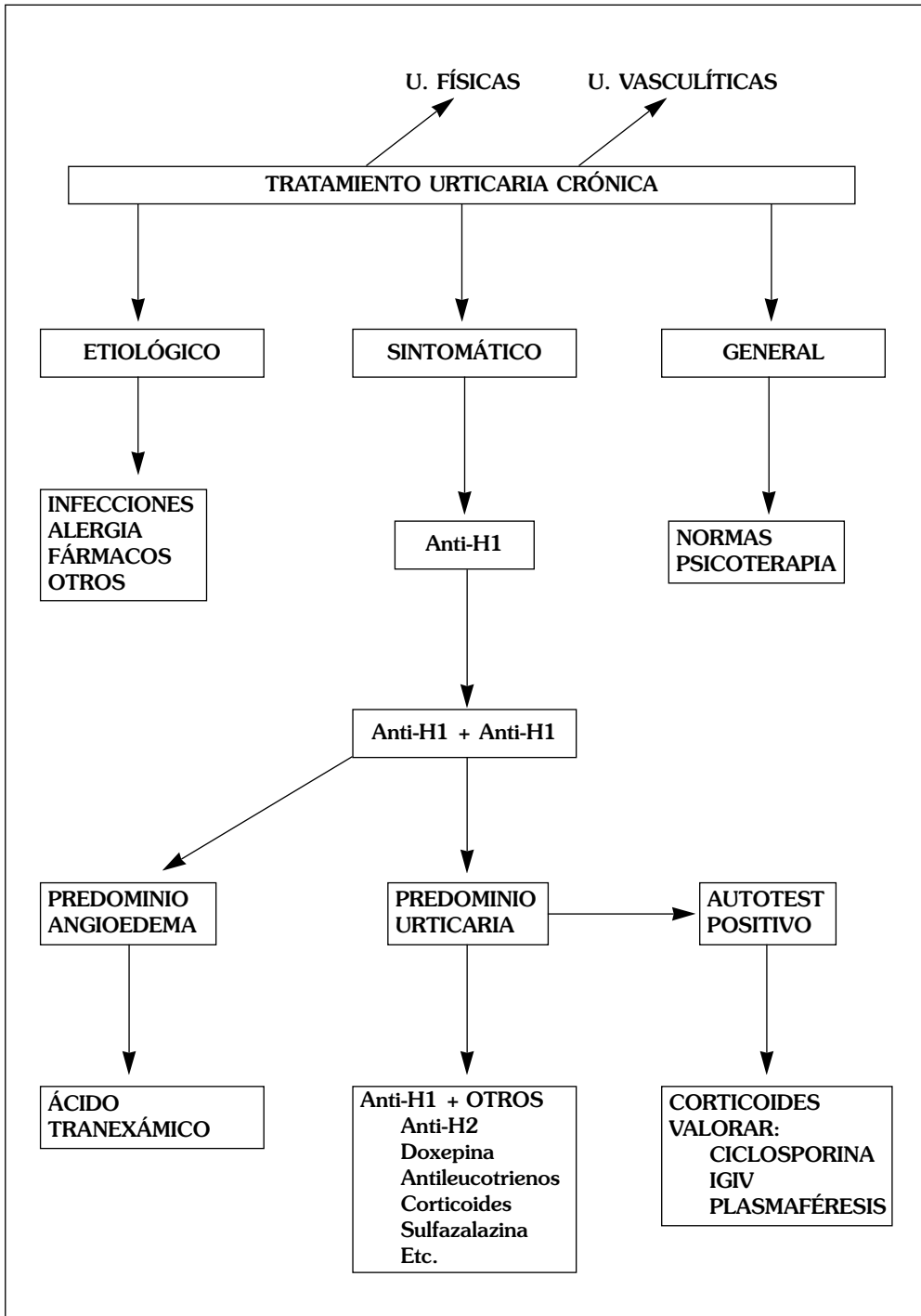


Figura 1. Algoritmo terapéutico de las urticarias crónicas.

En situaciones de insuficiencia hepática se recomiendan cetirizina y fexofenadina que no precisan metabolización hepática. En insuficiencias renales graves se recomienda administrar fexofenadina.

Se ha descrito algún caso de interacción entre cetirizina y anticoagulantes cumarínicos en circunstancias especiales como insuficiencia renal, con un aumento de la fracción libre plasmática del anticoagulante que puede dar lugar a fenómenos hemorrágicos⁶³.

La administración concomitante de macrólidos, ketoconazol y zumo de pomelo puede aumentar la biodisponibilidad de algunos antihistamínicos: loratadina, mizolastina y fexofenadina. Esta interacción es consecuencia de la inhibición del sistema enzimático microsomal hepático.

Antihistamínicos-H2

Se ha demostrado la eficacia de la asociación entre cimetidina con hidroxicina⁶⁴, pero la ranitidina (300 mg al día, en una o dos tomas), al tener menos interacciones y efectos antiandrógenos, estaría más indicada. En la actualidad la utilidad de los antihistamínicos H2 en la urticaria crónica es controvertida⁶⁵ y estará más indicada en aquellos pacientes que presenten síntomas digestivos asociados³. No hay que despreciar la posibilidad de reacciones adversas.

TABLA II				
Antihistamínicos más utilizados en la actualidad en el tratamiento de la urticaria				
Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Tiempo de vida media (dosis)	Características
<i>Hidroxicina</i>	Atarax	25 mg	Cada 6- 8 h	Sedante y efectivo
<i>Dexclorfeniramina</i>	Polaramine	2 mg	Cada 6-8h	Via parenteral (5mg/ml)
<i>Mequitazina</i>	Mircol	5 mg	Cada 12 h.	Anticolinérgico
<i>Ciproheptadina</i>	Periactin	4 mg	Cada 6 h.	Sedante, u. "a frigore", orexígeno
Ebastina	Ebastel Forte	20 mg	Cada 24 h	
Fenoxifenadina	Telfast 180	180 mg	Cada 24 h.	
Loratadina	Clarityne	10 mg	Cada 24 h.	Desloratadina es su metabolito activo de próxima comercialización
	Velodan			
	Civeran			
Mizolastina	Mizolen, Zolistan	10 mg	Cada 24 h.	
Cetirizina	Zyrtec Alerlisin Virlix	10 mg	Cada 12-24 h.	Metabolito de hidroxicina. Ligera sedación. Muy efectivo.
Dosis indicadas para el tratamiento de la urticaria crónica. En cursiva los clásicos. El resto de segunda generación.				

Corticoesteroides

La utilización de corticoesteroides orales en tandas cortas es necesaria en algunas ocasiones, sobre todo para el control de exacerbaciones o cuando se asocie angioedema, teniendo en cuenta que al cesar el tratamiento es probable que se produzca un rebrote de los síntomas⁵¹. Greaves recomienda empezar con 30 mg al día de prednisona y disminuir hasta su retirada en 10 días³.

Algunos tipos de urticaria, como la vasculítica y la retardada por presión, precisan habitualmente de ellos. En cualquier caso, cuando se precisen de forma continuada deberemos valorar otros tratamientos o apurar el diagnóstico etiológico, intentando en todos los casos utilizar la dosis mínima efectiva, en una toma única matinal o mejor a días alternos. Una pauta propuesta por Kaplan en urticarias graves⁶⁶ es empezar con 20 mg de prednisona (16 mg de metilprednisolona) a días alternos e ir disminuyendo progresivamente 2,5-5 mg cada tres semanas, dependiendo de la respuesta del paciente, para intentar retirarla en 4-5 meses. Los efectos secundarios de los corticosteroides han de tenerse siempre presente. Son frecuentes y muchas veces dependen de la dosis y duración del tratamiento. Deberán hacerse los controles oportunos y aconsejar medidas dietéticas y ejercicio físico para minimizar dichos efectos.

Los corticoides no bloquean la degranulación de los mastocitos y por lo tanto no resultan útiles en el tratamiento del dermografismo sintomático.

Anexo 1. Normas generales para el tratamiento de la urticaria

¿Qué debo hacer si tengo urticaria?

- En primer lugar, si conoce la causa evitarla.
- Si es aguda, en principio, no hay que darle importancia y bastará con el tratamiento que le aconseje su médico.
- Si es leve, aguda o crónica, el tratamiento se basa en la toma de pastillas de antihistamínicos. En ocasiones habrá que añadir otros tratamientos más fuertes, que su médico le prescribirá.
- En aquellos casos de gravedad por su localización (vía aérea superior con ahogo) o por la afectación de muchos órganos deberemos administrar adrenalina.
- Si presenta dermografismo evite llevar prendas de vestido muy apretadas y, en vez de secarse después del baño con una toalla, utilice el secador.
- Hay que tener en cuenta una serie de factores que pueden agravar una urticaria subyacente:
 - Evitar la toma de AINE, IECA, mórficos, vitamina B-1, salvo indicación precisa, pues son histaminoliberadores.
 - Evitar las conservas, especias y ciertos alimentos (fresas, chocolate, plátano, marisco, quesos fermentados). Intentar hacer una dieta libre de aditivos: tartrazina (E-102) y los benzoatos (E-211 y E-218).
 - Evitar la toma de café y alcohol.
 - Evitar situaciones como ejercicio físico, hipertermia, calor, estrés emocional...

Bibliografía

1. KAPLAN AP. Urticaria and angioedema. En: Midelton E et al, eds. *Allergy. Principles and practice*. St Louis: Mosby, 1998: 1104-22.
2. GARCÍA-ORTEGA P, GAIG P. Urticaria crónica: cambiando de siglo. *Med Clin (Bar)* 2001; 117: 617-8.
3. GREAVES M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.
4. GARCÍA-ORTEGA P. Valoración y rendimiento de los protocolos diagnósticos en la urticaria crónica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1998; 13(s2): 78-82.
5. HERNANDEZ J, GARCÍA J, NEGRO JM, PAGÁN JA, LÓPEZ JD. Incidencias de reacciones adversas con aditivos: Nuestra experiencia de 10 años. *Allergol et Immunopathol* 1994; 22: 233-42.
6. JUHLIN L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
7. GRATTAN CEH, WALLINGTON TB, WARIN RP. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
8. GRATTAN CEH, HAMMOND CGB, COWAN MA, LEEMING RJ. Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1988; 119: 179-84.
9. GRATTAN CEH, FRANCIS DM, HIDE M, GREAVES MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
10. HIDE M, FRANCIS DM, GRATTAN CEH, HAKIMI J, KOCHAN JP, GREAVES MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
11. FAGIOLO 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: 567-72.
12. FERRER M, NAKAZAWA K, KAPLAN A. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 672-6.
13. FERRER M, KINET JP, KAPLAN AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRI in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-72.
14. FIEBIGER E, HAMMERSCHMID F, STINGL G, MAURER D. Anti-FcεRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243-51.
15. SABROE RA, FRANCIS DM, BARR RM, BLACK, GREAVES MW. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 651-8.
16. SABROE RA, GRATTAN CEH, FRANCIS DM ET AL. The autologous serum skin: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-53.
17. 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.
18. FRADIN MS, ELLIS CN, GOLDFARB MT, VOORHEES JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065-7.
19. BARLOW RJ, KOBZA BLACK A, GREAVES MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273-5.
20. TOUBI E, BLANT A, KESSEL A, GOLAN TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.

21. GRATAN CEH, O'DONNELL BF, FRANCIS DM, NIIMI N, BARLOW RJ, SEED PT, KOBZA BLACK A, GREAVES MW. Randomised double-blind study of cyclosporin in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
22. MUNRO CS, HIGGINS E, MARKS JM, ET AL. Cyclosporin A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. *Br J Dermatol* 1991; 124: 43-8.
23. O'DONNELL BF, BARR RM, KOBZA-BLACK A, FRANCIS DM, KERMANI F, MIIMI N, BARLOW RJ, WINKELMANN RK, GREAVES MW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
24. ASERO R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective?. *Allergy* 2000; 55: 1099-100.
25. KROISS M, VOGT T, LANDTHALER M, STOLZ W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereo* 2000; 80: 225.
26. CARRAPATOSO I, PEREIRA C, TAVARES MB, BLANCO MB, FARIA E, LOREIRO G. Immunoglobulins therapy in chronic urticaria. *Allergy* 2000; 55 (s63): 98.
27. GRATAN CEH, FRANCIS DM, SLATER NGP, BARLOW RJ, GREAVES MW. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
28. DUSCHET P, LEYEN P, SCHWARZ T, HOCKER P, GREITER J, GSCHNAIT F. Solar urticaria: treatment by plasmapheresis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 712-3.
29. DUSCHET P, LEYEN P, SCHWARZ T, HOCKER P, GREITER J, GSCHNAIT F. Solar urticaria: effective treatment by plasmapheresis. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 185-8.
30. LEENUTAPHONG V, HOLZLE E, PLEWING G, GRABENSEE B, KUTKHUHN B. Plasmapheresis in solar urticaria *Photodermatol* 1987; 4: 308-9.
31. LEENUTAPHONG V, HOLZLE E, PLEWING G, KUTKHUHN B, GRABENSEE B. Plasmapheresis in solar urticaria. *Dermatologica* 1991; 182: 35-8.
32. HUDSON-PEACOCK MJ, FARR PM, DIFFEY BL, GOODSHIP TH. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993; 128: 440-2.
33. BERTH-JONES J, HUTCHINSON PE, WICKS ACB, MITCHELL VE. Chronic urticaria with angio-oedema controlled by warfarin. *Br J Med* 1988; 297: 1382-3.
34. BARLOW RJ, GREAVES MW. Warfarin in the treatment of chronic urticaria/angio-oedema. *Br J Dermatol* 1992; 126: 415-6.
35. PARSEW R, PRYCE D, ASHWORTH J, FRIEDMANN PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1161-5.
36. FAGIOLO U, CANCELANI 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: 1143-7.
37. ASERO R, TEDESCHI A, LORINI M, SALIMBENI R, ZANOLETTI T, MIADONNA A. Chronic urticaria. Novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1105-10.
38. CICARDI M, BERGAMASCHINI L, ZINGALE LC, GIOFFRÉ D, AGOSTONI A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999; 106: 650-4.
39. BARTRA J, GAIG P, ENRIQUE E. Usefulness of tranexamic acid in the treatment of relapsing angioedema and delayed pressure urticaria. *Allergy* 2001; 56 (s68): 156.
40. SGARMA JK, MILLER R, MURRAY S. Chronic urticaria: a Canadian perspective and practical management strategies. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 89-93.
41. FIGUEREIDO A, RIBEIRO CA, GONCALO M, ALMEIDA L, POIARES-BAPTISTA A, TEXEIRA F. Mechanism de action of doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 147-158.
42. GREENE SL, REED CE, SCHROETER AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669-75.
43. ASERO R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 156-7.

44. ASERO R, TEDESCHI A, LORINI M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001; 56: 456-7.
45. SPECTOR S. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 572.
46. PACOR ML, DI LORENZO G, CORROCHER R. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1607-14.
47. JAFFER AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 964-5.
48. ENGLER RJM, SQUIRE E, BENSON P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155-9.
49. BOEHM I, BAUER R, BIEBER T. Urticaria treated with dapsons. *Allergy* 1999; 54: 765-6.
50. NURNBERG W, GRABBE J, CZARNETZKI BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsons and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 54-6.
51. THARP MD. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S325-30.
52. DAYANI A, GOULD DJ, CAMPBELL S. Delayed pressure urticaria, treatment with dapsons. *J Dermatol Treat* 1992; 3: 61-2.
53. ZAVADAK D, THARP MD. Chronic urticaria as a manifestation of the late phase reaction. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15: 745-59.
54. BRESSLER RB, SOWELL K, HUSTON DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 756-63.
55. PIGATTO PD, FUMAGALLI M, BIGARDI A, ET AL. Nimodipine versus terfenadine in the treatment of physical stimulus-induced urticaria. *Allergy* 1990; 45: 71-4.
56. BRESTEL EP, TRUSH LB. The treatment of glucocorticosteroid-dependent chronic urticaria with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 265-9.
57. ORMEROD AD, SMART L, REID TM ET AL. Familial cold urticaria investigation of family and response to stanazolol. *Arch Dermatol* 1993; 129: 343-6.
58. WONG E, EFTEKHARI N, GREAVES MW, ET AL. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 553-6.
59. RANDI ML, LUZZATTO G, FABRIS F. Danazol in refractory pruritus of myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 1997; 54: 172-3.
60. ORMEROD AD. Urticaria: recognition, causes and treatment. *Drugs* 1994; 48: 717-30.
61. JAUREGUI. Antihistaminicos-H1: revisión. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 300-312.
62. SHATZ M, PETITTI D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:157-9.
63. BEROD T, MATHIOT I. Probable interaction between cetirizine and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 122.
64. MONROE EW, COHEN SH, KALBFLEISCH J, SCHLZ CI. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981; 117: 404-7.
65. COMMENS CA, GREAVES MW. Cimetidine in chronic idiopathic urticaria. A randomised double blind study. *Br J Dermatol* 1978;675-6.
66. KAPLAN AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
67. BENTLEY-PHILLIPS CB, KOBZA BLACK A, GREAVES MW. Induced tolerance in cold urticaria caused cold-evoked histamine release. *Lancet* 1976; 10: 63-66.