

APROXIMACIÓN A LA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA URTICARIA.

APPROACH TO THE CLINIC, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF URTICARIA

Autoras: Concepción Sierra Talamantes⁽¹⁾, Violeta Zaragoza Ninet⁽²⁾, Remedios Alamar Martínez⁽³⁾.

(1) Enfermera. Consultas Externas Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia.
(2) Doctora en Medicina. Adjunto clínico Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
(3) Doctora en Medicina. Adjunto clínico Servicio de Alergología. Hospital General Universitario de Castellón.

Contacto: Malacu@ono.com

Fecha de recepción: 30/11/2017

Fecha de aceptación: 30/12/2017

RESUMEN:

La urticaria es una enfermedad inflamatoria de la piel, frecuente, caracterizada por la presencia de habones, prurito y en ocasiones angioedema. En la práctica clínica, según su tiempo de evolución, la urticaria se puede clasificar en aguda, cuando tiene una duración menor a 6 semanas, y crónica cuando la evolución es superior a 6 semanas. La urticaria crónica suele ir acompañada de angioedema en el 50% de los casos y su prevalencia en España se sitúa alrededor del 0,6%, es más habitual en mujeres que en hombres, con una media de edad entorno a los 40 años. Habitualmente dura entre 1 y 5 años, pero alrededor de un 11% de los casos duran más de 5 años. El objetivo de este artículo es realizar una aproximación actualizada y sencilla sobre los tipos más habituales de urticaria que podemos encontrar en la consulta clínica, su clasificación, causas, factores desencadenantes, test diagnósticos, evaluación de la actividad de la enfermedad, el manejo del tratamiento y el impacto de la urticaria en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: urticaria, etiología, diagnóstico, evaluación, manejo terapéutico.

ABSTRACT:

Urticaria is a frequent mast cell-driven skin disease characterized by the development of wheals, pruritus, and often angioedema. In our regular clinical practice, based on the time of evolution, urticaria usually classified as acute, when episodes are lasting less than 6 weeks, and chronic when recurrent episodes lasting longer than 6 weeks. Angioedema occurs on 50% cases of chronic urticaria and the prevalence in Spain is about 0.6%,

is higher in women than in men and the average age of onset is about 40 years. Chronic urticaria usually lasts from one to 5 years, but about 11% cases for more than 5 years. The aim of this article it's to provide an updated and simple approximation about the more usual types of urticaria that may be encountered in the out-patient clinic, classification, causes, eliciting factors, diagnosis test, disease activity, therapeutic management and impact on patient quality of life.

Keywords: urticaria, etiology, diagnosis, evaluation, therapeutic management.

INTRODUCCIÓN:

Una de las primeras descripciones de la urticaria la realizó Hipócrates, en el 460-377 a.C., llamando a las lesiones producidas por las ortigas y mosquitos "cnidosis" palabra derivada del griego que significa ortiga.

La urticaria se define como un proceso inflamatorio de la piel cuya manifestación típica es el habón o roncha rodeado de un halo eritematoso, casi siempre pruriginoso que afecta capas superficiales de la dermis. Cuando el edema que produce el habón se extiende a capas profundas de la dermis y/o tejido subcutáneo hablamos de angioedema, un hinchazón mal delimitado con halo pálido, en general sin prurito, con sensación de dolor o quemazón⁽¹⁻³⁾.

La urticaria y el angioedema tienen los mismos mecanismos fisiopatológicos (exceptuando el angioedema hereditario) y constituyen una de las patologías médicas más frecuentes hasta tal

punto que se calcula que en la edad adulta, hasta un 20 % de la población general ha padecido al menos un episodio de urticaria lo largo de su vida. Es más frecuente en adultos que en niños, la edad de aparición se presenta básicamente en dos picos, uno entre 18 a 29 años y otro a partir de los 50 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 2:1. Se clasifican en aguda y crónica según su tiempo de evolución, siendo las causas y mecanismos implicados en su activación inicial múltiples y el estudio etiopatogénico es fundamental para su correcto tratamiento⁽⁴⁾.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Desde el punto de vista fisiopatológico la urticaria y el angioedema histaminérgico pueden ser contemplados como consecuencia del efecto de la degranulación, inmunológica o no inmunológica, de mastocitos y basófilos, que liberan potentes mediadores vasoactivos, principalmente histamina, que inducen la vasodilatación local con aumento del flujo sanguíneo y un incremento de la permeabilidad capilar vascular y linfática con formación de edema. Los signos visibles de estas alteraciones son el eritema y la formación del habón. El prurito y el dolor son causados por estimulación nerviosa sensorial. El angioedema está causado por alteraciones similares a la urticaria pero que ocurren en la dermis profunda^(1, 3, 5).

La liberación de mediadores de mastocitos cutáneos y de basófilos, que han migrado desde el torrente circulatorio, inician la respuesta inflamatoria. Los mediadores pueden estar preformados como sucede con la histamina que es el mediador principal implicado en la respuesta inmediata en la urticaria/angioedema. También se liberan otros mediadores sintetizados de nuevo como, la prostaglandina D₂, los leucotrienos C y D y el factor activador de plaquetas (PAF). Estos mediadores son responsables de la reacción tardía y amplifican y mantienen la inflamación⁽⁵⁾.

Los posibles mecanismos implicados en la activación inicial de los mastocitos cutáneos son: la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, la activación de la vía clásica o alternativa del complemento, la liberación directa de histamina por mecanismo farmacológico o la activación del sistema plasmático formador de cininas^(2, 5).

Las reacciones urticaria/angioedema mediadas por IgE (hipersensibilidad inmediata) se producen

en pacientes previamente sensibilizados. El alérgeno se une a la IgE específica que se encuentra en la superficie de basófilos y mastocitos y se produce la liberación de mediadores de estas células. Se produce una reacción inmediata de urticaria y/o angioedema aguda, habitualmente durante la primera hora y puede presentarse como única manifestación de la reacción alérgica, pero puede formar parte de una reacción anafiláctica^(1, 2, 5).

ETIOPATOGENIA

Las causas que pueden producir un cuadro de urticaria y/o angioedema son innumerables. Es importante conocer las causas más frecuentes, pues son la base para realizar un diagnóstico etiológico y, por tanto, un tratamiento preventivo, fundamental para evitar que el paciente no sufra nuevos episodios de urticaria. Los principales factores etiológicos o precipitantes de este proceso son: aditivos y alimentos, aeroalérgenos, fármacos (AINES principalmente), picaduras de insectos, infecciones y factores físicos (presión, calor etc.). Sin embargo, en un porcentaje muy alto de urticarias, no se puede establecer con exactitud la causa que desencadenó el proceso^(2, 6, 7, 8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

La urticaria está clínicamente caracterizada por la aparición en la dermis superficial de habones, de tamaño variable, de color rosado y, en ocasiones con eritema circundante acompañados de prurito. Los habones duran menos de 24 horas en la misma localización, pudiendo aparecer lesiones nuevas en otros lugares, sin dejar lesión residual^(2, 6).

El angioedema se caracteriza clínicamente por una inflamación de las capas profundas y subcutáneas de la dermis y frecuentemente acompañada de afectación de mucosas. Las zonas afectadas pueden mostrarse tanto eritematosas y pruriginosas, como pálidas y dolorosas. El cuadro de afectación suele durar hasta, alrededor, de unas 72 horas^(2, 6).

Según su tiempo de evolución, la urticaria se puede clasificar en aguda y crónica. La urticaria aguda aparece de forma brusca, suele durar desde pocos días a semanas, siempre menos de 6 semanas. Suele presentarse como brote único, con o sin angioedema, o repetirse en forma de episodios aislados intermitentes (urticaria aguda recidivante).

La urticaria crónica (UC) cursa con aparición de habones pruriginosos diarios o casi diarios evanescentes rodeados de zonas cutáneas eritematosas. Tiene una evolución superior a 6 semanas y suele ir acompañada de angioedema en el 50% de los casos. Las lesiones duran menos de 24 horas y no dejan lesiones en la piel. Según la clasificación de la EAACI se puede clasificar en dos tipos: urticaria crónica espontánea y urticaria física o inducible⁽⁶⁾ (Tabla 1):

Urticaria crónica espontánea
Urticaria crónica inducible o física <ul style="list-style-type: none"> • Urticarias físicas: <ul style="list-style-type: none"> - Dermografismo sintomático - Urticaria por frío - Urticaria retardada por presión - Urticaria solar - Urticaria por calor - Angioedema vibratorio • Urticaria colinérgica • Urticaria por contacto • Urticaria acuagénica

Tabla 1. Urticaria crónica espontánea

URTICARIA AGUDA

En general se trata de una enfermedad benigna, autolimitada y muy frecuente. Puede acompañarse o no de angioedema, siendo en ocasiones la primera manifestación de cuadros más graves como anafilaxia. Es una causa frecuente de atención en urgencias, siendo su origen muy diverso. Tan sólo una pequeña parte de las urticarias agudas son de origen alérgico, esto es reacciones mediadas por IgE (ej. látex, picaduras de himenópteros...) y requieren atención inmediata por riesgo de anafilaxia, pero la mayoría son de origen reactivo y los principales desencadenantes son los fármacos, los alimentos y las infecciones.

A continuación, exponemos algunas de las urticarias agudas más frecuentes^(2, 8, 9).

Urticaria aguda inducida por alimentos.

El desencadenante de la urticaria aparece por ingestión, contacto o inhalación del alimento pudiendo manifestarse clínicamente de forma localizada o generalizada. Además de los diversos tipos de exposición a los alimentos la respuesta a las reacciones podrá ser inmunológica, o no inmunológica.

La urticaria aguda inmunológica, esto es IgE mediada, puede cursar tanto con manifestaciones clínicas localizadas como generalizadas que pueden progresar hacia un edema angioneurótico sistémico y acompañarse de rinitis, dificultad respiratoria y desencadenar finalmente un shock anafiláctico. Generalmente, se trata de episodios agudos con relación clara entre la clínica y la exposición con el alimento. Los alimentos implicados más habitualmente son: mariscos, pescados, huevos, carnes, especias (canela, clavo, curry, nuez moscada...), lácteos y frutos secos, principalmente nueces, avellanas y cacahuetes.

Urticaria aguda no inmunológica, es la más frecuente y raramente se manifiesta con síntomas sistémicos estando inducida, generalmente, por el contacto con alimentos que contienen o liberan histamina. Los alimentos implicados más habitualmente son:

- Frutas y verduras: cítricos, frutas tropicales, fresas, cerezas, uvas, albaricoques, ciruelas, tomates, soja, espinacas, berenjena y calabaza.
- Alimentos envasados en vinagre o en salmuera (aceitunas) y vegetales fermentados (chucrut).
- Condimentos y aditivos alimentarios: Tartrazina (aditivo alimentario (E-102) que da color amarillo), levadura, productos de pastelería/panadería que contengan ácido cinámico o aldehído cinámico, gomas de mascar que contengan ácido abiótico y ácido sórbico, bebidas gaseosas con ácido benzoico y benzoato de sodio.
- Proteínas: quesos curados, arenques y pescados encurtidos
- Bebidas: Todas las bebidas alcohólicas incluyendo vino y cerveza. Té, café, chocolate/cacao y refrescos de cola.

Urticaria aguda inducida por medicamentos.

Los medicamentos son una de las causas más frecuente de urticaria aguda. Pueden ser la respuesta a un mecanismo IgE mediado (antibióticos beta-lactámicos) y, en general con sintomatología de aparición inmediata con prurito, calor, habones, sensación de lengua gruesa y síntomas respiratorios y digestivos asociados que pueden conducir a un shock anafiláctico.

En otros casos la aparición de la urticaria por causa medicamentosa es la expresión de la respuesta de otros mecanismos etiopatogénicos inmunológicos. Los mecanismos implicados son múltiples: liberación de histamina como en el caso de la aspirina y los opiáceos, liberación de prostaglandinas y leucotrienos consecuencia de la alteración del metabolismo del ácido araquidónico como es habitual en el caso de los AINES, formación de inmunocomplejos, citotoxicidad celular, hipersensibilidad retardada, etc.

Urticaria aguda inducida por infecciones.

Muchas enfermedades de origen infeccioso cursan con dermatosis reactivas unidas a otros síntomas clínicos. Los exantemas maculopapulares y urticariales son las reacciones cutáneas que con más frecuencia se asocian a infecciones, fundamentalmente víricas. Se considera que las infecciones víricas son la causa más frecuente de urticaria aguda en niños. De hecho, una de las situaciones clínicas más frecuentes son las urticarias agudas reactivas a la toma de fármacos en el contexto de viriasis.

Los virus más frecuentemente implicados son el Epstein-Barr, enterovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, virus respiratorio sincitial, adenovirus, rinovirus, influenza A y B, parvovirus B19, citomegalovirus, herpes simple, virus de la hepatitis A, B y C y el *Mycoplasma pneumoniae*.

Tratamiento general de la urticaria aguda.

- Identificar y eliminar la causa.
- Tratamiento farmacológico: Primera elección Antihistamínicos H1. Si no hay buena respuesta aumentar dosis H1
- Si persiste o empeora la clínica añadir corticoides en tandas cortas de unos 10 días en pauta descendente
- Ante casos con angioedema y/o anafilaxia:
 1. Adrenalina vía intramuscular 0,15 - 0,30 ml/dosis.
 2. Antihistamínico intramuscular/ intravenoso (Clorfeniramina 0,1 mg/kg).
 3. Corticoide intramuscular/ intravenoso (Metil Prednisolona 1-2 mg/kg).

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

La urticaria crónica espontánea (UCE) es un tipo de urticaria frecuente de etiología, según su definición, desconocida, aunque la mayoría de las teorías apuntan hacia un posible origen autoinmune. Aunque no sean el origen de la urticaria, diversos factores pueden actuar como desencadenantes de los brotes o exacerbaciones de la patología; entre ellos se encuentran agentes físicos, sobre todo la presión, medicaciones como salicilatos, AINES y opiáceos, procesos infecciosos intercurrentes, el estrés y otros estímulos psíquicos que podrían desencadenar el desarrollo de las lesiones o brotes o exacerbaciones de la enfermedad. El mecanismo patogénico es común a otros tipos de urticaria aguda y crónica, siendo el mediador fundamental la histamina⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Es un trastorno frecuente con una prevalencia estimada entre el 0,1%-3% de la población general y representa aproximadamente el 70% de todas las UC. Aunque el curso de la enfermedad es intermitente, la duración media oscila entre los 3-5 años. Puede presentarse en ambos sexos y a cualquier edad, pero es más prevalente en mujeres (2:1), en un rango de edad comprendido entre los 30- 60 años⁽⁴⁻¹³⁾.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de prurito y habones que duran menos de 24 horas, con o sin angioedema, que brotan a diario o con una frecuencia de 2 -3 días por semana, durante un periodo mayor de 6 semanas. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta angioedema asociado de manos, pies y cara^(11,12).

La evolución impredecible de la enfermedad, su duración, y el prurito intenso hacen que los pacientes con UC presenten alteraciones importantes en su calidad de vida consecuencia del impacto físico/ relaciones sociales, la alteración del descanso/ sueño, y del impacto en la vida laboral /escolar^(14,15).

Urticaria crónica autoinmune. Se estima que alrededor del 50% de pacientes con urticaria crónica pueden tener autoanticuerpos circulantes liberadores de histamina, predominantemente IgG1 e IgG3 específicas para la subunidad alfa del receptor de alta afinidad de la IgE. La liberación de histamina del basófilo es el parámetro principal para detectar autoanticuerpos funcionales en el suero de pacientes con urticaria crónica^(16,17).

El test cutáneo de suero autólogo es la mejor prueba para la detección de la actividad del basófilo liberador de histamina ya que se calcula una sensibilidad y especificidad en torno al 70-80% cuando se obtiene un habón de 1.5 mm o más inducido por la administración de suero autólogo^(18,19).

Test de suero autólogo^(18,20,-22). Es el test utilizado para detectar autoanticuerpos funcionales en el suero de pacientes con urticaria crónica. Para su realización es necesario suspender 72 horas antes el tratamiento con antihistamínicos. La máxima utilidad se consigue con suero del paciente obtenido durante uno de los brotes de urticaria.

Material:

- suero del paciente
- control negativo (CN): solución salina al 4%.
- control positivo (CP): histamina (10 mg para intradermo). La alta irritabilidad provocada por la histamina administrada ID ha condicionado el hecho de que en muchas consultas se prescindiera de este control y se opte por utilizar para la evaluación sólo el control negativo.
- Jeringas de 1cc y agujas de 27G.

Método:

Se realiza sobre superficie volar del antebrazo mediante punción intradérmica manteniendo una separación entre el suero y los controles de 3-5 cm. Se inyecta suavemente un volumen de suero (0,05 ml) para producir un habón de 3 mm de diámetro. Si no se forma la pápula la técnica ha sido incorrecta y hay que repetirla. Se marcan los habones producidos tras realizar las punturas.

El control del salino se debe revisar a los 15 minutos y la lectura final se realiza a los 30 minutos. Se considera positivo un habón de suero de un diámetro mayor de 1,5 mm que el producido por la solución salina control (CN).

URTICARIAS FÍSICAS

Son las urticarias inducidas tras la aplicación de diferentes estímulos físicos, como roce, presión, frío, agua, exposición al sol y vibración. Se caracterizan porque las lesiones (habones) se pueden reproducir si se somete a la piel al estímulo desencadenante adecuado, de forma inmediata o tardía (retardada), y en general suelen durar

menos de 2 horas siendo estas características muy útiles en la realización de las distintas pruebas diagnósticas. En ocasiones, no es infrecuente, que coexistan dos tipos de urticaria. Pueden aparecer dos tipos de urticaria física en el mismo paciente, por ejemplo, la urticaria por roce y por presión^(23,24).

Dermografismo. Es la urticaria más frecuente. Se produce por un mecanismo de roce o rascado sobre la piel, apareciendo las lesiones lineales o habonosas en la zona de piel donde se ha aplicado el estímulo. Dermografismo significa "escribir en la piel". Hay un dermografismo leve o fisiológico que presenta alrededor de un 2-5% de individuos sanos y que no se asocia a prurito y un dermografismo sintomático o urticaria facticia que se acompaña de prurito generalizado, con una respuesta exagerada al roce. El diagnóstico se establece mediante la historia clínica y la prueba de dermografismo^(24, 25).

Prueba de dermografismo. La forma más habitual en la práctica clínica es aplicar con un instrumento romo, una presión y roce moderado sobre la piel de la espalda o cara interna del antebrazo. Se evalúa entre 5 y 10 minutos del rascado, apareciendo si es positivo una roncha lineal y eritema sobre el trayecto de la maniobra que desaparece en 30-60 minutos.

Se puede utilizar también un dermografómetro, instrumento que aplica una presión constante y controlada sobre la piel, aunque no está disponible en todas las consultas. Las presiones van de 20 a 160 g/mm² y se ajustan girando una rosca en el dermografómetro. Aplicando el dermografómetro a 36g/mm² (353 kPa). Cuando es positivo a 60 g/mm² (589 kPa) o más indica dermografismo fisiológico. Este sistema también permite realizar estudios de umbral de intensidad y de respuesta a tratamiento y es útil para diferenciar el dermografismo fisiológico del sintomático.

Para realizar las pruebas se debe suspender la mediación antihistamínica y aquellas que disminuyan la reactividad cutánea y hay que tener en cuenta que la zona de la piel que ha presentado lesiones recientes (48 horas antes) es más reactiva y puede no responder al estímulo dando un resultado de falso negativo.

La lectura se realiza a los 10 minutos. Es positivo cuando aparece habón con o sin prurito siguiendo la zona de rascado o aplicación del dermografómetro y los signos provocados desaparecen a los 30-60 minutos. El eritema sin habón no es diagnóstico de dermografismo sintomático.

Urticaria por presión. Es desencadenada por la presión local sostenida, bien de forma inmediata (urticaria inmediata por presión) o entre 30 minutos y 6 horas tras la aplicación del estímulo (urticaria retardada por presión) lo que dificulta su sospecha clínica. Se manifiesta como una tumefacción local profunda, recubierta en ocasiones de piel eritematosa, a menudo dolorosa y, si es recurrente, acompañada de descamación superficial. Hay que sospecharla cuando afecte a zonas de presión como, por ejemplo, manos tras cargar peso o aplaudir, pies después de largas caminatas, estar de pie o el uso de calzado ajustado, zona glútea si ha estado sentado en superficie dura, zonas de presión de la ropa etc. El diagnóstico se establece con la historia clínica y las pruebas de urticaria por presión(24-26).

Prueba diagnóstica de urticaria por presión. El test se realiza aplicando presión vertical sobre la piel de hombro, espalda, muslo o antebrazo.

La forma más habitual en la práctica clínica consiste en aplicar 7 kg de peso con una cincha de unos 3 cm, durante 15 minutos sobre el hombro, antebrazo o muslo. Se evalúa el resultado a los 30 minutos, 6 horas y 24 horas. Para ser positivo, se deben reproducir las lesiones en la zona de aplicación del peso.

Otro tipo de test consiste en la aplicación vertical, mediante un soporte, de un cilindro metálico sobre la piel. Existen cilindros de diversos diámetros y con diferente peso lo que permite realizar estudios de umbral de intensidad.

Por último, también se puede realizar el test de presión mediante un dermatógrafo aplicando una presión de 100 g/mm², durante 70 segundos apoyado en la espalda.

La respuesta a los test se valora a los 3 minutos, y a las 3 y 6 horas, aunque algunos casos requieren de una lectura tardía a las 24 horas después de la aplicación de la presión. Se considera positiva cuando aparece angioedema con o sin eritema en la zona donde se ha ejercido la presión.

Para realizar las pruebas se debe suspender la mediación antihistamínica y aquella medicación que disminuya la reactividad cutánea. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la zona de la piel que ha presentado lesiones recientes (48 horas antes) es reactiva y no responde al estímulo

dando falso negativo. Estos requerimientos unidos al elevado número de horas (visitas) que el paciente debe permanecer en la consulta dificultan la reproducción experimental de la urticaria por presión y hace que en la mayoría de ocasiones se diagnostiquen, sólo, por la clínica.

Urticaria por frío. Se caracteriza por la rápida aparición de prurito, eritema y habones, con o sin angioedema, en la zona del cuerpo que ha sido expuesta al frío. Comprende varios cuadros clínicos adquiridos o congénitos, que se clasifican en síntesis de la siguiente manera^(1, 24, 27, 28):

Urticaria por frío primaria (UFP) o idiopática. Es la más frecuente de las urticarias por frío. Las lesiones habonosas aparecen desde pocos minutos hasta una hora después del contacto con el frío y se puede asociar a otras urticarias físicas (dermografismo, presión, colinérgica). Los estímulos físicos que pueden desencadenar los síntomas son las bajas temperaturas ambientales, sumergirse en agua fría (actividades acuáticas), deportes de nieve, manipulación de objetos fríos, comidas o bebidas frías (riesgo de edema lingual, labial o de glotis), etc. La exposición masiva al frío (baño en agua fría) puede desencadenar un cuadro generalizado grave con shock anafiláctico. El diagnóstico se establece mediante la historia clínica y las pruebas de urticaria por frío. Pruebas diagnósticas de urticaria por frío^(25, 27, 29):

Test del cubito de hielo. Para realizar el test se debe suspender tanto el tratamiento antihistamínico, como aquellas medicaciones que disminuyan la reactividad cutánea. Es importante tener en cuenta que la zona de la piel que ha presentado lesiones recientes (48 horas antes) es reactiva y no responde al estímulo dando falso negativo.

Método:

Se realiza colocando sobre la zona volar del antebrazo un cubito de hielo, u otro elemento frío (0-4 °C) protegido o enfundado en plástico o introducido en un guante de vinilo, manteniendo el contacto con la piel durante 5 minutos. Se evalúa la respuesta a los 10 minutos de retirar el cubito.

Lectura:

Se considera una prueba positiva típica si tras 10 minutos de retirado el cubito de hielo, cuando la piel se vuelve a recuperar su temperatura normal, aparece en el lugar de aplicación un

eritema precoz seguido de la formación de una pápula blanca de contornos regulares y palpables que tiene la forma y tamaño del cubito de hielo. Cuando el test es positivo se aplicará de nuevo el cubito en áreas distintas durante tiempos decrecientes de un minuto con el objetivo de determinar el mínimo tiempo de estimulación necesario para desencadenar una respuesta positiva.

En casos de clínica muy sugerente o con antecedentes de reacción sistémica se recomienda comenzar el test por tiempos de exposición mínimos de 30 segundos e ir incrementando en progresión geométrica los tiempos de estimulación. A menores tiempos positivos de estimulación mayor riesgo de presentar reacción generalizada tras exposición al frío en zonas extensas de la piel.

Se considera un test negativo cuando únicamente aparece eritema o prurito/quemazón. En estos casos se aplicará el cubito durante tiempos crecientes de un minuto hasta un máximo de 10 minutos se aplica el cubito de hielo en distintas zonas de la piel (la misma es refractaria). En casos con historia clínica muy sugerente de urticaria por frío se pueden incrementar los tiempos de estimulación con el hielo hasta en 20 minutos.

Dispositivos termo-electrónicos, tipo Temp-Test®, que estimula simultáneamente la piel a diferentes temperaturas, de 4-44 °C, y distintos tiempos de exposición. Se realiza colocando la parte interna del antebrazo sobre una plantilla de aluminio y sobre el dispositivo durante 5 minutos. La plantilla muestra la gama de temperaturas continuamente. Con este procedimiento se determina cual es la temperatura de umbral del paciente.

Actualmente los test por inmersión están desaconsejados por las sociedades científicas implicadas en el estudio de esta patología por el riesgo a desencadenar reacciones sistémicas. Por otra parte, el conocimiento del tiempo umbral mínimo de estimulación facilita el control de la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad. Un tiempo umbral de estimulación menor de tres minutos se correlaciona con mayor riesgo de presentar una reacción sistémica.

Urticaria por frío adquirida o atípica, son entidades raras de lesiones de urticaria generalizada o localizada que aparecen tras la exposición

al frío o al aire frío o húmedo, pero que tienen un test de hielo negativo.

Urticarias por frío familiares o Síndrome familiar autoinflamatorio por el frío (FACS, Familial Cold Auto-Inflammatory Syndrome). Es un trastorno hereditario autosómico dominante, que se manifiesta desde el nacimiento o en los primeros meses de vida. Episodios recurrentes de urticaria o erupción maculopapulosa, acompañada de fiebre, artralgias, leucocitosis, a veces conjuntivitis, a las dos horas de la exposición al frío.

Lo más importante en las urticarias por frío es la prevención de reacciones sistémicas, indicando al paciente que evite la exposición generalizada al frío (deportes de frío, inmersión en agua fría, etc.) y de reacciones locales con compromiso respiratorio, evitando alimentos o bebidas muy frías. Si precisa intervención quirúrgica o medicación endovenosa hay que advertir que los sueros se precalienten a 37 °C.

Los antihistamínicos previos a la exposición suelen ser eficaces en las urticarias por frío típicas.

Aquellos pacientes que hayan presentado una reacción anafiláctica deben llevar un kit de emergencia con autoinyector de adrenalina, antihistamínicos y corticoides.

Si el tratamiento con antihistamínicos a altas dosis no controla los síntomas pueden añadirse anti-H2 y antagonistas de leucotrienos. En los casos graves pueden intentarse tratamientos como ciclosporina durante los meses de invierno o pautas cortas de corticoides, sobre todo si hay evidencia de reacción de fase tardía o si el paciente va a estar expuesto al frío de forma prolongada. Por otra parte, en los casos de las FACS el tratamiento de elección es con inhibidores de la IL-1.

Urticaria solar⁽³⁰⁻³⁵⁾. La urticaria solar (US) es una respuesta del organismo tras la exposición a la luz solar o a fuentes de luz artificiales. El espectro lumínico principalmente implicado es ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) y la luz visible (LV). Clínicamente se manifiesta con prurito, eritema y/o habones que aparecen tras pocos minutos de exposición solar. Las lesiones se localizan en áreas fotoexpuestas, aunque las lesiones aparecen con más facilidad en zonas no expuestas habitualmente debido al fenómeno de hardening y en ocasiones pueden extenderse a

áreas cubiertas. En casos graves asocian cefalea, disnea y shock anafiláctico. Típicamente las lesiones desaparecen entre 1 y varias horas después de que cese la exposición solar. En algunos casos, la rapidez en la aparición de las lesiones y su intensidad, convierte a la US en una patología invalidante y difícil de tratar. El diagnóstico se establece mediante la historia clínica del paciente y la realización de la prueba de fototest para determinar el espectro lumínico responsable que mostrará una respuesta inmediata en UVB, UVA y/o LV. En algunos pacientes el fototest es negativo, pero la exposición solar directa en pequeñas áreas expuestas, puede confirmar el diagnóstico.

Prueba del fototest⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ Mediante su realización se intenta reproducir de forma experimental el grado y el tipo de eritema que provocan, en la piel, las radiaciones ultravioletas (UV) A y B y la luz visible (LV). Para su práctica generalmente se utilizan simuladores solares para la UV y proyectores de diapositivas para LV.

El fototest permite determinar la dosis de eritema mínimo (MED), esto es, la dosis más pequeña de radiación ultravioleta B (UVB) que produce un eritema visible y bien delimitado, la dosis urticariana mínima (DUM), determinar la banda de radiación lumínica implicada y reproducir las lesiones de manera experimental.

Método

Suspender antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos al menos 2 días antes de la prueba; los corticoides, los psoralenos, la clorpromazina y las dosis altas de vitaminas, la semana previa; y la cloroquina y los inmunosupresores, al menos un mes antes del fototest.

La prueba de Fototest debe realizarse sobre piel limpia y sana, de zonas no expuestas al sol, preferentemente de la zona lumboglútea, dado que la MED ofrece variaciones en las distintas partes del cuerpo, siendo más baja en tronco y cabeza, y más elevada en las extremidades.

Para explorar las reacciones a UV se irradian mediante un simulador solar una serie de dosis preestablecidas de UVB, UVA. Para explorar la LV se irradia durante 10 min con la luz procedente de un aparato de diapositivas.

El tamaño de cada área irradiada se señala mediante un rotulador permanente.

Lectura:

lectura inmediata: cualquier aparición de eritema/habón se considera positiva (-) no reacción, (+) solo eritema perceptible (correspondería a la DUM). +eritema localizado en las zonas irradiadas, ++eritema más allá del área irradiada, +++habón en alguna parte de la zona irradiada, +++habón en toda la zona irradiada. lectura a las 24 horas de realizada la exploración cuando la lectura inmediata haya sido negativa. Se realiza para reorientar el diagnóstico hacia otras foto-dermatosis. Se valoran como indicador de sensibilidad cutánea anormal:

- Una MED disminuida con relación al fototipo del paciente.
- La aparición de cualquier respuesta cutánea distinta al eritema en UVB.
- Aparición de eritema y cualquier respuesta cutánea exceptuando la pigmentación en UVA.

El tratamiento de la US es complicado. Los anti-histamínicos son básicos. Junto a ellos hay que reeducar a la piel para que pueda exponerse al sol. En los casos leves puede ser suficiente recomendar al paciente exposiciones solares repetidas que no lleguen a desencadenar los habones, pero en casos graves la desensibilización debe realizarse en unidades de fototerapia.

Urticaria por calor^(6,41,42). La urticaria por calor se desencadena a los pocos minutos de una exposición a calor local, fiebre, objetos calientes, exposición solar, calefacción etc. y en donde el calentamiento localizado de la piel produce prurito y habones en el área expuesta al calor. Puede asociarse a la urticaria por frío.

Prueba diagnóstica de urticaria por calor^(25,42).

Método

Consiste en aplicar sobre la piel del antebrazo recipientes metálicos o de cristal con agua caliente (44-45 °C) o cilindros metálicos calentados (50-55 °C) durante un periodo de 5 minutos. Otro método más sofisticado es utilizar dispositivos termo-electrónicos, tipo TempTest®, a 45 °C.

Lectura

Se realiza a los 10-15 minutos de retirada la fuente de calor. Se considera un resultado positivo cuando aparecen lesiones habonosas palpables

en el área de aplicación. En estos casos es conveniente determinar el umbral de temperatura y el tiempo de inducción de la lesión.

Angioedema vibratorio^(2,9,10). Consiste en la aparición de prurito, eritema y angioedema a los 4-5 minutos de la aplicación de estímulos vibratorios (masaje, secado enérgico con una toalla, vibración) sobre la piel. La sintomatología suele durar entre 30 minutos y 1-2 horas tras la desaparición del estímulo. Puede ser adquirido o familiar. La forma adquirida suele ser leve, aunque recientemente también han sido descritos casos esporádicos de trastornos idiopáticos adquiridos tras años de exposición ocupacional a vibración y/o asociados a urticaria colinérgica. La forma familiar es heredada, suele aparecer en la infancia y tiene una transmisión autosómica dominante, y ante estímulos intensos puede aparecer eritema generalizado y cefalea.

Test de provocación a vibración⁽²⁵⁾, consiste en reproducir las lesiones mediante la aplicación de un estímulo vibratorio. Es una técnica inhabitual porque se requiere de un agitador de tubos de laboratorio que se apoya durante 10 minutos sobre la superficie volar del antebrazo del paciente a 1000 revoluciones/minuto. Requiere medición del perímetro de la muñeca, antebrazo y codo donde se aplica el agitador antes y después del test. La lectura se realiza pasados 10 minutos de concluido el test. Se considera positivo cuando en la zona del test aparece edema con o sin prurito.

El tratamiento consiste en eliminar los estímulos vibratorios, también pueden ser útiles los antihistamínicos.

URTICARIA COLINÉRGICA

La urticaria colinérgica aparece tras un aumento de la temperatura corporal central. Se desencadena a los pocos minutos de una exposición a calor (baño caliente), fiebre alta, sudoración profusa, estrés emocional o ejercicio físico intenso. Se caracteriza por la aparición de habones puntiformes pruriginosos de 1-4 mm de diámetro, rodeados de un halo eritematoso grande. El brote suele durar de 30 minutos a 2 horas. El término "colinérgica" deriva de que algunos pacientes asocian síntomas de hiperestimulación parasimpática, como salivación, lagrimeo o diarrea y pueden aparecer síntomas sistémicos acompañante como mareos, dolor abdominal e hipotensión^(12,43).

Test diagnóstico de urticaria colinérgica⁽²⁵⁾. Existen dos tipos de provocaciones, pero las dificultades logísticas para su realización, la disponibilidad de personal y el tiempo de consulta que precisa el paciente contribuyen a que sean poco realizables.

Método

Cuando se sospecha que la causa es el aumento de la temperatura corporal se debe sumergir el cuerpo completo del paciente en baño a 42 °C, con monitorización de temperatura corporal y cuando esta se eleva 1 °C se mantiene al paciente sumergido durante 15 minutos.

Cuando se sospecha que el desencadenante es el ejercicio físico se somete al paciente a test de esfuerzo físico bajo control en la consulta mediante cinta de caminar/ bicicleta estática. Se inicia el desarrollo del ejercicio y se mantiene durante 15 minutos desde que el paciente comience a sudar.

Lectura.

Se realiza una lectura inmediata tras el test y otra, pasados 10 minutos. Se considera positiva cuando aparecen pequeños habones sobre eritema cutáneo.

Tratamiento: Los tratamientos con hidroxizina y cetirizina suelen ser eficaces.

URTICARIA POR CONTACTO^(1,44-47)

Se caracteriza por la aparición inmediata de ronchas/habones cuando la piel entra en contacto con diferentes agentes externos, por mecanismos inmunológicos o no, pudiendo afectar a las mucosas. Se pueden distinguir los siguientes tipos:

Urticaria de contacto no inmune. La urticaria por contacto no inmunológica es la más común, no requiere sensibilización previa y ocurre en la mayoría de la población expuesta. La reacción suele aparecer a los 45-60 minutos tras el contacto, permanece localizada y su intensidad depende de la concentración de la sustancia y del sitio de piel expuesta.

Esta reacción no está mediada por anticuerpos. Entre los agentes causantes se encuentran las plantas, los conservantes (ácido benzoico, aldehído cinámico), los perfumes y los medicamentos tópicos.

Urticaria de contacto inmune. Se requiere sensibilización previa por un mecanismo inmune tipo I (mediado por IgE). Las reacciones por contacto inmunológicas aparecen tras 15-20 minutos de producido el contacto y además de la reacción local puede dar lesiones a distancia (urticaria generalizada) y reacciones anafilácticas. Los principales implicados son proteínas (pescado, mariscos, hortalizas, carnes, huevos etc.) perfumes, medicamentos, gomas etc.

Urticaria de contacto por mecanismo incierto. Algunas sustancias químicas producen urticaria por contacto por un mecanismo patogénico aun sin aclarar.

Presenta características comunes a los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. A favor de los primeros se encuentran pruebas negativas en los controles, y la clínica incluye urticaria localizada o generalizada, rinitis, asma y también colapso vascular. En común con los mecanismos no inmunológicos estarían las manifestaciones en la primera exposición al contactante.

URTICARIA ACUAGÉNICA⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

La urticaria acuagénica consiste en la aparición de pápulas pruriginosas, eritemato edematosas, pequeñas y perifoliculares tras el contacto con el agua, independientemente de su temperatura. Se localizan principalmente en el cuello, tronco, hombros, brazos y espalda. El diagnóstico se establece por la historia clínica y el test de provocación.

Prueba diagnóstica de urticaria acuagénica⁽²⁵⁾. La forma más habitual en la práctica clínica consiste en sumergir el antebrazo del paciente en agua con independencia de la temperatura del agua.

Otro método consiste en la aplicación de compresas mojadas a temperatura ambiente (35-37 °C) en la espalda/tronco del paciente durante 30 minutos.

Los habones aparecen entre los 2-30 minutos de la exposición.

DIAGNÓSTICO DE LA URTICARIA CRÓNICA^(2, 6, 52-54)

El diagnóstico de urticaria es eminentemente clínico. Una historia clínica detallada y un buen examen físico son esenciales para identificar el tipo

de urticaria. El tiempo de inicio y duración de los habones son importantes para el diagnóstico inicial, además de considerar el tamaño, color y la localización de las lesiones.

El examen general en busca de enfermedades sistémicas asociadas como disfunción tiroidea, la relación entre la autoinmunidad en la urticaria crónica y la infección por *helicobacter pylori* otros desórdenes autoinmunes deben tenerse en consideración, aunque en la mayoría de pacientes con urticaria/ angioedema crónico no es posible detectar ningún trastorno analítico o causa subyacente, por lo que la petición de analíticas extensas sólo está justificada por la anamnesis de un determinado paciente. En síntesis, podríamos seguir el siguiente patrón:

- Historia clínica:
 - Descripción (forma, tamaño y distribución de los habones), duración de las lesiones y variabilidad diaria y estacional. Intensidad, características del prurito y síntomas asociados (dolor, ardor, etc.). Relación entre la aparición de manifestaciones clínicas y estímulos físicos (calor, frío, etc.). Antecedentes familiares de urticaria/atopia Antecedentes personales (alergia, patologías, medicamentos, hábitos tóxicos etc.) y ocupación laboral/aficiones.
- Pruebas de laboratorio: hemograma, perfil tiroideo e IgE.
- Pruebas físicas de provocación.
- Valoración del impacto de la actividad de la urticaria/angioedema (UAS/AAS) y de la calidad de vida (CU-Q2oL).
- Biopsia cutánea cuando la duración de las lesiones sea superior a 24 horas para facilitar el diagnóstico diferencial con otras patologías con síntomas similares (vasculitis, lupus etc.).
- Otros test: Pruebas de prick si la historia clínica es sugerente de alergia y test de suero autólogo si hay sospecha de urticaria crónica autoinmune.

Puntuación	Nº Habones	Intensidad Prurito
0	Ninguno	Ninguno
1	Leve (< 20)	Leve
2	Moderado (20-50)	Moderado
3	Intenso (> 50)	Intenso

EVALUACIÓN E IMPACTO DE LA URTICARIA CRÓNICA ^(6, 54-58)

La urticaria crónica es una patología incapacitante y frustrante para el paciente, ya que su calidad de vida puede verse afectada en lo personal, social y profesional.

Para ayudar a evaluar la eficacia del tratamiento deben valorarse tanto la actividad de la enfermedad como la intensidad clínica, utilizando sus dos síntomas clave, el prurito y los habones mediante el uso de escalas validadas como la UAS y la UAS7, en las que se valoran estos síntomas en una escala tipo Likert de 0 (sin actividad) a 3.

La valoración se debe realizar diariamente, ya que los síntomas pueden variar de un día a otro. La suma total de las puntuaciones (0 mínimo y 6 máximo) valora la intensidad de la urticaria. Se establecen 5 grados de actividad de la enfermedad: UC grave, UC moderada, UC leve, UC controlada y UC inactiva ^(Tabla 2).

Para evaluar el impacto emocional de la enfermedad y la calidad de vida del paciente se utiliza el cuestionario CU-Q20L, que es un cuestionario específico para pacientes con urticaria crónica. En este cuestionario se evalúa mediante 23 preguntas, agrupadas en 6 escalas o patrones, el impacto de la urticaria y las alteraciones que sus manifestaciones producen sobre el sueño/descanso, el trabajo/actividad física, prurito/vergüenza, el estado mental, la hinchazón/alimentación y las limitaciones de estética del paciente tal como sintetizamos en la Tabla 3.

Nº Escala	Nombre Escala	Nº items
I	Trabajo	6
II	Sueño	4
III	Prurito/vergüenza	4
IV	Estado mental	3
V	Hinchazón/alimentación	4
VI	Limitaciones estéticas	2

TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA

1. Tratamiento etiológico ⁽⁶⁾

Identificar y eliminar, si es posible, el agente causal mediante la historia clínica y estudio/test si procede.

2. Medidas generales ^(6, 54)

- Evitar desencadenantes. Las urticarias se desencadenan o exacerban por diferentes factores, algunas veces inespecíficos pero los principales desencadenantes son: Determinados medicamentos: AINES principalmente, IECAS, opiáceos, aspirina etc. Alimentos histamino-liberadores: conservas, salazones, ahumados, embutidos, fresas, plátanos, huevo, quesos, mariscos, chocolate etc.

- Medidas de evitación desencadenantes de las urticarias físicas como: roce, presión, calor, frío, sol.
- Evitar factores agravantes: situaciones de estrés, alcohol etc.
- Hidratar la piel con soluciones antipruriginosas como calamina o mentol 1%.

3. Tratamiento farmacológico^(13, 54, 59)

Antihistamínicos.

Son el tratamiento de primera línea ya que la histamina desarrolla un rol importante en el desarrollo de las lesiones y, en general, suelen ser fármacos muy eficaces.

Antihistamínicos de 1ª generación, poseen efectos anticolinérgicos y atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que tienen un efecto sedante: hidroxicina, ciproheptanidina, clorfeniramina etc.

Antihistamínicos de 2ª generación, son actualmente los fármacos de elección en el tratamiento de la UC ya que no poseen efectos anticolinérgicos y no atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que no tienen efecto sedante: rupatadina, ceterizina, ebastina, levocetirizina etc.

Los antihistamínicos no sedantes tienen la ventaja de que las dosis se pueden ir aumentando hasta 4 veces la dosis estándar. Actualmente no existen estudios que demuestren la eficacia de la combinación de antihistamínicos no sedantes y sedantes. El tratamiento con antihistamínicos no sedantes será de forma continuada y no a demanda.

Corticoides

No están recomendados como tratamiento debido a sus efectos secundarios, pero pueden ser utilizados en pacientes con episodios de exacerbación de su UC cuando no exista buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos o cuando se asocie angioedema. En estos casos se administra en tandas cortas de 3-7 días o en pautas decrecientes de unos 10 días.

Omalizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante. Se une a la Ig E y reduce la cantidad libre de IgE disponible para desencadenar la cascada alérgica. Actualmente es el tratamiento de elección para pacientes mayores de 12 años cuando existe una respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos. La dosis recomendada es de 300mgr vía subcutánea /cada 4 semanas. El tratamiento debe realizarse en un centro especializado con vigilancia estricta del paciente tras su administración y durante las 4 horas posteriores, sobre todo en las primeras dosis, ya que puede causar reacciones alérgicas graves, aunque los efectos secundarios en la mayoría de casos suelen ser leves siendo los más habituales la sintomatología local en la zona de inyección, cefalea, diarrea y rinitis.

Inhibidores de la calcineurina oral: Ciclosporina

Es una opción de tratamiento a considerar en pacientes donde han fracasado los tratamientos con antihistamínicos y omalizumab.

Algoritmo de tratamiento UC ^(imagen1)

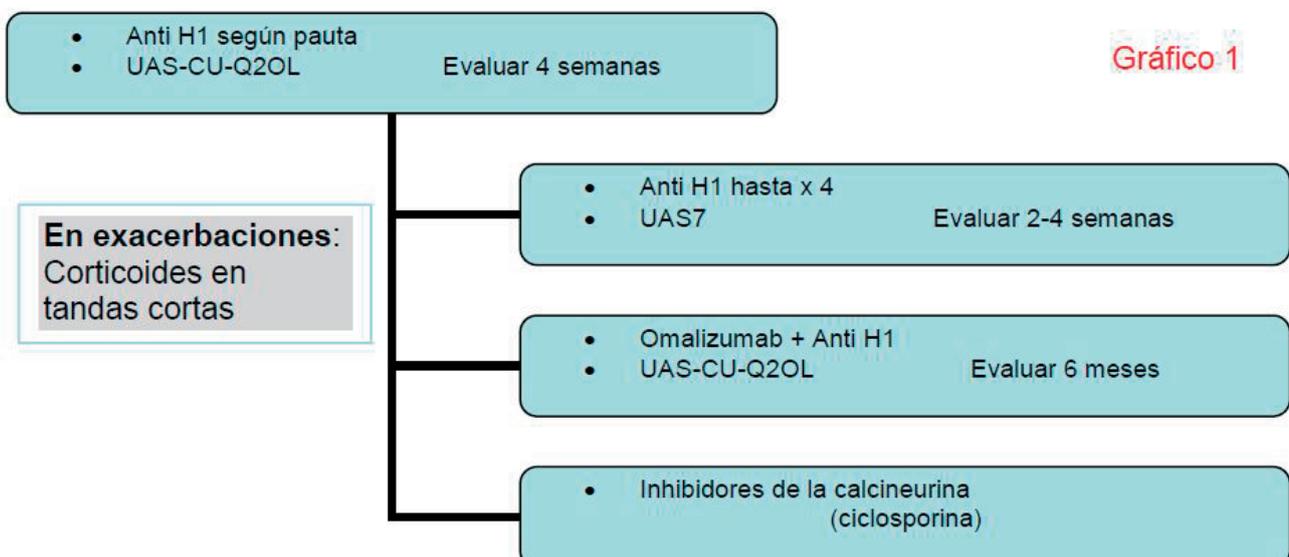


Imagen 1.

Tabla 4 ANTI H1 recomendados	Embarazadas	Lactantes (0-6 meses)	Niños (6 meses-2 años)	Niños (2-12 años)
Loratidina	SI	SI	SI	SI
Desloratidina				SI
Cetirizina	SI	SI	SI	SI
Levocetiridina	SI			SI
Clorfeniramina	SI			
Ebastina				SI
Ketotifeno			SI	SI

Tabla 4.

Tratamiento de UC en embarazadas y niños^(13, 54, 60,61)

Durante el embarazo se debe intentar controlar la urticaria con la mínima dosis de medicación posible. Los antihistamínicos recomendados son los H1 de segunda generación tales como cetirizina, levocetirizina, loratidina y clorfeniramina que aunque no tienen categoría A (seguridad en embarazo) no existe evidencia de daño fetal y se excretan por la leche materna.

En niños lactantes menores de 6 meses los únicos antihistamínicos recomendados son cetirizina y loratidina recomendados a mínima dosis posible durante el mínimo periodo de tiempo posible.

Lactantes mayores de 6 meses, antihistamínicos H1 de segunda generación: ketotifeno (Zasten) y cetirizina (Zyrtec).

Niños mayores de 2 años: levocetirizina (Xazal), loratidina (Clarytine), desloratidina (Aerius) y ebastina (Ebastel).

En niños mayores de 12 años el tratamiento será igual que en los adultos.

En niños de cualquier edad se debe evitar el uso de antihistamínicos H1 de primera generación.

En la Tabla 4 mostramos, de forma resumida, los antihistamínicos recomendados para embarazadas, lactantes y niños.

Con relación al uso de corticoides si es necesario utilizarlos será a mínima dosis durante el mínimo periodo de tiempo posible debido tanto a los riesgos de malformaciones para el feto como para la embarazada (diabetes, hipertensión etc.). Debido a que los corticoides alcanzan bajas concentraciones en la leche materna, se pueden utilizar con bastante seguridad cuando se emplean dosis bajas, teniendo la precaución de posponer la lactancia 4 horas después de su ingesta cuando se utilizan dosis altas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: principles y practice. 5th ed. Vol. 2. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 1104-22.
2. Clive EH, Grattan C, Kobza Black, A. Urticaria y Angioedema. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatología, 1º edic, Vol 2; Elsevier España S.A 2004:287-302.
3. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. Br J Dermatol 2001; 144:708-14.
4. Caig P, Olana M, Muñoz D et al. Epidemiology of urticaria in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2004; 14: 214-20.
5. Doutré M. Physiopathology of urticaria. Eur J Dermatol 1999 Dec; 9: 601-5.
6. T Zuberbier, W Aberer, R Asero, C Bindslev Jensen, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update Allergy 2014; 69 (7), 868-887.
7. Vázquez S, Martínez C. Urticaria crónica. En Quirce S. Biblioteca Alergológica Fronteras de la Alergia SEAIC, Módulo IV. Ed: P. Peñanyer. Barcelona 2006.
8. Ibañez Sandin MDP. Urticaria y Angioedema. Pediatr Integral 2005; IX (8):595-606.
9. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Allergy. 2a ed. Philadelphia WB: Saunders; 1997. p. 573-92.
10. Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995; 333: 1767-72
11. Grattan C, Sabroe R, Greaves M. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 645-57.
12. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 465-74.
13. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105(5):469-482.
14. 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.
15. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW et al. Recommendations for assessing patient-report outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. Allergy 2011; 66: 840-844.
16. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RI- Kennedy CTC, Bracifield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986; 114:583-90.

17. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan-IP Greaves MW, Autoantibodies against the high-affinity Ig E receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria, *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604
18. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-53.
19. Zauli D, Giorgi GD, Tovoli F. Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2009; 23: 954-982.
20. Konstantinou GN. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-1268.
21. Altrich ML, Halsey J. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 28-34.
22. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, et al. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan; 21(1):35-9.
23. Gorevic P, Kaplan A. The physical urticarias. *Int Dermatol*. 1980; 19: 417.
24. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A et al. Physical urticaria : classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-13.
25. Tratado de Alergología de la SEAIC (Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica) En: Pelaez Hernández A, Dávila González JJ. Editorial Ergon / 2007. Cap 54:1031-1047.
26. Kobza Black, A. Delayed pressure urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6:148-9.
27. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 965-981.
28. Carrasquer C, López-Baeza JL, Fernández M et al. Urticaria a frigore: características clínicas y diagnósticas *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 218-224.
29. Veleiro Pérez B, Rico Díaz MA, Vila Sexto L. Urticaria de contacto y síndromes urticariformes inducidos por frío y alergia. *Galicia Clin* 2012; 73 (4): 151-159.
30. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142:32-8
31. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, et col. Solar urticaria: a report on 57 cases. *Am J Contact Dermat*. 2000; 11: 89-94.
32. Beattie Pe, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1149-54.
33. Eguino P, Lasa O, Gardeazabal J, Díaz-Pérez JL. Urticaria solar. Estudio de 20 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96:26-30.
34. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:909
35. Sanchez-Pedreño P. Fotodermatosis. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. *Manual de Dermatología 1ª ed*; SEc 6, cap35; 603-24. Grupo Aula Médica S.L. Madrid 2010.
36. Mackenzie LA. The analysis of ultraviolet radiation doses required to produce erythematous responses in normal skin. *Br J Dermatol* 1983; 108:1-9.
37. Diffey BL, Farr PM: Quantitative aspects of ultraviolet erythema. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; 12:311-325
38. Allende I, Gardeazabal J, Lázaro M, et al. Urticaria solar: dificultades en el diagnóstico mediante el fototest. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:524-5.
39. Sierra C, Fornes B, Palomar F et al. Fototest una herramienta indispensable en el diagnóstico de las fotodermatosis. *Rev Enfermería dermatológica* (11: 27-33) 2010.
40. De Argila D, Aguilera J, Sánchez J, García-Díez A Estudio de las fotodermatosis idiopáticas y exógenas. Parte II: el estudio fotobiológico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(3):233-242.
41. Kaplan AP. Urticaria y angioedema. En: Wolf, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Ed Med Panamericana 7ª ed 2006; 37:330-343.
42. Magerl M, Borzova E, A. Gimnez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-1721.
43. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-72.
44. Bindsley-Jensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol* 2000; 14:175-80.
45. Serra-Baldrich E, Alomar Muntañola A. Urticaria y angioedema. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. *Manual de Dermatología 1ª ed*; SEc 2, cap6: 99-109. Grupo Aula Médica S.L. Madrid 2010.
46. Helaskoski E, Suojalehto H, Virtanen H, et al. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria caused by oxidative hair dyes in hairdressers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 46-52.
47. Masperoi J, Cabrera H, Arduoso L et al. *Guía Argentina de Urticaria y Angioedema*. Medicina (Buenos Aires) 2014; 74 (Supl. I): 1-53.
48. Shelley W, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA* 1964; 189:895-8.
49. Hernandez Santana J, Velasco Benito JA, García Dorado J, García Silva J, Armijo M. Estudio de dos nuevos casos de urticaria acuagénica. *Actas Dermosifiliogr*. 1991; 82 (6): 408-10.
50. Park HM, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol*. 2011; 23 (Suppl 3): 371-4.
51. Buller Viqueira E, Cabello Pulido J y Buller Viqueira E. Urticaria Acuagénica. *Rev Clin Med Fam* 2016; 9(1): 57-59.
52. Criado PR, Fachini Jardim Criado R, Maruta C, Costa Martins JE, Rivitti E. Urticaria. *An.Bras.Dermatol* 2005, v.80 n.6: 183-185.
53. Berstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7.
54. Ferrer M, Bartra J, Gimenez-Arnau A et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *ClinExp Allergy* 2015; 45 (4):731-743.
55. Mathias SD, Crosby RD, Zazzli et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108:20-4.
56. Jauregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(2):80-6.
57. Baiardini, Pasquali M, Braido F et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60:1073-8.
58. 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 Immunol*. 2008; 18(6):426-32
59. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Gimenez-Arnau AM. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105(5):469-482.
60. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105(1):45-52.
61. Zitelli KB, Cordero KM. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec; 28(6):629-39.
62. Lawlor F. Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb; 34(1):149-56.