

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD MÉDICA CIEGO DE AVILA
HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN



TÍTULO: Efectividad de la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos en el tratamiento de la Urticaria Crónica en pacientes adultos.

Tesis en opción al título de Especialista en I grado en Alergología.

AUTORA: Dra. Ismaray Gutiérrez Acevedo.

2021
"Año 63 de la Revolución"

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD MÉDICA CIEGO DE AVILA
HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN



TÍTULO: Efectividad de la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos en el tratamiento de la Urticaria Crónica en pacientes adultos.

Tesis en opción al título de Especialista en I grado en Alergología.

AUTORA: Dra. Ismaray Gutiérrez Acevedo.

Especialista en 1er grado en Medicina General Integral. Residente en Alergología.

TUTORA: Dra. Madelaine Espinoza Domínguez.

Especialista en 1er grado en Medicina General Integral y Alergología.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Asistente.
Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández.
Morón.

ASESORA: MSc. Yuliem Fernández De Posada.

Master en Ciencias de la Educación Superior. Profesora Auxiliar.
Facultad de Ciencias Médicas de Morón.

2021

“Año 63 de la Revolución”

Dedicatoria

Dedico este trabajo a **mis padres** que han sido fuente de cariño y comprensión en mi vida; que me han inculcado el respeto hacia los demás, sin mirar lo externo, sino lo profundo de cada persona.

A mi hija y mi esposo:

A los cuales he privado de mi compañía en algún momento durante la realización de este trabajo.

Agradecimientos

A todos los que aportaron sabiduría y conocimientos, comprensión, solidaridad y justeza; porque solo con ello, se acortaba el camino: ¡Gracias, profesores!

A mi tutora, a mi asesora, a mis compañeros de trabajo, quienes siempre me brindaron su ayuda incondicional en la confección y realización de la investigación.

RESUMEN

Se realizó un estudio pre experimental en pacientes adultos con urticaria crónica, atendidos en consulta de Alergología del Hospital “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica atendidos en dicha consulta, en el período comprendido desde enero del 2019 a enero de 2021. De una población de 91 pacientes diagnosticados con urticaria crónica se escogió como muestra 62 pacientes adultos, (68,13%), cumpliendo con los criterios de inclusión, exclusión y salida. Como fuente primaria se utilizó la historia clínica. Los datos obtenidos se expresaron en % en tablas y gráficos. Se observó como tendencia predominante del grupo de edad y género fue el de 35 a 49 años y el femenino, respectivamente. Los hallazgos clínicos muestran preponderantes los habones, prurito, la ansiedad e irritabilidad en pacientes eminentemente de residencia urbana con antecedentes de atopia y consumidores de esteroides, fundamentalmente la Prednisolona, contrario a los efectos adversos que presentan. El tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos fue efectivo pues los pacientes adultos en su mayoría lograron la remisión de los síntomas y signos en un tiempo inferior a los tres meses, los efectos adversos presentados, cefalea, boca seca y somnolencia, tuvieron una duración de una a cuatro semanas, por lo que no hubo que interrumpir tratamiento médico, ni necesidad de indicación de esteroides, y tuvieron mejoría de su estado clínico, con probada significación estadística.

Palabras claves: urticaria crónica, adultos, tratamiento, antihistamínicos, antileucotrienos

ÍNDICE

PÁGINAS

INTRODUCCIÓN	1 - 6
MARCO TEÓRICO	7 - 30
MATERIALES Y MÉTODOS	31 - 39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40- 58
CONCLUSIONES	59
RECOMENDACIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61- 68

INTRODUCCIÓN

La urticaria se define como un síndrome de reacción de piel y mucosas caracterizado por ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis que dura algunas horas, días o meses; puede ser recidivante y de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido; la lesión elemental es una pápula edematosa dérmica (roncha). ^{1,2}

Del latín *urticarie* o *urtica* (hierba irritante), la urticaria es una enfermedad cutánea caracterizada por una erupción denominada habones o ronchas que son placas rosadas, rojas o blancas, pruriginosas, de poco relieve y evanescentes que desaparecen en menos de 24 horas sin dejar secuelas; las ronchas, producidas por edemas tisulares locales en la dermis papilar o superficial, están casi siempre rodeadas por eritema al tiempo que producen intenso picor (prurito) o sensación de quemazón. ³

Esta enfermedad cutánea se trata de una erupción polimorfa caracterizada por la presencia de elevaciones eritematosas o blanquecinas, circunscritas que cambian de lugar en cuestión de horas o minutos; ¹ las lesiones inflamatorias aparecen localizadas en piel y también con cierta periodicidad en mucosas. La urticaria puede aparecer sola, edemas que se localizan en la dermis superior o dermis papilar, o acompañada de angioedemas cuando también se afectan la dermis profunda y la hipodermis; los angioedemas consisten en una inflamación de zonas laxas de la piel como labios o párpados que, de ser muy intensos, pueden producir deformación completa de la cara e inclusive, con menor frecuencia, puede observarse inflamación de la lengua o la glotis provocando dificultades respiratorias que requieren atención inmediata en un servicio de urgencias. ³⁻⁵

Las ronchas, que pueden persistir minutos, días o semanas, son de carácter variable, generalmente eritematosas, de consistencia elástica que desaparecen o se blanquean a la presión de la punta de un dedo y pueden variar en tamaño, desde ronchas o habones de dimensiones de una lenteja, típicas de la urticaria colinérgica hasta la presencia de grandes placas de bordes cercenados o geográficas; la aparición de las ronchas se asocia a infecciones, desórdenes alimentarios, así como

a intolerancia y alergia a medicamentos, agentes físicos, reacciones auto inmunes y mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.^{1, 6,7}

Es una enfermedad que padece una quinta parte de la población. Siendo de larga evolución, que resulta en efectos perjudiciales en la calidad de vida de quien la padece, además de un gran impacto en la sociedad en términos de costos de atención directa e indirecta de la salud así como un menor rendimiento en el trabajo y en la vida privada de los pacientes.⁸⁻¹⁶

La clasificación de urticaria se basa en su duración, frecuencia y las causas que la desencadenan, es aguda cuando su duración es menor de seis semanas y crónica cuando es mayor de seis semanas. Si se identifica la causa subyacente se denomina urticaria inducible (UI) y ésta se divide en urticaria física, donde se incluyen dermatografismo sintomático, urticaria por frío, por presión, urticaria solar, por calor, angioedema por vibración, y urticaria química como colinérgica, por contacto y acuagénica. Cuando no se identifica la causa de la urticaria se considera urticaria crónica espontánea (UCE).¹⁷

La urticaria crónica (UC) puede ser desencadenada por múltiples factores, entre los que participan mecanismos inmunológicos, mediados o no por anticuerpos IgE, así como mecanismos no inmunológicos por activación directa de diferentes células. En la fisiopatología de la UC existe participación de mastocitos que liberan histamina, citoquinas, eicosanoides y proteasas produciendo vasodilatación, extravasación del plasma y reclutamiento de más células. Las lesiones son causadas generalmente por la histamina, que puede deberse a fenómenos mediados por IgE, desencadenarse por reflejos neurológicos o por estimulación directa. El angioedema es causado principalmente por la liberación de bradiquinina. Productos de degradación de los leucotrienos y el complemento también están implicados en las lesiones crónicas de urticaria y angioedema. Una pequeña proporción de pacientes puede tener anticuerpos contra el receptor de IgE en los mastocitos.^{18,19}

El diagnóstico de la urticaria requiere una historia clínica completa considerando el tiempo de aparición, la frecuencia o duración, variación diurna, forma, tamaño y distribución de las ronchas, angioedema asociado, síntomas subjetivos como prurito o dolor, historia familiar y personal de atopia, alergias, infecciones, enfermedades

sistémicas, enfermedades psicosomáticas y/o psiquiátricas, problemas gástricos y/o intestinales, inducción por agentes físicos o ejercicio, uso de fármacos, correlación con alimentos, relación con el ciclo menstrual, tipo de trabajo, estrés, terapia anterior y la respuesta al tratamiento. Debe llevarse a cabo un examen físico en la piel, las ronchas o habones pueden tener múltiples formas y variar en tamaño desde 2 mm hasta 10 cm o más, con tres características típicas: Inflamación central de tamaño variable rodeado por eritema reflejo, prurito, y naturaleza fugaz, regresando la piel a su apariencia normal generalmente dentro de 1-24 horas. El angioedema se caracteriza por ser eritematoso o color piel, de presentación súbita con edema de dermis inferior y con frecuencia tejido subcutáneo por debajo de las membranas mucosas y en ocasiones dolor en lugar de prurito, es de resolución más lenta que los habones y puede durar hasta 72 horas.²⁰

Entre las entidades clínicas frecuentes que pueden ser confundidas con la urticaria se hallan la celulitis y el eczema agudo localizado en el caso del angioedema, y las toxicodermias, las picaduras, el eczema agudo difuso y la sarna para los habones. Se establecen diferencias con base en la sintomatología (dolor en la celulitis, picor en el eczema agudo localizado, quemazón en el angioedema, picor nocturno en la sarna, etc.), la duración del cuadro y de las lesiones elementales (el habón dura menos de 24 h) y la distribución de las lesiones (agrupación lineal en las picaduras, generalizada y simétrica en las toxicodermias, carácter artefacto en el eczema de contacto).²¹

La mayoría de las urticarias suelen presentarse como urticaria y angioedema, otras como urticaria sin angioedema y en menor medida angioedema sin urticaria. Las urticarias suelen afectar a adultos comprendidos fundamentalmente en edades entre 30 y 50 años, sobre todo a mujeres al tiempo que se reporta que entre el 1 y 2% de los pacientes de la práctica dermatológica general presentan urticaria y/o angioedema.²²

La urticaria crónica espontánea, anteriormente conocida con el nombre de urticaria idiopática crónica y urticaria crónica es más común de lo que previamente se pensó; aunque todos los grupos etarios pueden ser afectados, la incidencia máxima se ve entre los 20 y 40 años de edad y una prevalencia considerada entre 0.5 a 1.0 %^{21,22}

Las urticarias crónicas más frecuentes son los subtipos físicos que se presentan en el 25% de los casos, principalmente en adultos jóvenes, de ellas, el 5% corresponden a dermatografismo, urticaria colinérgica y urticaria vasculíticas mientras que el 60% restante se trata de urticaria crónica idiopática o crónica no alérgica.²¹ Por otro lado, el dermatografismo aparece en el 6 % de los pacientes con urticaria crónica; esta baja prevalencia es similar a la que tiene en la población general. La urticaria por frío afecta aproximadamente del 1% a 3% de todos los pacientes con urticaria.²² En otros estudios se reafirma una prevalencia mundial de urticaria crónica de 0.5 a 1% con predominio del sexo femenino.²¹

En los últimos años se ha incrementado la morbilidad por enfermedades alérgicas en Cuba. Este fenómeno afecta a todas las patologías alérgicas incluyendo las urticarias, patología esta que de alguna forma un porcentaje elevado de personas la han padecido en ciertos períodos de la vida. La prevalencia es del 0.11% en hombres y un 0.14% en mujeres. La tercera parte de los casos es aguda y aparece en los jóvenes, mientras que, el tipo crónico predomina en las mujeres.

El tratamiento de la urticaria se fundamenta en 2 pilares: la evitación de los factores desencadenantes y agravantes, y el tratamiento farmacológico. Se estima que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), provocan una exacerbación de la urticaria en el 20-30% de los pacientes que tienen urticaria crónica y, por tanto, su uso debería ser evitado. Respecto al tratamiento farmacológico, los antihistamínicos no sedantes o de nueva generación son de elección. Se deben administrar diariamente, y no a demanda. En los casos refractarios, las guías recomiendan aumentar la dosis hasta cuadruplicarla. El tratamiento puede durar meses o años. No se recomiendan los antihistamínicos sedantes, solos ni asociados a no sedantes, dados sus efectos secundarios. La utilización de corticoides orales debe ser en tandas cortas, evitando su cronicidad.¹⁷

Las guías actuales para el manejo de la urticaria recomiendan el tratamiento de forma gradual comenzando como primera línea la monoterapia con antihistamínicos H1 de segunda generación, si los síntomas persisten después de dos semanas, se sugiere aumentar la dosis hasta cuatro veces del antihistamínico elegido como una opción de segunda línea; algunas guías recomiendan la adición de un segundo

antihistamínico y/o agregar antihistamínicos H2 o antagonistas de los leucotrienos. Como tercera línea de tratamiento si los síntomas persisten después de una a cuatro semanas, se recomienda añadir omalizumab, ciclosporina, además de cursos cortos de corticosteroides si lo exigen las exacerbaciones.^{8,21,22}

Los medicamentos antialérgicos engloban un gran grupo de fármacos que tienen como función inhibir la respuesta alérgica inflamatoria, entre los que se pueden mencionar los antileucotrienos.²² Muchos trabajos hablan del empleo de los antileucotrienos, en especial el montelukast en pacientes con urticaria.²³

En correspondencia con lo planteado, el 23 % de los pacientes asistidos en consulta de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón en la provincia Ciego de Ávila padecen de urticaria crónica a los que se les han aplicado tratamiento sintomático con antihistamínicos y esteroides sistémicos mostrando poco alivio de la sintomatología. Ante estos argumentos y teniendo en cuenta el notable incremento de pacientes fundamentalmente de la edad adulta, es que se decide realizar un estudio sobre este tema, precisándose el siguiente **problema científico**: ¿Cómo contribuir al mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica?

Lo novedoso de la investigación responde al tratamiento farmacológico que se indica a los pacientes con esta enfermedad el cual, en la actualidad, se sustenta en el uso de antihistamínicos de 2ª generación, pues no reportan efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes no logran mejoría de su estado clínico. No evidenciándose en dicho hospital ni en la provincia mencionada estudios previos que aborden la problemática existente, a pesar de contar en los servicios de Alergología con profesionales de gran experiencia y nivel científico.

Constituyendo el objeto de la investigación los pacientes con Urticaria Crónica.

Hipótesis científica

Si se evalúa la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos, basados en el tiempo de remisión de los síntomas, duración de posibles efectos adversos, interrupción o no del tratamiento y necesidad del uso de

esteroides, entonces es posible que se contribuya al mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica.

Objetivo General: Evaluar la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica atendidos en el servicio de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, provincia Ciego de Ávila.

Objetivos Específicos:

- 1- Fundamentar sustentos teóricos sobre la urticaria crónica.
- 2- Diseñar el esquema de tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para pacientes adultos que padecen urticaria crónica.
- 3- Diagnosticar en pacientes adultos la urticaria crónica teniendo en cuenta tiempo de evolución de las lesiones.
- 4- Caracterizar a los pacientes adultos que padecen urticaria crónica según grupo de edad, sexo, síntomas y signos presentes, perfil epidemiológico y tratamiento con esteroides utilizados según dosis.
- 5- Aplicar tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos en los pacientes adultos diagnosticados con urticaria crónica.
- 6- Determinar tiempo de remisión de los síntomas y signos, posibles efectos adversos y duración, actitud médica seguida ante éstos, y estado clínico de los pacientes en estudio post tratamiento combinado.

MARCO TEÓRICO

La urticaria tiene una rica historia documentada en la medicina que datan desde el siglo IV antes de Cristo, Hipócrates, quien observó la similitud entre urticaria y las lesiones originadas por el contacto con la ortiga, así también con la picadura de insectos, son a estas manifestaciones que las denomina cnidosis y en el siglo X antes de Cristo, fue llamado *feng yin zheng* en la China. Otros nombres por los que fue conocido en la antigüedad son *uredo*, *essera*, *urticatio*, urticaria escarlatina, *mosbus porcino*, esta última fue una mala interpretación de *morbus porcellaneus* que se refería al color blanco de la zona central de la roncha. Probablemente, fue Cullen el primero en usar el nombre de urticaria en 1769.^{17,24} Es indiscutible que se está en presencia de una enfermedad que, por su manifestación externa cutánea, interesó su estudio, caracterización y formas de tratamiento desde la antigüedad.

La definición más antigua de la urticaria se encuentra escrita entre los 1000 y 200 años antes de Cristo, define la urticaria como el Fen Yin Zheng que significa eritema oculto serpenteante, nombre que se mantiene actualmente en chino para definir la enfermedad ya que desde un principio se pensó era debido a la reducción del Yin que produce retención de líquidos en la piel.^{25,26}

Hipócrates (460-377 a.C.), considerado el padre de la medicina, describió unas lesiones urticantes que sobresalían en la piel producidas por ortigas y mosquitos, a las que llamó cnidosis, de la raíz griega cnido que significa ortigas, además también mencionó que pueden encontrarse lesiones urticantes en pacientes con trastornos gastrointestinales, aunque en estos casos era menor el prurito. Por otro lado, Plinio el viejo (23-79 a.C.) introdujo el nombre *uredo*, que significa quemazón, vocablo empleado por los médicos que hablaban en latín como Carl Von Linné para definir ciertas erupciones pruríticas de color rojo tenue. En el siglo X, Ali Ibu Al-Abba las llamó *essera*, que en lengua persa significa protuberancia. Con la caída del Imperio Romano, este término se usó durante varios siglos en el mundo árabe y europeo.²⁶

En el libro —El rey Ricardo III de Thomas More, este hace una descripción excelente de la enfermedad describiendo el primer caso de urticaria que produjo una muerte, aunque no del paciente, ocurrido en 1480 durante la coronación del rey Ricardo. Relata que los lores deseando agradar al monarca le sirvieron una taza de

fresas, pero unas horas más tarde, repentinamente, el rey los reunió abriéndose la camisa y mostrándoles el tórax, que estaba cubierto de zonas enrojecidas, prominentes, y con prurito acusando a uno de ellos de tratar de envenenarlo por lo que de inmediato lo mandó a ejecutar.²⁷

Zedler, en su obra "Grosses vollständige Universallexikon" (1734-1740) cambió el término *uredo* por *urticatio* mientras la palabra *urticaria* fue introducida por primera vez por William Cullen (1769) en su libro "Synopsis Nosologiae Methodica"²⁸

Según Lennart (2001), los trabajos antes mencionados tuvieron gran impacto en la comunidad médica de la época permitiendo nuevos trabajos en Inglaterra como los de Robert Willan (1783) que perfeccionó la clasificación de las enfermedades cutáneas basándola en la morfología de las lesiones, Bateman (1813) que en su obra Sinopsis Práctica de las Enfermedades Cutáneas describió diversos tipos de urticaria y Frank y Borsch (1792) que definieron la urticaria al frío y la solar respectivamente por primera vez, aunque se plantea que fue Veiel (1887) quien demostró que sólo los rayos solares la producían y no el calor de una estufa o de una vela. Asimismo, en el pasado siglo, en sus estudios sobre la urticaria, Duke (1924) describió la urticaria producida por calor o por una enfermedad mental o física, Urbach y Fasal (1929) la urticaria por presión, Shelley y Ramsey (1964) la urticaria acuagénica y Shelley (1985) la urticaria adrenérgica.²⁹

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas más comunes en la actualidad.³⁰ La piel, tegumento externo del organismo que establece relación directa con el medio ambiente, descrita como el mayor órgano del cuerpo animal, ocupando en los humanos aproximadamente 2 m², está constituida por tres estratos: epidermis, parte epitelial o estrato de superficie, dermis, parte conjuntiva o estrato intermedio profundo, e hipodermis o tejido celular subcutáneo.^{24,25}

La epidermis o estrato más superficial de la piel está formada por epitelio poliestratificado que se cornifica y consta de 5 estratos principales: germinativo, espinoso, granuloso, lúcido y córneo siendo más gruesa en las áreas del cuerpo con mayor irritación mecánica como ocurre en las personas en lo relativo a la palma de las manos y planta de los pies; el límite entre la epidermis y la dermis no es de ordinario regularmente plano sino que forma elevaciones desiguales debido a que la

dermis presenta habitualmente elevaciones cónicas, las papilas, sobre las cuales se dispone la epidermis. El grosor de la dermis depende de la zona del cuerpo; en las personas, por ejemplo, alcanza su mayor profundidad en espalda, hombros y caderas. En el corion de la dermis se pueden distinguir dos capas: capa papilar, en posición más superficial y capa reticular, en posición más profunda; la capa papilar o superficial de la dermis situada inmediatamente por debajo de la epidermis, consta de una trama densa de tejido conjuntivo irregular fibroso laxo que cumple una función trófica y recibe su nombre por las numerosas papilas que se proyectan sobre la epidermis. ²⁶

La dermis contiene y sirve de apoyo a gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos, estructuras glandulares, folículos pilosos, elementos musculares, prolongaciones de tejido graso y nervios; se describen dos capas: la dermis papilar, la más superficial que debe su nombre a las papilas esparcidas por toda la superficie en donde se encuentran los capilares terminales y las terminaciones de los nervios sensoriales y la dermis reticular más profunda, formada por haces de fibras colágenas más gruesos que los de la dermis papilar. ^{26,27}

La hipodermis, capa de tejido conjuntivo que fija la piel a huesos y músculos consta de fibras colágenas y elásticas laxamente dispuestas que permiten la flexibilidad de la piel; la función primaria de esta capa es el amortiguamiento a las presiones externas al tiempo que permite el movimiento libre sobre las estructuras subyacentes; en la hipodermis se halla presente una capa de tejido adiposo que puede adoptar la forma de pequeños grupos de células o de grandes masas que dan lugar a la formación de las almohadillas o cojines de grasa que reciben el nombre de panículo adiposo que cumplimenta una importante función termorreguladora en función a la especie animal. ²⁸

Los mastocitos o células cebadas, presentes en la mayoría de los tejidos del cuerpo y en la dermis de la piel, son células de tejido conjuntivo originadas de células mesenquimatosas pertenecientes a los mieloidocitos o células mieloides originadas en las células madres de la médula ósea; estas células actúan en la mediación de procesos inflamatorios y alérgicos. Sintetizan y almacenan histamina (compuesto

implicado en los procesos de reacciones alérgicas) y heparina (compuesto anticoagulante), entre otros.^{28,30}

Los mastocitos desarrollan un papel relevante en las enfermedades alérgicas y en la urticaria al ser las células efectoras de las reacciones alérgicas inmediatas a través de los receptores de alta afinidad para anticuerpos IgE presentes en su membrana; la histamina, el mediador mejor conocido, incrementa la permeabilidad vascular, tiene acción quimiotáctico para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas y al sistema parasimpático. Mientras los basófilos abandonan la médula ósea en estado maduro, los mastocitos circulan en forma inmadura.^{28,30}

La etiología de la urticaria es difícil de enunciar ya que sus causas primarias se deben a una variedad amplia de factores capaces de provocar el cuadro clínico en la población. Son causas de urticaria estados provocados por alimentos, aditivos, fármacos, alérgenos inhalantes, contactantes, infecciones virales, infestaciones parasitarias como las observadas en casos *Blastocystis hominis*, *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Ascaris lumbricoides*, *Anisakis*, *Giardia lamblia*, protozoarios e infecciones fúngicas como el diagnóstico de pacientes con urticaria crónica con hipersensibilidad cutánea a *Cándida albicans* y elevados niveles de IgE específica a los alérgenos del parásito.²⁹

Se reportan casos de urticaria por ingestión de larvas o estadios superiores del parásito *Anisakis* presente en peces ingeridos por las personas al consumir pescado crudo o poco cocinado. A pesar de que la etiología bacteriana es la menos documentada, se relacionan casos de urticaria con el *estreptococo β hemolítico* y el *Helicobacter pylori*. El papel de la bacteria *Helicobacter pylori* en la patogenia de la urticaria crónica ha sido discutido y aunque algunos autores niegan una implicación directa en su etiología, sí admiten y demuestran en sus estudios una mayor exacerbación de los síntomas en pacientes infectados, estableciendo una relación directamente proporcional entre dicha severidad, el inóculo bacteriano y el grado de infiltración inflamatoria demostrada por biopsia gástrica.²⁹

En el caso del *Helicobacter pylori*, se plantean diversos mecanismos etiopatogénicos que pretenden explicar la relación entre esta infección y la presencia de UC. Un

mecanismo establece la posibilidad de una reacción inmunológica mediada por la inmunoglobulina E₂ al constatarse en pacientes con niveles elevados de IgE₂ al diagnóstico, una mejoría muy evidente de los síntomas tras el tratamiento de erradicación de la bacteria, no obstante, otras investigaciones no muestran resultados estadísticamente significativos para este resultado; otro mecanismo explica que la presencia de esta bacteria en la mucosa gástrica estimula la secreción por parte de eosinófilos activados de proteínas citotóxicas implicadas en la producción del cuadro urticarial. La infección por *Helicobacter pylori* parece también influir en la producción de citoquinas pro-inflamatorias, así como en la expresión de ciertos epítomos de adhesión a células endoteliales que intervienen en la puesta en marcha de una respuesta inmune sistémica.²⁹

Se han diagnosticado casos de urticaria asociada a colagenosis, vasculitis, neoplasias malignas, hormonas, estrés mental y físico, agentes físicos y urticaria física, látex, fluido vaginal, veneno de insectos, vacunas, déficit de inactivador de C_{3b}, Protoporfiria eritropoyética y trastornos genéticos como el Síndrome de Muckle –Wells que se acompaña de urticaria, sordera y amiloidosis y el Síndrome de Ascher que se caracteriza por edemas recurrentes de labios y párpados así como atrofia y laxitud cutánea. La patogenia de la urticaria tiene su expresión en la roncha o habón, consecuencia de la extravasación plasmática a nivel de la dermis papilar, producto al patrón de respuesta vascular como resultado de estímulos inmunológicos y no inmunológicos.³¹

En el caso de la urticaria mediada por IgE, el entrecruzamiento de la proteína de la IgE localizada en la superficie de mastocitos y basófilos ocasiona liberación de mediadores inflamatorios como histamina, leucotrienos, prostaglandina D₂, factor activador de plaquetas y factor quimiotáctico de eosinófilos de anafilaxia siendo la histamina el principal mediador que desencadena edema y urticaria. Los mastocitos o células cebadas, son las principales de la patogenia de la urticaria. En su proceso de degranulación, por mecanismos inmunológicos o no, se libera histamina la que al unirse a los receptores H₁ en la piel produce eritema, edema y prurito.³¹

Los efectos farmacológicos de la histamina incluyen relajación intensa de vasos de pequeño calibre y constricción de grandes venas, aumento de la permeabilidad

capilar, edema, eritema y tumefacción, regulación de la migración leucocitaria, estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas, contracción de músculos lisos de bronquios e intestinos, contracción uterina, estimulación glandular salival, pancreática y lagrimal, prurito y dolor en la inyección subcutánea. Se ha establecido asociación entre altos niveles del factor activador de células B (BAFF) en pacientes con urticaria crónica y test cutáneo positivo a suero autólogo, presencia de anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares, altos niveles de IgE total y la severidad de la enfermedad urticariana. La urticaria autoinmune crónica es causada por una elevada afinidad de auto anticuerpos para los receptores IgE (anti-FcRI) y menos frecuentemente por auto anticuerpos anti inmunoglobulina E (anti-IgE), activación del complemento y de los basófilos. En la patogenia de algunas urticarias se ha constatado que la interleuquina 3 (IL₃) es crucial en la activación de basófilos y que existe un incremento de neutrófilos y de proteína C reactiva (CRP).³²

La interleuquina 6 (IL₆) y la CRP se elevan más en pacientes con urticaria crónica severa que en los que muestran síntomas de urticaria más leves, aunque no está claro si este aumento son meramente un epifenómeno o pueden contribuir a la patogénesis. En la urticaria crónica idiopática asociada a otras enfermedades autoinmunes, en particular la tiroiditis autoinmune, el diagnóstico debe incluir la determinación de anticuerpos antitiroglobulina y de otras enfermedades autoinmunes. El sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos, conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario y el polimorfismo genético no parecen tener mayores implicaciones en la patogenia de la UC autoinmune.³²

La urticaria mediada por IgE suele serlo a alimentos, medicamentos, aeroalérgenos, látex e insectos; en el caso de los Himenópteros puede haber anafilaxia grave con edema y riesgo para la vida. Los alérgenos responsables de urticaria causan los síntomas tras su ingestión, inhalación, inoculación o contacto como ocurre con el látex; los alérgenos específicos procedentes de alimentos pueden ser de crustáceos como cangrejos, camarones, langostinos, langostas, huevos, pescado, leche, maní, soja y de nueces de árboles como almendra, nuez de Brasil, castañas, castañas de Cajú, avellana, entre otras. El alérgeno al unirse a la IgE específica que se encuentra

en la superficie de basófilos y mastocitos, se manifiesta como una reacción inmediata de urticaria y/o angioedema agudo, habitualmente durante la primera hora, e inclusive puede presentarse como la única manifestación de la reacción alérgica.³³

En cuanto a la fisiopatología de la urticaria crónica, los últimos estudios apuntan a la implicación de autoanticuerpos, de factores de liberación de histamina y de una alteración en la sensibilidad a la histamina de los mastocitos y de otras células liberadoras de histamina. Las células efectoras primarias en la fisiopatología de la urticaria son los mastocitos, células productoras de los mediadores de la inflamación, preformados o de nueva síntesis, que dan respuesta tisular urticariana con la participación de basófilos, monocitos y linfocitos Th2 y en menor extensión neutrófilos y eosinófilos. La urticaria neutrofilica o con predominio de infiltrados de neutrófilos guarda una posible asociación con las enfermedades reumáticas; la presencia de la IgE adherida a la pared del mastocito y su activación corresponde al mecanismo inmunológico aunque una gran variedad de elementos han sido descritos como capaces de activar el mastocito sin la presencia de la IgE (mecanismo no inmunológico de la urticaria).³⁴

En los procesos inflamatorios crónicos participan células proinflamatorias como mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos- macrófagos y linfocitos T y los mediadores liberados por ellas; el mediador histamina es la amina derivada del aminoácido histidina (β -imidazol-etilamina, ergamina o ergotidima) presente en casi todas las células del cuerpo que al ser liberada por los mastocitos y basófilos, se une a los receptores H₁ de los vasos sanguíneos, iniciándose así la reacción inflamatoria producto a la dilatación de estos. La dilatación vascular se acompaña de una disminución de la presión sanguínea y un aumento de la permeabilidad de las paredes capilares por lo que trasudan, hacia el líquido intersticial de los tejidos circundantes, anticuerpos, macrófagos y/o los componentes del sistema de complemento.³⁴

Otro mecanismo fisiopatológico propuesto es el aumento de la reactividad linfocitaria provocado por la propia infección en las urticarias infecciosas. Desde el punto de vista inmunopatológico la urticaria es consecuencia de la liberación de mediadores preformados por parte de mastocitos y basófilos correspondiéndole a la histamina ser

el compuesto más importante y responsable de la expresión cutánea. El factor activador de plaquetas provoca que estas células liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la urticaria crónica. El factor quimiotáctico de los eosinófilos sería el responsable de la migración de estas células hacia el foco inflamatorio. Los eosinófilos activados liberan proteína catiónica (ECP), peroxidasa (EPO) y proteína X (EPX).³⁴

En particular, los eosinófilos son activados por la interleuquina 5 (IL-5), transformándose en células de mayor tamaño, las cuales se reclutan de forma selectiva en las reacciones inflamatorias de la fase tardía. Ellos también se unen a las células endoteliales que expresan E-selectina, pero adicionalmente expresan VLA-4 (antígeno muy tardío tipo 4 o CD49d/CD29) que les sirve para adherirse firmemente a las células endoteliales que expresan la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1 o CD106). Reclutados los eosinófilos, actúan como células efectoras de las reacciones iniciadas por la IgE, de esta forma, sus principales proteínas: proteína básica mayor y proteína catiónica del eosinófilo lesionan el tejido blanco de las reacciones alérgicas.³⁴

Por otro lado, un segundo grupo de mediadores van a ser sintetizados por las células o tejidos circundantes, por acción directa de los mediadores primarios. Estos mediadores secundarios son de aparición más tardía y su acción se prolonga en el tiempo, son metabolitos del ácido araquidónico, leucotrienos C y D. La activación del complemento da lugar a la producción de anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a) y su acción directa sobre la superficie celular es capaz de liberar histamina. El factor C5a es el más activo sobre la permeabilidad vascular, y dado que su inhibición por parte del factor inhibidor de anafilatoxinas se produce más tardíamente, le hace actuar no sólo como favorecedor de la permeabilidad, sino también como factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos que aparecen en el foco inflamatorio.³⁴

La urticaria se produce por la estimulación y degranulación de los mastocitos que, a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, liberan diferentes mediadores, principalmente histamina, en respuesta a ciertos alimentos, fármacos, picaduras de insectos, estímulos físicos, etc.; los mediadores, accionan sobre los vasos provocando un aumento en la permeabilidad de la pared vascular con

extravasación líquida que produce el edema al tiempo que un reflejo nervioso medular local (reflejo antidrómico), produce vasodilatación arteriolar que origina el eritema. Un mismo factor etiológico puede producir urticaria a través de mecanismos diferentes.³⁵

El mediador más importante del mastocito es la histamina, aunque también pueden intervenir mediadores no mastocitarios; la activación mastocitaria puede ser inducida además por otros estímulos como citoquinas, opiáceos, calor, presión y vibraciones así como también el mastocito puede ser activado por el stem cell factor (SCF) que es un mecanismo independiente de la IgE . La liberación de estos mediadores, desde las células cutáneas inflamatorias conduce a la formación del habón o roncha por una parte, como consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular, y por otra, a una estimulación de receptores nerviosos que origina tanto una dilatación vascular como la consecuente respuesta eritematosa y el prurito.^{36,37}

Aunque algunos autores las clasifican según su duración, frecuencia y causas, en sentido general por sus variadas causas se clasifican en inmunológicas y no inmunológicas o idiopáticas. Según su patogenia, algunos autores clasifican las urticarias en: Inmunológicas mediadas por IgE, englobando, la urticaria alérgica, por sensibilización a antígenos específicos tales como penicilina, insulina, alimentos, veneno de insectos, serpientes, pólenes, epitelios de animales, etc; urticarias físicas (IgE); urticaria facticia o dermatografismo; urticaria colinérgica (por aumento de temperatura, emociones, estrés); urticaria a frigore; urticaria por presión; urticaria acuagénica; urticaria por calor y la urticaria solar.^{37,38}

También las clasifican en Inmunológicas mediada por el Complemento, aquí se halla el angioedema hereditario, angioedema adquirido (por ej.: por linfomas, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Cáncer, enfermedades autoinmunes, etc.); la urticaria vasculítica; urticaria por calor; enfermedad del suero y reacciones a productos sanguíneos o sustitutos. Por otra parte, en No Inmunológicas (Agentes que estimulan la degranulación de los mastocitos) como los opiáceos; antibióticos (penicilina, tetraciclina, Estreptomicina, Cefalosporinas, sulfonamidas); medios de contraste radiológicos; químicas (dextrano, colorantes "tartracina", conservantes "benzoatos"); aspirina y demás AINE (inhibición de prostaglandina (PG) pueden aumentar la

producción de leucotrienos en los mastocitos, causan urticaria, angioedema y broncoconstricción); alimentos (huevos, fresas, marisco; nueces, pescados, chocolates, ajo, cereales, leche, patata, cerdo, legumbres, naranja, etc.) e idiopáticas: a pesar de la gran cantidad de etiología, la mayoría de los casos no se sabe la causa.^{37,38}

Resulta importante señalar que la alergia a alimentos es una de las causas que con más frecuencia desencadena urticaria aguda en niños, correspondiéndole a la leche, huevo, pescados, mariscos y legumbres en los niños pequeños, y frutas como plátano, kiwi, papaya, pepino, aguacate, maracuyá, melón, mango, castaña, entre otros, nueces, frutos secos y mariscos en los mayores ser los más implicados; con frecuencia, el alimento al que el paciente es alérgico, se ingiere de forma inadvertida en productos elaborados o manufacturados y se caracterizan porque no suelen ser responsables de la urticaria crónica, pero sí de la urticaria recidivante o recurrente.

^{37,38}

Asimismo, los medicamentos que suelen estar implicados en la urticaria/angioedema son entre otros, antibióticos β -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos no esteroideos. La urticaria y el angioedema, pueden ser los primeros síntomas de una reacción más grave, por lo que debe suspenderse la administración del fármaco hasta que se realice el estudio alergológico; no siempre es fácil determinar si el medicamento ha sido el responsable del cuadro de urticaria ya que el proceso infeccioso por el cual se administró el fármaco, también puede desencadenar esta reacción; en muchas ocasiones cuando se cura la infección, desaparece la alergia al medicamento en cuestión. Como es de suponer, en la mayoría de estos casos no puede confirmarse en la prueba de provocación ya que suelen ser también exantemas víricos o de otros orígenes coincidentes, pero no causados por el fármaco. En el caso de confirmar el diagnóstico de alergia a un medicamento, siempre se debe realizar el estudio de tolerancia a fármacos alternativos para conocer la variante a aplicar en el paciente.^{37,38}

En algunos casos, la reacción desencadenada por un medicamento es similar a una enfermedad del suero; la urticaria que aparece entre los 7-12 días de iniciado el tratamiento, se asocia a fiebre, afectación articular y del estado general del enfermo y

suelen requerir corticoides para su resolución; el Cefaclor puede producir, con cierta frecuencia, este tipo de reacción. Del mismo modo, las vacunas como el toxoide tetánico, la triple vírica, las anti hepatitis y meningitis pueden desencadenar una urticaria que, aunque en muchas ocasiones, no ha podido demostrarse el mecanismo de respuesta alérgica, no es menos cierto que se ha constatado una sensibilización mediada por IgE a excipientes de la vacuna como proteínas de huevo, gelatinas o thiomersal; se ha asociado urticaria generalizada y angioedema luego de la aplicación de material desvitalizador de la raíz dental compuesto por lidocaína, paraformaldehído y fibras excipientes (fenol, óxido de titanio, fibras de polietileno, copolímero de cloruro y acetato de vinilo).^{37,38}

Otra causa de urticaria es el contacto con látex o caucho natural, producto vegetal procesado que se obtiene a partir del jugo lechoso del árbol *Hevea brasiliensis* originario de Brasil; este producto, de elevado poder sensibilizante, es la materia prima de más de 40,000 productos que se utilizan a diario tanto en el medio hospitalario como en la vida cotidiana; desde la primera infancia se encuentran en contacto con el sobre todo a través de chupetes y juguetes de goma para en la edad adulta utilizar guantes de goma, preservativos, gomas adhesivas, telas y fibras elásticas. En principio, la sensibilización al látex se produce por contacto y manipulaciones repetidas constituyéndose en la vía sensibilizante más frecuente, aunque hay pacientes que también se pueden sensibilizar por inhalación y a través de mucosas.³⁹

La reactividad cruzada, que se puede dar entre diversas proteínas tanto de látex como de algunas frutas, se ha denominado síndrome látex-fruta; este síndrome fue descrito por primera vez por Raihi (1991) y sus manifestaciones clínicas pueden ser urticaria, angioedema, síndrome alérgico oral o anafilaxia. La exposición a alérgenos, como pólenes, ácaros o epitelio de perro, gato, caballo, y de otros animales, pueden producir urticaria de contacto generalizada o angioedema.³⁹

Igualmente, muchas enfermedades de origen infeccioso, virales y bacterianas, y de origen parasitario, cursan con manifestaciones cutáneas unidas a otros síntomas clínicos; los exantemas maculopapulares sobre todo y los urticariales, reacciones cutáneas que con más frecuencia se asocian a cuadros infecciosos, son

desencadenadas fundamentalmente por virus por lo que se plantea ser éstos la principal causa de urticaria en niños, pero urticaria aguda; entre los virus más frecuentes aparecen los enterovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, virus respiratorio sincitial, adenovirus, rinovirus, influenza A y B, Ebstein-Barr, parvovirus, citomegalovirus, herpes simple, micoplasma pneumoniae y virus de la hepatitis A, B y C.³⁹

La infestación por parásitos como Enterovirus vermicularis (oxiuro) y Toxocara, ha sido implicada como agente etiológico de la urticaria, aunque se requieren de mayores evidencias. Se han descrito casos de urticaria por Giardia lamblia, y se ha ensayado el tratamiento con extractos de giardina en los que la prueba cutánea ha resultado positiva; existen ensayos clínicos que demuestran que este protozoario es causa frecuente de un cuadro de urticaria. Afirmándose además que la rotura de quiste de equinococo durante la intervención quirúrgica o espontánea puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia.³⁹

Por otra parte, el término alergia física fue introducido por Duke (1923) para designar aquellas reacciones anormales producidas, en personas sensibles a agentes físicos como calor, frío, luz, irritación mecánica y esfuerzo mental y físico. Se han descritos una serie de cuadros de urticaria y angioedema en los que puede asegurarse que su etiología se debe a causas físicas; para estos cuadros, se han establecido conceptos como dermatografismo, ejercicio físico, térmicas por frío o calor, vibratoria, colinérgicas, solar, presión y acuagénicas.³⁹

Es interesante destacar que una historia de condiciones alérgicas y episodios de urticaria muy frecuentes se asocian con un mal pronóstico. En la urticaria física, los desencadenantes exógenos se descomponen en factores tales como agentes térmicos, radiación solar y mecánicos incluyendo fricción o presión que son responsables del desencadenamiento de síntomas en la piel de los pacientes. La urticaria por presión es una variedad infrecuente de urticaria física. Las urticarias colinérgica y adrenérgica son incluidas por algunos autores en este grupo, aunque otros les confieren una categoría especial a estos subtipos de urticaria.³⁹

En el caso del dermatografismo o urticaria facticia en ocasiones se manifiesta por la aparición transitoria y hallazgo casual en pacientes asintomáticos, de una roncha o habón localizada a veces lineal en el sitio de roce y presión de la piel mientras que

en otras ocasiones se caracteriza por prurito cutáneo que precede a la lesión y que aumenta tras el rascado, por baño de agua caliente, ejercicio, emociones, zonas de roce y presión de toallas y etiquetas de ropa entre otras causas no asociadas a síntomas sistémicos; el dermatografismo más frecuente es la aparición de un habón inmediatamente tras un estímulo de presión moderada de duración limitada (entre 20 a 30 minutos) pudiendo aparecer dermatografismo en el lugar de una reacción alérgica previa o en los sitios de picaduras o de escarificación de pruebas epicutáneas con alérgenos. Con relación a este tipo de urticaria muchos autores plantean pueden distinguirse de diferentes formas.³⁹

En el dermatografismo simple las ronchas alcanzan su tamaño máximo en 6-7 minutos y comienzan a desvanecerse a los 10-15 minutos. Es asintomático o se asocia a un leve prurito, afecta al 4-5 % de la población, con una incidencia mayor en mujeres. Éste aparece en el 6 % de los pacientes con urticaria crónica, se desencadena por una combinación de roce o fricción y presión por lo que el grado de reactividad cutánea es mayor en sitios no expuestos como el dorso en relación con los brazos.³⁹ El dermatografismo sintomático es de incidencia menor que la forma anterior (0,36 %) y afecta a adultos jóvenes. El prurito es intenso y tiende a disminuir con los años; el rascado de unas pocas ronchas lleva a la producción de otras en su vecindad, cubriendo, a veces, extensos sectores con ronchas gigantes. Las ronchas aparecen entre los 2 a 5 minutos del estímulo y resuelven entre 30 minutos a 3 horas. Los pacientes empeoran con el calor, el estrés y las emociones. Puede deberse a infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias, acariosis, picaduras de insectos y medicamentos como penicilina, barbitúricos, aspirina, codeína y sulfonamida que pueden aumentar la susceptibilidad o determinar su aparición y se asocia también a alteraciones tiroideas (hiper e hipotiroidismo).³⁹

En el caso del dermatografismo demorado las lesiones aparecen entre la hora y hasta 8 horas después del estímulo apropiado y se resuelve en 24-48 horas. Puede tener una roncha inmediata, local y profunda. El síntoma asociado es una sensación de ardor y dolor más que prurito y perdura hasta 48 horas. Al parecer está vinculado con la urticaria por presión. En cambio el dermatografismo consecutivo a urticaria aguda consiste en la aparición de dermatografismo sintomático luego de un ataque agudo de

urticaria debido a penicilina o picaduras. La tendencia a formar ronchas persiste por semanas o meses.³⁹

Existe además el dermatografismo colinérgico. En ocasiones forma parte del cuadro clínico de la urticaria colinérgica; se distingue de esta porque aparece una ancha banda de eritema salpicada de ronchas minúsculas, pudiendo causar prurito generalizado. Y el dermatografismo asociado a mastocitosis cutánea difusa, aparece en más del 50 % de estos pacientes. Por su parte el dermatografismo rojo es una roncha eritematosa transitoria que aparece en algunos individuos en respuesta al roce más que al rascado. El prurito es variable y el rascado produce eritema y no roncha. La incidencia se estima en 3 % de la población general, siendo frecuente en la mujer y en climas cálidos. Suele involucionar en menos de 6 meses. Se explora deslizando suavemente el dorso de la uña y el dermatografismo blanco es el de los pacientes atópicos; consiste en un blanqueamiento posterior al eritema que sigue al rascado, que determina un área blanquecina por fuera de la línea eritematosa provocada.³⁹

Con relación a la urticaria por frío (UF), ésta se corresponde con un conjunto de síndromes incorporados a las urticarias físicas y representan el 15 % de los casos de urticarias físicas, después del dermatografismo y la colinérgica; este tipo de urticaria que puede acompañarse o no de angioedema y asociarse a prurito intenso de localización muy característica en función de la zona expuesta o de contacto se diagnostica por el test del cubito de hielo al desencadenarse por contacto con agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. Los habones pueden aparecer en las zonas expuestas entre 2-5 minutos, o poco después de que la piel inicie el recalentamiento reportándose que más del 50 % de los pacientes tienen manifestaciones sistémicas e incluso anafilácticas. La UF más frecuente es la adquirida o primaria, aunque en algunas ocasiones estas manifestaciones son secundarias a ciertas anomalías como el fenómeno de Raynaud, púrpura, vasculitis o enfermedades que cursen con crioglobulinemia.⁴⁰

La urticaria por frío que puede ser una de las causas de muertes por inmersión, se clasifica en: primaria, la forma diferida en 9 a 18 horas tras la exposición que tiene su carácter familiar debido a un tipo de herencia autosómica dominante y secundaria

que se asocia a enfermedades como crioglobulinemia, criofibrinogenia, hemoglobinuria paroxística por frío, sífilis, rubeola, varicela, hepatitis, infecciones virales respiratorias y mononucleosis infecciosa o por inducción farmacológica con griseofulvina. En la UF, los pacientes presentan lesiones cutáneas pruriginosas con eritema, pápulas y edemas que pueden ser desencadenadas por exposición a elementos fríos como agua, viento, alimentos, contactos con metales, y otros e inclusive, en ocasiones hay edema de mucosas, boca, laringe y esófago; al sumergirse bruscamente en agua fría, los pacientes pueden presentar hipotensión severa acompañada o no del cuadro de urticaria y angioedema; se han reportado casos de urticaria al frío asociadas a las urticarias colinérgicas.⁴⁰

Diferente a ésta se halla la urticaria solar (US), descrita por Duke (1924) en un paciente que desarrolló urticaria en zonas expuestas al sol e inducida por los distintos tipos de ultravioletas (UV), (UVC, UVB, UVA), y la luz visible, es más frecuente en adultos aunque puede aparecer a cualquier edad, se observa una respuesta inmediata, en los 5 primeros minutos, tras la exposición solar y se caracteriza por lesiones que pueden aparecer debajo de ropas finas o a través de vidrios en forma de habones pruriginosos y eritematosos; comienza con prurito, eritema y edema y es seguida de la formación de ronchas que persisten por 15 minutos a tres horas y desaparecen sin dejar cambios residuales. La US representa menos del 1 % de las urticarias crónicas.⁴⁰

En general, en este tipo de urticaria, los pacientes tienen buen estado general, no obstante esta urticaria puede asociarse a manifestaciones sistémicas como colapso, disnea y mareos si la extensión de las lesiones es amplia; la US puede persistir por años, con periodos de remisión. La US se clasifica del I al V grado según la longitud de onda de luz que la provoque y que sea o no posible transferir el fenómeno pasivamente por suero; los tipos I y IV se transfieren pasivamente por suero y se producen entre los 2 800 Å a 3 200 Å para la I y 4 000 Å a 5 000 Å para la IV de la longitud de onda mientras los tipos II, III y V, no se pueden transferir pasivamente por el suero y se inducen con longitudes de onda de 4 000 Å, de 4 000 Å a 5 000 Å y de 2 800 Å a 5 000 Å respectivamente. En el caso de la US tipo VI, que se induce con

una longitud de onda de 4 000 Å, se trata de un trastorno metabólico en el que la protoporfirina IX actúa como fotosensibilizante (protoporfiria eritropoyética). ⁴⁰

Asimismo, la urticaria colinérgica (UC) descrita inicialmente también por Dukes (1924) como urticaria por calor, se trata de una forma generalizada de urticaria física caracterizada por un tipo particular de roncha desencadenada por variadas causas como ejercicio físico, calentamiento generalizado del cuerpo y estrés emocional, actuando aislados o en combinación; su incidencia en el total de urticarias es entre el 5 y el 7 %, siendo más común en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Son múltiples los agentes físicos que determinan una descarga de acetilcolina capaz de provocar la UC en la que las lesiones características son ronchas papulosas, peri o interfoliculares de 1 a 3 mm de diámetro, muy pruriginosas y rodeadas por un área eritematosa grande (1 a 2 cm). Además se plantea que la enfermedad puede durar en algunos pacientes hasta 5 a 10 años; reportándose remisiones en un 14 % de los pacientes con un promedio de duración de 8 años. ⁴¹

En la UC, las pápulas se instalan rápidamente siguiendo al prurito o sensación de calor y ardor que aparecen a los minutos de iniciado el cuadro en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en zonas de transpiración abundante, reportándose la no aparición de estas pápulas en axilas, palmas, plantas y dedos y ser rara su presencia en la cara; la erupción que dura entre 30 minutos a 4 horas con un periodo refractario de 12 a 24 horas, puede presentarse con síntomas asociados como angioedema, mareos, salivación, calambres, dolores abdominales, vómitos, diarreas, aumento de actividad bronquial y síncope. ⁴¹

En cambio, la urticaria adrenérgica (UA), aunque rara, se trata de ronchas eritematosas, puntiformes y con un halo blanco; en contraste con la urticaria colinérgica, que presentan un halo eritematoso; la UA se desencadenan por estrés y no por ejercicio o incremento de la temperatura corporal. ⁴¹

La urticaria por ejercicio (UE) aparece entre minutos y una hora después de iniciar el ejercicio o justo al finalizarlo, comienza con calor y prurito y sigue con eritema; en este tipo de urticaria, se pueden presentar bronco espasmo, trastornos gastrointestinales e hipotensión. La UE puede ser anafilaxia de ejercicio y anafilaxia de ejercicio dependiente del alimento ya sea este cualquier alimento o el alimento al

que este sensibilizado (IgE específica). En la urticaria inducida por ejercicio, por hipersensibilidad alérgica o no, debe tenerse en cuenta las reacciones a los alimentos, especialmente en la alergia tipo I al trigo y a la gliadina, así como reacciones no específicas a las bebidas alcohólicas.⁴¹

Otra clasificación según la patogenia es la urticaria retardada por presión (URP), siendo lesiones habonosas que suelen presentarse en las zonas habituales de presión como palmas de las manos, plantas de los pies y cintura; suele aparecer al cabo de unas horas de haber recibido el estímulo y tiende a desaparecer entre las 24-48 horas posteriores. De igual forma en la urticaria por presión (UP), la presión o el roce sobre la piel pueden provocar una respuesta urticariforme en el plazo de unos minutos, urticaria inmediata por presión, observada en el síndrome hipereosinofílico. Con mayor frecuencia que la UE, puede también ocurrir una respuesta tardía a la presión o el roce de la piel. Aparece a las 4 a 6 horas y suele acompañarse o no de prurito; por lo general se caracteriza por edema profundo y doloroso.⁴²

Y la urticaria acuagénica (UA), reportada por Shelley (1964), es una erupción pruriginosa diseminada de pequeñas pápulas perifoliculares que duran entre 15 a 90 minutos de la que no se conoce la causa de la formación de la roncha. Es la urticaria secundaria al contacto con el agua independientemente de la temperatura a la que se halle y ocurre generalmente durante el baño o ducha, baño de mar, perspiración y contacto con nieve derretida; este tipo de urticaria, de tendencia familiar, respeta palmas y plantas, suele aparecer en la tercera década de vida siendo más común en las mujeres y se asocia a dermografismo, erupción polimorfa solar y asma.⁴²

Además, en la literatura consultada se fundamenta que existen alergias por otras causas, tal es el caso de las urticarias por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico. Ésta se manifiesta por la producción del ácido acetil salicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos que pueden actuar directamente como causas fundamentales de urticaria, o exacerbando las reacciones urticariales producidas por otros mecanismos. Las personas con hipersensibilidad a la aspirina pueden presentar urticaria o angioedema tras la ingestión de tartracina y otros colorantes azoados derivados del ácido benzoico. La respuesta urticariforme ante estos agentes puede estar relacionada con su efecto sobre el metabolismo del ácido araquidónico,

por bloqueo de la cicloxigenasa (COX) e hiperactividad de la lipoxigenasa, que conduciría a la producción de leucotrienos y a la activación de los mastocitos.⁴²

Igualmente se puede producir urticaria por degranulación del mastocito debido a contrastes radiológicos, opiáceos (codeína, morfina), antimicrobianos (clortetraciclina, polimixina B, quinina), relajantes musculares (curarínicos), sales biliares, tiamina, dextrano, desferroxamina y alimentos como clara de huevo, fresas, cítricos, tomate y langosta.⁴²

Del mismo modo las urticarias sistémicas o secundarias, se pueden producir en el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea, en el síndrome de Sjögren, el hipertiroidismo, en alteraciones hepáticas, así como, en procesos malignos. Y la urticaria papulosa (prúrigo estrófulo) se caracteriza por brotes de pápulas pequeñas y habones pruriginosos de partes del cuerpo expuestas generalmente debido a picaduras de insectos como respuesta local ante el contacto con las piezas bucales o la saliva del insecto. El mecanismo suele ser tipo I o tipo IV ya que se han identificado reacciones inmediatas y tardías.⁴²

Los himenópteros (avispa y abejas) pueden ser responsables de reacciones de urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas; se pueden presentar reacciones locales importantes por picadura de estos insectos, pero no es frecuente que aparezca una reacción sistémica. Otros insectos artrópodos (mosquito, pulgas, tábanos y garrapatas) pueden producir reacciones locales intensas tras su picadura y con menos frecuencia reacciones sistémicas, aunque en algunas ocasiones se ha podido demostrar IgE específica a estos insectos. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el prúrigo estrófulo o urticaria papular por insectos, cuya patogenia no es inmunológica.⁴²

El diagnóstico de la urticaria crónica muchas veces resulta embarazoso. La historia clínica en busca de los posibles factores causales y aspectos significativos del origen de la urticaria es la base del diagnóstico siendo necesario tomar en consideración los componentes psíquicos y trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad y distress emocional que se aprecian.⁴³

Si no existe causa aparente, habrá que orientarle al paciente hacer un diario de alimentación, llevar un control sobre consumo de medicamentos y registro de

actividades; las pruebas complementarias se realizarán siempre en función de los datos clínicos. En el caso de que el episodio esté en clara correspondencia con un alimento o medicamento que el paciente no ha tolerado o si el episodio dura más de 6 semanas, está indicado realizar un estudio de alergología en el laboratorio, así como investigar un posible foco infeccioso por un especialista de Otorrinolaringología y otras especialidades de acuerdo a la sospecha. Las pruebas diagnósticas, como test cutáneos y pruebas de provocación o ejercicio, deben ser realizadas siempre según la valoración del especialista capacitado para ello y bajo su supervisión.⁴³

Los pacientes con urticaria crónica y angioedema recidivante deben ser valorados en interconsulta por el dermatólogo y el alergólogo para su estudio y tratamiento. El diagnóstico de sospecha del angioedema por déficit de C₁ se basa en una historia clínica característica por lo que su despistaje se realiza mediante la determinación de C₄ y su confirmación viene dada por niveles antigénicos bajos de C₁ inhibidor o disminución de su actividad funcional; los niveles bajos de C₄ pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades como en la crioglobulinemia mixta; el C₄ se destruye únicamente cuando se activa la vía clásica. Desde el punto de vista clínico, lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida, es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C₁q que es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, aunque existe algún caso de angioedema adquirido (AEA) con C₁q normal. Por otro lado, las mutaciones espontáneas no tienen antecedentes familiares y pueden ser hasta un 25% de los pacientes con angioedema hereditario (AEH).^{44,45}

En el interrogatorio del paciente, primer paso del diagnóstico, debe tomarse en cuenta los siguientes aspectos: tiempo de evolución de la enfermedad; forma, tamaño, distribución, frecuencia, duración y variación circadiana de las ronchas; angioedema asociado; síntomas subjetivos asociados (prurito, dolor); historia familiar de urticaria o atopia; alergias previas o actuales; infecciones u otras enfermedades y la posible inducción por agentes físicos o ejercicio; uso de fármacos (AINES, inyecciones, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios y terapias alternativas); alimentos; tabaquismo; tipo de trabajo; hobbies; ocurrencia con relación a los fines de semana, días festivos y viajes; implantes quirúrgicos; reacciones a

picaduras de insectos; relación con el ciclo menstrual; respuesta al tratamiento; estrés y calidad de vida relacionada con la urticaria.^{45,46}

La exploración clínica confirma el juicio diagnóstico inicial si el paciente presenta las lesiones en el momento de la consulta por lo que debe hacerse un minucioso examen físico descartando procesos infecciosos, neoplásicos o una enfermedad del tejido conectivo.^{45,46}

Otro aspecto importante son las pruebas complementarias que deben hacerse en dependencia de la sospecha etiológica; entre las más empleadas internacionalmente están: estudio parasitológico en heces fecales; recuento y fórmula de sangre con recuento de leucocitos y eosinófilos; velocidad de sedimentación globular; radiología de senos paranasales, tórax, abdomen simple y/o contrastado; ecografía de órganos internos; estudio de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE, así como IgE específica por CAP o RAST; para el angioedema, estudio del complemento C3, C4, CH50, C1inh, actividad de C1inh; estudio de autoinmunidad, factor reumatoide; serologías víricas, VDRL, críoglobulinas; test específicos de provocación con alimentos, inhalantes, fármacos; en sospecha de vasculitis, anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas y criofibrinógeno; en sospecha de parásitos, prueba cutánea de IgE específica a *Anisakis*, investigación de huevos y parásitos, serología para hidatidosis y otros según sospecha; intubación duodenal y bilicultivo buscando giardias si las heces fecales son negativas.⁴⁶

Un conjunto de test para el diagnóstico de algunos subtipos de urticaria, estandarizados a nivel internacional, puede ser realizado con relativa facilidad en cualquier centro, entre estos se encuentran el test de Dermografismo, test de urticaria adquirida por contacto al frío, test de urticaria refleja al frío, test de urticaria por calor, test de urticaria inducida por el ejercicio, test de urticaria retardada por presión, test de urticaria solar, test de urticaria acuagénica, test de urticaria colinérgica, prueba del parche y test diagnóstico del angioedema por déficit de C1.⁴⁶⁻

48

Cuando se confirma la existencia de un alérgeno responsable, el tratamiento se fundamenta en la eliminación del agente al que el paciente está sensibilizado como ocurre con alimentos, medicamentos y látex, entre otros. En la práctica, para el caso

de los alimentos, estos se han reintroducido al cabo de 6 meses de retirado sin que se hayan presentado, muchas veces, de nuevo manifestaciones de urticaria.⁴⁹

Con respecto a la urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición a este, practicar deportes de invierno, actividades acuáticas o ingerir alimento o bebidas frías mientras que en la urticaria por roce o presión se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio. En el tratamiento de la urticaria por frío, se recomienda tomar suero del paciente posterior a la estimulación local y comenzar un tratamiento de inmunoterapia desensibilizante en la que, estudios realizados, muestran en 3 meses mejoría en más del 70 % de las urticarias crónicas por el frío (la mayoría con procesos de larga data).⁴⁹

En la actualidad trabajos sobre urticaria colinérgica abren la posibilidad de obtener un alérgeno de la sudoración de los pacientes como causal de la reacción. La urticaria solar se trata mediante la exposición graduada a la luz solar.⁴⁹

Farmacológicamente los antihistamínicos son los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la urticaria al bloquear los receptores H₁ de la histamina; estos antihistamínicos, de primera y segunda generación, son efectivos en el control del prurito, disminución del número, tamaño y duración de las lesiones al tiempo que reducen la intensidad y frecuencia de los episodios. En el caso de la urticaria, dos de los antihistamínicos más utilizados, antiguos pero eficaces, son la Hidroxicina y la Difenhidramina.⁵⁰

En los cuadros agudos, se pueden utilizar los antihistamínicos de primera generación porque tienen más efecto sobre el prurito debido a su acción sedante mientras que en las urticarias más prolongadas se recomiendan los antihistamínicos de segunda generación por su menor efecto sedante. En ocasiones se recomienda asociar un antihistamínico de primera generación, como la Hidroxicina por las noches ya que por su efecto sedante mejora los estados de insomnio y ansiedad o utilizarla en dosis desde 10 mg/dos veces al día hasta 25 mg 3 veces al día o cada 12 horas. La Ciproheptadina en dosis de 4 mg cuatro veces al día, ha sido de utilidad cuando fracasa la Hidroxicina.⁵⁰

La dosis recomendada para la Difenhidramina es de 50 mg/6 u 8 horas; en los casos agudos debe administrarse por vía endovenosa (EV). La desventaja de este

antihistamínico es que induce somnolencia por lo que está contraindicado conducir o manejar maquinarias y mucho menos ingerir bebidas alcohólicas, La Hidroxicina tiene derivados modernos de segunda generación más empleados en la práctica clínica como Cetirizina, con tomas de 10 mg cada 12 ó 24 horas, Levocetirizina a dosis de 5 mg ; Fexofenadina, uno de los más modernos en el medio, que se presenta en dosis de 60, 120 y 180 mg, elastina en tabletas de 10 mg y Loratadina también en tabletas de 10 mg.⁵⁰

Haciendo un resumen y contextualizando lo referenciado sobre el tema, en las consultas de Alergología frente a un paciente con presunto diagnóstico de urticaria crónica, debe valorarse la presencia de eritema, prurito y habones. En este sentido la urticaria, que afecta la dermis superficial, se identifica por la aparición de elementos cutáneos de aspecto eritematoso y presencia de prurito. El angioedema puede considerarse, en muchos aspectos, como de igual parecido que la urticaria pero de localización distinta ya que afecta la dermis profunda y la hipodermis. Es precisamente su localización, lo que hace que el angioedema no suela mostrar prurito aunque suele acompañarse de una sensación de opresión. El síntoma clásico que se presenta en la urticaria es el prurito aunque paradójicamente, en enfermos raros, puede no estar presente. El prurito intenso interfiere la calidad de vida de los pacientes, niños y adultos, aunque para ambos grupos etarios, la urticaria suele ser una enfermedad benigna.

Como resultado de la estimulación de receptores del sentido del tacto, el prurito es considerado una forma leve de dolor, una sensación desagradable que produce el deseo de rascarse, es un síntoma que además de causar molestias, pone en peligro la eficacia de barrera protectora de la piel que, al ser lesionada, incrementa el riesgo de infección. Siendo importante tener en cuenta que los síntomas de un picor generalizado con o sin lesiones cutáneas pueden estar relacionados con un gran número de patologías.

El habón o roncha es también otro signo clásico de la urticaria. Las ronchas pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, ofrecer distintas formas, variables tamaños, tendencia a confluir, suelen acompañarse de prurito y tener como característica, tanto para la urticaria como para los angioedemas, ser de carácter recidivante.

Además, el aspecto del sujeto con urticaria generalizada y/o hinchazón de diferentes partes del cuerpo como labios, lengua, párpados, laringe, genitales, palma de las manos y plantas de los pies puede crear alarma en el paciente y familiares por la desfiguración que le ocasiona. El angioedema asienta en la dermis profunda, es generalmente asimétrico, habitualmente indoloro, no pruriginoso, no deja fóvea a la presión; cuando es mediado por IgE, los alérgenos responsables suelen causar síntomas tras su ingestión, inoculación, inhalación o por contacto como ocurre con el látex, los alimentos y los medicamentos. Los himenópteros pueden ser responsables de urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.

Los test cutáneos para tratar de confirmar la sensibilización no deben hacerse de rutina y siempre tener presente que en la urticaria los test son de relativa validez para hallar causa-efecto. En general, con los alimentos los resultados de los test son buenos a pesar de que las baterías habituales ofrecen gran cantidad de falsos negativos; la utilización de alimentos en estado natural amplía notablemente la posibilidad diagnóstica. Tanto en medicamentos como alimentos, el test de provocación es la prueba definitiva a la hora de etiquetar la etiología. Los tests cutáneos con medicamentos suelen tener una limitada rentabilidad puesto que son antígenos incompletos; con otros agentes supuestamente responsables, hay que recurrir al test de provocación.

Ante un paciente afecto de urticaria crónica se tendrá que descartar en primer lugar la presencia de urticarias 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. En segundo lugar si las características de las lesiones 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 se considerarán como UCI y en pocos casos se encontrará una causa subyacente, sea infecciosa (virus, parásitos, *H. pylori*, etc), alérgica (inhalantes, contactantes, alimentos), farmacológica u otras (angioedema hereditario, tiroiditis autoinmune, neoplasia, etc)

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-H1. En estos casos cuando la afectación de la calidad de vida es importante deberá valorarse el tratamiento sistémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño Metodológico

Se realizó un estudio pre-experimental con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica atendidos en el servicio de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, en el período comprendido desde enero del 2019 a enero de 2021.

Para el desarrollo de la presente investigación primeramente se diseñó el esquema de tratamiento con antihistamínicos y antileucotrienos donde se combinaron los medicamentos de la siguiente forma:

- Dexclorfeniramina 2mg 1 tableta (tab) cada 12 horas más Montelukast 10mg 1 tab 2 horas después de la comida.
- Loratadina 10mg 1 tab en el horario de la mañana, más Montelukast 10mg 1 tab 2 horas después de la comida.
- Ketotifeno 1mg 1 tab cada 12 horas más Montelukast 10mg 1 tab 2 horas después de la comida.

Posteriormente se diagnosticó urticaria crónica en pacientes adultos que fueron atendidos en el servicio de Alergología teniendo en cuenta, solamente, el tiempo de evolución de las lesiones y se procedió al llenado de la historia clínica alergológica. Se les solicitó por escrito el consentimiento informado de participar en el estudio y en aquellos que dieron su aprobación y cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó una entrevista médica detallada enfatizando en cada una de las variables que permitieron la caracterización clínica de cada uno de los pacientes. Siendo válido enfatizar que, a diferencias de otras investigaciones, en esta no se aplicó ningún instrumento, como escala o test, sólo se utilizó el interrogatorio y examen físico para el diagnóstico, control, seguimiento y evaluación de cada uno de los pacientes en estudio.

Se indicó tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos a partir del esquema diseñado. Señalándose que estas combinaciones se realizaron indistintamente según la oferta de los medicamentos en las redes farmacéuticas.

Durante su administración los pacientes tuvieron un seguimiento en consulta: mensual, a los 3 meses, 6 meses, 9 meses y un año, tiempo éste establecido para el estudio, lo cual permitió determinar el tiempo de remisión de los síntomas, duración de posibles efectos adversos, actitud médica ante éstos, estado clínico del paciente y efectividad del tratamiento farmacológico combinado. Toda la información se vació en una planilla de recolección de datos diseñada al efecto. Luego de transcurrido el período de estudio se cuantificó los resultados, se procesaron de forma estadística y se arribó a importantes conclusiones.

Universo.

Para el desarrollo de la investigación, de una población de 91 pacientes que fueron diagnosticados con urticaria crónica en el servicio de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, durante el período de enero del 2019 a enero del 2020, se escogió como muestra 62 pacientes adultos, representando el 68,13% del total de la población. Para su selección se utilizó el método no probabilístico de tipo intencional y además se tuvo en cuenta que cumplieran con los criterios que a continuación se declaran.

Criterio de inclusión:

- Pacientes adultos con diagnóstico de urticaria crónica pertenecientes a los municipios del área norte de la provincia de Ciego de Ávila que dieron su consentimiento informado de participación en la investigación (Anexo 1)

Criterio de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica que tuvieran padecimiento de hepatopatía crónica o epilepsia

Criterios de salida:

- Pacientes adultos con diagnóstico de urticaria crónica pertenecientes a los municipios del área norte de la provincia de Ciego de Ávila que voluntariamente desearan abandonar el estudio, se trasladaran de municipio o fallecieran.

Principales variables de medición de respuesta

Variable Independiente: Tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos

Conceptualización: Los fármacos antihistamínicos, específicamente los antihistamínicos H1, son la base del tratamiento para la urticaria, aunque controlan el trastorno en lugar de curarlo. Hay muchos antihistamínicos disponibles como: Loratadina, dexclorfenhidramina, meclozina, ciproheptadina, difenhidramina, ketotifeno. Los antileucotrienos, como montelukast, atacan a los otros mediadores clave del proceso de la inflamación, unas sustancias llamadas leucotrienos. En la urticaria se produce liberación de mediadores inflamatorios como la histamina y leucotrienos, por lo que es posible combinar estos grupos farmacológicos para mejorar el estado clínico del paciente.³²

Variable Dependiente: mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica

Operacionalización de las variables.

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	ESCALA	DESCRIPCIÓN	INDICADORES
Grupo de Edad	Cuantitativa Continua	20-34 años 35-49años 50-64 años	Según edad en años cumplidos	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Síntomas y signos presentes	Cualitativa Nominal Politómica	Dermografismo Habones Prurito Angioedema No específicos	Según presencia de escritura sobre la piel. Presencia de ronchas. Sensación de picazón. Inflamación de los tejidos profundos Presencia de	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

			alteraciones psicológicas como la ansiedad, irritabilidad y depresión	
Perfil epidemiológico	Cualitativa Nominal Politémica	Procedencia Rural. Procedencia Urbana. Historial personal de atopía. Historia familiar de atopía. Historia personal de enfermedad autoinmune. Historial familiar de enfermedad autoinmune Paciente supuestamente sano	Según lugar de procedencia. Según presencia de antecedentes de atopía. Según presencia de antecedentes de enfermedad autoinmune. Sin patología referida.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Tratamiento utilizado con esteroides y dosis.	Cualitativa Nominal Politémica	Dexametasona 0.75mg 1tab cada 8 horas Prednisolona 20mg 1tab cada 8 horas	Según tratamiento previo con esteroides	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Tiempo de remisión de los síntomas y signos a partir del empleo del tratamiento combinado.	Cuantitativa Continua	Menos de 1 mes De 1 a 3 meses De 4 a 6 meses De 7 a 9 meses De 10 meses y más.	Según tiempo transcurrido a la desaparición o mejoramiento de los síntomas y signos.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Efectos	Cualitativa	Cefalea	Sensación de	Número y

adversos del tratamiento combinado	Nominal Politómica	Boca seca Somnolencia Dolor abdominal Insomnio Fiebre Astenia Diarrea Nauseas	dolor de cabeza. Disminución de las secreciones salivales. Sensación de sueño Sensación de dolor. Falta de sueño Elevación de la temperatura corporal mayor o igual a 38 grados Celsius. Sensación de decaimiento o desvanecimiento. Aumento en el número y calidad de las deposiciones. Sensación de vómito.	porcentaje según categoría de pertenencia
Duración del efecto adverso	Cuantitativa Continua	Hasta 1 semana De 2 a 4 semanas Más de 4 semanas	Según tiempo de duración del efecto adverso en el paciente	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Actitud médica seguida ante el efecto adverso	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sin interrupción del tratamiento. Con interrupción temporal o definitiva.	Según actitud asumida por el especialista ante la presencia de efectos adversos	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

[illegible]

		Poco efectivo	logró remisión de los síntomas y signos entre el segundo y tercer trimestre de iniciado el tratamiento, los efectos adversos presentados duraron de 2 a 4 semanas y no hubo que interrumpir el tratamiento, ni necesidad de indicación de esteroides. Si en menos del 10% de los pacientes se logró remisión de los síntomas y signos en el último trimestre del año de iniciado el tratamiento, los efectos adversos presentados duraron más de 4 semanas y hubo que interrumpir temporalmente o de forma	
--	--	---------------	--	--

			definitiva el tratamiento combinado o hubo necesidad de indicación de esteroides para el control de la enfermedad.	
--	--	--	---	--

Los métodos y técnicas de investigación empleados fueron:

GENERALES

- Del nivel teórico:

Histórico – Lógico: para facilitar las reflexiones acerca de los resultados de otras investigaciones relacionadas con la urticaria crónica, que ayuden a completar las experiencias y enriquecerlas con un pensamiento lógico más profundo.

Analítico – Sintético: se empleó en el proceso de revisión bibliográfica con el objetivo de analizar minuciosamente y extraer de forma sintética los postulados teóricos necesarios para la solución del problema científico planteado.

Inductivo – Deductivo: para concretar los supuestos teóricos que permitieron la evaluación de la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos con urticaria crónica, objeto de estudio.

- Del nivel empírico:

Análisis documental: Se buscó primeramente información en el departamento de Estadística y Archivos del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, relacionada con el tema para la justificación del problema científico y posteriormente se analizaron las Historias Clínicas Alergológicas de los pacientes que formaron parte del estudio, con el objetivo de extraer datos de interés que se correspondieran con los fines de la investigación. Para ello se elaboró una planilla de recolección de datos. (Anexo 2)

- Del nivel estadístico – matemático:

Se utilizaron métodos de la estadística descriptiva para la confección de tablas y gráficos, siendo aplicado el cálculo porcentual para expresar los resultados de la investigación. Como medida de resumen de la información se usaron las frecuencias absolutas y relativas (%). Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (razón, porcentaje, media aritmética). Se creó una base de datos en el sistema estadístico SPSS versión 21 para Windows, las técnicas estadísticas utilizadas fueron la prueba no paramétrica de independencia de Chi cuadrado para evaluar hipótesis acerca de las relaciones entre dos variables. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0,05\%$

PARTICULAR

- **Método Clínico:** Se realizó entrevista médica y como parte de ella el examen físico que permitió el diagnóstico de urticaria crónica en los pacientes adultos, dar seguimiento a la evolución clínica de éstos a partir de la indicación del esquema de tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos, así como, la evaluación de la efectividad del mismo.

Consideraciones Éticas

Desde los tiempos más remotos del ejercicio de la medicina, al médico se le ha formado la conciencia de la necesidad de justificar éticamente su actuación profesional, a partir del conocimiento y comprensión de la dimensión moral que ella entraña.

En esta investigación no se reveló ningún dato que permita reconocer a ningún paciente participante. Se cumplió con los requisitos éticos de resguardo de la información personal, así como, con los principios éticos básicos según los preceptos establecidos en el código internacional de ética médica (la autonomía, la beneficencia, la no-maleficencia y la justicia) y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la declaración de Helsinki.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según grupo de edad y sexo. Servicio de Alergología del HGPD “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, enero del 2019 a enero del 2021.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
De 20 a 34 años	9	27,27	7	24,14	16	25,81
De 35 a 49 años	21	63,63	15	51,72	36	58,06
De 50 a 64 años	3	9,10	7	24,14	10	16,13
Total	33	53,23	29	46,77	62	100,00

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 1 bidimensional correspondiente a la distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según grupo de edad y sexo, atendidos en el servicio de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón durante el período comprendido entre enero del 2019 a enero del 2021, se obtuvo como resultado que predominó el grupo de edad de 35 a 49 años con una frecuencia absoluta de 36 pacientes para un 58,06% con una media aritmética en este intervalo de 41 años, obtenida por el cálculo realizado de la fórmula para datos simples. Además, de la muestra escogida la razón sexo femenino /sexo masculino fue 1; o lo que es lo mismo, 1:1, lo cual expresa que hubo relativamente igual cantidad de pacientes por cada sexo atendido en el hospital de referencia, en el período estudiado. Siendo el 53,23% de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica del sexo femenino y obviamente el 46,77% del sexo masculino.

La urticaria crónica constituye un importante problema de salud mundial con cifras que van en aumento. Varios estudios coinciden relativamente con los alcanzados, dados fundamentalmente por el predominio de féminas con esta afección y el grupo de edad entre la tercera y cuarta década de vida, tal es el caso de un estudio observacional de cohorte realizado en la consulta de alergología del Hospital “Manuel

Ascunce Domenech” de la provincia de Camagüey, entre enero de 2015 y diciembre de 2016 con el objetivo de determinar la relación entre urticaria crónica e infección por *Helicobacter pylori*. De los pacientes estudiados, 76.7 % fue del sexo femenino (33 pacientes); los grupos etarios que predominaron fueron los comprendidos entre los 36 y 40 años y entre los 41 y 45 años, con nueve pacientes en ambos. La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 53 años; se evidenció que la media de edad de los individuos con urticaria fue de 36.10 años, ⁵¹ que se relaciona con los resultados de investigaciones nacionales internacionales. En Cuba, Sauqué et al.⁵² reportaron que la urticaria crónica era más frecuente entre los 31 y 41 años en el sexo femenino. Por otra parte Mogica-Mogica et al.⁵³ y Cuevas AMT et al.,⁵⁴ en México, coincidieron con un promedio de 34 y 37.8 años, respectivamente.

También en México un colectivo de autores en un estudio de prevalencia de urticaria crónica en los pacientes que acuden a consulta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, de 63 pacientes incluidos, la edad promedio fue de 41.6 años y el 68.2% fueron mujeres. ²⁰ Y en el Hospital Universitario de Monterrey otro colectivo de autores que investigó sobre la calidad de vida en pacientes atendidos con urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad reclutaron 36 pacientes, de los cuales 58.3 % (21) fueron del sexo femenino y 41.7 % (15) del masculino (razón mujer: hombre de 1.4:1), siendo la media de edad de 39.9 años $\pm$ 15.6. ⁵⁵ Observándose en otros estudios mexicanos un promedio de 37 y 41 años.^{56, 57}

Igualmente pero en Argentina, en un estudio de la relación entre el nivel de vitamina D e IgE séricas en pacientes que padecen urticaria crónica de causas autoinmune y no autoinmune atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas en Córdoba, en el período comprendido entre enero de 2014 y julio de 2015, fueron estudiados 27 pacientes con cuadro clínico compatible con urticaria crónica y se compararon con 16 controles sanos. Los 16 controles sanos presentaron 9 mujeres (56,25%) y 7 hombres (43,75%) con una edad del grupo control de 45,88 $\pm$ 3,54 años (media $\pm$ ES), siendo la edad de los controles femeninos (n=9) 44,56 $\pm$ 4,49 años, y los masculinos (n=7) 47,78 $\pm$ 6,01 años. De los 27 pacientes que padecían urticaria crónica, 18 eran mujeres (66,66%) y 9 hombres (33,33%), con

una edad media $49,81 \pm 2,98$ años, separados por sexo en femenino (n=18) $52,33 \pm 3,67$ años y masculino (n=9) $44,78 \pm 4,96$ años. Evidenciándose que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo entre ambos grupos.⁵⁸

Todo esto permite especular que la UC se presenta más en las mujeres de la edad media que en los hombres porque éstas son más propensas a padecer alergias. Dicha predisposición puede estar dada por los periodos menstruales que después de los 35 años se pueden presentar de forma anormal en su ciclo femenino debido a los cambios hormonales. De esta forma se vuelven más sensibles al polvo, ácaros presentes en la ropa de cama, alfombras, cortinas y demás tapizados, al polen, algún insecto o animal, a algún alimento, moho y a maquillajes viejos, en mal estado de dudosa procedencia. Además, estos cambios hormonales en la gran mayoría de las féminas tienden a ser estresantes y por tanto generan a su vez trastornos psicológicos que pueden debilitar su sistema inmunológico.

Tabla 2. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según sexo, síntomas y signos presentes.

Síntomas y signos presentes	Sexo				Total n=62	
	Femenino n=33		Masculino n=29			
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Dermografismo	26	78,79	22	75,86	48	77,42
Habones	33	100,00	29	100,00	62	100,00
Prurito	33	100,00	29	100,00	62	100,00
Angioedema	11	33,33	4	13,79	15	24,19
No específicos	31	93,94	23	79,31	54	87,10

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 2 bidimensional es posible apreciar que, en ambos sexos, hubo predominio de los síntomas clínicos habones y prurito en el 100% de la muestra investigada, seguido de los no específicos con un 87,10%.

Estas cifras resultaron ser similares a las encontradas en las investigaciones consultadas. En el estudio de prevalencia de urticaria crónica en los pacientes que acuden a consulta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, México, referenciado anteriormente, se reportó un promedio de áreas afectadas por habones de 3.5, predominando en cara, boca y extremidades.²⁰

También, en una revisión retrospectiva del Hospital General de México se encontró que de 187 pacientes que acudieron por urticaria a la consulta externa de alergia el 83% manifestó sólo ronchas, 6% ronchas y angioedema y 11% sólo angioedema.⁸

Asimismo, muy afín con los resultados alcanzados, en una revisión bibliográfica redactada por investigadores colombianos sobre una serie de casos descritos de varios tipos de urticaria inducible, se pudo constatar que en los seis casos clínicos diferentes presentados se evidenciaron habones y prurito como manifestación clínica predominante, además de dermatografismo y estrés emocional.⁵⁹ Por supuesto esto responde a lo planteado por investigadores en el tema que refieren que las urticarias inducibles constituyen un grupo heterogéneo de trastornos cutáneos caracterizados por la aparición de habones, prurito o angioedema, que en ocasiones se acompañan de síntomas sistémicos causados por estímulos inocuos para la mayoría de la población, como el frío, el calor, la presión, etc., y que comprometen la calidad de vida de los pacientes.

En la UC el cuadro clínico se caracteriza por habones o ronchas en la piel, de un diámetro variable, desde milímetros a centímetros, los cuales pueden unirse y formar placas. Los habones están rodeados de un halo eritematoso de un diámetro variable, acompañado de prurito; el angioedema es más evidente en los labios de la boca y los párpados, y se puede acompañar de una sensación de ardor o dolor. Sin embargo, el 10% de los pacientes con urticaria pueden presentar solo angioedema, y un 40% habones sin angioedema, pero al margen de estas diferencias, las lesiones siempre deben ser evanescentes y resolver en menos de 24 a 48 horas, sin dejar hiperpigmentaciones (petequias, equimosis o hematomas).¹¹ Es esperable ver huellas de rascado en los sitios afectados.

Las urticarias inducibles comprenden el 20% - 30% de los casos de UC. Entre los detonantes físicos que inducen urticaria se incluyen: estímulos mecánicos, térmicos, ejercicio, exposición solar y exposición al agua.⁶⁰ El dermatografismo es la urticaria inducible de tipo mecánico más común; puede ser sintomática o no, y afecta del 2% al 5% de la población. La fricción de la piel provoca la aparición de ronchas dispuestas de forma lineal en unos cuantos minutos posteriores al estímulo, y persisten de 30 minutos a dos horas. Muchos autores señalan que pueden existir factores emocionales. Los brotes de prurito y la aparición subsiguiente de habones tras el rascado pueden ocurrir a brotes y pueden estar en relación con situaciones de estrés o preocupaciones.

La patogenia de la UC es compleja; el habón o roncha, es la expresión de un patrón de respuesta vascular en la dermis superior como consecuencia de la liberación por parte de las células de mediadores preformados. Se han identificado factores celulares y solubles involucrados en la patogenia de la UC en forma independiente de la etiología. De los factores celulares, el principal es el mastocito, su número está aumentado tanto en la piel sana como en el sitio de la roncha. Los basófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos también intervienen en la patogenia mediante sus mediadores y citocinas.⁸ El mayor mediador soluble es la histamina, al degranular la célula cebada libera gran cantidad de histamina, que al fijarse a sus receptores genera la mayor parte de los síntomas clásicos de la urticaria, es decir, es la responsable del prurito y la roncha; sus niveles son altos en la piel lesionada y normal porque después de degranularse la célula cebada vuelve a llenar sus gránulos de histamina y así puede volver a liberar más, existiendo un aumento en los sitios afectados.⁸

Es correspondencia con estas referencias es importante señalar que el predominio de habones y prurito en la muestra estudiada permitieron confirmar el diagnóstico de UC por ser los síntomas característicos de dicha enfermedad, así mismo a pesar de no tenerse en cuenta la causalidad como una de las variables a estudiar en la presente investigación, la presencia de dermatografismo y angioedema conducen a pensar en etiologías diversas, pero a su vez justifica lo referenciado en las literaturas pues estos síntomas pueden concomitar con la UC con mucha frecuencia.

Además varios autores afirman que factores emocionales y psicológicos pueden desempeñar algún papel en un gran número de pacientes que sufran la enfermedad.

⁶¹ Tal es el caso de la muestra investigada donde el 87,10% (54) manifestaron síntomas inespecíficos, predominando en ambos sexos la ansiedad y la irritabilidad para un 100% y 83,33%, respectivamente. (Gráfico 1)

Al respecto existen hipótesis que los cambios emocionales, como el estrés, pueden desencadenar o agravar la urticaria por medio de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y sus efectos, al unirse a sus receptores CRH-R1 en las células cebadas y que los neuropéptidos, como la sustancia P, son liberados por el estrés y participan también en la fisiopatología, siendo a su vez la urticaria causante del estrés. ^{62,63} Siendo conocido que la urticaria crónica produce molestias físicas y sociales, así como, trastornos psicológicos en las personas afectadas por este padecimiento.

El impacto que genera la UCE en el paciente es complejo, afectando no solo la piel sino también la calidad de vida (QoL). La QoL de estos pacientes puede verse afectada por diversas variables, como la imprevisibilidad de los ataques, las restricciones sociales, de vestuario o efectos adversos a medicamentos; determinando un deterioro en la vida privada, social y laboral. Además, el prurito crónico así como el trastorno de sueño secundario serían causantes de comorbilidad psiquiátrica como la depresión ansiedad, depresión y trastornos somatomorfos. ⁶⁴ Sumado a esto, se ha visto que la QoL está aún más reducida en los pacientes que tienen UCE y además diagnóstico psiquiátrico.

Existen diversos estudios que han evidenciado el gran deterioro en la QoL de los pacientes que padecen UCE, llegando incluso a niveles mayores que lo producido por otras enfermedades cutáneas, como psoriasis, lepra y dermatitis atópica. ⁶⁴ Incluso, las guías de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization tienen como un objetivo importante la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica, ⁶⁵ dado fundamentalmente por dichos argumentos.

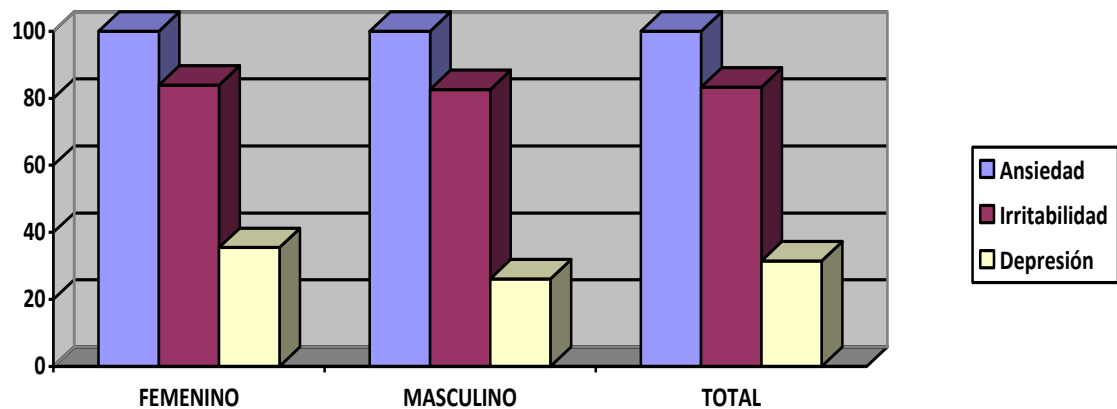


Gráfico 1. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según sexo y síntomas presentes no específicos. Servicio de Alergología del HGPD “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón, enero del 2019 a enero del 2021.

Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según perfil epidemiológico.

n=62

Perfil epidemiológico	Total	
	Nº.	%
Procedencia Rural.	17	27,42
Procedencia Urbana.	45	72,58
Historial personal de atopia.	52	83,87
Historia familiar de atopia.	56	90,32
Historia personal de enfermedad autoinmune.	3	4,84
Historial familiar de enfermedad autoinmune.	2	3,23
Paciente supuestamente sano	10	16,13

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 3 unidimensional se declara que el 72,58% (45) de la muestra estudiada eran de procedencia urbana y el 83,87%(52) y el 90,32 (56) presentaban antecedentes de atopía personal y familiar, respectivamente.

Datos similares se hallaron en un estudio realizado para estimar prevalencia de UC en los pacientes que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla México en un periodo de ocho meses en el año 2019. La frecuencia por lugar de procedencia fue mayor para el área urbana con un 85.7% En ese trabajo se encontró similitud con otros datos epidemiológicos reportados, los pacientes adultos fueron el grupo etario predominante con mayor frecuencia en mujeres y con predominio en la cuarta década de la vida; sin embargo, los diferentes estudios con frecuencia no reportan aspectos clínicos y factores agravantes de la enfermedad y sólo algunos mencionan su asociación con enfermedades alérgicas.²⁰

A pesar de no ser consideradas como demasiado graves o importantes, siendo asumidas como algo común dentro de la sociedad, las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud pública a nivel mundial según la Organización Mundial de la Alergia (WAO: *World Allergy Organization*). En las últimas décadas, ha habido un alarmante aumento de estas enfermedades, sobre todo en los países industrializados como consecuencia del estilo de vida y los factores ambientales de los mismos, siendo consideradas como el principal problema sanitario de estos países. La alergia es una enfermedad genética que se puede transmitir de padres a hijos, heredándose generalmente la propensión a tener alergias y no una alergia en concreto.⁶⁶

La UC es una entidad frecuente, la verdadera prevalencia varía mucho, de acuerdo a los diferentes autores y niveles asistenciales. En la población atópica se desarrolla entre el 20% y 80% de los pacientes y en el 50% a 80% se catalogan como idiopáticos. De estos supuestos casos idiopáticos, al menos 30% presentan algún trastorno autoinmune.⁶¹

En los últimos años se ha demostrado que entre 35% y 40% de las UC son de origen autoinmune.⁶¹ En algunas series de casos, se ha estimado que representa el 30% de las urticarias inducibles y que afecta a 5% de los pacientes con urticaria crónica.

La enfermedad aparece comúnmente en la segunda o tercera década de la vida, es más frecuente en hombres y se han reportado casos de afectación familiar.⁵⁹

A partir de lo referenciado se asume que la urticaria es un verdadero desafío tanto para el médico como para el paciente y su familia debido al impacto que genera en su bienestar. En la atopia el sistema inmune funciona en exceso y eso le hace reaccionar de forma exagerada a ciertos factores externos que detecta como extraño. En el caso de los antecedentes de atopia ayuda a determinar causalidad. Los antecedentes de atopia permiten pensar en causas inmunológicas y ayudar al diagnóstico de la enfermedad etiológicamente. La UC en muchas ocasiones se ve asociada a enfermedades autoinmune como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea, la dermatomiositis, y enfermedades del tiroide como la enfermedad de Graves Basedow, por lo que es importante precisar antecedentes de autoinmunidad la cual juega un rol transcendental en la urticaria crónica. Es reconocido que un gran porcentaje de las UC es de origen autoinmune, el propio organismo actúa en las células de la piel que hacen que liberen histamina y se produzca la urticaria.

Tabla 4. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según sexo y tratamiento con esteroides y dosis antes del tratamiento combinado.

Tratamiento con esteroides y dosis antes del tratamiento combinado	Total	
	Nº.	%
Dexametasona 0.75mg 1tab cada 8 horas	15	24,19
Prednisolona 20mg 1tab cada 8 horas.	47	75,81
Total	62	100,00

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 4 también unidimensional se observa que el 100% de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica han tenido tratamiento con esteroides, predominando el uso de Prednisolona 20mg 1tab cada 8 horas, para un 75,81%.

En esta investigación se analizó el consumo de esteroides y dosis antes del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos en pacientes con UC, en cambio en la revisión bibliográfica realizada de temas relacionados con el

presente objeto de estudio se encontró que se refieren a los esteroides pero como parte del tratamiento de las afecciones alérgicas, ejemplo, en los pacientes con asma que tienen posibilidades de desarrollar exacerbaciones caracterizadas por dificultad respiratoria, tos, sibilancias, así como por una disminución del flujo aéreo espiratorio, y no se tiene en cuenta específicamente como parte de la recogida de información de los pacientes con urticaria en su fase diagnóstica. Tal es así que, en algunas de las literaturas consultadas, en general no se recomienda el uso de corticoesteroides en UCE, sobre todo como terapia de largo plazo, debido a la gran cantidad de efectos adversos de estos fármacos,^{17,67} sin embargo, se plantea que en situaciones puntuales, como una exacerbación del cuadro clínico se puede utilizar un pulso corto de prednisona en dosis de 20 a 50 mg al día, por no más de 10 días.⁶⁷ Acotación que en esta investigación no es relevante pues esta variable fue medida fundamentalmente en el interrogatorio de la entrevista médica como uno de los indicadores a tener en cuenta en la evaluación de la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos para el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica.

Los corticosteroides presentan efectos antiinflamatorios y antialérgicos, su administración terapéutica posee varios mecanismos de acción. Al unirse a su receptor en el citosol de las células reduce la actividad del NFκB (*Nuclear Factor kappa B*), una proteína intracelular proinflamatoria. Sin embargo, los corticosteroides generan su principal acción al unirse con el GRE (elemento de respuesta a glucocorticoide), un grupo de receptores ubicados en el ADN. Los GREs negativos causan la inhibición y los positivos la activación de la expresión de los genes codificados. Como este efecto genómico se da modificando la transcripción en el ADN, su efecto es muy amplio; así reduce la producción de múltiples citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, IL2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interferón gamma (IFN-gamma) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).⁶⁸

Asimismo, los corticosteroides reducen la acumulación de células en los focos inflamatorios, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y síntesis

del activador de plasminógeno y de enzimas lisosomales. También reprimen la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.⁶⁸

Tanto la respuesta terapéutica como la indeseada varían de unos pacientes a otros. La variedad e importancia de los efectos adversos de los corticoides depende del uso prolongado, produciendo inmunodepresión, alteraciones del metabolismo celular, con repercusión en varios tejidos y funciones, y la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (H-H-S).⁶⁸

En la actualidad en el contexto de la población cubana, sin llegar a ser absolutos, existe tendencia a que los pacientes se automediquen con esteroides para el control de la enfermedad, grupo farmacológico que forma parte del pilar de tratamiento de la UC. Muchos desconocen los efectos indeseables que producen estos medicamentos por lo que se tuvo en cuenta a la hora del interrogatorio indagar sobre el consumo de los mismos. Pero además no sólo es suministrado espontáneamente por los pacientes sino mal indicado por algunos de los facultativos de la Atención Primaria de Salud para atenuar o eliminar los síntomas de la UC sin utilizar previamente otros grupos farmacológicos de elección en el tratamiento. Por lo que constituyó uno de los aspectos a tener en cuenta para medir efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos, pues si en algún momento de la investigación se requirió del uso de esteroides por alguno de los pacientes, esto contribuyó a que se afectara la efectividad de la combinación farmacológica en ellos.

Tabla 5. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según tiempo de remisión de los síntomas y signos a partir de iniciado el tratamiento combinado.

Tiempo de remisión de los síntomas y signos.	Nº.	%
Menos de 1 mes	16	25,81
De 1 a 3 meses	23	37,09
De 4 a 6 meses	11	17,74
De 7 a 9 meses	6	9,68
De 10 meses y más	6	9,68
Total	62	100,00

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 5 igualmente unidimensional se manifiesta que en los pacientes en estudio el 37,09% (23) tuvo remisión de los síntomas y signos de 1 a 3 meses después de iniciado el tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos, seguido del 25, 81% (16) en menos de 1mes.

Referente a esta variable no es posible establecer una profunda comparación de resultados con otros estudios realizados pues no se encontró en la literatura consultada información al respecto. No obstante, en general los autores coinciden en que el curso de las lesiones es variable, con recaídas o curso intermitente de urticaria a intervalos de varios días o incluso semanas, meses, y que pueden durar de 5 a 10 años aproximadamente, con remisiones y exacerbaciones, comportando un empeoramiento de la calidad de vida del paciente tanto a nivel físico como emocional, no siendo acompañada de síntomas sistémicos.

Partiendo del tratamiento que se aplicó en la presente investigación, en la Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria publicada por varios autores se plantea que, la urticaria es un padecimiento en el que, sin importar la causa, el común denominador es la liberación de histamina. Por ello, los antihistamínicos son el pilar terapéutico en este padecimiento, sin embargo, incluso

40% de los pacientes con urticaria crónica no logran el control total de sus síntomas con antihistamínicos a dosis habituales, por lo que aparte de los antihistamínicos, medicamentos antagonistas de leucotrienos (LT) pueden estar indicados para el tratamiento de la urticaria crónica.⁸ Habitualmente estos fármacos son bien tolerados, se absorben rápidamente, sufren metabolismo hepático y se excretan principalmente por la bilis. Es por ello que se defiende esta teoría con la que igualmente coinciden otros autores que refieren que los pacientes que no mejoran con las medidas de evitación y el uso de antihistamínicos, es posible la aplicación de otros tratamientos con ciclosporina, montelukast y omalizumab. En tal sentido, Metz, *et al.*,⁵⁹ reportaron, en el 2011, el primer estudio de serie de casos de urticaria inducible tratada con omalizumab, con resultados satisfactorios.

En correspondencia con lo planteado autores españoles en publicación realizada describen un caso de urticaria a frígore que fue controlada mediante la administración combinada de cetirizina y montelukast. En una visita de control a las 2 semanas de tratamiento, el paciente relataba una mejoría subjetiva de los síntomas, explicando que ya toleraba los ambientes y las bebidas frías, a pesar de encontrarse en aquel momento en época invernal. La tolerancia al tratamiento fue buena, sin que el paciente manifestase somnolencia u otros efectos secundarios. Se recomendó al paciente que siguiera el tratamiento con montelukast, y que tomara la cetirizina de forma puntual si percibía una mayor actividad de la urticaria ese día. Tras 3 meses de seguimiento, el paciente continúa asintomático y con una tolerancia normal al frío, sin haber interrumpido el tratamiento con montelukast. Durante este tiempo no ha consumido cetirizina.⁶⁹

Como es posible observar en los estudios referenciados se utilizaron antihistamínicos H1 de 2da generación combinados con un antileucotrieno, en cambio en la presente investigación se escogieron no solo de 2da generación sino también H1 de 1ra generación y antihistamínico de acción dual, como el caso del ketotifeno, dado fundamentalmente por las características de los pacientes en estudio donde a pesar de tener manifestaciones en piel presentaban síntomas a nivel del sistema nervioso central como ansiedad, irritabilidad, depresión, lo cual condujo a tener como conducta médica, el uso de antihistamínicos de 1era generación, a pesar de no ser

recomendada, para provocar un poco de sedación en los pacientes y contribuir a la evolución satisfactoria de la enfermedad. Además teniendo en cuenta que la histamina constituye el principal mediador causante de la UC, se utilizó un antihistamínico de acción dual que tuviera no sólo efecto sobre la histamina sino que estabilizara la membrana de las principales células involucradas en la fisiopatología de la enfermedad.

Tabla 6. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según efectos adversos del tratamiento combinado, duración del efecto adverso y actitud médica ante el efecto adverso.

n=62

Efectos adversos del tratamiento combinado	Nº.	%
Cefalea	48	77,41
Boca seca	42	67,74
Somnolencia	36	58,06
Dolor abdominal	12	19,35
Insomnio	0	0,0
Fiebre	5	8,06
Astenia	6	9,68
Diarrea	3	4,84
Náuseas	8	12,90
Duración del efecto adverso		
Hasta 1 semana	39	62,90
De 2 a 4 semanas	17	27,42
Más de 4 semana	6	9,68
Actitud médica seguida ante el efecto adverso		
Sin interrupción del tratamiento	56	90,32
Con interrupción temporal o definitiva	6	9,68

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 6 multidimensional se demuestra que 48 pacientes en estudio exteriorizaron cefalea como efecto adverso al tratamiento farmacológico combinado,

representando un 77,41%, seguido de boca seca y somnolencia en un 67,74% (42) y 58,06% (36), respectivamente. A su vez en 39 pacientes, para un 62,90%, el efecto adverso presentado tuvo un tiempo de duración hasta una semana, solamente siendo extensivo hasta más de cuatro semanas en el 9,68% de la muestra, 6 pacientes, en los cuales se le indicó interrupción temporal o definitiva del tratamiento combinado, continuando con éste el resto de los pacientes, es decir, el 90,32% (56).

Al respecto, en la literatura consultada tampoco se encontraron estudios que analizaran estas variables, no obstante, es posible plantear que los antihistamínicos pueden inhibir además de los receptores H1 de la histamina algunos receptores de la acetilcolina desencadenando los llamados efectos anticolinérgicos como la sequedad de la boca. Se conoce que una de las funciones más importantes de la histamina es mantener despierta a las personas. Sus receptores H1 están en muchas partes del cuerpo, para un 40% del total se encuentran en un área del sistema nervioso central llamado hipotálamo que regula muchas funciones del organismo, como el ritmo del sueño y la vigilia, al inhibir la histamina todos los antihistamínicos específicamente los H1 de primera generación producen entonces la sedación y la somnolencia. Estos efectos adversos tienden a mejorar en los primeros días al continuar el tratamiento pues el organismo crea tolerancia de los mismos manteniendo su acción farmacológica y minimizando los efectos adversos.

Por otra parte los efectos adversos de los antagonistas de los LT más comunes incluyen cefalea, dolor abdominal, erupción cutánea, angioedema, eosinofilia pulmonar y artralgias. Aunque se suscitó cierta preocupación por la posibilidad de que los antagonistas de los LT pudieran inducir el síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos, los estudios más recientes no confirman esta teoría; en estos casos, el síndrome obedecería a la interrupción del tratamiento con corticoides. En otras palabras, los antagonistas de los LT podrían desenmascarar un síndrome existente de antemano.⁶⁹

En consonancia con lo referenciado, en varios ensayos controlados se ha comparado el efecto de diversos antihistamínicos con resultados heterogéneos, por lo que no es posible afirmar que un antihistamínico en particular sea superior a otro, además de que, en gran medida, la reacción parece depender de las características de cada

paciente. Estos pensamientos científicos permiten afirmar el porqué la sequedad de la boca y la somnolencia fueron uno de los efectos adversos presentados con mayor frecuencia en los pacientes objeto de estudio de la investigación. Además el Montelukast produce con mucha frecuencia somnolencia, sequedad de la boca, cefalea y por tanto al combinarlo con los antihistamínicos puede verse potencializado estos efectos adversos.

Tabla 7. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según sexo y estado clínico del paciente luego del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos.

n=62

Estado clínico del paciente	Sexo				Total	
	Femenino (n=33)		Masculino (n=29)			
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Mejorado	31	93,94	25	86,21	56	90,32
No mejorado	2	6,06	4	13,79	6	9,68

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 7 bidimensional acerca del estado clínico del paciente luego del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos se pudo comprobar que predominó el estado clínico mejorado en 56 de ellos, para un 90,32% respecto a la muestra estudiada, en ambos sexos.

La implicación de los leucotrienos en la fisiopatología de las urticarias ha motivado el tratamiento de las mismas con los antagonistas montelukast o zafirlukast. En cambio, la eficacia de estos fármacos en la urticaria crónica idiopática es en la actualidad motivo de controversia.⁶⁹

Autores refieren que el manejo de la UC puede ser difícil, pues frecuentemente no mejora con los antihistamínicos. Los antagonistas de leucotrienos han demostrado su efectividad en el tratamiento según un estudio de asignación aleatoria en 36 pacientes distribuidos en tres grupos: desloratadina más placebo, desloratadina más montelukast y placebo solo. En los pacientes de los grupos activos se evidenció una

reducción significativa en la formación de habones, comparados con el grupo tratado con placebo, y en el grupo que recibió el montelukast la mejoría fue significativamente superior a la de quienes recibieron desloratadina sola.⁵⁹

Por otra parte, en un artículo de revisión actualizado sobre la urticaria crónica en niños se plantea que el antagonista de leucotrienos montelukast fue eficaz para el tratamiento de UC tanto en monoterapia como en combinación con antihistamínicos H1, aunque el efecto del tratamiento observado fue pequeño. Kiran y colaboradores sugirieron que no hay una ventaja adicional de montelukast sobre los antihistamínicos con dosis estándar y por lo tanto, no debe considerarse una opción terapéutica de forma regular y sólo debe reservarse como un adyuvante en casos refractarios seleccionados.³⁰

Los antileucotrienos constituyen una familia de fármacos que han demostrado su eficacia en el asma, sobre todo cuando se asocia a intolerancia a AINE, y, en menor medida, en la rinitis alérgica.⁵¹ Teniendo en cuenta los casos de respuesta a alguno de los fármacos de este grupo (zafirlukast, montelukast, zileuton) se puede concluir que el montelukast es el antileucotrieno que se ha demostrado más eficaz en el tratamiento de la UC y que la falta de respuesta frente a un determinado fármaco antileucotrieno no supone la falta de respuesta frente a otros.

En tal sentido, en España está comercializado el montelukast (sobres de 4 mg y comprimidos de 4, 5 y 10 mg, para niños entre 6 meses y 2 años, 2-5 años, 6-14 años y mayores de 14 años, respectivamente). Monterucas ha mostrado su eficacia en el asma en niños de todas las edades, independientemente de su relación con virus o con alérgenos, así como en el asma desencadenado por ejercicio.⁶⁸

En el tratamiento combinado se logró la mejoría en un elevado porcentaje de los pacientes estudiados, porque se bloqueó la acción de los principales mediadores que participan en la patogenia de la UC. Siendo válido señalar que a pesar de existir a nivel mundial otros antileucotrienos (zafirlukast, Pranlukast), se usó el Montelukast por ser el único disponible en las redes de farmacia en Cuba, sucediendo igual con los antihistamínicos H1 de 2da generación que solo se cuenta con la Loratadina. Igualmente, a pesar de existir otros antihistamínicos H1 de 1era generación, se utilizó en el esquema de tratamiento combinado la dexclorfenidramina y el ketotifeno por

ser los que con una frecuencia relativamente estable están al alcance de la población cubana.

Tabla 8. Distribución de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica, según efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos por estado clínico alcanzado post tratamiento.

Efectividad del tratamiento combinado	Estado clínico alcanzado		Total
	Mejorado	No mejorado	
Efectivo	39	0	39
Ligeramente efectivo	17	0	17
Poco efectivo	0	6	6
Total	56	6	62

Fuente: Historia clínica.

En la tabla 8 bidimensional se expresan los valores observados de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica en cuanto a la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos y el estado clínico alcanzado post tratamiento. Constatándose que en los 56 pacientes mejorados el tratamiento combinado resultó ser muy efectivo en 39 de ellos y ligeramente efectivo en los restantes 17.

Esto conduce a plantear que luego de aplicar la prueba de independencia Chi cuadrado es aceptada la hipótesis de que la efectividad del tratamiento combinado con antihistamínico y antileucotrieno está relacionada con el mejoramiento del estado clínico de los pacientes adultos que padecen urticaria crónica con un nivel de significación estadística de $p \leq 0.05\%$.

La evidencia en favor de montelukast en el manejo de UC es poca, pero cabe destacar el estudio de Nettis *et al.*, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en una población de 81 pacientes con el diagnóstico de urticaria crónica. Se asignaron tres grupos: grupo uno: placebo, grupo dos: desloratadina a una dosis de 5mg, más montelukast de 10mg, y grupo tres: desloratadina de 5mg, más placebo. Los pacientes que utilizaron desloratadina más placebo y montelukast más desloratadina reportaron mejoría significativa en los síntomas de urticaria ($p < 0,05$), con una

reducción del prurito de un 58,7% para el grupo de desloratadina, y de un 71,3% para el grupo con montelukast más desloratadina ($p>0,05$); lo mismo ocurrió cuando se comparó el tamaño de las ronchas. El grupo de montelukast más desloratadina mostró una diferencia significativa en la mejoría de la calidad de vida comparada con desloratadina sola ($p<0,05$).⁷⁰

La desloratadina y el montelukast son fármacos que exhiben características muy favorables en cada una de sus clases respectivas en cuanto a efectividad y seguridad. Su utilización conjunta ha demostrado ampliamente en adultos mejor efectividad que cada uno de los dos agentes por separado para el tratamiento de las manifestaciones alérgicas. Esta combinación o montelukast-cetirizina ha sido evaluada en adultos con rinitis, asma y urticaria con excelentes resultados en cuanto al alivio de los síntomas, impacto sobre los mediadores y mejora notoria de calidad de vida. La combinación permite, en muchos casos, evitar la necesidad de recurrir a tratamientos con esteroides sistémicos o reducir su dosis, lo cual implica disminuir la posibilidad de efectos adversos por estos últimos medicamentos. Se puede tener así un tratamiento que permite actuar en la fase temprana y en la fase tardía de la alergia, mejorando actividades de la vida diaria y el sueño.⁷¹

En la investigación acabada donde se combinaron indistintamente la loratadina con montelukast, la dexclorfeniramina con montelukast y el ketotifeno con montelukast, igualmente se evidencia efectividad del tratamiento pues los pacientes lograron una remisión de los síntomas y signos entre 1 y 3 meses de iniciado el tratamiento, los efectos adversos presentados duraron solo hasta cuatro semanas, y por tanto se continuó con el tratamiento indicado sin necesidad de indicar esteroides.

CONCLUSIONES

La urticaria crónica es una de las enfermedades que con mayor frecuencia se presenta en pacientes que acuden a la consulta de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez Fernández” del municipio Morón en la provincia Ciego de Ávila, lo cual se corresponde con lo referenciado en las literaturas consultadas.

Como esquema de tratamiento farmacológico a pesar de ser recomendada por diversos autores como primera elección un antihistamínico H1 oral de segunda generación, se utilizaron también en el diseño otros de primera generación, a pesar del efecto sedante de los mismos. Asimismo, el antileucotrieno empleado no solo fue en las formas de UC no bien controladas, sino también en todos los pacientes adultos objeto de estudio.

Como tendencia predominante del grupo de edad y género fue el de 35 a 49 años y el femenino, respectivamente. Los hallazgos clínicos muestran preponderantes los habones, prurito, la ansiedad e irritabilidad en pacientes eminentemente de residencia urbana con antecedentes de atopia y consumidores de esteroides, fundamentalmente la Prednisolona, contrario a los efectos adversos que presentan. El tratamiento combinado con antihistamínicos y antileucotrienos fue efectivo pues los pacientes adultos en su mayoría lograron la remisión de los síntomas y signos en un tiempo inferior a los tres meses, los efectos adversos presentados, cefalea, boca seca y somnolencia, tuvieron una duración de una a cuatro semanas, por lo que no hubo que interrumpir tratamiento médico, ni necesidad de indicación de esteroides, y tuvieron mejoría de su estado clínico, con probada significación estadística.

RECOMENDACIONES

Socializar en la Atención Primaria de Salud del municipio Morón estos resultados para que de conjunto con la Atención Secundaria se realicen proyectos de investigación en función de la capacitación del profesional de la salud que trabaja directamente en los consultorios médicos de las familias y en la búsqueda de posibles factores desencadenantes de la urticaria crónica, para que contribuyan a una correcta promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, atenuando así las demandas de los pacientes y familiares en el servicio de Alergología en el hospital por esta causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abajian, M.; Mlynek, A. and Maurer, M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015;12(4):281-287
- 2- Akashi, R., Ishiguro, N., Shimizu, S. and Kawashima, M. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol*, 2016; 38(8):761-6
- 3-Akoglu, G., Atakan, N., Cakir, B., Kalayci, O. and Hayran, M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*, 2015; 304(4):257-62
- 4-Asero, R. y Tedeschi, A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014; 20(5):386-90
- 5- Axelrod, S. and Davis-Lorton, M. Urticaria and angioedema. *Mt Sinai J Med*, 2015; 78(5):784-802
- 6- Ben Mahmoud, L. Ghozzi, H., Hakim, A., Sahnoun, Z. and Zeghal, K. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries*; 2011, 5(8):596-8
- 7- Brito, R.F., Gonçalves, M. Penattil, H.C., Cavariani, M.R., Nogueira, C.R., Ferreira da Silva, G. and Mazeto GM. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J.*; 2015, 130(5):294-8
- 8- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia A, Rojo-Gutiérrez M. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Méx.* 2014; 61: S117-S193. revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/49/65.
- 9- Máspero J, Cabrera H, Arduzzo L, Genaro M, Fernández- Bussy R, Galimany J y cols. Guía Argentina de urticaria y angioedema. *Medicina*. 2014; 74: 1-53. pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-734416.
- 10- Beck A, Bernstein A, Maurer M. A Review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venerol*. 2017; 97 (2): 149-158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349620>.

- 11- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I, Baiarini I, Bernstein J, Canonica G. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (11): 125-147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282382>.
- 12- Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli L et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticarial: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol.* 2016; 174 (5): 996-1004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872037>.
- 13- Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez- Rodríguez I, Riquelme-Heras HM, de la Garza-Navarro RE, González-Díaz S y cols. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de Hospital Universitario, UANL. *Medicina Universitaria.* 2013; 15 (60): 114-117. www.medicina.uanl.mx/posgrado/programas-de-posgrado/.../alergia-e-inmunologia/.
- 14- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869-873. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456386>.
- 15- Ventura M, Cassano N, Romita P, Vestita M, Foti C, Vena G. Management of chronic spontaneous urticaria in the elderly. *Drugs Aging.* 2015; 32 (4): 271-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851216>.
- 16- Organización Panamericana de la Salud. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.* CIE-10. En <http://ais.paho.org/classifications/Chapters>.
- 17- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785199>.
- 18- Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014; 44: 50-54. <https://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/spickett.pdf>.
- 19- Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of chronic Urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin*

Immunol. 2014; 46: 210-215.

<http://www.eurannallergyimm.com/cont/journalsarticles/337/volume-subtypes-chronic-urticaria-patientsattending-892allasp1.pdf>.

20- Cruz-Hernández A, Caballero-López CG, López-García AI, et al. Prevalencia de la urticaria crónica y su perfil clínico epidemiológico. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2019;28(2). <http://www.medigraphic.com/alergia/>

21- Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8 (5): 396-403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334777>.

22- Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark T. BSAC I guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45 (3): 547-565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711134>

23- Hergüner, S., Kiliç, G., Karakoç, S., Tamay, Z., Tüzün, U. and Güler, N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*, 2015;164(6):1342-7

24- Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized approach based on guidelines for chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (3): 3-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053290>.

25- Büyüköztürk, S., Gelincik, A., Demirtürk, M., Kocaturk, E., Colakoglu, B. and Dal, M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol*, 2012;39(5):439-42

26- Calamita, Z, Pelá, A.B, Gamberini, M, Baleotti, W, Almeida, O.M, Ruiz, M.O, Arevalo, D.G and Fabron, A. HLA among Brazilian patients with spontaneous chronic urticaria and positive autologous serum skin test. *An Bras Dermatol*, 2012; 87(4):578-83

27- Calvo, I., López, B. y Marco, A. Syndrome of Muckle-Wells and autoinflammatory familial syndrome induced by cold. *Med Clin (Barc)* 2011;136 Suppl 1:16-21

28- Confino-Cohen, R., Chodick, G., Shalev, V., Leshno, M., Kimhi, O. and Goldberg, A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129(5):1307-13

- 29- Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Waserman S, Kanani A, Ben-Shoshan M. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015; 11: 1-7. <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-015-0072-2>.
- 30- López Valentín,E, Pedroza Meléndez,A, Huerta López,JG. *Urticaria crónica en niños. Revisión sistemática*. México. Vol. 29, Núm. 1 • Enero-Abril 2020 www.medigraphic.com/alergia
- 31- Gupta, M.A. and Gupta, A.K. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity. *Clin Dermatol*, 2015; 30(3):351-4
- 32- Hergüner, S., Kiliç, G., Karakoç, S., Tamay, Z., Tüzün, U. and Güler, N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*, 2011;164(6):1342-7
- 33- Hong-Woo, C., Su-Jung, H., So-Jeong, Y., Sun-Hyo, L., Min-Jin, K., Shin-Hee, K. and An-Soo, J. A Case of Combined Cholinergic and Cold Urticaria. *Korean J Intern Med*. December, 2012; 27(4): 478–479.
- 34- Hsu, M.L. and Li, L.F. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 2012;166(4):747-52
- 35- Schoepke N. Symptomatic dermographism, urticaria factitia [Internet]. Berlin: UNEV Urticaria network; 2017. Disponible en: <http://www.urtikaria.net/en/forms-ofurticaria/chronic-physicalinducibleurticaria/urticaria-factitia.html>
- 36- UNEV Urticaria network. [Internet] Berlin: UNEV; 2017. Disponible en: <http://www.urtikaria.net/en/service-menue/home.html>
- 37- Alegre de Miquel V. Dermografismo. [Internet] 2013. [Consultado el 18 de agosto 2019]. Disponible en: <http://www.uv.es/=vicalagr/PTindex/dermografismo.html>
- 38- UNEV Urticaria network. [Internet] Berlin: UNEV; 2017. Disponible en: <http://www.urtikaria.net/en/servicemenue/home.html>
- 39- Alegre de Miquel V. Dermografismo. [Internet] 2013. Disponible en: <http://www.uv.es/=vicalagr/PTindex/dermografismo.html>

- 40- Instituto Químico Biológico. Dermatitis atópica. En: Atlas de Dermatología. [Internet]. Madrid: IQB; 2014 Disponible en: http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/d_atopica/atopica21.htm
- 41- Eyerick K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the TH1/TH2 paradigm. Allergy [Internet]. 2013. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12184/epdf>
- 42- Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IF. Eosinophilic Inflammation in allergic asthma. Front Pharmacol [Internet]. 2013 disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627984/pdf/fphar-04-00046.pdf>
- 43- Hadjiev B. Los efectos de la histamina en el cuerpo [Internet]. St. Mónica, California: Muyfitness; 2016. Disponible en: http://muyfitness.com/efectoshistamina-cuerpo-funcion_1233/
- 44- European Food Information Center. EUFIC. Aditivos alimentarios [Internet]. Bruselas, Bélgica: EUFIC; 2015. Disponible en: <http://www.eufic.org/es/whats-in-food/article/food-additives>
- 45- Rojas Sotelo M, González S, Rodríguez Weber F, Díaz Green E. Urticaria maligna. Acta Med Grupo Ángeles [Internet]. 2013 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am133b.pdf>
- 46- Primary Care Dermatology Society. Urticaria: chronic physical/inducible urticaria (eg pressure, cholinergic, contact, aquagenic) [Internet]. Hatfield, UK: PCDS; 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2007/am073f.pdf>
- 47- On Line Medical Doctor. Dermographism. [Internet]. 2017. Disponible en: <http://mddk.com/dermographism.html>
- 48- Laube S. Dermographism urticaria [Internet]. N.Y.:MEDSCAPE;2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1050294overview>
- 49- Primary Care Dermatology Society. Urticaria: chronic physical/inducible urticaria (eg pressure, cholinergic, contact, aquagenic) [Internet]. Hatfield, UK: PCDS; 2015. . Primary Care Dermatology Society. Urticaria: chronic physical/inducible urticaria (eg pressure, cholinergic, contact, aquagenic) [Internet].

- 50-Curtis L. Mold exposure and rashes- angioedema [Internet]. USA: Know The Cause; 2016. Disponible en <http://www.knowthecause.com/index.php/health-blog/doctors-and-trade-professionals/3815-mold-exposure-and-rashes-angioedema>
- 51- Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica. Rev Alerg Mex. 2017; 64(4):396-402 <http://www.revistaalergia.mx>
- 52- Santiesteban-Sauqué X, Romero-Ochoa G, Téllez-Céspedes N, Moreno-Castillo A, Santos-Piñón Y. Urticaria crónica asociada a *Helicobacter pylori*. MEDISAN. 2010; 14(1):36-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000100007
- 53- Mogica-Mogica JD, Gómez-López VM. Asociación entre *Helicobacter pylori* y urticaria crónica de origen alérgico y no alérgico. Rev Alerg Mex. 2013;60(4):161-163. Disponible en: [http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b88ed40b-f369-4e9b-b961-7423a73bcb2d %40sessionmgr112&vid=0& hid=1247423a73bcb2d %40sessionmgr112&vid=0&hid=124](http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b88ed40b-f369-4e9b-b961-7423a73bcb2d%40sessionmgr112&vid=0&hid=1247423a73bcb2d%40sessionmgr112&vid=0&hid=124)
- 54- Cuevas AMT, López GAI, Paz MD, Galindo GJA, Papaqui TS, Garza YMA, et al. Frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria crónica del Hospital Universitario de Puebla. Rev Alerg Mex. 2006; 53(5):174-178.
- 55- Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Macías-Weinmann A, Ibarra-Chávez JA, Sánchez-Guerra D, Leal-Villarreal L, Salinas-Díaz MR. Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México. Rev Alerg Mex 2018; 65(3):250-258. DOI:<http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i3.398>.
- 56- Cariño-Cartagena D, Velasco-Medina A, Fernández de Córdova-Aguirre J, Arroyo-Cruz M, Velázquez-Samano G. Descriptive study of urticaria and angioedema in Allergy and Immunology Department of Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111:349.
- 57- Aguilar-Hinojosa NK, Segura-Méndez NH, Lugo-Reyes SO. Correlación de la gravedad de la urticaria crónica y calidad de vida. Rev Alerg Mex. 2012; 59(4):180-186.

- 58- Cecilia Perez, Gloria Dozo, Paola Ferrero, Julio Orellana, Juan Carlos Muino. Estudio de la relación entre el nivel de vitamina D e IgE séricas en pacientes que padecen urticaria crónica de causas autoinmune y no autoinmune. Archivos de alergia e inmunología clínica 2018; 49(2):74-80
- 59- Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. PRESENTACIÓN DE CASO. Colombia Biomédica 2016; 36:10-21doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2678>
- 60- Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier M, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticarias, Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:77-88
- 61- Sánchez-Saldaña L. Urticaria crónica ARTÍCULO DE REVISIÓN. DERMATOL PERU 2012; VOL 23 (2)
- 62- Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticarial on US patients: analysis of the National Health and Wellnes Survey. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(4):306-311. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.030
- 63- Sanclemente G, Burgos C, Nova J, Hernández F, González C, Reyes MI, et al. The impact of skin diseases on quality of life: a multicenter study. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(3):244-252. DOI: 10.1016/j.ad.2016.11.008
- 64- Aguilera R, Correa H, Díaz C, Marinovic M. A, Valenzuela F. Guía clínica chilena de urticaria crónica espontánea. Rev Med Chile 2018; 146: 1334-1342
- 65- Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond. Allergy Asthma Immunol Res. 2016; 8(5):396-403. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.5.396
- 66- Comisión obrera de Castilla y León. Guía Básica sobre las Alergias de Origen Laboral, 2011.
- 67- Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. Eur J Dermatol 2017; 27: 10-9.
- 68- Toral Pérez MT, Moral Gil L, Bosque García M. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. Protoc diagn ter pediatr. 2019;2:35-49.
- 69- Romaní J y Serra E. Urticaria a frígore. Respuesta al tratamiento con montelukast *Actas Dermosifiliogr* 2014; 95(4):243-5 64

- 70- Nettis E, Colanardi M, Soccio A, Ferrannini A, Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016;155:1279-82
- 71- Velázquez de Campos Omaira. Combinación montelukats-desloratadina en las enfermedades alérgicas en los niños. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 2015; 32 (2).

Anexo I.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, con carnet de identidad _____ por medio de la presente hago constar que soy debidamente informado(a) por la autora del trabajo, Dra. Ismaray Gutiérrez Acevedo, sobre la investigación titulada: Efectividad de la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos en el tratamiento de la Urticaria Crónica en pacientes adultos. Me han dado a conocer los beneficios que obtendré y mi derecho de abandonar el estudio si así lo deseo.

En consecuencia, doy mi consentimiento, para participar, firmando la presente

Dado en Morón a los ____ días del mes ____ año ____.

Anexo II.

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Edad: _____
- Sexo: _____
- Dirección particular: _____
- Antecedentes patológicos personales y familiares: _____

- Características de las lesiones: _____

- Tiempo de evolución de las lesiones: _____
- Síntomas y signos: _____
- Uso de esteroides: _____
- Tipo de esteroide utilizado: _____