

Urticaria y angioedema

Montserrat Álvaro Lozano

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat. Barcelona

Álvaro Lozano M. Urticaria y angioedema. Protoc diagn ter pediutr. 2019;2:149-60.



RESUMEN

La urticaria es una afectación cutánea en la que la lesión característica la constituyen los habones. Estos son siempre pruriginosos y pueden llegar a ser generalizados. Puede acompañarse de angioedema cuando las capas más profundas de la dermis están afectadas, produciendo más dolor que prurito. Se distingue la urticaria aguda de la crónica por la duración de las lesiones, en la crónica es de al menos 6 semanas consecutivas con aparición de lesiones a diario o casi a diario. En ocasiones, la urticaria aguda tiene un factor causante que es fácilmente identificable. La urticaria crónica se divide en espontánea (sin factor etiológico aparente) e inducible (con factor físico causante asociado).

El tratamiento de la urticaria se basa, en primer lugar, en los antihistamínicos H1 de segunda generación. En el caso de la urticaria aguda debe monitorizarse la posible evolución a anafilaxia. Si se trata de urticaria crónica está indicado omalizumab si los antihistamínicos no actúan eficazmente.

El angioedema no asociado a urticaria se divide en hereditario y adquirido. El angioedema hereditario mediado por bradicinina engloba el que se asocia a déficit del C1 inhibidor (C1-INH) y el que presenta C1-INH normal. El primero se manifiesta con la aparición de episodios de edemas, en ocasiones dolorosos y con frecuencia impredecibles.

El angioedema adquirido, no asociado a urticaria, tiene dos variantes que incluyen la deficiencia adquirida de C1-INH, que frecuentemente se asocia a tumores hematológicos, y el angioedema adquirido inducido por inhibidores del enzima conversor de la angiotensina. El tratamiento debe ser precoz.

Palabras clave: urticaria aguda; urticaria aguda recidivante; urticaria crónica; angioedema; habón; prurito; urticaria crónica espontánea; urticaria crónica inducible; antihistamínico; omalizumab; angioedema hereditario; angioedema adquirido; déficit del C1 inhibidor.

Urticaria and angioedema

ABSTRACT

Urticaria is a skin condition in which the development of itchy hives, which can be generalized, is characteristic. The swelling of deeper tissues is called angioedema and can appear together with urticaria. There are two types of urticaria, acute and chronic. The differentiation between them relies on the duration. Chronic urticaria lasts six or more consecutive weeks with the appearance of hives every day or nearly every day. Sometimes acute urticaria has an easily recognizable trigger. Chronic urticaria is classified as spontaneous (without an obvious etiology) or inducible (with associated physical trigger).

As first line treatment second generation antihistamines (non-sedating anti-H1) are used in acute and chronic urticaria. In acute urticaria the possible evolution to anaphylaxis should be monitored. In chronic urticaria, omalizumab can be used as a third line treatment after raising the dose of antihistamines.

There are two types of angioedema not associated to urticaria, hereditary and acquired. In bradykinin-mediated angioedema due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency, edema episodes, sometimes painful, are frequently unpredictable. Another type can have normal C1-INH. Acquired angioedema induced by the renin-angiotensin-aldosterone system is another type. Early treatment is mandatory.

Key words: acute urticaria; acute recidivant urticaria; chronic urticaria; angioedema; hives; pruritus; spontaneous chronic urticaria; inducible chronic urticaria; antihistamine; omalizumab; hereditary angioedema; acquired angioedema; deficit of C1 inhibitor.

1. INTRODUCCIÓN

Se define urticaria (U) como una alteración de la piel cuya lesión característica es el habón, el cual consiste en un área central edematosa rodeada por eritema. Son característicos su desaparición a la presión y el prurito que causa¹. El tamaño de la lesión puede variar desde pocos milímetros hasta afectar áreas extensas de la piel y la localización puede ser muy variada. Es típica también la desaparición de las lesiones en menos de 24 horas con posible aparición de otras en lugares diferentes. El angioedema

(AE) consiste en una afectación edematosa de las capas más profundas de la piel o mucosas. Suele causar más dolor que prurito y su resolución suele ser más lenta que la de los habones². Pueden coexistir ambas alteraciones.

En la fisiopatología de la U intervienen los mastocitos de la dermis superficial y los basófilos, ambos son liberadores de mediadores causantes del prurito (histamina) y otras sustancias vasodilatadoras. Estas células se encuentran también en estratos más profundos de la dermis y, cuando se alteran, forman

también parte del mecanismo fisiopatológico del AE².

Respecto a la clasificación y según su evolución, la U se clasifica en aguda (UA), aguda recidivante (UAR) y crónica (UC). Las lesiones son idénticas en los tres tipos. Se considera **UA** cuando los síntomas son episódicos y se presentan durante menos de 6 semanas, respondiendo generalmente a un estímulo identificable. Es más frecuente en niños y los habones desaparecen en horas o días. En la **UAR**, las lesiones tienen también una duración limitada, pero se repiten de forma intermitente. Sin embargo, en la **UC** los habones o el angioedema están presentes a diario o casi a diario durante 6 o más semanas consecutivas. Su persistencia es impredecible y es más frecuente en adultos que en niños.

2. URTICARIA AGUDA

2.1. Definición

En este tipo de U, los síntomas son episódicos y se presentan durante menos de 6 semanas consecutivas. Las lesiones pueden ser individuales, pero también generalizarse. En pocos minutos suelen aumentar de tamaño e incluso pueden fusionarse, desapareciendo en 24 horas, sin dejar piel lesionada². Característicamente las lesiones son pruriginosas. La UA puede afectar cualquier área del cuerpo, aunque las zonas sometidas a presión son las más afectadas. Si la UA se acompaña de AE afecta con más frecuencia a labios, párpados y genitales.

2.2. Etiología

Entre las causas más frecuentes de UA están las infecciones, las reacciones IgE mediadas por ali-

mentos y fármacos, las picaduras de insectos, las reacciones a fármacos que causan activación de mastocitos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)².

Respecto a las infecciones causantes de UA, estas pueden ser bacterianas³, virales⁴ y parasitarias. En el curso de infecciones bacterianas y virales pueden aparecer habones de forma aguda. La patogénesis, en estos casos, parece implicar la formación de complejos inmunes y la activación de la vía del complemento. El posible tratamiento antibiótico puede confundir respecto a la etiología de la U.

Los virus más frecuentemente implicados como causantes de UA son los de la hepatitis A y B, parvovirus B19, citomegalovirus, Coxsackie A9, enterovirus, influenza A y parainfluenza³. En cuanto a las bacterias, se han descrito urticarias en relación con estreptococo β -hemolítico y con *Helicobacter pylori*¹. *Mycoplasma pneumoniae* también juega un papel. Los parásitos pueden causar UA y debe sospecharse su etiología cuando se asocia a eosinofilia y dolor abdominal¹.

Otra causa son las reacciones IgE mediadas. Se inician a los pocos minutos y, como mucho, a las dos horas tras la exposición al alérgeno, con la aparición de habones. Las causas más frecuentes son alimentos, fármacos, picaduras de insectos y látex. La UA puede presentarse como único síntoma o formar parte del inicio de una anafilaxia. Hay que ser cautos en el diagnóstico y la observación, y en el caso de diagnosticarse una anafilaxia no demorar la administración de adrenalina. En los casos de UA en los que la etiología es un alimento, hay una clara relación entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas. En niños los alimentos más

frecuentemente implicados son huevo, leche, pescados, frutos secos y mariscos. En el área del sur de Europa están aumentando los síntomas de alergia alimentaria por frutas, especialmente por piel de melocotón y alimentos del reino vegetal que comparten el mismo tipo de proteína, una proteína transportadora de lípidos o LTP. El anisakis, un parásito del pescado, puede causar también UA.

Los fármacos pueden también causar, por reacción adversa, UA y AE. En niños, en ocasiones, es difícil distinguir por historia clínica si el causante de los síntomas ha sido el fármaco, el microorganismo causante de la patología o la conjunción de ambos. Tras llevar a cabo las pruebas diagnósticas, en la mayoría de los casos, suele confirmarse que el causante no ha sido el fármaco. En otros casos, la U secundaria a la toma de fármacos puede acompañarse de fiebre, linfadenopatías, mialgias y artralgias. Sería en este caso debido a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento inducida por medicamentos o enfermedad del suero. Las lesiones cutáneas aparecen a los 7-12 días de iniciar el tratamiento².

Los AINE pueden producir U y AE por mecanismo inmunológico IgE mediado, pero también por mecanismo no inmunológico. Otros desencadenantes como contrastes radiológicos y fármacos perianestésicos pueden inducir liberación de mediadores sin mecanismo inmunológico IgE mediado². Las vacunas triple vírica, de la hepatitis, el toxoide tetánico y otras pueden producir UA. Con frecuencia la causa de los habones son los componentes de la vacuna como gelatina o tiomersal. La U por hemoderivados se debe a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento.

Los himenópteros (avispa, abeja) son los insectos que producen picaduras más graves. La U y el AE pueden ser el primer síntoma de una reacción potencialmente grave a picadura de himenópteros que puede alertar sobre la posibilidad de anafilaxia en sucesivas picaduras. Otros insectos y artrópodos como mosquitos, pulgas, chinches, garrapatas y arañas pueden causar UA por picadura.

Otro posible factor causante de UA, poco frecuente en niños, es el látex. No es esta una etiología frecuente en niños. Sin embargo, si estos han sido sometidos a frecuentes intervenciones quirúrgicas, la posibilidad de sensibilización a los componentes del látex y posterior reacción alérgica IgE mediada ante sucesivos contactos hace de este material un potencial alérgeno. La U o el AE suelen ser la primera manifestación. En estos niños es frecuente la sensibilización a plátano, aguacate, higo, castaña, kiwi y papaya por proteínas compartidas con el látex (síndrome látex-frutas).

2.3. Diagnóstico

El pilar fundamental en el diagnóstico de la UA es la historia clínica y la exploración física que confirmará las lesiones cutáneas características. Deben investigarse datos sobre la aparición de otros síntomas acompañantes (vómitos, dolor abdominal, rinorrea, estornudos, dificultad respiratoria, sibilantes, disfonía, etc.) y su posible progresión a anafilaxia, antecedentes de cuadros similares coincidiendo con la ingesta del mismo alimento, toma de fármacos o procesos infecciosos concomitantes. Debe también investigarse sobre el antecedente de la realización de ejercicio físico o la toma de AINE, ya que ambos pueden actuar como cofactores aumentando el riesgo de reacción IgE mediada con un alimento.

A través de la exploración física se confirmará la lesión típica habonosa ya que las descripciones de los pacientes podrían llevarnos a error. La visualización de las lesiones en fotografías es de gran ayuda. La descripción de la evolución de las lesiones es también importante para confirmar su desaparición en las 24 horas siguientes a su aparición.

Los exámenes complementarios solamente deberán practicarse tras una cuidadosa evaluación clínica que nos oriente hacia la causa de la UA o que nos descarte enfermedades sistémicas concomitantes. Es muy importante no practicar exámenes complementarios sin la guía de una buena historia clínica y en relación con ella. Una prueba positiva (*prick test*, IgE específica) solo nos indicaría sensibilización a un alimento, pero no necesariamente alergia². Ello podría llevar a dietas restrictivas y nutricionalmente incorrectas en el caso de pruebas dirigidas a alimentos sin una base clínica. Si hay una sospecha fundada, por historia clínica, de alergia a un alimento concreto habrá que poner en marcha los exámenes complementarios oportunos para confirmar la sospecha por parte del pediatra alergólogo.

2.4. Diagnóstico diferencial

El prurito es una manifestación característica en la U. Por tanto, cualquier lesión cutánea que parezca un habón pero que no sea pruriginosa, descarta el diagnóstico de U. Podría tratarse de exantemas virales, síndrome de Sweet, síndrome auriculotemporal. Los exantemas virales no suelen ser pruriginosos y su lesión típica es una maculopápula. El exantema, en estos casos, puede persistir varios días y acompañarse de fiebre. Además, las lesiones suelen ser fijas, al contrario de los habones. El síndrome de

Sweet es una enfermedad poco frecuente en la que aparecen pápulas dolorosas asociadas a fiebre, artralgias y leucocitosis, es de etiología desconocida, aunque se cree que hay un desencadenante viral. En el síndrome auriculotemporal es característica la aparición de eritema no pruriginoso en mejillas y zonas invadidas por el nervio auriculotemporal al comer algunos alimentos con cierto grado de acidez. Puede confundirse con una alergia alimentaria. Es frecuente el antecedente de parto por fórceps en niños o de traumatismos quirúrgicos en la zona en adultos.

Otras enfermedades que cursan con prurito son la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, exantemas morbiliformes relacionados con la toma de fármacos, picaduras de insectos que producen lesiones locales individuales, penfigoide buloso (más común en adultos) y eritema multiforme *minor* (máculas eritematosas con lesiones bullosas que pueden ser dolorosas o pruriginosas, distribuidas simétricamente en las caras de extensión de las extremidades); cursa con fiebre y mal estado general.

2.5. Tratamiento

El tratamiento de la UA son los antihistamínicos (AH) orales. Existen dos tipos, los de primera y segunda generación. Entre los de primera generación, los más frecuentemente usados son hidroxicina, clorfeniramina y difenhidramina. Los de segunda generación son cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, rupatadina, fexofenadina, ebastina y bilastina. Estos últimos son los de elección, ya que por sus características tienen menos efectos secundarios que los de primera generación. Los efectos secundarios de los AH de primera generación son el aumento del apetito y los efectos cardio-

vasculares como las arritmias y las alteraciones de la repolarización y del sueño. Dichos efectos adversos son menos importantes y frecuentes en los AH de segunda generación. Tienen estos últimos, además, mejor biodisponibilidad, volumen de distribución adecuado y baja lipofilia que permite una distribución limitada en el sistema nervioso central con menos efectos sedativos y pocas interacciones medicamentosas².

Debe limitarse el uso de corticoesteroides orales a casos en los que los síntomas no revierten con antihistamínicos y, especialmente, si hay AE asociado. También para prevenir una posible reacción bifásica en la anafilaxia (una vez se ha administrado adrenalina). Sin embargo, una revisión reciente de 31 estudios cuestiona el uso de estos fármacos para reducir la severidad de la anafilaxia y para prevenir la anafilaxia bifásica⁵.

En todo caso, el uso de corticosteroides orales debe ser siempre en tandas cortas.

Si se identifica la causa de la UA debe indicarse su eliminación.

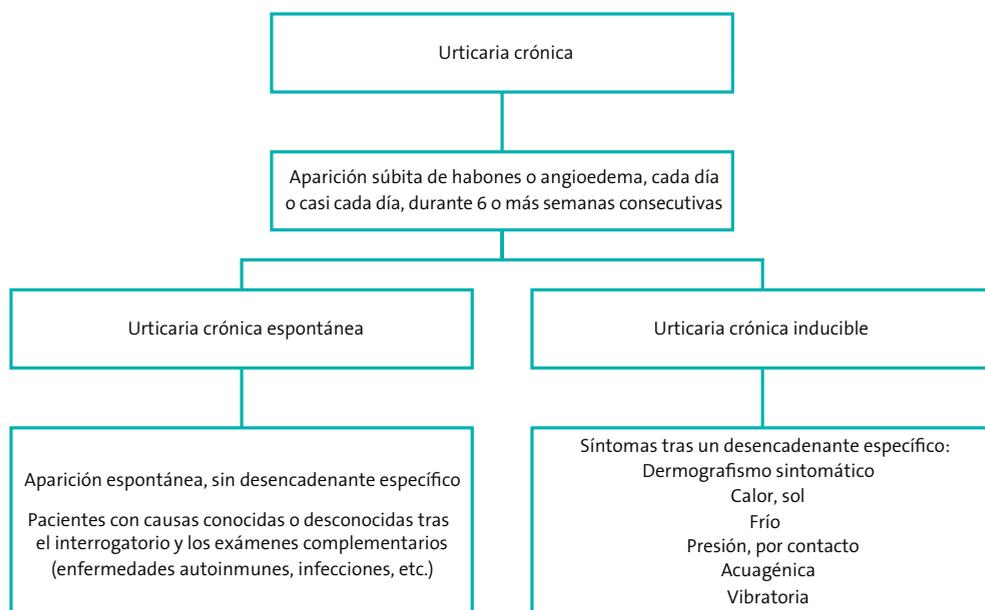
La remisión al pediatra alergólogo de los pacientes que han padecido un cuadro de UA, en los que se sospeche una causa alérgica, es de suma importancia para el óptimo diagnóstico y tratamiento.

3. URTICARIA CRÓNICA

3.1. Definición y prevalencia

Se define UC como la aparición de habones o angioedema a diario o casi a diario durante 6 o más semanas consecutivas⁶ (Figura 1).

Figura 1. Diagnóstico y clasificación de la urticaria crónica



Es más frecuente en adultos que en niños, en esta última franja etaria es más alta la prevalencia en adolescentes. Afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y puede conllevar un mal rendimiento escolar por faltas repetidas de asistencia. El 40% de los niños presentarán solo habones en el curso de la enfermedad, el 10% solo angioedema y el 50% ambos. El pronóstico es mejor que en adultos⁷.

Hay dos tipos (**Figura 1**): UC espontánea (UCE) y UC inducible (UCI). La UCE aparece espontáneamente, debido a causas desconocidas por historia clínica. La UCI aparece tras un estímulo conocido como pueden ser el dermatografismo sintomático, el calor, frío, presión, agua y vibración⁸. La prevalencia de UC en general, según los últimos datos publicados⁹, es del 1,38% de la población pediátrica, el 60% de ellos corresponden a UCE y el 40% a UCI⁷.

3.2. Fisiopatología

La UC resulta de la activación de los mastocitos. Dichas células activadas liberan histamina primero y después otros mediadores como factor activador de plaquetas, citocinas, leucotrienos y prostaglandinas, que inducen activación neurosensorial, vasodilatación y extravasación sanguínea¹⁰. Los mecanismos por los que los mastocitos son activados y se producen habones en la UCE no son todavía completamente conocidos. En 30-50% de los pacientes hay autoanticuerpos IgG contra IgE o contra el receptor de alta afinidad para la IgE. En el resto de los pacientes con UCE el estímulo para la activación de los mastocitos no está claro. Los basófilos también intervienen en la patogénesis de la UCE¹¹. En pacientes con alta actividad de la enfermedad puede haber

basopenia periférica por migración de estas células hacia la piel. Además, los basófilos en la UCE son funcionalmente anómalos.

3.3. Diagnóstico

En la UCE la aparición de habones o angioedema no tiene un desencadenante reconocible por historia clínica. Por el contrario, en la UCI a menudo la historia clínica nos orienta sobre el elemento causante de los síntomas.

El protocolo diagnóstico tiene como objetivos excluir una serie de enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial, identificar la actividad de la enfermedad, su impacto y control, tratando de identificar agentes causantes o exacerbadores⁸.

El pilar fundamental en el diagnóstico es una historia clínica detallada y dirigida. La exploración física confirmará las lesiones habonosas características y revelará datos sobre localización de los habones y angioedema en el caso de existir. Las características de los habones en la UC son indiferenciables de los de la UA.

En la UCE es más frecuente la asociación con algunas enfermedades autoinmunes e incluso neoplasias, destacando por frecuencia desórdenes tiroideos, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes tipo I. En tal caso deberán determinarse estudio de la función tiroidea y los anticuerpos tiroideos; la determinación de hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva son básicos para descartar otras causas de habones o angioedema. Posteriormente y según historia clínica, descartar especialmen-

te *Mycoplasma pneumoniae*. Clásicamente se asociaba la aparición de UC con parasitaciones intestinales, sin embargo, no hay datos concluyentes. El estudio de parásitos en heces es una determinación fácil que, aunque no tenga gran rentabilidad diagnóstica, sí descarta posibles etiologías. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden actuar reactivando los síntomas de UC preexistente.

Clásicamente se usaba el test del suero autólogo para detectar anticuerpos contra IgE o su receptor. En la actualidad la técnica más utilizada es el test de activación de basófilos (TAB), que todavía está en investigación para establecer su utilidad real. También se ha descrito la elevación del D-dímero como marcador de actividad en la urticaria crónica espontánea.

En la urticaria crónica inducible deben investigarse las posibles causas físicas y los umbrales a partir de los cuales se pueden reactivar los síntomas. El TempTest mide los grados de urticaria por calor y frío, y el dermatografómetro valora el dermografismo.

La biopsia solo se utilizará si el diagnóstico no es claro y conviene descartar otras patologías como la urticaria-vasculitis.

Una vez diagnosticada la etiología y para identificar el alcance de la enfermedad y su impacto, debe hacerse una valoración de la actividad de la urticaria y también de la calidad de vida antes del inicio del tratamiento, para poder así clasificar adecuadamente la posible mejoría con el tratamiento. El Urticaria Activity Score (UAS) es un cuestionario internacional que puntúa la actividad de la urticaria⁶, midiendo el número de habones y la intensidad del prurito

3.4. Diagnóstico diferencial

En la **Tabla 1** se muestran las enfermedades que pueden confundirse con UC⁶. La urticaria vasculitis debe ser considerada cuando los habones son más dolorosos que pruriginosos, las lesiones duran más de 48 horas y dejan cambios en la piel como erosiones o hiperpigmentación. Además, los pacientes también pueden cursar con fiebre, escalofríos y artralgias y no responden al tratamiento de la U. El síndrome de Schnitzler asocia fiebre, pérdida de peso, dolores óseos, adenopatías y urticaria, posiblemente por inmunocomplejos circulantes y activación del complemento. Los síndromes periódicos asociados a trastornos de la criopirina comprenden el síndrome de Muckle-Wells (erupciones urticariformes periódicas, sordera, artritis pudiendo progresar a amiloidosis), y el

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la urticaria crónica⁶, distinguiendo su presentación como urticaria o como angioedema

Habones
Urticaria vasculitis
Trastornos autoinflamatorios adquiridos:
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Schnitzler • Artritis idiopática juvenil sistémica
Trastornos autoinflamatorios congénitos:
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) • Síndrome de Muckle-Wells • NOMID • Síndrome hiper-IgD (SHID) • Síndrome periódico asociado con el receptor del TNF-α (TRAPS)
Angioedema
Angioedema hereditario
Angioedema adquirido debido a deficiencia del C1-INH
Angioedema inducido por el inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) con episodios de erupciones con artralgias, fiebre, conjuntivitis y leucocitosis tras la exposición al frío.

3.5. Pronóstico

La UC es una enfermedad episódica y autolimitada en la mayoría de los pacientes. La duración media es de dos a cinco años, aunque los datos en niños son escasos. Un test del suero autólogo y un TAB positivo predicen más gravedad y duración del proceso, así como la asociación de otras enfermedades autoinmunes o trastornos psiquiátricos que influyen negativamente en la intensidad y duración de la enfermedad.

Al ser el signo guía el habón podría valorarse la UC como un proceso alérgico, llevando a la práctica de pruebas no indicadas buscando mecanismos alérgicos. Ello llevaría en manos inexpertas a la eliminación de múltiples alimentos en la dieta del niño, agravando, aún más, la situación del paciente.

Es, por ello, importante la remisión de estos pacientes con UC al pediatra alergólogo para un correcto diagnóstico y tratamiento.

3.6. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la UC es tratar la enfermedad hasta que desaparezca⁸. En la UCI hay que intentar la evitación del factor precipitante de los síntomas. Sin embargo hay etologías difíciles de evitar y el tratamiento en la UCI y UCE, igual que en la UA, se basa en los antihistamínicos. Los de elección son los de segunda generación por los motivos ya explicados en el tratamiento de la UA. El tratamiento debe ser continuado, excepto en la UCI, que se

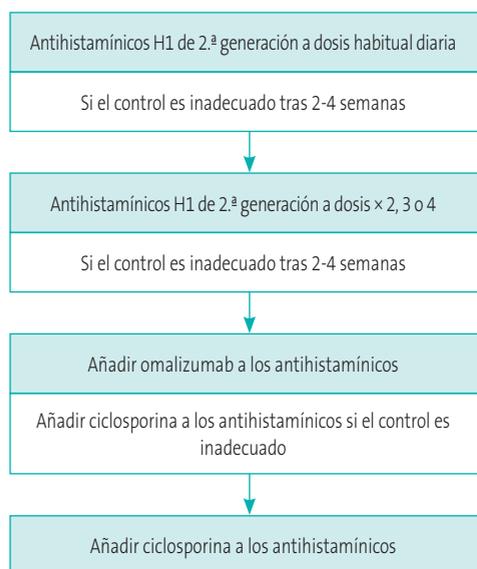
limitará a cuando hay un desencadenante puntual específico. En este caso la toma de la dosis de antihistamínico, 2 horas antes de la exposición al desencadenante, puede ser suficiente.

Los nuevos antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, rupatadina, fexofenadina, ebastina y bilastina) ofrecen una actuación rápida y eficaz en muchos casos, pero su toma debe ser continuada. Si la respuesta a la dosis habitual de antihistamínico no es óptima, se recomienda subirla gradualmente hasta alcanzar 4 veces la dosis recomendada. Esta sería la segunda línea de tratamiento, según la última revisión de la guía de referencia publicada en 2018⁸. No se recomienda dar diferentes antihistamínicos a la vez, aunque sí se puede cambiar a otro de no ser eficaz el primero. Sin embargo, en niños no hay estudios de seguridad a dosis tan alta de antihistamínicos.

Como tercera línea de tratamiento puede añadirse un anticuerpo monoclonal anti-IgE. En la actualidad se dispone de omalizumab (OMZ), con estudios que demuestran su seguridad y eficacia tanto para UCE como UCI. La dosis es, independientemente de los niveles de IgE, de 300 mg cada 4 semanas. También puede usarse ciclosporina A, ya que tiene un efecto directo moderado sobre la liberación de mediadores. Sin embargo, sus efectos secundarios son mayores que los de OMZ, y solo se recomienda en pacientes con UC grave refractaria. Se había usado montelukast, pero su efectividad es mucho menor. Está aceptado el uso de corticosteroides orales como medicación de rescate puntual, pero solo durante 10 días consecutivos.

En la **Figura 2** se describen los pasos a seguir en el tratamiento de la UC.

Figura 2. Escalón de tratamiento en UC^a



4. ANGIOEDEMA

El AE tiene como localización más habitual el abdomen, puede simular un abdomen agudo que en ocasiones lleva a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Sin embargo, en algún estudio se refleja que la localización inicial más frecuente es la periférica. El edema laríngeo es la manifestación más grave, se puede presentar espontáneamente o puede ser desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que supongan un traumatismo de la vía respiratoria superior (manipulaciones odontológicas, intubación, endoscopia). En los casos no diagnosticados o con diagnóstico incorrecto, el edema de la vía aérea superior puede causar la muerte por asfixia o provocar un daño cerebral irreversible. En el caso de AEH los factores desencadenantes más habituales son los traumatismos, el estrés emocional y las infecciones. Habitualmente es infradiagnosticado e infratratado.

El **AE adquirido** (AEA) incluye las formas asociadas a reacciones alérgicas. En estos casos los fármacos, alimentos o picaduras de himenópteros son los causantes más habituales. Los mediadores en este caso son los mismos que en la U. Otras dos variantes de AEA están mediadas por bradiquinina e incluyen la deficiencia adquirida de C1-INH¹², que frecuentemente se asocia a tumores hematológicos, y el AEA inducido por inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). El ECA es una enzima clave responsable de la inactivación de la bradiquinina, y su bloqueo por los inhibidores del ECA, una clase comúnmente usada de agentes antihipertensivos, puede desencadenar ataques agudos de angioedema¹¹.

En muchos pacientes, la causa del AE es desconocida y se les identifica como angioedema idiopático (AEI). Puede ser este histaminérgico o no histaminérgico, dependiendo de si los antihistamínicos lo previenen o no. Cuando el AEI afecta a la laringe puede revestir gravedad¹¹.

En la **Tabla 2** se resumen las formas descritas, así como sus pruebas diagnósticas.

4.1. Tratamiento

El AE de base alérgica, que acompaña o no a la U, generalmente responde a antihistamínicos, glucocorticoides y adrenalina (si es parte de una crisis anafiláctica). El AEH con déficit del C1-INH debe ser tratado con terapia de reemplazo con C1-INH en las crisis¹², en caso de no encontrarse disponible, se puede utilizar plasma fresco congelado, que aportara la proteína deficitaria. Para profilaxis de las crisis, está indicada antes de procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que implican la manipulación de la zona orofa-

Tabla 2. Principales características clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos del AEA y AEH por deficiencia de C1-INH

	Alérgico (anafilaxia)	Deficiencia de C1-INH
Urticaria	Presente	Ausente
Curso	Rápido (minutos)	Lento (horas)
Duración	12-24 h	48-72 h
Edema laríngeo	+/-	+
Broncoespasmo	Frecuente	Ausente
Dolor abdominal	Raro	Frecuente
Hipotensión	Puede	No
Test diagnóstico	Triptasa (si anafilaxia)	C1 inhibidor, C4
Tratamiento	Adrenalina (anafilaxia) Antihistamínica/corticoides	C1 inhibidor

ríngea y que puedan desencadenar un episodio de vía aérea superior. el tratamiento de elección sigue siendo la administración de C1-INH. Se puede usar el ácido tranexámico y los andrógenos atenuados, que pueden usarse a partir del estadio V de Tanner¹³.

Ante cualquier caso de AE la remisión al especialista pediatra alergólogo es de vital importancia para no demorar su diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvaro M, Escarrer M. Urticaria y angioedema. En: García JJ, Cruz O, Moreno JM, Mintegui S (eds.). Manual de Pediatría M. Cruz. 4.ª edición. Madrid: Ergon; 2019.
2. Álvaro M. Urticaria en Pediatría: urticaria aguda, urticaria crónica. En: Martín Mateos MA (ed.). Tratado de Alergología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2019.
3. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:295-302.
4. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, *et al.* Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:18-22.
5. Alqurashi W, Ellis A K. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1194-205.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014 Jul;69(7):868-87.
7. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Misirlioğlu ED, Erkoçoğlu M, Kaya A, *et al.* Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016.37:450-7.

8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
9. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:630-6.
10. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Haccard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, *et al.* Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:303-10.
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, *et al.* Classification, diagnosis and approach to treatment of angioedema: consensus report from the hereditary angioedema international working group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
12. Caballero T. Angioedema due to C1-inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol*. 2013;41:45-53.
13. Caballero T, Cabañas R. Angioedema. Peculiaridades en el manejo del angioedema. *Cyesan*; 2016. p. 195-202.