



ELSEVIER.com

EMBASE.com

MDConsult

SCIENCE @ DIRECT

STUDENT CONSULT

Por M I Martínez-Molero a

a

MESA REDONDA: URTICARIA Y ANGIOEDEMA

(Moderadora: Elena Alonso Lebrero)

Introducción y clasificación

E. Alonso Lebrero

Hospital "Niño Jesús". Madrid.

MESA REDONDA: URTICARIA Y ANGIOEDEMA

(Moderadora: Elena Alonso Lebrero)

Introducción y clasificación

E. Alonso Lebrero

Hospital "Niño Jesús". Madrid.

RESUMEN

La urticaria y el angioedema son enfermedades frecuentes en los niños y adultos. Aproximadamente el 15-25% de la población padece urticaria o angioedema al menos una vez en sus vidas.

La urticaria se caracteriza por la presentación de una hinchazón eritematosa, circunscrita, pruriginosa y edematosa del tejido de la dermis superior. El edema eritematoso del tejido cutáneo y subcutáneo más profundo se conoce como el angioedema. En el angioedema las lesiones son menos pruriginosas, pero es frecuente la sensación de dolor y quemazón. La urticaria puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero el angioedema a menudo implica la cara, extremidades o genitales. A diferencia de otras formas de edema, su distribución no es simétrica. La urticaria y el angioedema a menudo se asocian.

La urticaria se considera aguda si los síntomas persisten menos de seis semanas, pero en la infancia las lesiones suelen desaparecer en unos días. En la urticaria crónica los síntomas duran más de seis semanas; si los episodios duran menos que los intervalos asintomáticos, la urticaria se considera recurrente. Se ha comunicado que la urticaria aguda es habitual en la infancia y la urticaria crónica es más frecuente en los adultos.

La urticaria aguda suele ser una enfermedad benigna autolimitada en los niños jóvenes. Sin embargo, es una molestia que interfiere con las actividades diarias y el sueño, además de tener repercusiones psicológicas sobre los pacientes y sus padres (las alteraciones de la imagen corporal siempre originan situaciones alarmantes). La urticaria frecuentemente motiva visitas a urgencias, pero pocos pacientes precisan el ingreso.

Desde hace mucho tiempo la urticaria ha sido considerada una enfermedad alérgica, pero clínicamente ha demostrado serlo sólo rara vez. El mecanismo fundamental implica la liberación de diversos vasoactivos producidos por la activación celular o de las vías enzimáticas. La histamina es la mejor conocida de estas sustancias e induce

una clásica respuesta triple que consiste en vasodilatación (eritema), aumento de la permeabilidad vascular (edema) y un reflejo axónico que incrementa la reacción.

En contraste con los síntomas sencillos y el diagnóstico fácil de la urticaria, a menudo es difícil establecer sus factores causales. La urticaria puede clasificarse en función de los factores inductores y mecanismos patológicos. Diversos autores han indicado que la historia clínica realizada por un médico experimentado puede ser la herramienta diagnóstica más valiosa, no contribuyendo al diagnóstico etiológico de la urticaria las pruebas extensas de despistaje. Sólo algunas pruebas específicas parecen tener valor.

En estudios de la urticaria infantil, los factores causales comunes que han sido identificados son la infección, la urticaria física, la alergia a alimentos, las reacciones adversas farmacológicas, la infestación por parásitos y la urticaria papulosa. El objetivo de este taller fue definir, describir y discutir estos problemas frecuentes.

Palabras clave: Urticaria. Angioedema. Infancia.

La urticaria consiste en la aparición de elevaciones cutánea eritematosas pruriginosas que blanquean a la presión. Esta erupción puede ser variable en su localización y

Sobrecualquier las lesiones se manifiestan como limitación delimitada de una o varias zonas de la piel que puede ofrecer aspecto eritematoso o conservar aspecto normal. Estas lesiones más profundas constituyen el angioedema. La urticaria es más pruriginosa y el angioedema produce sobre todo sensación de quemazón dolorosa. La urticaria puede afectar a cualquier parte de la piel y el angioedema suele afectar más a cara (párpados y labios), genitales y manos y pies. A diferencia de otros edemas, no afecta a zonas declives y puede ser asimétrico.

FRECUENCIA

Se trata de un proceso muy frecuente. Hasta un 15 a 25% de la población general puede presentar un episodio en urticaria aguda alguna vez en su vida (1). De una manera arbitraria se define como urticaria crónica aquella en que las lesiones persisten más de seis semanas y como aguda los procesos de menor duración. Otra forma de presentación es la urticaria recurrente con cuadros agudos con intervalos de normalidad de semanas o meses entre los brotes. En la infancia la presentación más habitual (80% de los casos) es en forma de urticaria aguda (2, 3).

GRAVEDAD

Sólo excepcionalmente, la urticaria puede considerarse enfermedad grave (afectación vías respiratorias, edema glotis, lesiones muy amplias con repercusión hemodinámica). Sin embargo, se trata de una patología con gran impacto sobre la calidad de vida (4), ya que además de producir dolor y prurito esta enfermedad causa reacciones de alarma tanto en el paciente como en sus familiares provocadas por la alteración que se produce en la imagen corporal. Es frecuente la descripción del proceso por la familia como "deformación", "monstruosidad". Esta alarma queda reflejada por la frecuencia con que la urticaria constituye motivo de consulta a urgencias y sin embargo, su escasa gravedad se pone en evidencia por el bajo porcentaje de ingresos por esta causa (2).

La urticaria es para el común de la población el paradigma de la enfermedad alérgica. Sin embargo, esta etiología raramente se confirma. En contraste con lo sencillo que resulta el diagnóstico clínico el diagnóstico etiológico es a menudo difícil de establecer. Para intentar sistematizar los distintos desencadenantes resulta útil y la clasificación etiopatogénica de Sheffer (5) modificada (tabla I).

Tabla I
Clasificación etiopatogénica de urticaria-angioedema
(modificada de Sheffer)

1.	Mediada por IgE: Desencadenada por: alimentos, fármacos, insectos, anafilaxia por ejercicio, helmintos.
2.	Mediada por complemento: Angioedema hereditario y déficit adquirido de C1 inhibidor. Enfermedad del suero. Reacciones a hemoderivados. Vasculitis necrotizante.
3.	Alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico: AAS y otros AINE. Colorantes y conservantes.
4.	Agentes degranuladores del mastocito: Contrastes radiológicos. opiáceos. antibióticos polianiónicos.

7. *Otros:*
Urticaria papulosa (prurigo estrófulo).
Urticaria por contacto por irritantes.
8. *Urticaria sintomática o secundaria:*
Hipertiroidismo, leucosis, procesos malignos, mastocitosis,
alteraciones hepáticas.
9. *Urticaria crónica idiopática.*
-

Ante un cuadro de urticaria coexisten distintas actitudes, que abarcan desde estudios amplios protocolizados (screenings) que intentan no sólo conocer la etiología del proceso sino descartar posibles patologías asociadas, las llamadas urticarias sintomáticas, hasta enfoques basados fundamentalmente en la realización de historia clínica cuidadosamente dirigida por el especialista y apoyada en unas pocas y muy seleccionadas pruebas complementarias (6).

Por otra parte, la actitud tampoco debe ser la misma ante un cuadro agudo que en una urticaria crónica o recidivante.

En esta mesa redonda van a abordarse los cuadros que según datos de la literatura constituyen las causas más frecuentes de urticaria en la edad infantil (7-10) como son: las urticarias en relación a infecciones que con mucha frecuencia coinciden con tratamientos antibióticos, las urticarias físicas, la urticaria papular y en relación a picaduras de artrópodos y las urticarias medidas por IgE, donde juegan un papel destacado los alimentos.

SUMMARY

Urticaria and angioedema are common diseases in children and adults. Approximately 15-25% of the population will have urticaria or angioedema at least once in their lifetime.

Urticaria is characterized as the appearance of erythematous, circumscribed, elevated, pruritic, edematous swelling of the upper dermal tissue. Erythematous swelling of the deeper cutaneous and subcutaneous tissue is called angioedema. In angioedema lesions are less pruritic but pain and burning are common. Urticaria may occur in any part of the body, whereas angioedema often involves face, extremities or genitalia. In contrast to other forms of edema there are not symmetric distribution. Urticaria and angioedema are often associated.

Urticaria is considered acute if symptoms are present for less than 6 weeks, but usually in childhood lesions disappear in a few days. In chronic urticaria symptoms are longer than 6 weeks; if the episodes were of shorter duration than the symptoms-free periods urticaria is considered recurrent. Acute urticaria has been reported to be the common type in childhood and chronic urticaria is more frequent in adults.

Acute urticaria is usually a self-limited benign disease in young children. Nevertheless it is an uncomfortable nuisance, interfering daily activities and sleep, and produces psychosocial impact in patients and parents (an altered self-image is always an alarming situation). Urticaria is a frequent cause of emergency room visit but few patients need to be admitted.

Urticaria has long been believed to be an allergic disease but clinically it has rarely been proved to be so. The basic mechanism involves the release of a diverse vasoactive mediators that arise from the activation of cells or enzymatic pathways. Histamine is the best known of these substances, and elicits the classic triple response consisting of

vasodilatation (erythema), increased vascular permeability (edema) and an axon reflex that increases reaction.

In contrast to simple symptoms and easy diagnosis of urticaria, etiologic factors are often difficult to establish. Urticaria can be classified according to the eliciting factors and the different pathomechanisms. According to several works, clinical history carried out by a trained physician can be regarded as the most valuable diagnostic tool and extensive screening test do not contribute to etiologic diagnosis of urticaria. Only a few specific tests appeared to be valuable at this respect.

In different studies about children urticaria, the most common etiological factors have been identified as infection, physical urticaria, food allergy, drug adverse reaction, parasitic infestation and papular urticaria. The aim of this work-shop is to define, describe and discuss these frequent problems.

Key words: Urticaria. Angioedema. Childhood.

BIBLIOGRAFIA

3. Legrain V, et al. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Ped Dermatology* 1990;7(2):101-7.
4. O'Donnell BF, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Brit J Dermatology* 1997;136:197-201.
5. Sheffer A, Horan R. Conceptos actuales sobre urticaria y angioedema. *Allergy Proceedings* 1989;3:56-60.
6. Kozel M, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
7. Mortureux M, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood. *Arch Dermatol* 1998;134:319-23.
8. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatology* 1994;21:73-7.
9. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. *Allergy* 1984;39:469-72.
10. Volonakis M, Katsorou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5.

Urticaria en relación con infecciones

A. Bilbao, J. M. García, I. Pocheville, C. Gutiérrez, J. M. Corral, A. Samper, G. Rubio, J. Benito, P. Villas, D. Fernández y J. I. Pijoán

Hospital de Cruces. Vizcaya.

RESUMEN

Objetivos: 1) Estudiar los aspectos clínicos y analíticos de las enfermedades infecciosas asociadas a la urticaria en niños. 2) Determinar la probable etiología del cuadro infeccioso. 3) Analizar los antecedentes de atopia y episodios previos de urticaria y descartar la implicación de los antibióticos administrados previamente al desarrollo de la urticaria. **Diseño:** Estudio transversal y observacional. **Ámbito del estudio:** Consultas de alergia infantil de un hospital terciario. **Pacientes:** 44 niños entre 1 y 12 años con urticaria asociada a una infección clínica o cuadro febril que acudía al Servicio de Urgencias de Pediatría. **Intervención:** Evaluación de la clínica y exploración en los siete primeros días de la consulta en urgencias y control clínico y analítico a las 3-6 semanas. **Determinaciones:** Aspectos clínicos de la urticaria (duración, asociación con angioedema); diagnóstico clínico de la enfermedad infecciosa (infección respiratoria, gastrointestinal, síndrome febril); recuento y fórmula leucocitaria, proteína C reactiva, transaminasas y gammaGT, cultivo y detección de antígeno viral (enterovirus, adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza 1, 2 y 3, influenza A y B y citomegalovirus; serología (citomegalovirus, enterovirus, micoplasma pneumoniae, Epstein-Barr, parvovirus B19. **Resultados:** 22 niños (50%) tenían entre uno y dos años de edad. 40 (90,9%) presentaban una infección de vías respiratorias y sólo en cuatro de ellos se diagnosticó una neumonía. Los otros cuatro fueron diagnosticados de gastroenteritis. La analítica fue sugestiva de infección vírica en 35 (79,5) y desconocida en siete. En 20 niños (45,4%) se identificó una probable infección. La detección vírica fue positiva en tres niños: citomegalovirus, herpes simple 1 e influenza A. En 17 niños se encontraron 20 infecciones por criterios serológicos: enterovirus en 10, parvovirus en cuatro, Epstein-Barr en tres y micoplasma en tres. En tres pacientes hallamos una infección doble. En comparación con el grupo control encontramos una asociación significativa ($p = 0,0054$) entre la urticaria asociada a una infección y la serología

positiva al enterovirus por fijación del complemento. La urticaria se asoció a angioedema en el 38,6% y nueve niños (20,9%) referían antecedentes de un episodio similar previo. Veintiuno (47,7) habían sido tratados con antibióticos antes del desarrollo de la urticaria. A todos se les realizó una provocación controlada con mismo antibiótico sin presentar ningún tipo de reacción adversa. **Conclusiones:** La infección clínica asociada a urticaria en niños, generalmente es una infección vírica respiratoria. Es más frecuente en la edad preescolar. A pesar de la frecuente administración de antibióticos previos al desarrollo del rash urticarial, la posterior provocación con el mismo antibiótico es bien tolerada.

Palabras clave: Urticaria. Infecciones. Virosis.

INTRODUCCION

Las enfermedades exantemáticas conocidas desde principios de siglo son enfermedades de origen infeccioso que se manifiestan con erupciones cutáneas vinculadas a otros síntomas clínicos. Las erupciones pueden ser de diferente morfología y aunque el exantema maculopapular sea el más frecuente, se ha

menor o mayor de seis semanas respectivamente (4).

La urticaria es la manifestación más constante de los cuadros de anafilaxia (5). De ahí que sea bien conocida la probable etiología alérgica de la urticaria y es frecuente interpretar como "reacción alérgica" el diagnóstico de urticaria. Aunque esta errónea interpretación pueda sobrestimar la etiología alérgica de la urticaria, es más trascendente no reconocer que la urticaria pueda ser un signo, a veces precoz, de un cuadro de anafilaxia.

Sin embargo, en los últimos años, varios estudios atribuyen a una infección la causa más frecuente de los episodios de urticaria en niños. En tres series de niños ingresados en un hospital pediátrico por urticaria se atribuyó a una infección viral la causa más frecuente de la urticaria aguda (6-8). Los mismos hallazgos se encontraron en adultos con urticaria aguda. En este caso se atribuyó a una infección de vías respiratorias la causa más frecuente (39,5%) de urticaria (9).

Estos estudios contrastan con la escasa significación que la infección ha tenido en la etiología de la urticaria en tratados de alergia (10) y dermatología (11). Sin embargo, desde la vertiente pediátrica se ha considerado que la infección vírica es una causa de urticaria probablemente más frecuente que la documentada (12).

En nuestro hospital de 187 niños con urticaria aguda estudiados a lo largo de un año, en 77 (41%) el diagnóstico fue de exantema urticarial de probable causa infecciosa (13).

Los estudios que atribuyen a una infección la etiología de la urticaria no han realizado una búsqueda sistemática de la probable etiología infecciosa desde el punto de vista microbiológico. Con este objeto estudiamos a 44 niños que acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital por presentar un rash urticarial asociado a un cuadro febril o a un foco infeccioso de vías respiratorias o gastrointestinal.

Los objetivos fueron: 1) analizar las características clínicas y analíticas del cuadro infeccioso; 2) determinar la probable etiología del cuadro infeccioso mediante el estudio serológico y microbiológico; 3) estudiar las características del rash urticarial asociado: duración, asociación con angioedema; 4) analizar la existencia de atopia en los pacientes estudiados y el antecedente personal de otro cuadro urticarial similar y 5) descartar la implicación de los fármacos administrados previamente al desarrollo de la urticaria.

METODOLOGIA

Pacientes de estudio

Niños entre uno y 14 años de edad que acudían al servicio de urgencias de un hospital terciario por urticaria asociada a fiebre y/o signos de infección clínica respiratoria o gastrointestinal.

Criterios de inclusión: 1) Exantema con habones. Consideramos un habón una placa eritematosa bien delimitada que se blanquea por la presión, cursa a brotes y cada lesión dura desde minutos a horas. Se incluían las lesiones eritematosas que permanecían menos de 24 horas en la misma localización para diferenciarlas del eritema multiforme menor (4).

2) Fiebre o síntomas clínicos de infección respiratoria o gastrointestinal simultáneos a la urticaria.

Ámbito del estudio: Los niños que cumplían los criterios eran enviados a consultas de alergia infantil del Departamento de Pediatría del Hospital de Cruces en el plazo

máximo de una semana para la realización de la analítica, recogida de muestras y valoración clínica.

Tamaño muestral: 44 niños de 3,6 años de edad media.

Diseño del estudio

Estudio transversal observacional de una serie de 44 niños.

VARIABLES

Determinaciones clínicas

Se recogen las siguientes variables: sexo, edad. Presencia de angioedema facial o articular y duración de la urticaria. En relación a la infección: duración de la fiebre/febrícula; datos de la exploración: rinorrea, tos, odinofagia, hiperemia faríngea y auscultación patológica. Antecedentes personales de atopia. Antibiótico administrado previamente al desarrollo de la urticaria. Episodios previos de urticaria asociada a un proceso infeccioso.

Estudio microbiológico

Coprocultivo en las gastroenteritis y frotis faríngeo en las amigdalitis (estreptococo).

Serología

Serología de Epstein-Barr, citomegalovirus, mycoplasma pneumoniae enterovirus y parvovirus B19. En caso de valores elevados de las transaminasas, se determina la serología de hepatitis A, B y C. Se analizan dos muestras con 3-6 semanas de intervalo. Se han recogido 24 muestras de controles de la misma edad y durante el mismo tiempo procedentes del estudio preoperatorio analizándose una sola muestra.

Serología. Métodos serológicos. Titulación de anticuerpos considerada elevada

Técnica			
Epstein-Barr (EBV)	Inmunofluorescencia indirecta	IgG	>= 20
Epstein-Barr	Inmunofluorescencia indirecta	IgM	>= 40
Citomegalovirus (CMV)	Aglutinación de partículas látex	IgG	±
Citomegalovirus	Elfa-Vidas	IgM	>= 0,9 R
Mycoplasma (MP)	Aglutinación de partículas gelatina	Ig totales	>= 320
Micoplasma	Inmunofluorescencia indirecta	IgM	>= 40
Parvovirus B19 (PB19)	Enzimoimmunoensayo	IgM	>= 1,1 R
Coxsackie B	Fijación de complemento	Ig totales	>= 64
Coxsackie A, B, Echo	Inmunofluorescencia indirecta	IgG	>= 320
Coxsackie A, B, Echo	Inmunofluorescencia indirecta	IgM	>= 20

Las IgM por IFI se han realizado con suero tratado con Gull-sorbent (absorción de IgG); anti EBV VCA IgM e IgG IFI Tecnovas. SLC. TU. EBV VCA IFI EB-150; anti CMV IgM. Vidas 30205; antiCMV aglut. Látex: CMVSCAN 4955205; anti MP aglut. Pasiva: serodia MYCO II; anti MP IgM IFI. Rariran NJ MP-Z-IG M 73908, antiPB19 IgM. Parvoscan B19. 102017, anti Coxsavkie B. FC. Behring, anti Coxsackie A, B y Echo IgM IFI. Bios GmbH.

Virología

- 1. Virus estudiados: infección respiratoria: respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, enterovirus (EV), citomegalovirus (CMV) y herpes simplex (VHS).
- 2. Muestras: infección respiratoria: lavado nasofaríngeo o frotis faríngeo; infección gastrointestinal: frotis faríngeo y frotis rectal.

3. Técnicas: detección de antígeno por inmunofluorescencia directa (Manual of Clinical Virology. Wiedbrauk D.L., Johnston S.L. New York. Raven 1993), en muestras de lavado nasofaríngeo para VRS, adenovirus, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3 con anticuerpos monoclonales Chemicon.

Aislamiento de virus por cultivo celular convencional en tubo (Manual of Clinical Virology. Wiedbrauk D.L., Johnston S.L. New York. Raven 1993), en muestras de lavado nasofaríngeo y frotis faríngeo y rectal, sobre monocapas de Hep-2 (carcinima de laringe), RD (rabdomiosarcoma) y MRC-5 (fibroblastos humanos) para VRS, adenovirus, EV, HVS y CMV. Todas las líneas celulares fueron suministradas por Vircell, S.L.

RECOGIDA Y ANALISIS DE DATOS

Datos clínicos

Los datos clínicos de la infección se recogen a partir del informe clínico realizado en el servicio de urgencias del hospital.

El resto de los datos son analizados en la consulta de alernia por una misma persona

Alergia al antibiótico: en los casos en los que se administró un antibiótico, se descarta o confirma la implicación del mismo mediante una provocación controlada.

Infección respiratoria aguda: si se registran síntomas de tos, rinitis aguda, signos de hiperemia faríngea o auscultación patológica.

Neumonía: si se demuestra una condensación pulmonar radiológicamente.

Infección gastrointestinal: síntomas predominantes de vómitos y diarrea asociados a la urticaria.

Criterio analítico de infección bacteriana/vírica

Consideramos analítica probablemente vírica si la PCR es negativa (hasta 1 mg/dl), no hay neutrofilia ($> 8.500/\text{mm}^3$) y puede haber linfocitosis ($> 10.500/\text{mm}^3$). Atribuimos una infección bacteriana desde el punto de vista analítico a la existencia de leucocitosis ($> 14.000/\text{mm}^3$) con neutrofilia y PCR superior a 1 mg/dl. En caso de no concordancia del hemograma y PCR consideramos etiología microbiana desconocida.

Criterios serológicos de infección

Infección aguda probable: seroconversión: cuádruplicación del título de anticuerpos en las dos muestras o positividad del anticuerpo IgM.

Infección aguda posible: aumento del título de anticuerpos IgG en una sola muestra.

Criterios virológicos de infección

Infección respiratoria: consideramos diagnóstico de infección vírica a la detección, bien por antígeno o cultivo celular de un virus en frotis faríngeo o lavado nasofaríngeo.

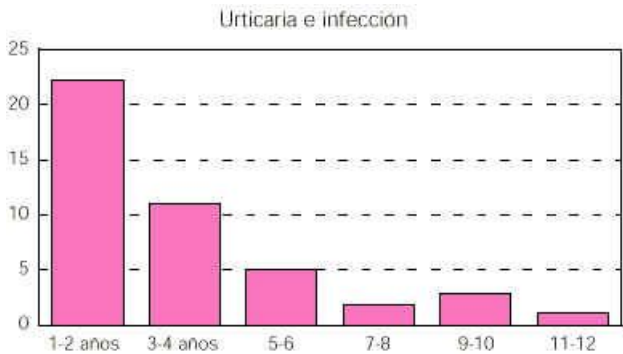
Infección gastrointestinal: consideramos el aislamiento de enterovirus en frotis faríngeo y frotis rectal como diagnóstico de probable infección vírica.

Los resultados serológicos de la primera muestra de los niños con urticaria se comparan con 24 controles serológicos de la misma edad, obtenidos de un estudio preoperatorio durante el mismo período de tiempo. Se emplea el test de Fisher en la comparación de proporciones.

RESULTADOS

La edad media de los 44 niños, 25 hembras y 19 varones es de 3,6 años (1-12 años). El 50% de ellos tienen entre uno y dos años de edad (tabla I). Acudieron a urgencias entre el mes de septiembre de 1998 y enero de 1999. Durante este período de tiempo el número de consultas por urticaria fue de 270, 166 por exantema inespecífico y 35 por fiebre y exantema.

Tabla I Distribución de la edad



Infecciones clínicas en la urticaria



La analítica en dos casos fue sugestiva de ser bacteriana al coincidir la neutrofilia con la PCR elevada. Estos datos fueron discordantes en siete casos que consideramos de etiología desconocida. En los 35 casos restantes hubo concordancia entre la fórmula leucocitaria y la PCR atribuyendo desde el punto de vista analítico una etiología vírica en el 79,5% de los casos (tabla III).

Tabla III Infección vírica/bacteriana

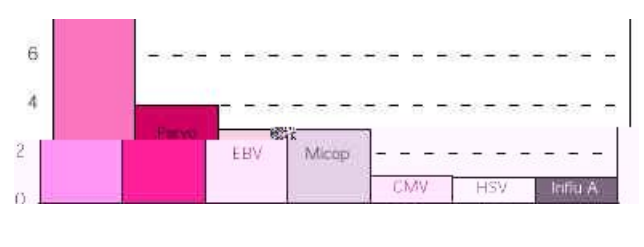
Sólo obtuvimos resultado microbiológico en las infecciones respiratorias. En los cuatro niños con gastroenteritis el coprocultivo y cultivo para enterovirus fue negativo.

Realizamos estudio serológico a 43 niños. La serología fue positiva para 27 infecciones. En siete de ellos el diagnóstico fue de posible infección por enterovirus (título elevado por fijación del complemento). En 20 de probable infección a: enterovirus (6 IgM+ y 4 seroconversión) en diez muestras; cuatro parvovirus B19 (IgM+); tres Epstein-Barr virus y tres mycoplasma. En tres pacientes hallamos una coinfección: enterovirus y parvovirus B19 en uno y enterovirus y Eptesin-Barr en dos.

Empleando el diagnóstico virológico y serológico atribuimos un diagnóstico de probable infección en 20 niños (45,4%) de los niños (tabla IV).

Tabla IV Distribución de los hallazgos microbiológicos

Urticaria e infección

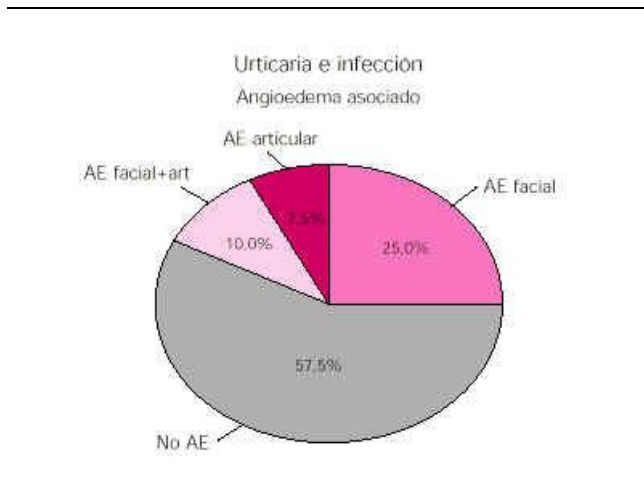


Obtuvimos muestras para estudio serológico en 24 niños del mismo rango de edad procedentes del estudio preoperatorio de cirugía durante el mismo período de tiempo. Las comparamos con la primera muestra serológica de los pacientes con urticaria. De los niños controlados por urticaria, 11 presentaban un título de anticuerpos por fijación de complemento estaba elevado en la primera muestra. En el grupo control ninguna de las 24 muestras presentaba títulos elevados de anticuerpos con la misma técnica. Aplicando el test de Fisher para la comparación de proporciones se obtuvo una p de 0,0054 que permite asociar de forma significativa la urticaria asociada a una infección clínica con una serología positiva a enterovirus.

Características del rash urticarial

La duración media de la urticaria fue de 4,4 días (1-28 días). Sólo en cuatro casos (9,1%), la urticaria duró más de siete días. En el 90% restante la duración media fue de 2,5 días. Se asoció a angioedema en 17 casos (38,6%). Catorce niños presentaron angioedema facial y siete angioedema en extremidades localizado en articulaciones. En cuatro niños se asociaron ambos tipos de angioedema (tabla V).

Tabla V Urticaria: asociación con angioedema



Antecedentes de atopia y urticaria

De los 44 niños estudiamos la atopia a 31 niños que referían antecedentes personales o familiares de enfermedades atópicas. En 22 el estudio fue negativo. En nueve (20,4%) demostramos sensibilización a ácaros. Aunque en nuestro medio no hay datos

de la prevalencia de atopia, no parece que la urticaria simultánea una infección esté asociada a la predisposición atópica.

En cuanto a los antecedentes personales de urticaria, nueve (20,4%) referían episodios previos de urticaria de similares características que el actual.

Alergia a antibióticos

En 21 niños (47,7%) la urticaria apareció tras la administración de un antibiótico beta-lactámico: siete con amoxicilina, diez con amoxicilina-clavulánico y cuatro con cefalosporinas. En todos los casos se realizó una provocación con el antibiótico que fue negativa.

Conclusión

La infección clínica asociada a un rash urticarial es generalmente una infección respiratoria vírica y afecta con más frecuencia a niños en edad preescolar. A pesar de la frecuente asociación entre el tratamiento antibiótico y el desarrollo de la urticaria, la administración posterior del antibiótico no provoca ningún tipo de reacción adversa.

En la última década los avances en las técnicas de laboratorio han permitido estudiar desde el punto de vista microbiológico las enfermedades infecciosas. Concretamente para el estudio de las enfermedades exantemáticas en los niños, se publicó (2) en 1991 los resultados microbiológicos de 100 niños con rash asociado a una infección vírica. Clasificaron al rash en nueve patrones diferentes, siendo uno de ellos el exantema urticarial. Este tipo de exantema se diagnosticó en cinco casos: tres en relación con enterovirus, uno con micoplasma y desconocido en otro. De los tres casos de exantema urticarial por enterovirus, el diagnóstico fue por cultivo de virus positivo a Coxsackie A16 y Echovirus 25 y por serología IgM positiva a enterovirus en el tercer caso.

En los últimos años varios autores han atribuido a la infección la principal causa de la urticaria aguda (6-9, 14).

CARACTERISTICAS CLINICAS Y ANALITICAS DE LA INFECCION ASOCIADA A LA URTICARIA

Infección respiratoria

En nuestra serie en el 90,9% de los niños con urticaria asociada a un cuadro infeccioso se diagnosticó una infección de vías respiratorias. Otros autores atribuyen también a las infecciones respiratorias los principales desencadenantes de la urticaria aguda con una frecuencia variable. Así en una serie de 40 niños con urticaria aguda encuentra que las infecciones son la principal responsable de la urticaria contribuyendo al 68% de las causas de urticaria aguda y dentro de este grupo reconoce a las infecciones respiratorias agudas el tipo de infección más frecuente (8). En otra serie de niños con urticaria, se asocia a la infección o a la combinación de infección y fármacos la principal causa de la urticaria (27,5%), siendo la infección respiratoria y gastrointestinal las más frecuentes (7). En estas dos series los niños fueron hospitalizados por la urticaria. En 109 adultos con urticaria aguda se atribuye a una infección de vías respiratorias superiores la causa más frecuente de la urticaria suponiendo un 39,5% de la serie (9). En un estudio de 31 niños con urticaria aguda estudiados ambulatoriamente, 14 (45%) tenían signos de infección respiratoria (15). En la serie más reciente de niños estudiados por urticaria el 60% presentaban síntomas de infección de vías respiratorias (6).

En nuestra serie 40 (90,9%) fueron infecciones respiratorias. Sólo en cuatro se diagnosticó una neumonía.

Desde el punto de vista analítico el 79,5% tenían una fórmula leucocitaria y la PCR sugestiva de infección vírica. La infección vírica es reconocida como la más frecuente de las infecciones asociadas a la urticaria (6, 7, 15). Sólo una bronquitis y una neumonía presentaron una analítica bacteriana.

Infección respiratoria y antibióticos

En 21 (52,5%) de las infecciones respiratorias existía al antecedente de administración previa de antibiótico. En todos los casos se estudió la posible implicación del antibiótico realizando una provocación controlada con el antibiótico sospechoso sin encontrar ningún tipo de reacción adversa. Estos resultados son comparables con otras series de pacientes que presentan un rash durante el tratamiento antibiótico (13, 16). En el más reciente, se estudian los exantemas que aparecen durante el tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias realizado en 86 niños. En todos se comprobó la tolerancia del antibiótico incluyendo los 13 niños (15%) en los que el rash fue urticarial. Estos resultados confirman la recomendación de expertos en enfermedades exantemáticas de no atribuir a una medicación la responsabilidad de un exantema sin tener en cuenta la posibilidad de una enfermedad exantemática (3). En

este sentido la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología han publicado en consenso que el desarrollo de un rash morbiliforme tras la administración de amoxicilina o ampicilina no es indicación de estudio alérgico pero está indicado el estudio en el caso de un rash urticarial (17).

Gastroenteritis

La otra infección asociada a la urticaria en cuatro niños de nuestra serie fue la gastroenteritis. Esta fue la infección que sigue en frecuencia a las respiratorias según las series anteriores (6, 7). En nuestra serie no hemos podido atribuir una etiología concreta al cuadro gastrointestinal.

Hepatitis

En cinco casos encontramos transaminasas elevadas, cuatro asociados a clínica respiratoria y un caso con gastroenteritis. En cuatro casos había concordancia entre la fórmula leucocitaria normal y la PCR negativa. La serología de hepatitis A, B y C fue negativa en todos los casos.

en diez (22,5%). Todos presentaban signos de infección de vías respiratorias en diferente grado y la edad media de los diez probables enterovirus fue de 2,5 años.

Urticaria y enterovirus

Los enterovirus fueron descubiertos en la década de los 40 y en las dos décadas posteriores se les relacionó con los brotes epidémicos de enfermedades febriles exantemáticas al aislar enterovirus en los pacientes afectados. En 1968 fue motivo de una editorial publicado en *Pediatrics* haciendo referencia a que el rash asociado a los enterovirus podía ser de diferente morfología y no era específico de ningún tipo de enterovirus (18). Incluso se había comprobado, en brotes epidémicos, que un mismo tipo de enterovirus producía diferentes tipos de exantema incluido el urticarial. La clínica más común era un episodio febril inespecífico asociado a un rash y/o lesiones en mucosa orofaríngea. El rash urticarial se ha relacionado con el Coxsackie A9 (19,20), A16 (21) y Echo-11 (18).

Recientemente en sendas puestas al día de las enfermedades exantemáticas en pediatría se vuelve a hacer referencia al amplio espectro de exantemas producidos por los enterovirus no poliovirus, atribuyendo el rash urticarial a los siguientes enterovirus: Coxsackie A9, A16, Coxsackie B4, B5 y Echovirus 11 (22, 23).

Otro estudio que relaciona los exantemas urticariales con los enterovirus, estudió 100 pacientes con exantema asociado a infección viral. Los exantemas urticariales constituyeron el 5% las enfermedades exantemáticas estudiados desde el punto de vista morfológico (2). De los cinco exantemas urticariales, tres fueron atribuidas a un enterovirus.

La infección sintomática por enterovirus es más frecuente en niños de edad preescolar pudiendo manifestarse con un cuadro febril asociado a clínica de infección de vías respiratorias: rinofaringitis, bronquitis, neumonía (23, 24). La edad es el factor que más contribuye al desarrollo de las manifestaciones cutáneas, siendo más característico de la edad preescolar (25). La edad media de nuestros pacientes fue 3,6 años.

Es frecuente la participación hepática con aumento de las transaminasas y síntomas gastrointestinales con náuseas, vómitos y deposiciones diarreicas (26). En nuestra serie tres infecciones por enterovirus se asociaron a aumento de las transaminasas.

URTICARIA Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS

Las enfermedades exantemáticas asociadas a infecciones del tracto respiratorio son casi exclusivas de niños y sobre todo en los primeros años de vida. Se han descrito exantemas asociados al virus parainfluenza 1, 2 y 3, virus respiratorio sincitial, adenovirus, rinovirus y virus influenza A y B (3).

En nuestra serie encontramos datos de infección serológica con los siguientes: Epstein-Barr tres casos, parvovirus B19 en cuatro y micoplasma en cuatro. El cultivo de virus fue positivo en tres casos: CMV uno, influenza A uno y herpes simple uno.

Epstein-Barr

La infección en niños es a menudo asintomática y la prevalencia de la infección es del 90% a los seis años de edad en los países en desarrollo. En nuestra serie hemos atribuido tres casos de infección por Epstein-Barr diagnosticada serológicamente, asociada a infección clínica compatible con urticaria.

Dos de los casos diagnosticados recibían tratamiento con amoxicilina-calvulánico en una niña de tres años y un cuadro febril de diez días de duración asociado a una condensación pulmonar en un niño de un año que recibía amoxicilina-clavulánico. En el tercer caso de infección aguda con viraje del título de Ac IgG al Epstein-Barr, el cultivo

vírico fue positivo al citomegalovirus, desde el punto de vista serológico el título de IgG al CMV fue positivo sin positividad de la IgM, por lo que es difícil interpretar su papel etiológico. Clínicamente se trataba de un cuadro febril con síntomas de infección de vías bajas con radiografía de tórax normal.

Se ha descrito que el exantema es de morfología y puede ser urticarial con angioedema (25). El edema periorbitario puede ocurrir en el curso de la MI y puede ser interpretado como un angioedema palpebral de probable causa alérgica (27). La administración de ampicilina induce al desarrollo de un rash en la mayoría de los casos.

Aunque ha sido documentada la asociación de urticaria física por frío e infección por Epstein-Barr, ninguno de los tres casos se comportó como tal. La asociación clínica de urticaria aguda por frío y mononucleosis infecciosa (28) diagnosticada por presencia de anticuerpos heterófilos ha sido demostrada serológicamente por aumento en el título de anticuerpos de Epstein-Barr (29). Más dudosa es la relación entre infección por Epstein-Barr y urticaria crónica por frío (30).

Parvovirus B19

En nuestro medio en un estudio sobre 31 pacientes ingresados con infección por Parvovirus B19, 15 (48%) presentaron las manifestaciones cutáneas. En cuatro casos el exantema fue el clásico en bofetada y en tres casos fue urticarial (32).

Cytomegalovirus

El exantema por CMV es una manifestación frecuente si se asocia a la administración de ampicilina (22).

El aislamiento de un CMV en el lavado nasofaríngeo de una infección de vías respiratorias bajas asociado a una seroconversión del Epstein-Barr es difícil de interpretar desde el punto de vista etiológico. Se ha descrito al rash urticarial asociado a una infección por CMV en una mononucleosis (33).

Herpes simple 1

La clínica respiratoria, incluyendo la faringoamigdalitis causada por el herpes simple 1 ha sido documentada (24). Su relación etiológica con el eritema multiforme ha sido descrita (34, 35) no así con la urticaria aguda.

Aislamos este virus en un niño de 12 años con una amigdalitis y adenitis cervical y un rash urticarial y angioedema palpebral que duró tres días. Presentó fiebre elevada con PCR elevada y hemograma anodino. El cuadro cutáneo con lesiones habonosas de tres días de duración sin lesiones fijas dianiformes no puede considerarse eritema multiforme a pesar de que se han descrito lesiones urticariales en esta entidad (34).

Influenza A

El aislamiento en el lavado nasofaríngeo de influenza A en una niña de un año en el mes de diciembre con cuadro febril de cinco días de duración a una clínica de bronquitis permite atribuir la etiología al cuadro respiratorio. El rash urticarial duró cinco días y se asoció a angioedema palpebral. Existe una referencia en el año 1982 a la asociación de urticaria con cultivo vírico a influenza B en dos niños con infección respiratoria y urticaria aguda no documentada hasta entonces (15).

Adenovirus

No encontramos adenovirus en nuestra serie. Se han descrito exantemas en las infecciones respiratorias causadas por los adenovirus. Ocurren entre el 2 al 8%, pero al ser una infección bastante común, puede ser una significativa causa de los exantemas que se producen en invierno y primavera. Se han descrito exantemas urticariales atribuidos a adenovirus (6, 15, 25).

Mycoplasma pneumoniae

En nuestra serie diagnosticamos a tres niños con infección por micoplasma serológicamente con IgM positiva. Más descrita la relación con el síndrome de Stevens-Johnson (36), se ha descrito el exantema urticarial en una serie de ocho pacientes con infección por micoplasma (37).

Urticaria y virus de la hepatitis

En los cinco casos que presentaron transaminasas elevadas, la serología de la hepatitis A, B y C fueron negativas.

Hepatitis B

En 1972 se describen dos casos de urticaria aguda asociada a hepatitis viral en dos pacientes adictos a drogas endovenosas (38) y ese mismo año se notifican tres casos de urticaria aguda y hepatitis con antígeno Australia positivo (39, 40).

Hepatitis A

Aunque la asociación entre urticaria y virus de la hepatitis B es bien reconocida, ha sido menos descrita en la hepatitis A. Se ha descrito un caso de urticaria aguda en un adulto con hepatitis A demostrada serológicamente (41) y dos casos en niños de tres y cuatro años (42).

Hepatitis C (VHC)

La infección por virus de la hepatitis C se ha asociado a diferentes enfermedades cutáneas entre ellas la urticaria (43, 44). Se han descrito casos de urticaria aguda postransfusional asociada a marcadores de seroconversión de VHC (45).

La infección por VHC y su relación con la urticaria crónica sigue en debate (46). En una serie de pacientes japoneses con urticaria se ha encontrado una mayor prevalencia de infección por VHC que en la población general (47) aunque en otra serie

Se han descrito pacientes con urticaria crónica por frío en pacientes con VHI (50).

URTICARIA EN INFECCIONES BACTERIANAS

La etiología bacteriana está menos documentada que la vírica en la etiología de la urticaria.

Streptococo piógenes

Hay series que asocian la urticaria a una infección por estreptococo piógenes en el 16% de los pacientes (51). De nuestra serie, en ninguno de los dos casos de amigdalitis se aisló el estreptococo. Tampoco fue contributiva en las dos series de niños con urticaria e infección de vías respiratorias superiores donde se analizaba el frotis faríngeo (6, 15).

Helicobacter pilory

Más reciente es la asociación entre urticaria crónica y *Helicobacter pilori* (52), aunque su significación no está establecida (53). No hay documentación sobre este aspecto en niños donde la urticaria crónica es poco frecuente.

URTICARIA Y PARASITOS

Aunque se ha hecho referencia en los tratados de alergia a la infección parasitaria con eosinofilia como posible causa de urticaria (10), la documentación sobre la contribución de este tipo de infecciones es escasa. Nuestro estudio no ha sido diseñado para la valoración de la parasitosis en la urticaria.

En la serie de niños con urticaria donde se analizaba desde el punto de vista microbiológico la posible causa de la urticaria, no se pudo atribuir a la infección parasitaria la causa de la urticaria a pesar de haber aislado en tres pacientes *giardia lamblia* y en dos oxiuros (6). Los siguientes son casos aislados en los que la parasitosis pudo desencadenar un rash urticarial.

Urticaria por cestodos: equinococo

Está más documentada la anafilaxia provocada por la ruptura accidental de un quiste durante la intervención quirúrgica o espontáneamente (54). Sin relación con la intervención quirúrgica se han descrito tres pacientes con episodios de urticaria que fueron diagnosticados de hidatidosis y que tras la intervención quirúrgica dejaron de desarrollar los síntomas (55). De una serie de 132 pacientes intervenidos por quiste hidatídico hepático el 6% de los pacientes referían antecedentes de urticaria que se atribuyó a la infección parasitaria (56). Una referencia pediátrica en este sentido ha sido aportada (57).

URTICARIA POR NEMATODOS

Entre los nematodos intestinales el enterovirus vermicularis (oxiuro) ha sido asociado a urticaria crónica en un caso (58). Dada la frecuente parasitación de este nematodo se precisó estudios con controles para comprobar su valor etiológico. Entre los nematodos tisulares se ha hecho referencia al *toxocara canis* como posible causa de la urticaria crónica en pacientes expuestos a perros (59).



URTICARIA POR PROTOZOARIOS

Protozoarios flagelados intestinales: *giardia lamblia*

Se han descrito casos aislados de diarrea aguda y fiebre junto a una erupción urticarial aislándose quistes de *giardia* durante el episodio agudo en un adulto (60). También se ha asociado a urticaria crónica en un niño (61).

Protozoarios coccidios intestinales: *cryptosporidium*

Un caso de urticaria crónica asociada temporalmente a una diarrea crónica donde se aisló *cryptosporidium* cediendo la urticaria tras el tratamiento del parásito (62).

CARACTERISTICAS DEL RAST URTICARIAL, ANTECEDENTES ATOPIA Y URTICARIA

La duración media de la urticaria fue de 4,4 días. Sólo en cuatro casos duró más de una semana, y en ningún caso evolucionó a urticaria crónica. En el 81,8% de los casos la duración es menor de cuatro días.

Se asoció a angioedema de partes blandas en el 42,5% de los casos. Catorce niños presentaron angioedema facial y siete en extremidades localizado en articulaciones. En cuatro casos se asociaron ambos tipos de angioedema (tabla V).