



Biomédica

ISSN: 0120-4157

biomedica@ins.gov.co

Instituto Nacional de Salud

Colombia

Amaya, Daniel; Sánchez, Andrés; Sánchez, Jorge
Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura
Biomédica, vol. 36, núm. 1, marzo, 2016, pp. 10-21
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84344266002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

PRESENTACIÓN DE CASO

Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura

Daniel Amaya¹, Andrés Sánchez^{2,3,5}, Jorge Sánchez^{1,2,4}

¹ Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (FUNDEMB), Cartagena, Colombia

³ Departamento de Inmunología, Universidad de Magdalena, Santa Marta, Colombia

⁴ Grupo de Alergología Experimental e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁵ Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia

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. La mayor parte de la literatura médica pertinente proviene de reportes y series de casos, ya que su epidemiología se ha estudiado poco.

El objetivo de esta revisión es ofrecer una visión actualizada de la información disponible sobre varios tipos de urticaria inducida, mediante la presentación de un caso clínico ilustrativo y la descripción de los mecanismos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de cada condición.

Palabras clave: alergia e inmunología, angioedema, enfermedades de la piel, urticaria, edema

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2678>

Inducible urticaria: Case series and literature review

Inducible urticaria is a heterogeneous group of skin disorders characterized by the appearance of wheals, pruritus and/or angioedema, sometimes accompanied by systemic symptoms caused by innocuous stimuli (cold, heat, pressure, etc.). This group of disorders compromises people's quality of life and most of the literature in this regard comes from case reports and case series since its epidemiology has been poorly studied and some cases are very rare. The aim of this review is to show an up-to-date overview of the available literature for various types of inducible urticarias, always beginning with an illustrative case and then describing their pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and treatment.

Key words: Allergy and immunology, angioedema, skin disease, urticaria, edema.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2678>

La urticaria es una enfermedad cutánea y de las mucosas caracterizada por la aparición de habones o angioedema que es preciso diferenciar de otras condiciones médicas en las que pueden presentarse habones, angioedema o los dos, por ejemplo, la anafilaxia, los síndromes autoinflamatorios o el angioedema hereditario (1). Según su duración se ha clasificado en aguda y

crónica, definiéndose esta como aquella con una duración mayor a seis semanas. La prevalencia de la urticaria crónica se estima entre 0,5 y 5 % de la población general. Según algunos estudios, en la población estadounidense la incidencia es de 1,4 % por año, aproximadamente (2).

La *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ha propuesto recientemente una clasificación etiológica más acorde con el conocimiento actual de los mecanismos subyacentes de la enfermedad, que incluye bajo el nombre de "urticaria inducible" aquellas desencadenadas por estímulos físicos comúnmente inocuos como, por ejemplo, el calor, el frío, la presión aplicada a la piel, el ejercicio, la vibración, la luz solar y los

Correspondencia:

Jorge Sánchez, Carrera 42 N° 7A sur-92, apartamento 1710, Cartagena, Colombia

Teléfono: (300) 393 4000

jotamsc@yahoo.com

Recibido: 29/01/15; aceptado: 29/07/15

Contribución de los autores:

Jorge Sánchez: idea central del artículo

Todos los autores contribuyeron por igual en la redacción y revisión del manuscrito.

estímulos electromagnéticos; en ocasiones, estas también pueden acompañarse de angioedema. En el cuadro 1 se presenta la clasificación de las urticarias crónicas.

En muchas ocasiones es difícil identificar cuál estímulo o estímulos actúan como detonantes; sin embargo, una buena historia clínica y, si es necesario, la exposición controlada al estímulo sospechoso, permiten confirmar la causa de la urticaria y establecer medidas de control adecuadas. En esta revisión se presentan algunos

casos clínicos y se revisan de forma detallada algunas de las urticarias físicas comunes en nuestro medio (figura 1).

Caso clínico 1

Se trata de una mujer de 22 años con un cuadro de habones pruriginosos de más de cuatro años de evolución. La paciente refirió que los habones se presentaban casi a diario en cualquier parte de cuerpo, aunque predominantemente en los brazos, y que al rasarse sentía alivio por unos cuantos minutos, pero menos de 5 minutos después el prurito aumentaba y se formaban lesiones elevadas “como si me hubieran golpeado con una correa delgadita”.

Señaló que con el uso de antihistamínicos se calmaba el prurito, pero persistía la presencia de los habones al rasarse o frotarse contra alguna superficie, lo que la llevó a suponer que tenía alergia a telas, colorantes, maquillajes y otras muchas sustancias. Se le hizo la prueba de provocación (fricción con un objeto romo tres veces en la cara anterior del antebrazo), la cual resultó positiva para urticaria dermatográfica. Se le aclaró la información sobre su condición, enfatizando las medidas de evitación, con lo cual se logró el control total del prurito y la mejoría de los habones, aunque estos siguieron presentándose de forma aislada (figura 2).

Cuadro 1. Tipos de urticaria crónica. Clasificación de la urticaria crónica propuesta por la *World Allergy Organization*, la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, la *Global Allergy and Asthma European Network* y el *European Dermatology Forum*

Urticaria crónica espontánea	Urticaria inducible
Aparición espontánea de habones, de angioedema o de ambos, que persiste por más de seis semanas sin un factor detonante externo conocido	Dermografismo sintomático Urticaria por contacto con el frío Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria por calor Angioedema por vibración Urticaria colinérgica Urticaria por contacto Urticaria acuagénica

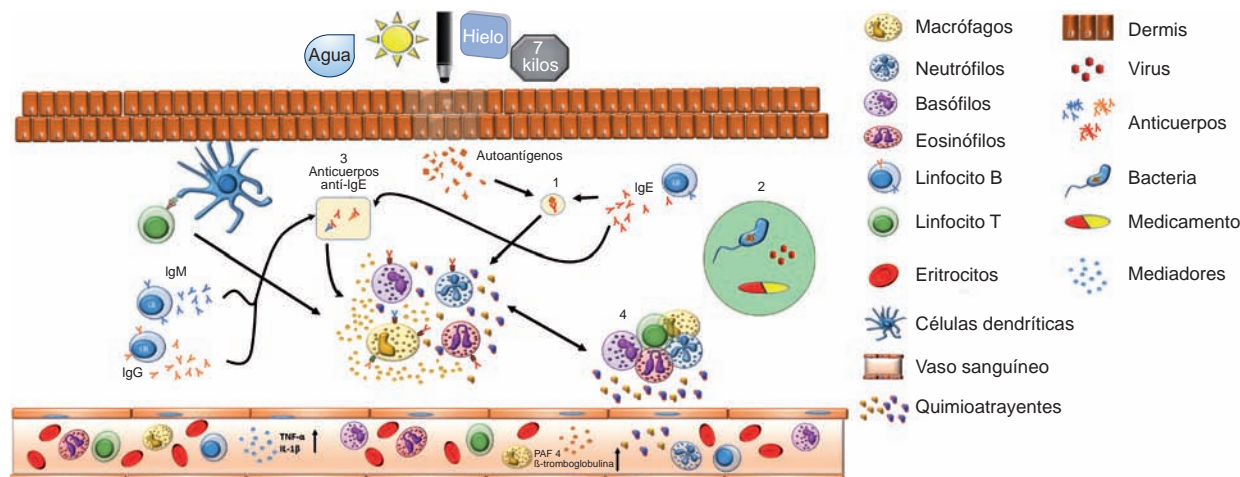


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos

1- En el caso de la urticaria dermatográfica, la fricción de la piel puede liberar autoantígenos que son reconocidos por anticuerpos IgE capaces de desencadenar una reacción inmunológica.

2- Diferentes tipos de urticarias se han asociado con la presencia de ciertas infecciones, como las producidas por el virus de Epstein-Barr y *Helicobacter pylori*, así como con el uso de medicamentos como la progesterona o la atorvastatina.

3- En la urticaria por contacto con el frío, se han encontrado reacciones de autoanticuerpos IgM e IgG contra la IgE y sus receptores de alta afinidad, FcεRI.

4- En los diferentes tipos de urticaria se ha podido observar un incremento de histamina, de IL-1β, TNF-α, PAF 4, y β-tromboglobulina, entre otros, lo que resulta en leucocitosis y genera un ambiente propicio para las inflamaciones.



Figura 2. Urticaria dermatográfica. En los pacientes con urticaria dermatográfica los habones se presentan con roces que no necesariamente son fuertes y, además de ser protuberantes, son bastante pruriginosos. Fotografía tomada en la IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Reproducida con permiso del paciente.

Dermografismo sintomático

La expresión ‘dermografismo sintomático’ significa “escribir en la piel” y la condición que describe también se denomina urticaria facticia o urticaria dermatográfica. Constituye la urticaria inducida más frecuente (30 a 50 % de los casos de urticaria inducida) (3,4); su duración promedio es de 6,5 años y afecta principalmente a adultos jóvenes. Se caracteriza por la aparición de prurito y edema ante cualquier roce mínimo en la piel. Se la debe diferenciar del dermografismo simple, ya que este no ocasiona prurito, suele durar menos de 10 minutos luego del estímulo y se presenta en el 20 % de la población.

Para la prueba se utiliza algún objeto romo que no cause daño (una espátula de madera, un bolígrafo con la punta cerrada) o un dermografómetro, instrumento diseñado para este fin (4,5), con el cual se aplica un estímulo de fricción sobre la piel de la persona mediante presiones definidas y reproducibles. El instrumento tiene una punta de acero liso de resorte de 0,9 mm de diámetro y la presión en la punta se puede variar girando un tornillo en la parte superior; los ajustes de escala de 0 a 15 son equivalentes a un rango de presión de la punta de 20 a 160 g/mm². La prueba se hace aplicando una presión perpendicular en la piel de la cara anterior del antebrazo y se considera positiva si se forman habones pruriginosos en el sitio de la fricción. La reacción debe constatararse a los 10 minutos. La superficie de la piel donde se aplica la fricción debe estar íntegra y libre de infecciones y el paciente no debe haber consumido

antihistamínicos durante la semana previa a la prueba, ya que la vida media de algunos fármacos es prolongada (6,7).

Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad son desconocidos. Se ha postulado una asociación con ciertos medicamentos (progesterona, atorvastatina), con infecciones (hepatitis, infecciones respiratorias y dentales) y con enfermedades sistémicas (diabetes mellitus), pero la evidencia es circunstancial y no se han hecho ensayos controlados (8). Otro mecanismo propuesto es la presencia de anticuerpos IgE específicos para alérgenos generados por la exposición de la piel a la fricción. En un estudio sobre transferencia pasiva (mediada por IgE), se han demostrado niveles elevados de histamina después de las pruebas de provocación en pacientes con dermografismo (9).

El objetivo del tratamiento es eliminar los síntomas, para lo cual es necesario evitar los estímulos desencadenantes. Los antihistamínicos de segunda generación son el tratamiento farmacológico de primera línea y, cuando la dosis convencional no es suficiente, puede ser necesario aumentarla hasta cuatro veces. 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.

En los pacientes que no mejoran con las medidas de evitación y el uso de antihistamínicos, se han propuesto otros tratamientos con ciclosporina, montelukast y omalizumab (10). Metz, *et al.*, reportaron, en el 2011, el primer estudio de serie de casos de urticaria inducible tratada con omalizumab, con resultados satisfactorios (11). Sin embargo, todavía no se han hecho ensayos controlados para evaluar tratamientos diferentes a los antihistamínicos.

Caso clínico 2

Se trata de una mujer de 18 años que presentaba un cuadro de habones pruriginosos desde hacía tres años, los cuales aparecían en cualquier parte del cuerpo, aunque más frecuentemente en la cadera y en los hombros. La paciente refería que otro punto frecuente eran los muslos y los antebrazos, y que los habones eran, por lo general, simétricos.

Se le hizo la prueba de provocación para urticarias físicas, la cual resultó positiva para la presión luego de 20 minutos de cargar un peso de 7 kg. La

paciente trabajaba como oficinista y los lugares en los que aparecían lesiones frecuentes en brazos y piernas correspondían a los puntos de presión en el escritorio donde laboraba.

Con las medidas de evitación (ropa holgada, cambio de escritorio de trabajo), notó una reducción significativa del cuadro e, incluso, suspendió el uso de antihistamínicos de forma regular y solo los tomaba en caso de exacerbaciones (menos de una vez al mes) (figura 3).

Urticaria por presión

Esta condición se caracteriza por la aparición de angioedema, normalmente en el área expuesta a la presión, y no tanto de habones. El edema producido por la presión puede aparecer acompañado de prurito, ardor o dolor y síntomas sistémicos como malestar y artralgias, lo que compromete de manera notable la calidad de vida de los afectados y limita las actividades diarias (3). Se ha observado, además, el aumento de reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y proteína C reactiva, así como leucocitosis). Los hombres se ven afectados dos veces más que las mujeres y la edad de mayor incidencia es alrededor de los 30 años (12).



Figura 3. Urticaria por presión. La imagen muestra el caso de una niña con urticaria por presión cuyas lesiones aparecen al dormir de medio lado. Fotografía tomada en la IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Reproducida con permiso de la paciente.

Las situaciones que normalmente desencadenan los síntomas son cargar bolsos en los hombros, caminar con calzado apretado o permanecer sentado en sillas no acolchadas. Los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos (<30 minutos), pero también, entre cuatro y ocho horas después del estímulo, y persistir durante varias horas, en ocasiones más de 24 horas. La condición se presenta concomitantemente con la urticaria crónica espontánea hasta en 30 % de los pacientes (13) y su duración promedio es de 6 a 9 años.

La fisiopatología exacta de la enfermedad no se conoce; sin embargo, se ha propuesto que los mastocitos y la histamina intervienen por medio de mecanismos no inmunológicos, es decir, la degranulación no específica de los mediadores de los mastocitos. Además, entre los pacientes afectados se ha observado un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la interleucina 1-beta (IL-1 β) en suero y en las capas basales de la epidermis no afectada. También, se ha sugerido que los derivados del ácido araquidónico están implicados, pero esto no se ha podido comprobar (12,14). También, se han asociado otros neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Además, en los afectados se han encontrado niveles elevados del factor plaquetario 4 y de la β -tromboglobulina comparados con los de sujetos de control (15).

En cuanto a la histopatología, en las primeras fases se ha reportado una reacción con edema de la dermis, dilatación de capilares y vasos linfáticos, e infiltrado perivascular de neutrófilos y eosinófilos. En la fase tardía se ha observado infiltrado mononuclear con eosinófilos, mastocitos, macrófagos y células T CD4⁺ e interleucina-5 (IL-5) (16,17).

Hay varias formas de hacer las pruebas diagnósticas; la más utilizada es colgar un peso de 7 kg (o 10 % del peso corporal total del paciente) en el hombro durante 10 a 15 minutos. Se evalúa la aparición de una reacción del tipo del habón en diferentes periodos (de 30 minutos hasta 24 horas después del estímulo). Si se forma un habón pruriginoso o que produce ardor, la prueba se considera positiva (3).

El manejo de esta enfermedad 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 (18).

En algunos artículos se propone que la coexistencia de la urticaria por presión y la urticaria crónica espontánea, es un factor de mal pronóstico en cuanto a la gravedad y la duración de la enfermedad. Con base en algunos reportes de casos se ha sugerido que el omalizumab es eficaz para el tratamiento de esta condición; sin embargo, no hay ensayos controlados que sustenten su recomendación, al igual que la de otros medicamentos como la dapsona, la cloroquina, la sulfasalazina, la inmunoglobulina intravenosa y los agentes anti-TNF, cuyos resultados son controversiales (19-21).

Caso clínico 3

Se trata de una mujer de 26 años que presentaba habones pruriginosos desde hacía un año. La paciente refería que se presentaban de forma esporádica en el transcurso del día, pero que su aparición era constante en la mañana durante el baño. Señalaba que en varias ocasiones, al bañarse en ríos o piscinas, había presentado un brote generalizado y dificultad respiratoria leve. La paciente no refería haber tenido angioedema con el consumo de bebidas frías. El uso de antihistamínicos redujo la aparición de los síntomas, aunque seguían apareciendo durante el baño pero de forma más leve.

En las pruebas cutáneas de provocación para urticarias físicas, la paciente reaccionó al estímulo con agua a temperatura ambiente (22-24 °C) después de 15 minutos de exposición. Se le dieron las recomendaciones de evitación, y se le explicó que debía bañarse exponiéndose al agua durante lapsos cortos (menos de tres minutos) y por segmentos corporales (brazos, tórax, miembros inferiores, etc.), para evitar así la exposición de superficies corporales más extensas al agua. No se restringió el uso de jabones o sales. Con estas medidas y el uso de antihistamínicos, la paciente no volvió a presentar dificultad respiratoria y las recaídas cutáneas sucedían solo ocasionalmente, cuando se exponía mucho al agua, por ejemplo, “si me moja la lluvia en la calle y estoy sin paraguas” (figura 4).



Figura 4. Urticaria acuagénica. Paciente a quien se expuso al contacto de una toalla húmeda durante 20 minutos. Fotografía tomada en la IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Reproducida con permiso del paciente

Urticaria acuagénica

Como su nombre lo indica, se produce por contacto directo con el agua y debe diferenciarse de otras formas de urticaria inducible, como la colinérgica y la inducida por contacto con el frío. Esta condición fue descrita por primera vez por Shelley y Rawnsley en 1964 (22). Es una condición rara y son muy pocos los casos descritos. Afecta un poco más a las mujeres, especialmente después de la pubertad, y se ha reportado su asociación con antecedentes familiares: según un reporte, tres generaciones de una misma familia se vieron afectadas (23). Los habones aparecen rápidamente después del contacto con el agua, independientemente de su temperatura, y el tiempo necesario de exposición es variable.

Las lesiones características son habones pequeños, puntiformes, de 1 a 3 mm, predominantemente perifoliculares, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, aunque no suelen afectar las palmas de las manos ni las plantas de los pies. En apariencia, los habones son indistinguibles de los causados por la urticaria colinérgica. En un paciente se reportó la aparición de habones después de la exposición al agua del grifo, a la nieve y a la sudoración, pero no así al agua de mar, lo que llevaría a pensar que la salinidad puede ser importante para evitarla (24). Los habones aparecen 20 o 30 minutos después de la exposición al agua y, aunque los síntomas sistémicos son raros, sí se han descrito. La exposición repetida puede llevar a la depleción de los mediadores (mecanismo de desensibilización) y a la disminución en la formación de habones.

Se sabe muy poco sobre la patogénesis de la enfermedad. Shelley y Rawnsley propusieron que el agua interactuaba con el sebo para formar una sustancia capaz de causar la degranulación de los mastocitos (22). En su estudio, Chalamidas y Charles describieron un caso en el que los parches de sudor y sebo causaron considerable urticaria en el sujeto evaluado (25) y, posteriormente, Czarnetzki, *et al.*, propusieron que el agua actuaría como un transportador que favorecería la entrada de antígenos (26), mientras que otros autores han propuesto que el agua hipotónica podría desencadenar cambios en la presión coloido-osmótica e, indirectamente, provocar urticaria. Se ha propuesto, además, que la reacción con el agua sería una reacción colinérgica debido a la capacidad de la escopolamina de inhibir la formación de habones cuando se aplica en la piel antes del contacto con el agua (27). Ha sido difícil reproducir este conjunto de hipótesis en medios controlados, por lo que hasta el momento ninguna ha podido explicar de manera exclusiva el mecanismo o los mecanismos subyacentes de la enfermedad.

El tratamiento incluye el uso de antihistamínicos, aunque el éxito es variable. Otra intervención consiste en evitar la inmersión en piscinas, ríos y lagos, pues esto incrementa el riesgo de presentar reacciones sistémicas como la anafilaxia. Otros medicamentos utilizados son el propranolol en dosis de 10 a 40 mg por día, los andrógenos atenuados, como el estanozolol, la fototerapia ultravioleta B (UVB), y la fotoquimioterapia (28,29).

Caso clínico 4

Se trata de una mujer de 32 años que desde hacía cuatro presentaba un cuadro de habones localizados o migratorios que podían aparecer en cualquier parte del cuerpo. Durante la primera consulta en Alergología la paciente refirió que los habones aparecían repetidamente en las manos cuando sacaba productos de la nevera, y que en dos ocasiones había presentado brote en las extremidades y el tórax al entrar a habitaciones con aire acondicionado. Aunque no ocurría siempre, generalmente cuando visitaba regiones frías notaba un empeoramiento de su condición, por lo que evitaba viajar y consumir productos fríos, con lo cual había conseguido la remisión de los síntomas en los tres meses previos sin necesidad de antihistamínicos, a pesar de las recomendaciones médicas de continuar el tratamiento para evitar cuadros graves en caso de exposiciones inesperadas.

Se decidió hacer la prueba cutánea de provocación para urticaria inducible y se observó la formación de un habón con la exposición a un cubo de hielo después de 4 a 5 minutos. La paciente toleró la exposición al agua a temperatura ambiente y a los otros estímulos físicos probados (calor, dermografismo, presión, ejercicio).

Urticaria por contacto con el frío

En esta condición, aparecen edemas o habones después del contacto de la piel con un estímulo frío. Los síntomas ocurren pocos minutos después de dicho contacto (con aire frío, líquidos fríos, etc.) y, generalmente, se restringen al área de piel expuesta, aunque en ocasiones incluso el contacto limitado durante poco tiempo puede llevar a reacciones sistémicas, incluida la anafilaxia, como se ha descrito en algunas series de casos (4,30-32).

La enfermedad puede presentarse en cualquier edad, pero predomina en adultos jóvenes y mujeres, y su duración promedio es de 4 a 7 años. Hasta 30 % de estas urticarias inducibles se debe al frío, y sus mecanismos subyacentes son los que mejor se conocen (33).

Otros síndromes descritos son las condiciones hereditarias (autosómicas dominantes), entre las que se encuentran la urticaria tardía familiar por contacto con el frío, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y la urticaria atípica por contacto con el frío (34). Estas condiciones se deben a una activación del NLRP3 del complejo del inflamasoma debido a una mutación de CIAS1/NLRP3 y a la liberación de IL-1 β (35). El papel central de la IL-1 β se demostró por la mejoría notable de estos pacientes con el uso de antagonistas de la IL- β , como el canakinumab (36).

En la urticaria adquirida se han encontrado niveles elevados de histamina, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), de leucotrienos, de prostaglandina D2 y del factor activador de plaquetas (PAF) (37). En un estudio de nueve pacientes se encontraron autoanticuerpos contra la inmunoglobulina E (IgE) o contra el receptor de alta afinidad de la IgE (Fc ϵ RI), y se postuló que podrían estar involucrados mecanismos autoinmunitarios debido a que, al transferir suero de pacientes a individuos sanos por inyección subcutánea, los sujetos sanos desarrollaron habones (34).

La prueba de provocación con este estímulo se utiliza colocando objetos fríos en la superficie anterior del antebrazo. El método tradicional

consiste en la prueba del cubo de hielo, en la cual debe protegerse la piel de posibles daños por el frío y el cubo de hielo debe estar dentro de una bolsa plástica. El protocolo más utilizado implica un estímulo a una temperatura entre 0 y 4 °C durante cinco minutos. La aparición de habones y eritema, así como de prurito después del recalentamiento de la piel, se considera un resultado positivo. Si la prueba es positiva a los cinco minutos, se puede repetir periódicamente en intervalos de un minuto para identificar el tiempo mínimo requerido para que se presente la reacción. Por el contrario, si la prueba es negativa a los cinco minutos, se puede repetir añadiendo cada vez un minuto hasta un máximo de diez minutos (34). La duración máxima u óptima para excluir la urticaria por contacto con el frío no se ha determinado, pero generalmente la exposición es de 10 minutos como máximo.

Al igual que para todos los tipos de urticaria, el tratamiento de elección son los antihistamínicos de segunda generación (38). No obstante, en algunos casos ha sido necesario aumentar hasta cuatro veces la dosis usual. Otros tratamientos con omalizumab, anakinra o etanercept, así como la desensibilización al frío (baños diarios con agua fría para mantener el efecto protector), se han utilizado con éxito en algunos pacientes (39-42).

Es importante aclarar que, aunque existe cierta controversia al respecto, en varios artículos se recomienda hacer el mayor número de pruebas posibles en los pacientes con urticarias inducidas para identificar los detonantes físicos (el que se sospecha y otros no determinados). Esto, sin embargo, depende de la disponibilidad de los recursos necesarios para las pruebas.

Caso clínico 5

Esta mujer de 43 años de edad residente en Quibdó laboraba en una finca bananera. Desde hacía tres años presentaba habones en todo el cuerpo, cuya aparición se exacerbaba en el sitio de trabajo y durante las actividades físicas. En el ambiente laboral la paciente estaba expuesta a altas temperaturas y debía usar ropa y botas protectoras.

Se le hizo la prueba de provocación para urticarias físicas y resultó positiva en la prueba de ejercicio, durante la cual la paciente presentó un brote generalizado, así como una caída de 20 % registrada con el medidor de flujo pico. La paciente refirió sentir ahogo y dificultad respiratoria, por lo que fue necesario aplicarle 0,5 mg de adrenalina

por vía intramuscular y controlar la anafilaxia hasta que los síntomas cesaron completamente 40 minutos después.

Se le prescribió un tratamiento con la dosis máxima de cetirizina (20 mg cada 12 horas), con el cual pudo tolerar las actividades físicas, incluso asistir al gimnasio, y se la envió a valoración por medicina ocupacional, después de lo cual fue reubicada en otro trabajo con la consecuente mejoría de los síntomas (figura 5).

Urticaria colinérgica

Se caracteriza por la aparición de habones y prurito frente al aumento de la temperatura corporal, ya sea de forma activa (ejercicio) o pasiva (baño con agua caliente) (43). Dado que está asociada al aumento de la temperatura, no está claro si es una condición diferente a la urticaria por calor o por ejercicio. El angioedema es raro y suelen presentarse lesiones micropapulares entre 15 a 60 minutos después del aumento de la temperatura, generalmente en la fase de reposo. La atopia y la hiperreactividad bronquial se han asociado a la condición, y algunos pacientes pueden presentar hipohidrosis (44,45).

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 (45).



Figura 5. Urticaria colinérgica. El aumento de la temperatura corporal resulta en un brote micropapular pruriginoso. Fotografía tomada en la IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Reproducida con permiso de la paciente

El estrés emocional, y las bebidas y los alimentos calientes o picantes, también se han determinado como desencadenantes de los habones en estos pacientes.

La manifestación clásica es la aparición de habones puntiformes con una zona grande de eritema alrededor, y sensación de hormigueo, picazón o ardor antes de que estos aparezcan, normalmente en el tronco y el cuello, para luego extenderse distalmente a la cara y las extremidades. En los casos graves, la urticaria se puede acompañar de hipotensión, angioedema y broncoespasmo.

Varias hipótesis se han propuesto sobre el mecanismo fisiopatológico de la condición y todas apuntan al sistema nervioso colinérgico. En los pacientes con urticaria colinérgica, la inyección de metacolina intradérmica produce urticaria, la cual se revierte con la administración de atropina, y se ha observado un número elevado de receptores muscarínicos en los mastocitos (46). Otra hipótesis sugiere que podría existir un componente inmunológico contra el sudor con la producción de anticuerpos IgE, lo cual se ha podido comprobar por la reacción cutánea que ocurre en estos pacientes con la inyección de su propio sudor diluido (47). En algunos estudios japoneses se ha clasificado la urticaria colinérgica en cuatro grupos: urticaria colinérgica con oclusión de poros, urticaria colinérgica con hipohidrosis, urticaria colinérgica con alergia contra el sudor y urticaria colinérgica idiopática (48).

Debido al gran número de falsos positivos que resultan al hacer la prueba del sudor, el método más utilizado hoy para hacer el diagnóstico es una prueba de ejercicio, que puede hacerse en bicicleta estática o en una banda sinfín. La prueba se prolonga hasta desencadenar la sudoración en el paciente o aumentar en un 1 °C su temperatura, y se continúa por 15 minutos más. Se considera que el resultado es positivo si aparecen habones pruriginosos después de diez minutos de haber suspendido el estímulo, o durante la prueba. Si una prueba de provocación es positiva, se debe hacer una prueba pasiva, que consiste en un baño con agua caliente a 42 °C durante 15 minutos hasta registrar un aumento de la temperatura corporal en por lo menos 1 °C, esto para diferenciarla de la urticaria inducida por el ejercicio (3).

En la prueba de provocación se debe tener precaución con los pacientes que tienen condiciones cardíacas de base, y debe recalcarse que no es

necesario llevar al paciente a un esfuerzo máximo, ya que con un estímulo leve o moderado se logra el aumento de la temperatura y la sudoración de manera segura. Antes de las pruebas, deben marcarse las lesiones preexistentes en la piel (pápulas de acné, entre otras).

La determinación y la evitación de los detonantes conocidos constituyen el primer paso para controlar la urticaria colinérgica. Los antihistamínicos son los agentes de elección, preferiblemente los de segunda generación debido a su mayor seguridad. En algunos estudios se ha demostrado la efectividad clínica de la cetirizina. Otros autores sugieren que, cuando los antihistamínicos H₁ de segunda generación no surten efecto, debe emplearse la hidroxicina, cuya eficacia es reconocida, aunque con efectos adversos frecuentes, especialmente la sedación (2,49). Otros tratamientos probados con relativo éxito en algunos casos incluyen el uso de escopolamina, omalizumab y danazol, que por sus efectos adversos solo deben considerarse en casos resistentes, y siempre y cuando la legislación vigente permita su uso, pues la escopolamina, por ejemplo, es ilegal en varios países (50-52).

Caso clínico 6

Un obrero de la construcción de 23 años de edad consultó por un cuadro clínico de ocho años de evolución consistente en la formación de habones en todo el cuerpo, pero, especialmente, en las extremidades superiores. El paciente relató que las lesiones desaparecían durante varios meses, incluso años, y volvían a aparecer por temporadas.

Señaló que en el momento de la consulta llevaba cuatro meses con el compromiso cutáneo. Al interrogarlo sobre sus actividades en la construcción, dijo ocuparse del manejo de una perforadora que, en ocasiones, no podía seguir accionando por la aparición de habones y edema en sus manos minutos después de iniciar la actividad.

Se le hizo la prueba de provocación de urticarias físicas por vibración, utilizando un mezclador de vórtice durante diez minutos; se le pidió que apoyara la mano sobre este y se observó una reacción positiva a los pocos minutos. A los 30 minutos se observó que los habones y el brote micropapular se extendían por toda la mano, el antebrazo y el brazo. El paciente requirió reubicación laboral y reportó una mejoría casi completa, sin necesidad de usar antihistamínicos de forma continua.

Cuadro 2. Pruebas para el diagnóstico de urticarias inducibles

Trastorno	Estímulo desencadenante	Prueba diagnóstica	Tratamiento
Dermografismo sintomático	Rascado, presión, frote	Fricción moderada en la piel con un objeto romo o con un dermatógrafo	Evitar la fricción, antihistamínicos de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis habitual)
Urticaria por presión	Aplicación de presión entre 15 minutos y 12 horas antes del inicio de los síntomas	Colocar objetos sobre el brazo o el hombro durante 15 minutos (peso de 7,5 kg o 10 % del peso del paciente)	Evitar la presión en zonas de contacto (pretina del pantalón, ropa ajustada, etc.) Uso de antihistamínicos de segunda generación hasta cuatro veces la dosis usual y 10 mg/día de montelukast. ¿Omalizumab?
Urticaria colinérgica	Aumento de la temperatura corporal (ejercicio, agua caliente, estrés emocional, alimentos calientes o picantes) Puede cursar con síntomas sistémicos (urticaria generalizada, disnea o broncoespasmo, pérdida de conciencia o anafilaxia).	Ejercicio en bicicleta estática o banda sinfín hasta el punto de sudoración y continuar por 15 minutos. Si la prueba es positiva, dar baño con agua caliente a 42 °C para elevar la temperatura corporal en al menos 1 °C	Antihistamínicos de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis usual) Uso de hidroxocina en casos resistentes Desensibilización (inducción de tolerancia parcial) ¿Omalizumab?
Urticaria por contacto con el frío	Exposición de la piel al aire frío, líquidos fríos y objetos fríos. Puede cursar con síntomas sistémicos (urticaria generalizada, disnea o broncoespasmo, pérdida de conciencia o anafilaxia).	Prueba del cubo de hielo: cubrir un cubo de hielo con una bolsa plástica y aplicarlo sobre la piel por 5 minutos. Si es negativa, aumentar el tiempo de exposición hasta 10 minutos con intervalos de un minuto	Evitar inmersión en piscinas y lagos, y consumo de bebidas y alimentos fríos. Uso de antihistamínicos de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis usual) Descartar síndromes autoinflamatorios y crioglobulinemias secundarias
Urticaria acuagénica	Exposición de la piel al agua a cualquier temperatura. El grado de salinidad del agua puede ser importante. Puede cursar con síntomas sistémicos (urticaria generalizada, disnea o broncoespasmo, pérdida de conciencia o anafilaxia).	Aplicación de compresas de agua a 35 °C en la parte superior del cuerpo durante 30 minutos	Evitar la exposición prolongada (más de 10 minutos) Baño por segmentos corporales y de corta duración (brazos, tórax, miembros inferiores) Evitar piscinas, lagos, etc. Uso de antihistamínicos de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis usual)
Angioedema por vibración	Cortar el césped, montar en motocicleta, paseos a caballo, bicicleta de montaña, exposición a la vibración de maquinaria	Sostener un mezclador de vórtice contra la piel durante 10 minutos	Evitar el estímulo o actividad desencadenante (manejo de máquinas, conducción de motocicleta, etc.) Uso de antihistamínicos de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis usual)

Angioedema por vibración

El angioedema por vibración (urticaria vibratoria) consiste en la aparición de prurito y edema después de la aplicación de un estímulo vibratorio en la piel. Esta condición fue descrita por Patterson, *et al.*, por primera vez en 1972 (53), pero los reportes de casos son escasos y, generalmente, se relacionan con la ocupación del paciente (54).

Comúnmente, el angioedema vibratorio se desencadena al cortar el césped, viajar en motocicleta, y montar a caballo o en bicicleta de montaña.

Las profesiones de mayor riesgo incluyen la de operador de martillo neumático, la de mecánico y la de carpintero, así como las labores con moledoras de metal.

Los pacientes se quejan de prurito, generalmente local, eritema e hinchazón a los pocos minutos de la exposición a la vibración, pero también, hay pacientes con cuadros sistémicos. Los síntomas tienen mayor intensidad a las 4 o 6 horas de exposición y desaparece en menos de 24 horas.

Todavía no se tiene claro cuál es la patogenia de esta urticaria. Se ha demostrado que se produce una elevación de la histamina y degranulación de mastocitos, pero los ensayos de transferencia pasiva han sido negativos. La mayoría de los autores están a favor de un mecanismo de hipersensibilidad no inmunológica. La estimulación directa por la vibración podría llevar a la degranulación y liberación local de histamina (54).

El diagnóstico se establece aplicando un estímulo vibratorio intenso (normalmente con un mezclador de vórtice o una silla de masajes) sobre el antebrazo durante diez minutos y manteniendo el área evaluada bajo observación durante 4 a 6 horas. La prueba se considera positiva si el área se torna eritematosa, pruriginosa y edematosa alrededor de la circunferencia del antebrazo (4,5). Sin embargo, a diferencia de las otras pruebas para urticaria inducida, que son muy confiables, en un estudio se evaluó este estímulo en sujetos sanos y se encontró una reacción similar en siete de los 20 evaluados (55).

El tratamiento de elección es la evitación de estos estímulos, aunque para algunas personas esto no es factible debido a su profesión. El tratamiento de los síntomas se hace con antihistamínicos, aunque los resultados no siempre son satisfactorios (56,57).

En el cuadro 2 se resumen los estímulos desencadenantes y las pruebas que se sugieren para el diagnóstico de las urticarias inducibles.

Conclusión

Las urticarias inducibles tienen un gran impacto en la población afectada. En esta revisión se ofrece una actualización práctica para su diagnóstico. La mayoría de estas urticarias pueden ser detectadas por el médico de atención primaria y, en algunos casos, las pruebas confirmatorias pueden hacerse durante la consulta (por ejemplo, para la urticaria dermatográfica). Sin embargo, en los casos graves con antecedentes de reacción sistémica, como la anafilaxia (especialmente en la urticaria por contacto con el frío y en la urticaria colinérgica), es recomendable remitir al paciente a un médico especializado en el tema que cuente con las herramientas necesarias para el manejo de las reacciones adversas durante las pruebas de provocación. Es importante indicar a los pacientes que estas urticarias se presentan usualmente en los sitios de contacto, pero que puede darse el caso de una reacción generalizada.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Financiación

No recibimos financiación para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12313>
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014>
3. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Zuberbier HC, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:73-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.010>
4. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, *et al.* The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64:1715-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02177.x>
5. Mlynec A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, *et al.* A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermatographism. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:360-6. <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12107>
6. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, *et al.* The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:3. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
8. Herman-Kideckel SM, Cadesky K, Sussman D, MacLachlan S, Sussman G. Association of dermatographic urticaria with the use of progesterone in cottonseed oil. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:439-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2011.01.009>
9. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, Winkelmann RK. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica*. 1988;177:338-40.
10. Garafalo J, Kaplan AP. Histamine release and therapy of severe dermatographism. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:103-5. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(81\)90166-4](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(81)90166-4)
11. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, *et al.* Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:177-80. <http://dx.doi.org/10.1159/000320233>

12. **Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A.** The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol.* 1999;140: 667-71. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02767.x>
13. **Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW.** Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:954-8.
14. **Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW.** Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:1289-98.
15. **Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA.** An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther.* 2009;22(Suppl.1):S22-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01268.x>
16. **Plager DA, Davis MD, Andrews AG, Coenen MJ, George TJ, Gleich GJ, et al.** Eosinophil ribonucleases and their cutaneous lesion-forming activity. *J Immunol.* 2009;183:4013-20. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900055>
17. **Plager DA, Weiss EA, Kephart GM, Mocharla RM, Matsumoto R, Checkel JL, et al.** Identification of basophils by a mAb directed against pro-major basic protein 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:626-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.023>
18. **Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A.** Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1279-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07533.x>
19. **Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS.** Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol.* 2003;149:836-40. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05486.x>
20. **Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M.** Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:752-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.658>
21. **Rodríguez-Rodríguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Álvarez-Mon M.** Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:78-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.11.001>
22. **Shelley WB, Rawnsley HM.** Aquagenic urticaria. Contact sensitivity to water. *JAMA.* 1964;189:895-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1964.03070120017003>
23. **Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, Orfanos CE.** Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:611-3.
24. **Tkach JR.** Aquagenic urticaria. *Cutis.* 1981;28:454-63.
25. **Chalamidas SL, Charles CR.** Aquagenic urticaria. *Arch Dermatol.* 1971;104:541-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1971.04000230083015>
26. **Czarnetzki BM, Bretholt KH, Traupe H.** Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15 623-7.
27. **Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al.** Aquagenic urticaria: A report of two cases. *Ann Dermatol.* 2011;23:S371-4. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2011.23.S3.S371>
28. **Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O, Amsler E, Nicolas JF, Bérard F, et al.** Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.001>
29. **Martínez-Escribano JA, Quecedo E, De la Cuadra J, Frías J, Sánchez-Pedreño P, Aliaga A.** Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:118-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)70344-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(97)70344-X)
30. **Mathelier-Fusade P, Leynadier F.** Cold urticaria. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:429-33.
31. **Wanderer AA.** Cold urticaria syndromes: Historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:65-81. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90037-5](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(90)90037-5)
32. **Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC.** Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004;113:e313-7.
33. **Siebenhaar F, Weller K, Mlynsek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al.** Acquired cold urticaria: Clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:241-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x>
34. **Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R.** Urticaria por frío: serie de casos y revisión del tema. *Biomédica.* 2011;31:168-77. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v31i2.298>
35. **Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Nishikomori R, Kim YG, et al.** Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med.* 2009;206:1037-46. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20082179>
36. **Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al.** Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360:2416-25. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810787>
37. **Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM.** Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:307-14.
38. **Weinstein ME, Wolff AH, Bielory L.** Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:518-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.04.002>
39. **Boyce JA.** Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1415-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.003>
40. **Brodská P, Schmid-Grendelmeier P.** Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: Case reports. *Case Rep Dermatol.* 2012;4:275-80. <http://dx.doi.org/10.1159/000346284>

41. **Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JW.** Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med.* 2009;67:302-5.
42. **Gualdi G, Monari P, Rossi MT, Crotti S, Calzavara-Pinton PG.** Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:1373-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10797.x>
43. **Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA.** Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:235-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.07.031>
44. **Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM.** Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:978-81.
45. **Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, Patil S.** Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:62-3. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-5178.105493>
46. **Bito T, Sawada Y, Tokura Y.** Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012;61:539-44. <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0485>
47. **Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Shindo H, et al.** Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *Br J Dermatol.* 2009;160:426-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08862.x>
48. **Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, Tanita M, Hara M, Saito H, et al.** Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology.* 2002;204:173-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000057877>
49. **Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A.** Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: Is there evidence for up-dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:141-4.
50. **La Shell MS, England RW.** Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5:664-7.
51. **Sabroe RA.** Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:e127-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x>
52. **Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M.** Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150:288-90. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>
53. **Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, Pruzansky JJ.** Vibratory angioedema: A hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1972;50:174-82. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(72\)90048-6](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(72)90048-6)
54. **Keahey TM, Indrisano J, Lavker RM, Kaliner MA.** Delayed vibratory angioedema: Insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:831-8.
55. **Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F.** Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venerol.* 2001;128:750-2.
56. **Pressler A, Grosber M, Halle M, Ring J, Brockow K.** Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:151-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04430.x>
57. **Lawlor F, Black AK, Breathnach AS, Greaves MW.** Vibratory angioedema: Lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *Br J Dermatol.* 1989;120:93-9.