

Recomendaciones para el diagnóstico, clasificación y el manejo de la urticaria

(Recommendations for the diagnosis, classification and management of urticaria)

Giovanni Sedó-Mejía¹, Adrián Yong-Rodríguez², Osvaldo Monge-Masis³ y Benjamín Hidalgo-Matlock⁴

Resumen

La urticaria es la aparición súbita de habones en la piel con o sin angioedema, es una enfermedad con un curso benigno, pero con un impacto negativo en la calidad de vida de quien la padece; se trata de una entidad relativamente común, desencadenada por varios gatillos, muchas veces reconocibles con una buena historia clínica, sin embargo, en la mayoría de los casos estos son desconocidos, como en la urticaria crónica. Su fisiopatología está mediada por una respuesta inmune y su tratamiento es sintomático con antihistamínicos, aunque en ocasiones se debe recurrir a inmunomoduladores.

Descriptor: urticaria aguda, urticaria crónica, urticaria espontánea, omalizumab, ciclosporina, antihistamínicos

Abstract

Urticaria is a sudden onset of hives with or without angioedema, it is a disease with a benign course but with a negative impact on the quality of life of patients. It is a relatively common entity, triggered by various stimuli, often recognizable with a good clinical history, however in most cases these are unknown like in chronic urticaria. Its pathophysiology is usually mediated by an immune response and treatment is symptomatic with antihistamines, however some patients have to be immune regulated.

Keywords: Acute urticaria, chronic urticaria, spontaneous urticaria, omalizumab, cyclosporine, antihistamines.

Fecha recibido: 14 de octubre de 2014

Fecha aprobado: 04 de junio de 2015

La urticaria se define como un enrojecimiento y edema de la capa superficial de la piel o las mucosas de poca duración;¹ las lesiones individuales son por lo general muy pruriginosas y pueden variar en tamaño, de ronchas pequeñas a grandes placas. Las lesiones tienden a resolver completamente entre las 12 a 48 horas, no pigmentan y no arden. La mayoría de los pacientes tienen mucho más síntomas en la tarde o en la noche.² La urticaria aguda debe diferenciarse de la anafilaxia, en la cual un episodio agudo de urticaria y angioedema se asocia con signos y síntomas

diferentes a la piel (vía respiratoria: sibilancias y tos; gastrointestinales: vómitos y diarrea; sistema nervioso: mareos, cefalea, sensación inminente de muerte, pérdida de la conciencia, y cardiovasculares: cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca).³

La urticaria en general es una enfermedad frecuente; se estima que cerca del 12% - 22% de la población general en el mundo, sufrirá alguna vez un tipo de urticaria. La prevalencia mundial de la enfermedad se estima en un 0,11% - 0,6%.⁴ En los niños, un estudio alemán basado en

Afiliación de los autores:

¹Servicio de Alergología, Hospital San Juan de Dios, ²Servicio de Urgencias, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", ³Servicio de Dermatología, Hospital San Juan de Dios, ⁴Servicio de Dermatología, Hospital México.
✉giosedo1@yahoo.com

Cuadro 1. Clasificación de urticaria	
Urticaria espontánea	Urticaria inducible
Aguda	Ficticia o por dermatografismo
Crónica	Colinérgica
	por luz ultravioleta
	por el frío
	acuagénica
	por vibración
	por calor
	por contacto

dos poblaciones de pacientes de estudios previos, el estudio LISApus y el estudio GINIplus, determinó que la incidencia de la urticaria en pediatría es de un 1% por año de edad, para una incidencia acumulada a los 10 años de edad, del 14,5% en niños y del 16,2% en niñas.⁵

Clasificación

La urticaria se clasifica en dos grandes grupos: espontánea e inducible, de acuerdo con si el paciente es capaz de desencadenarse los síntomas con estímulos autoinfligidos o no. Esta nueva clasificación se basa en: el amplio espectro de los tipos de urticaria existentes y el hecho de que varios tipos de urticaria pueden coexistir en un mismo paciente⁶ (Cuadro 1).

La urticaria espontánea se subdivide en dos grupos: aguda y crónica. La aguda se define tradicionalmente por la aparición espontánea de ronchas, casi la mayoría de los días, durante menos de seis semanas. Es una entidad común y se calcula que ocurre en un 20% de la población mundial; su causa suele identificarse y en la mayoría de los casos puede atribuirse a infecciones virales, en especial de la vía respiratoria superior; también puede ser secundaria a alergia a medicamentos o alimentos^{4,6} (Cuadro 2).

La urticaria crónica se define como la presencia de habones de aparición espontánea por más de seis semanas, diariamente o casi durante la mayoría de los días. Se divide en espontánea idiopática, que afecta aproximadamente al 40% de los pacientes, e inducible, para el 60% restante.^{6,7}

La urticaria crónica espontánea idiopática, también conocida como urticaria crónica espontánea, es una enfermedad debilitante de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones muy pruriginosas (ronchas o habones), las cuales ocurren intermitente o continuamente por más de 6 semanas,^{4,5,8} con o sin angioedema, y en ausencia de un desencadenante externo.^{9,10}

La urticaria inducible se puede clasificar de acuerdo con el gatillo que desencadena los síntomas: urticaria de contacto por frío, urticaria por presión retardada, urticaria de contacto por calor, solar, vibratoria o ficticia, o por dermatografismo.^{6,11}

Pronóstico y evolución

La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada a menos de 6 semanas, con una duración media de 4 semanas de evolución,⁴ mientras que la espontánea, por lo general, tiene una duración prolongada y puede persistir durante más de 5 años, en el 11 - 14% de los pacientes.¹² El 40% de quienes que sufran de urticaria crónica por más de 6 meses, tendrán urticaria por un lapso de 10 años, y el 20% de este grupo, incluso 20 años después.¹³ Solo en Europa, se cree que más de 5 millones de pacientes sufren de síntomas de urticaria crónica;¹⁴ sin embargo, se puede esperar remisión espontánea en el 30 - 50% de los pacientes en un año, y en el 20% de los casos a los 5 años de evolución.¹⁴

En los niños, la urticaria presenta un impacto mayor en la calidad de vida, dado que entre los 0 - 4 años de edad, tienen tres veces más riesgo de ser internados que un adulto, y el 20% - 30% que sufre un episodio de urticaria acuagénica, tiene un mayor riesgo de desarrollar una UC, o tener episodios recurrentes.¹⁵ Los pacientes menores de 30 años, con síntomas graves y desencadenados por medios físicos, tienen un peor pronóstico.¹⁵

Impacto de la urticaria en la calidad de vida

Muchos de los pacientes con urticaria crónica refieren una disminución considerable en la calidad de vida como consecuencia del prurito,¹⁶ además de los efectos negativos sobre el sueño, las actividades diarias en escuela o el trabajo, y en las interacciones sociales.¹² El deterioro que acompaña este trastorno ha sido comparado con el observado por los pacientes con enfermedades cardíacas.^{10,17} Se cree que la urticaria crónica tiene un impacto en la calidad de vida mayor que cualquier otra enfermedad alérgica.¹⁸ Adicionalmente, los pacientes con urticaria tienen una mayor incidencia de desórdenes psiquiátricos como depresión, ansiedad, y desórdenes somatomorfos.²

Cuadro clínico

El cuadro clínico se caracteriza por habones o ronchas en la piel, de un diámetro variable, desde milímetros a centímetros, los cuales pueden unirse y formar placas. Los habones están rodeados de un halo eritematoso de un diámetro variable, acompañado de prurito; el angioedema es más evidente en los labios de la boca y los párpados, y se puede acompañar de una sensación de ardor o dolor.¹⁵ Sin embargo, el 10% de los pacientes con urticaria pueden presentar solo angioedema, y un 40% habones sin angioedema, pero al margen de estas diferencias, las lesiones siempre deben ser evanescentes y resolver en menos de 24 a 48 horas, sin dejar hiperpigmentaciones (petequias, equimosis o hematomas).¹⁵ Es esperable ver huellas de rascado en los sitios afectados.

Las urticarias inducibles comprenden el 20% - 30% de los casos de UC. Entre los detonantes físicos que inducen urticaria se incluyen: estímulos mecánicos, térmicos, ejercicio, exposición solar y exposición al agua.¹⁹

El dermatografismo es la urticaria inducible de tipo mecánico más común; puede ser sintomática o no, y afecta del 2% al 5%

Cuadro 2. Causas de urticaria

Agentes infecciosos	Drogas	Alimentos	Medios físicos	Otros
Adenovirus	Inhibidores de la IECA	Leche de vaca		Autoinmunidad
Citomegalovirus	Antibióticos, principalmente betalactámicos	Huevo		Latex
Enterovirus	Antihistamínicos	Mariscos y pescado	Ejercicio	Veneno de heminópteros
Epstein Bar virus	Inhibidores de TNF	Frutas: kiwi, pera, manzana y melocotón	Sudor	
Hepatitis A, B, C	Aspirina y AINEs	Nueces y semillas secas	Aumento de la temperatura de la piel	
Herpes simplex	Betabloqueadores	Tomate y vegetales	Calor	
Influenza A	Inhibidores de los canales de calcio	Trigo	Frío	
Parvo virus B19	Hialuronidasa	Levadura	Vibración	
Virus respiratorio sincitial	Medios de contraste yodados		Presión / peso	
Rotavirus	Isotretinoína		Luz ultravioleta	
Varicela	Metilprednisolona		Dermografismo	
Estreptococos beta hemolíticos del grupo A	Opiáceos			
<i>Haemophilus influenzae</i>	Acetaminofén			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Inhibidores de la bomba de protones			
<i>Helicobacter pylori</i>				
<i>Anisaki simplex</i>	Vacunas (muy raro)			
<i>Blastocystis hominis</i> Malaria				
Mycoplasma				
Escabiosis				

de la población. La fricción de la piel provoca la aparición de ronchas dispuestas de forma lineal en unos cuantos minutos posteriores al estímulo, y persisten de 30 minutos a dos horas. Para realizar el diagnóstico existen instrumentos calibrados, llamados dermatógrafos, los cuales permiten además medir el umbral de tolerancia del paciente; sin embargo, si no se cuenta con un dermatógrafo, el extremo romo de un lápiz es suficiente.¹⁹⁻²¹

La urticaria colinérgica se caracteriza por la aparición de habones puntiformes y momentáneos que se exacerban por el calor, el ejercicio, el uso de ropa oclusiva o por los factores emocionales. Suele confundirse con la anafilaxia inducida por ejercicio, debido a que se acompaña de síntomas como: angioedema, mareo y síncope, por lo que puede ser necesario realizar, en algunos casos, una prueba de reto al ejercicio. Es común en estas personas tener síntomas alérgicos de la vía

aérea (rinitis alérgica y asma). Entre las urticarias inducibles, es la única que puede tener un patrón estacional. Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico la activación de los mastocitos, secundario a la acetilcolina liberada por el sistema nervioso y la autoinmunidad a los componentes del sudor o a la acetilcolina. Para el diagnóstico de la urticaria colinérgica, se puede efectuar pruebas cutáneas intradérmicas, con el sudor del paciente o acetilcolina, sin embargo, esta prueba carece de estandarización.¹⁹⁻²¹

La urticaria por presión retardada ocurre después de aplicar presión a la piel (por 20 minutos). Afecta predominantemente las palmas, las plantas y los glúteos. A pesar de que puede llegar a ser incapacitante, su mecanismo de acción es desconocido. El diagnóstico se realiza por medio de una prueba de reto con una pesa de 2,5Kg sobre una superficie cutánea de 1,5cm de diámetro, o una pesa de 5Kg sobre una superficie cutánea de

6,5cm de diámetro; los dermografómetros calibrables pueden ser útiles.^{19,21}

La urticaria por calor se presenta por el contacto directo de la piel con objetos o aire caliente. Los rangos de temperatura que desencadenan los síntomas varían de los 38C⁰ a más de 50C⁰; el diagnóstico se efectúa mediante una prueba de reto con una barra de metal caliente a 45C⁰ por 5 minutos.^{19,21}

La urticaria por frío es inducida por la exposición a bajas temperaturas (aire, agua, objetos, alimentos o bebidas). Aunque el mecanismo no está claro, se postula que están involucrados factores séricos, como los anticuerpos. La “prueba al frío” se realiza al colocar un cubo de hielo en el antebrazo por cuatro minutos, desencadenando el desarrollo de urticaria durante el calentamiento de la piel. Existen equipos especiales, como el coldtemp test, que permite medir el umbral de tolerancia del paciente. La urticaria por frío se subdivide en: adquirida y familiar. El tipo adquirido se subdivide en aquellas con prueba al frío positiva y con prueba al frío negativa. La urticaria al frío primaria afecta a pacientes con edades que varían de los 3 meses a los 74 años de edad. El tipo familiar tiene una herencia autosómica dominante. La historia natural de los diferentes tipos de urticaria al frío es la resolución espontánea después de cinco a nueve años del inicio de la enfermedad. El objetivo principal del manejo es limitar la exposición al frío para prevenir síntomas durante los meses de invierno, o al realizar actividades acuáticas. Hasta el 75% de las personas con urticaria al frío experimentarán síntomas sistemáticos graves, al menos en una ocasión.^{11,20,21}

La urticaria solar se presenta pocos minutos después de la exposición a la luz solar. Se clasifica de acuerdo con la longitud de onda de luz ultravioleta, al provocar síntomas de urticaria las longitudes de onda que van de los 2800 a los 5000nm. Su mecanismo se basa en la activación de una molécula precursora que, expuesta a longitudes de onda de luz específicas, se convierte en un fotoalérgeno. En estas personas es habitual observar síntomas de alergia de la vía respiratoria, como asma o rinitis alérgica. El diagnóstico se confirma con una prueba de reto a la luz ultravioleta, exponiendo la piel del paciente a una fuente de UVA a 6J/cm², o UVB a 60mJ/cm², a 10 cm de distancia.^{19,21}

En la urticaria acuagénica el contacto con el agua provoca lesiones urticariformes con un diámetro pequeño; su mecanismo fisiopatológico es desconocido. Se pueden desencadenar los síntomas aplicando una toalla húmeda a la piel del tronco, durante 30 minutos.¹⁹

Fisiopatología

La liberación de histamina por los mastocitos cutáneos ha sido relacionada con la patogénesis de la urticaria aguda, mientras que en los pacientes con urticaria crónica, los basófilos y la inmunoglobulina E (IgE) también pueden desempeñar un papel importante.^{9,22}

La principal célula efectora en la génesis del habón es el mastocito cutáneo, que tras su activación presenta un

fenómeno de granulación, liberación de histamina y de otros mediadores vasoactivos y proinflamatorios.¹⁷ Los opioides, la IgE (el mastocito tiene en su membrana un receptor de alta afinidad para IgE FcεR1), los factores del complemento (C5aP) o la sustancia P, entre otros, son potenciales activadores del mastocito.¹⁶ Una vez activado, el mastocito libera gránulos que contienen principalmente histamina y otros mediadores de la inflamación, como el factor activador de plaquetas (PAF), TNF alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, PGD-2 y leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTEA).²³ La histamina, TNF alfa e IL-8 estimulan también las moléculas de adhesión endotelial, con lo que se favorece la migración de eosinófilos, monocitos y neutrófilos, desde el torrente sanguíneo a la piel.¹⁶

Los mastocitos y los basófilos pueden ser activados por receptores tipo toll (TLR) y de proteasas (PAR) en la superficie de su membrana celular, siendo activados directamente por patógenos y antígenos. Los receptores tipo PAR, además pueden ser activados por la trombina formada por la degradación de la protrombina derivada de la activación de la vía directa de la coagulación, por el factor tisular derivado de los eosinófilos.²⁴ Los receptores de complemento en la superficie de estas células se han relacionado al desarrollo de síntomas por medicamentos (drogas liposomales, protamina y heparina condroitin sulfato), y la urticaria autoinmune, con anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO).²⁵

El 35 - 50% de los pacientes tienen un mecanismo autoinmune con autoanticuerpos frente a la cadena α del FcεR1 de la IgE, o contra la propia la IgE.^{10,26} Pacientes con UC exhiben en promedio niveles de IgE totales más elevados, en comparación con los controles sanos.^{10,27}

Aproximadamente en el 45% de los casos de UC se pueden detectar signos de autoinmunidad por medio de la prueba de suero autólogo en piel, utilizando el plasma del paciente o mediante la detección de autoanticuerpos frente al FcεR1, expresado en los basófilos y los mastocitos.²⁸ Sin embargo, solo en algunos pacientes puede demostrarse la presencia de autoanticuerpos contra el FcεR1 o contra la propia IgE.²⁸

Más del 50% de los pacientes con UC pueden presentar niveles elevados de anticuerpos IgE contra TPO. Estos autoanticuerpos IgE anti-TPO, activan la superficie del mastocito y podrían causar una de granulación del mastocito o célula cebada.²⁸ Actualmente está en boga la detección de las mutaciones pos transcripcionales en la expresión de las proteínas reguladoras SHIP-1 y SHIP-2, necesarias para la activación de las tirosinascinasas Sky y Lyn, importantes al activar el mecanismo de señalización intracelular de estas células.²⁹

Medición de la actividad

El método para clasificar el impacto de la urticaria en los pacientes se realiza a través del cuestionario UAS (Urticaria Activity Score) y el UAS7, que se han transformado en el estándar de oro para evaluar la gravedad y la actividad de la urticaria de forma objetiva. El UAS7 tiene como variables el número de habones y el grado de prurito sentido por el paciente cada día, e, siendo el máximo puntaje 6 por día (UAS), y si suma

Cuadro 3. Índice de actividad de urticaria (UAS y UAS 7) ⁶								
Puntaje	Número de ronchas				Prurito			
0	0				No			
1	Leve (menos de 20 ronchas / 24 horas)				Leve (presente, pero no genera problemas)			
2	Moderada (20-50 ronchas / 24 horas)				Moderada (problemático, pero no interfiere con las actividades de la vida diaria o el sueño)			
3	Severa (más de 50 ronchas / 24 horas o ronchas confluentes)				Intenso (intenso y suficientemente molesto para afectar la calidad de vida del paciente)			

UAS 7	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Total
Ronchas (puntaje)								
Prurito (puntaje)								

por semana es de 42 (UAS7). Se considera que un paciente está bien controlado, si tiene un UAS7 menor a 6^{5,30} (Cuadro 3).

A pesar de lo anterior, el método tiene deficiencias como: 1. es una herramienta prospectiva, lo que impide evaluar al paciente retrospectivamente, 2. la evaluación es difícil si el paciente no recuerda medir los síntomas día a día, 3. no evalúa el angioedema, 4. está diseñado para utilizarse solo en pacientes con UC espontánea, por lo que ha sido necesario contar con otra herramienta para evaluar objetivamente el control y la gravedad de la urticaria. La prueba del control de la urticaria es una metodología validada para evaluar el control de la urticaria, es un cuestionario de 4 preguntas obtenidas de la evaluación preliminar de veinticinco ítems, en un grupo de 508 pacientes con UC, que fueron subsecuentemente evaluados en 120 personas con UC; tiene un excelente rendimiento y es muy acertada³¹ (Cuadro 4).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la urticaria lo más importante es la historia clínica y el examen físico. Hay que tomar en cuenta factores como: tiempo de evolución; frecuencia y desencadenantes; variación diaria; síntomas los fines de semana y los días festivos, durante viajes al extranjero y en el periodo

de vacaciones; tamaño y forma de las ronchas; asociación con angioedema; síntomas subjetivos de las lesiones (prurito o dolor); historia familiar de urticaria o de atopia; infecciones; alergias previas; enfermedades sistémicas; síntomas con el ejercicio, con factores físicos y los alimentos.³²

En la urticaria aguda no se recomienda realizar pruebas de laboratorio, ya que generalmente resuelve de forma espontánea; el médico puede encontrar el detonante con solo una buena historia clínica y examen físico (las infecciones agudas, los medicamentos, los alimentos, etc.). Cuando se sospeche alergia el paciente debe ser referido con el especialista.³ Un estudio realizado en el Hospital Universitario de Katowiacch, en Polonia, en un grupo de 98 niños hospitalizados por urticaria, entre los 2 meses y los 17 años de edad, demostró que el 70% de los ingresos por urticaria corresponden a urticarias agudas y el 7,1% de los casos, a urticarias crónicas, siendo los cuadros infecciosos de la vía respiratoria superior, el principal agente desencadenante (62%), seguido de las reacciones adversas a drogas (11,5%), parásitos (8,7%), alergia a los alimentos (2,9%), reacciones adversas a la inmunoterapia (2,9%) e infecciones urinarias (2,9%)³².

Una evaluación diagnóstica extensa con muchos estudios de laboratorio e imágenes, aumenta la ansiedad del paciente y

Cuadro 4. Prueba del control de la urticaria ²¹					
Usted tiene urticaria. Las siguientes preguntas nos ayudarán a entender el estado actual de su salud; por favor, lea cada pregunta detenidamente y escoja la opción que mejor se ajusta a su situación. Valore sus respuestas con base en su situación en las últimas 4 semanas.					
¿Cuánto ha sufrido usted de los síntomas de urticaria (ronchas e inflamación) en las últimas 4 semanas?					
___ Demasiado	___ Mucho	___ Algo	___ Un poco	___ Nada	
¿Cuánto se afectó su calidad de vida por la urticaria en las últimas 4 semanas?					
___ Demasiado	___ Mucho	___ Algo	___ Un poco	___ Nada	
En promedio, ¿qué tan controlada ha estado la urticaria en las últimas 4 semanas?					
___ Demasiado	___ Mucho	___ Algo	___ Un poco	___ Nada	

Cuadro 5. Pruebas de reto para la confirmación diagnóstica y determinación del umbral de tolerancia en la urticaria espontánea ¹⁵		
Tipo de urticaria	Prueba de reto	Lectura
Urticaria facticia	Arrastrar el extremo romo de un lapicero sobre la piel del tercio superior de la espalda, o en el foramen volar / demografómetro calibrado a 36g/mm ²	10 minutos
Urticaria al frío	Prueba del hielo (poner un hielo en un bolsa plástica y dejarlo derretir por 5 minutos) sobre el tercio superior de la espalda o el foramen volar / <i>Cold Temptest</i>	10 minutos
Urticaria al calor	Colocar un objeto caliente (tubo de metal con agua) a 45°C sobre el tercio superior de la espalda o el foramen volar, por 5 minutos	10 minutos
Urticaria tardía a la presión	Sobre el hombro, tercio superior de la espalda, el muslo o el foramen volar, colocar una pesa de 7kg sobre una superficie cutánea de 3cm de diámetro, por 15 minutos / Dermografómetro calibrado a 100g/mm ² por 70 segundos	6 horas
Urticaria solar	Sobre los glúteos, administre una radiación UVA de 6J/cm ² o UVB de 60mJ/cm ² por 15 minutos / la luz de un videoprojector por 15 minutos	10 minutos
Urticaria por vibración	Sobre el foramen volar, aplique una vibración generada por un vibrador vortex o una centrifugadora, a 1000 rpm, por 10 minutos	10 minutos

el costo en la atención de la enfermedad.³ Un estudio realizado por Tardox *et al.*, en un grupo de 365 pacientes con urticaria crónica evaluados en un centro de referencia, observó que más del 90% de los estudios indicados era normal; entre los estudios anormales, el más frecuente fue el hemograma y la velocidad de eritrosedimentación (VES), y menos de un 1% repercutió en el manejo del paciente.³³

En la urticaria crónica, el diagnóstico consiste en dos pasos: primero, todos los pacientes con urticaria crónica espontánea deben estudiarse para descartar una enfermedad inflamatoria grave mediante la VES y hemograma con diferencial, y descartar gatillos comunes como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.³⁴ El segundo paso para las urticarias graves o de mucho tiempo de evolución, es realizar estudios de autorreactividad, intolerancia a alimentos y descartar infecciones crónicas. Cuando se sospecha una urticaria física se debe realizar pruebas de provocación para el diagnóstico y definir el umbral de tolerancia del paciente²¹ (Cuadro 5).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la urticaria se debe descartar siempre una vasculitis, un desorden de la regulación del mastocito, el angioedema hereditario y una inflamomopatía. En el caso de las vasculitis, el paciente presenta lesiones tipo roncha no evanescentes, que duran más de 24 horas en resolver y cursan con petequias, equimosis o hematomas, además de otros síntomas como dolor abdominal y artritis.³⁵ Los trastornos de la activación del mastocito cursan con lesiones cutáneas denominadas urticaria pigmentosa, que se caracteriza por presentar lesiones tipo macula eritematosa con un color anaranjado con el signo de Darier positivo (eritema y prurito al golpear la lesión), asociado a síntomas de activación de los mastocitos como: cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y enrojecimiento que mejora con el uso de antihistamínicos. Se debe tener especial cuidado con la anafilaxia inducida por el ejercicio y la anafilaxia idiopática con niveles elevados de triptasa (mayores a 15ng/ml).³⁶ Las inflamomopatías corresponden a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que suelen cursar con artralgias, mialgias, hipoacusia y fiebre periódica³⁷ (Cuadro 6).

Tratamiento

Las guías internacionales recomiendan un manejo de la urticaria en pasos: 1) utilizar antihistamínicos hasta 4 veces la dosis usual, 2) cambiar el antihistamínico por uno diferente o agregar un antagonista de leucotrienos, y 3) usar inmunosupresores, antiinflamatorios y anticuerpos monoclonales (sulfasalazina, ciclosporina, omalizumab). Se puede utilizar ciclos cortos de esteroides hasta por cinco días, en caso de crisis³⁸ (Figura 1). El tratamiento de la urticaria debe ser siempre escalonado³ (Figura 2).

Antihistamínicos

Los antihistamínicos H1 no sedantes son la base actual para el tratamiento: actúan como estabilizadores de los mastocitos y como inhibidores por competencia de los receptores de histamina; son los únicos agentes autorizados para su uso en pacientes con urticaria crónica idiopática,⁹ debido a que tienen una vida media prolongada, no poseen efectos cardiotoxicos, y los colinérgicos son mínimos, al igual que la sedación.³⁹ La dosis debe aumentarse hasta cuatro veces la estándar, de no haber mejoría.⁶ Este procedimiento está apoyado por estudios resientes que muestran que dosis más altas son seguras, y la respuesta es superior a la de la dosis estándar.⁴⁰⁻⁴² Los antihistamínicos son eficaces en el tratamiento del 45%-60% de los pacientes; el resto son refractarios y logran poco o ningún beneficio, incluso a dosis máximas.⁴³

La recomendación de utilizar hasta 4 dosis de antihistamínico H1 está basada en la opinión de expertos, sin embargo, la evidencia actual es buena, pero no para todos los antihistamínicos H1.⁴⁴ Por ejemplo, con desloratadina y levocetirizina, se ha observado que aumentar la dosis a dos, tres y cuatro veces la usual, es útil para disminuir los síntomas de la urticaria. Staevska *et al.*, en una cohorte de 80 pacientes con urticaria crónica, observó que los pacientes que no mejoraron

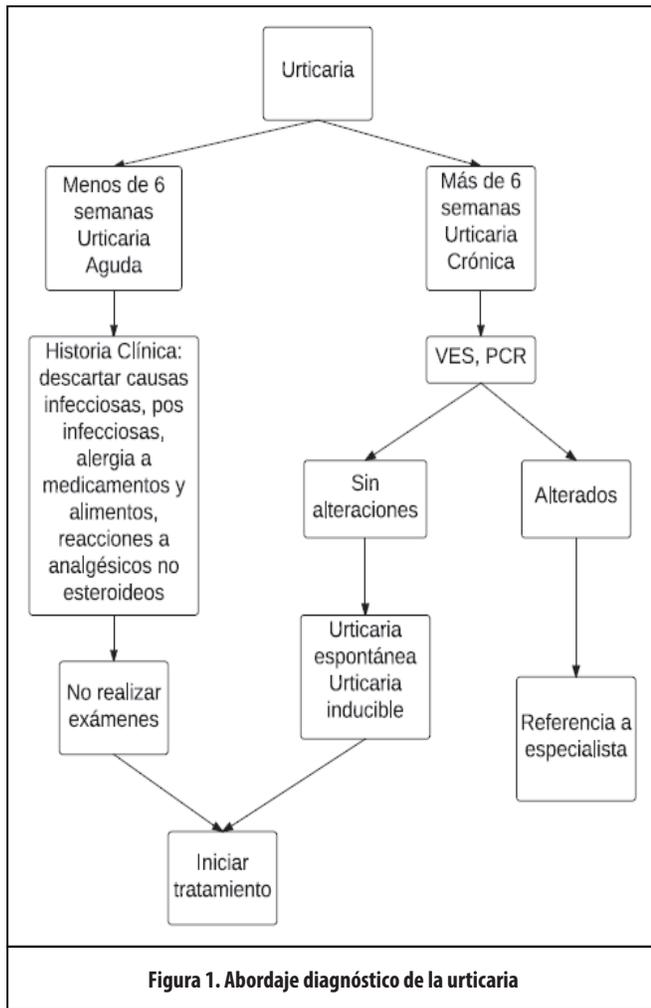
Cuadro 6. Claves para evaluación y diagnóstico diferencial de la urticaria

Entidad	Clínica	Laboratorio	Fisiopatología
Vasculitis Urticaria aguda hemorrágica Crioglobulinemia Infección / drogas Poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch Schölein, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss hipocomplementemia	Lesiones no evanescentes Púrpura / equimosis -10% de los casos evanescentes	ANCA PR3 o MPO crioglobulina Serologías virales Complemento IgA ANA, ENA	Reacciones de hipersensibilidad II y III
Mastocitosis sistémica cutánea Síndrome de activación clonal de mastocitos Síndrome de activación de mastocitos	Urticaria pigmentosa Mastocitosis cutánea diseminada Hepatoesplenomegalia Síntomas gastrointestinales Veneno de himenópteros Anafilaxia	Hallazgos en biopsia de médula ósea Niveles de triptasa > 20ng/ml c-Kit D618 CD2 y CD25 +	Expansión clonal anormal de mastocitos Activación anormal de mastocitos
Angioedema hereditario	Angioedema, dolor abdominal	C4 C1q inhibidor función y cuantificación	Deficiencia, ausencia o falta de función de C1 inhibidor
Síndrome familiar autoinflamatorio inducido por frío	Urticaria, artralgias, mialgias, escalofríos, fiebre, angioedema	Criopirinas Amiloidosis renal	Defecto en la regulación NALP2-3
Síndrome de Muckle Wells	Fiebre, artralgias, mialgias, escalofríos, fiebre, angioedema	Criopirinas Sordera neurosensorial Amiloidosis renal	Defecto en la regulación NALP2-3
Síndrome infantil cutáneo neurológico articular	Urticaria y fiebre	Criopirinas Meningitis crónica Amiloidosis renal Defectos visuales	Defecto en la regulación NALP2-3
Síndromes periódicos asociados a NALP2	Fiebre, artralgias, mialgias, dolor abdominal, aftas en boca y linfadenopatías	Criopirinas Sordera neurosensorial	Defecto en la regulación NALP12
Deficiencia de anticuerpos e inmunodisregulación asociada a PLCG2 o PLAID	Urticaria por evaporación e infecciones sinopulmonares Sordera neurosensorial	IgM e IgA bajos IgE elevados Células NK y B bajas ANA + Granulomas	Defecto en la regulación NALP2-3
Síndrome de Schnitzler	Fiebre, artralgias, dolor óseo, hepatoesplenomegalia y síntomas generalizados	Leucocitosis VES elevada Erosiones óseas IgM elevada ammapatía monoclonal IgM	
Síndrome de Gleich	Angioedema	Eosinofilia	
Síndrome de Wells	Urticaria	Biopsia: granulomas con eosinófilos	

con 20mg de desloratadina/día, lo hicieron al cambiar esta por levocetirizina 20mg/día, resultado que también fue comprobado con rupatadina, esta última con reducción de los síntomas de urticaria en un 57,5%, a una dosis de 10mg/día, y de un 63,3%, a una dosis de 20mg/día. Con bilastina existe una reducción estadísticamente significativa de síntomas de urticaria a una dosis de 20mg/día, que aumenta su eficacia al duplicar o triplicar la dosis, con asociación de muy pocos efectos adversos.^{39,45,46}

La mayoría de los efectos adversos observados al duplicar, triplicar o cuadruplicar la dosis de los antihistamínicos H1 son: cefalea, náuseas y somnolencia, esta última más común en la cetirizina, levocetirizina y rupatadina.^{39,47}

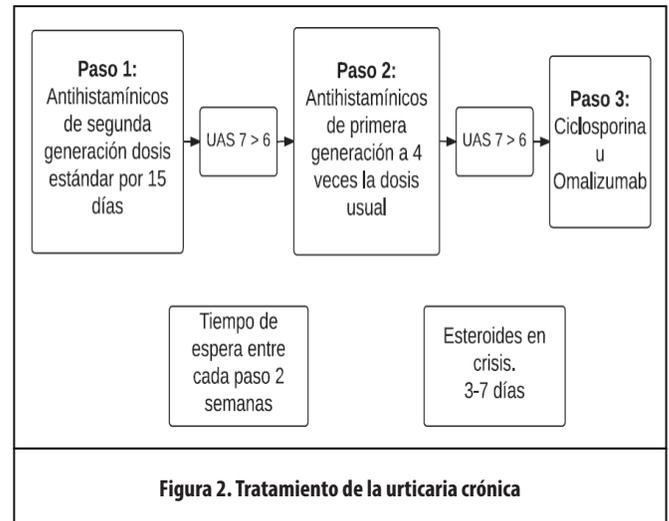
Las opciones de tratamiento para los pacientes que no tienen una respuesta a los antihistamínicos H1 incluyen el uso de antihistamínicos H2, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, los glucocorticoides sistémicos, la



ciclosporina, el micofenolato, la ciclofosfamida, metotrexato, la sulfasalazina, la gammaglobulina intravenosa y el Omalizumab.⁴⁸

Las directrices actuales, según la FDA, recomiendan un enfoque paso a paso en la UC, iniciando, con el uso de antihistamínicos H1 no sedantes. De segunda línea, la terapia incluye el uso de modificadores de leucotrienos; sin embargo, la evidencia en su eficacia es de mala a muy mala. Los inmunomoduladores (ciclosporina y los anticuerpos monoclonales) se utilizan como agentes de tercera línea.^{49,50,51} La ciclosporina es de los pocos tratamientos que pueden llevar al paciente a remisión de la urticaria; sin embargo, el único agente aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento específico de la urticaria crónica idiopática, es el Omalizumab. Además, la mayoría de las opciones restantes se basa en evidencia clínica de baja calidad,⁵² y a largo plazo el uso de algunos de estos agentes se ha asociado con efectos adversos importantes.⁴⁸

Los corticosteroides orales se pueden usar para tratar las exacerbaciones de la UC por un máximo de 5 días.⁵³ Pero, no se recomienda como una opción de tratamiento a largo plazo, dada la gran posibilidad de efectos secundarios asociados con su uso crónico.⁵⁴



Montelukast

La evidencia en favor de montelukast en el manejo de UC es poca, pero cabe destacar el estudio de Nettis *et al.*, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en una población de 81 pacientes con el diagnóstico de urticaria crónica. Se asignaron tres grupos: grupo uno: placebo, grupo dos: desloratadina a una dosis de 5mg, más montelukast de 10mg, y grupo tres: desloratadina de 5mg, más placebo. Los pacientes que utilizaron desloratadina más placebo y montelukast más desloratadina reportaron mejoría significativa en los síntomas de urticaria ($p < 0,05$), con una reducción del prurito de un 58,7% para el grupo de desloratadina, y de un 71,3% para el grupo con montelukast más desloratadina ($p > 0,05$); lo mismo ocurrió cuando se comparó el tamaño de las ronchas. El grupo de montelukast más desloratadina mostró una diferencia significativa en la mejoría de la calidad de vida comparada con desloratadina sola ($p < 0,05$);⁵⁵ en virtud de que la evidencia sobre este medicamento es muy escasa, no se recomienda su utilización.

Ciclosporina

Existe evidencia de que la ciclosporina beneficia a los pacientes con urticaria crónica. En los que no responden a los antihistamínicos, a dosis menores a los 5mg por kilogramo, ha mostrado un perfil de toxicidad bajo, e incluso se ha planteado como medicamento de elección para el manejo crónico de esta enfermedad. Durante el tratamiento se debe monitorizar la presión arterial, la función renal y la función hepática. Los efectos a largo plazo, así como la tasa de remisión, son semejantes al omalizumab. No existe a la fecha estudios que comparen ambos medicamentos. La dosis recomendada para el manejo de la UC es de 3mg por kilogramo de peso al día.⁵⁶⁻⁵⁸

Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra la IgE, específicamente contra el dominio C3 de IgE, cerca el sitio de unión al receptor FcεRI y al receptor de baja afinidad para la IgE (FcεRII o CD23), para los basófilos y los mastocitos. Puede unirse a la IgE que está libre en el suero

o en el intersticio, pero no a las moléculas de IgE unidas a la superficie de la célula, ya que en este caso el sitio de unión al omalizumab está ocupado por el receptor.⁵⁸

Se obtiene mediante la tecnología de ADN recombinante. Está compuesto por una fracción murina en el 5% y una fracción humana en el 95%. La fracción murina es la fracción activa y está minimizada para evitar respuestas de anafilaxia.¹⁷

El omalizumab fue aprobado en los Estados Unidos en 2003 para el tratamiento del asma grave a moderada en pacientes mayores de 12 años, y en Europa en 2005, para el tratamiento del asma grave en pacientes de 6 años en adelante.²⁸ Se recomiendan 16 semanas de tratamiento para el tratamiento del asma grave.¹

En los últimos años se ha visto un uso del omalizumab más allá del ámbito del asma.¹² Ha demostrado ser muy eficaz en la mejora de los síntomas de la urticaria crónica.³⁹ El fármaco también se ha utilizado en el tratamiento de rinitis alérgica, dermatitis atópica, mastocitosis, y alergia alimentos, así como un adyuvante en la inmunoterapia con alérgenos y la urticaria.⁵²

Con omalizumab se ha observado una reducción de la IgE libre en el plasma a menos del 10% del valor del nivel basal,¹⁰ ya que se une a la molécula de IgE en la misma región que su receptor en las células diana (basófilos y mastocitos), independientemente de su especificidad. En el caso de los receptores de alta afinidad presentes en los basófilos y los mastocitos, bloquea la unión IgE-FcεR1 e impide la activación celular y la liberación de sustancias vasoactivas, como la histamina, y otros mediadores inflamatorios como leucotrienos, triptasa, quimasa, prostaglandina D2 y citocinas.¹⁷

La IgE puede modular el grado de expresión de sus receptores de alta y baja afinidad.⁵⁹ La ocupación por la IgE al receptor FcεR1 de los mastocitos y los basófilos determina los niveles de expresión del receptor en superficie, de manera que a mayor concentración de IgE, aumenta la densidad de sus receptores y la reactividad de los mastocitos y los basófilos, que disminuyen con la reducción de la concentración de IgE.¹⁶

La rápida mejoría de los síntomas de la urticaria reportados en casos anteriores tratados con omalizumab, indica que la IgE desempeña un papel importante en la urticaria crónica. Sin embargo, aunque se cree que los mecanismos anti-IgE son el principal modo de acción para el omalizumab, se debe tomar en cuenta otros mecanismos, como la inducción de la apoptosis de eosinófilos, la regulación a la baja de las citocinas inflamatorias IL-2, IL-4, IL-13 y TNF-α, y el aumento en la actividad de las células CD4 por liberación de ATP. Estas observaciones ofrecen una explicación de los buenos resultados también en los pacientes con bajos niveles de IgE.⁵²

La reducción en el número de receptores de alta afinidad podría explicar la eficacia del omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica autoinmune con anticuerpos contra dicho receptor, ya que disminuiría su diana. Sin embargo, existen datos clínicos y de laboratorio que sugieren que el mecanismo del omalizumab es multifactorial y que, además, podría actuar

sobre otras dianas celulares en el sistema inmunitario aun no bien estudiadas.^{17,60}

El omalizumab en dosis de 150 mg y 300 mg mejoró significativamente los resultados en pacientes con urticaria idiopática crónica que no evolucionaban a pesar del uso de antihistamínicos H1 a la dosis aprobada.⁶ Maurer y colaboradores realizaron un estudio con 323 adultos que no respondieron a tratamiento, a pesar de las dosis recomendadas de antihistamínicos. Casi el 75% de los pacientes eran mujeres, con una edad media de 45 años. Se asignaron tres grupos con dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg, en tres dosis subcutáneas dadas cada 4 semanas. El grupo control recibió placebo, todos los pacientes fueron manejados por 16 semanas. Los pacientes presentaban una escala de prurito promedio (de 0-21 puntos) de 14 puntos. Las dosis más altas de omalizumab se asociaron con mejores reducciones del prurito. A las doce semanas la reducción promedio del prurito fue de 5,1 puntos con placebo, 5,9 puntos con Omalizumab 75mg, 8,1 con omalizumab 150mg, y 9,8 con 300mg. Las tasas de efectos adversos fueron similares a placebo,⁹ estos datos coinciden con estudios previos.⁵¹

La evidencia en favor del omalizumab en el manejo de urticaria crónica idiopática refractaria es cada vez mayor; existen series de casos con una disminución estadísticamente significativa de la urticaria, además de una completa protección contra la aparición de ronchas en el 70,4%, frente al 4,5% de los pacientes tratados con placebo,¹⁰ otro estudio muestra respuestas completas en el 23 y el 53% de los pacientes, con 150 mg y 300 mg, respectivamente.⁶¹ Se concluye que la dosis fija de omalizumab, independiente del nivel de IgE o peso, es eficaz y suficiente para el manejo de los pacientes con UC.¹⁸ Sussman *et al.*, realizaron un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de omalizumab en pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento en el marco de la vida real; para esto se tomó pacientes con un UAS de 6 con historia de uso de glucocorticoides orales y con una respuesta subóptima a tratamientos previos, en su estudio de 68 pacientes, documentaron una remisión completa con una dosis de 150mg de omalizumab en el 69% de los pacientes, un 18% mostró una mejoría importante, el grupo de pacientes con urticaria crónica por frío mostró una mejoría del 100%, el UAS promedio pasó de 42 a 23.⁶²

Debido a que omalizumab es una opción de tratamiento costoso, no es una opción viable para todos los pacientes UC, sin embargo, puede a largo plazo ayudar a sufragar los costos de atención de salud para pacientes con UC refractaria.¹⁹

La urticaria es una enfermedad relativamente frecuente, provocada por una gran variedad de disparadores, la gran mayoría identificables por medio de una adecuada historia clínica y exploración física en la urticaria aguda; sin embargo, en la urticaria crónica no se suele encontrar un desencadenante y la mayoría de los casos son idiopáticos, por autoinmunidad o inducidos por medios físicos. Se debe hacer un uso racional de los recursos diagnósticos dirigiéndolos a descartar diagnósticos diferenciales sugeridos por el interrogatorio y la exploración del paciente. Siempre se debe tranquilizar al paciente y enfatizar en la naturaleza benigna, recurrente y autolimitada de la

enfermedad, en la mayoría de los casos. El tratamiento deberá ser siempre escalonado e iniciar con antihistamínicos de segunda generación, y se debe de utilizar los esteroides sistémicos solo por ciclos cortos menores a 5 días, sin sobrepasar los 50mg de prednisona al día en el adulto y los 40mg de prednisona al día en el niño mayor de 6 años de edad, por lo que se debe buscar otras opciones terapéuticas en aquellas personas que no mejoren con 4 dosis de antihistamínicos de segunda generación al día; estos pacientes son competencia del especialista en Dermatología o del subespecialista en Alergología.

Referencias

- Saini S, Rosen K, Hsieh H, Wong D, Conner E, Kaplan A *et al*. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567-73 e1.
- O'Donnell B. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:89-104.
- Bernstein J, Lang D, Khan D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
- Sabroe A. Acute Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:11-21.
- Bruske I, Satndl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B *et al*. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany results from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:36-42.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Canonica W, Church M, Gimenez A, *et al*. The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev C, Canonica W, Church M, Giménez A, *et al*. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
- Armengot M, Velasco M, Nicolas B, Pont V, Quecedo E, Gimeno E. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther*. 2013;26:257-9.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh H, Sarbjit S, Grattan C, Giménez A, *et al*. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-35.9.
- Metz M, Ohanyan T, Church M, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57-62.
- Saini S. Chronic spontaneous urticaria etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:33-52.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh H. Omalizumab for chronic urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:2530.
- Le Fourn E, Giraudeau B, Chosidow O, Doutre MS, Lorette G. Study design and quality of reporting of randomized controlled trials of chronic idiopathic or autoimmune urticaria: review. *PLoS One*. 2013;8:e70717.
- Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:406-11.
- Sánchez M, Asero R, Ansoategui I, Baiarini I, Bernstein J, Canonica W, *et al*. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *WAO Journal*. 2012;11:25-147.
- Curto L, Silvestre J, Giménez A. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2013;826:1-14.
- Frances L, Leiva M, Silvestre J. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:45-52.
- Viswanathan R, Moss M, Mathur S. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:446-52.
- Plaza A, Giner M, Piquer M. Urticaria. En: Méndez J. Huerta J, Bellanti J, Ovilla R, Escobar A. *Alergia: enfermedad multisistémica Fundamentos básicos y clínicos*. México. Editorial Médica Panamericana; 2008:243-50.
- Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier M, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticarias. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:77-88.
- Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic test for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:53-72.
- Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-72.
- Metz M, Krull C, Maurer M. Histamine, TNF, C5a, IL-6, -9, -18, -31, -33, TSLP, neopterin, and VEGF are not elevated in chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci* 2013;70:222-5.
- Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, *et al*. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683-691.
- Bossi F, Peerschker E, Ghebrehiwet B. Cross-talk between the complement and the kinin system in vascular permeability. *Immunology Letters* 2011; 30:7-13
- Posthumus J, Tinana A, Mozena J, Steinke J, Borish L. Autoimmune mechanisms in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:814-6.
- Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:168-74.
- Konstantinou G, Asero R, Ferrer M, Knol E, Maurer M, Raap U *et al*. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68:27-36.
- Altman K, Chang C. Pathogenic Intracellular and Autoimmune Mechanisms in Urticaria and Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:47-62.
- Jariwala S, Moday H, Lourdes de Asis M, Fodeman J, Hudes G, de Vos G, *et al*. The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 102: 475-82.
- Weller K, Groffik A, Church M, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, *et al*. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1365-72.
- Machura E, Jónska-Golus M, Krakowczyk H, Kaspersk A, Ziora K. Etiology and clinical course of urticaria in hospitalized children. *Med Wieku Rozwoj*. 2013; 23:64-71.
- Tardox J, Gutta R, Radojicic C, Lang D. Utility of routine laboratory testing in the management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 107:239-243.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11:971-978.
- Ting T. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;61:321-346.
- Akin C, Peter V, Dean D, Metcalfe D. Mast cell activation syndrome: Propose diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 1099-1104.
- Kanazawa N. Hereditary Disorders Presenting with Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:169-179.
- Viegas L, Ferreira M, Kaplan A. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24:1-5.
- Sánchez M, Caballero F, Capriles H. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating Antihistamines: Is there evidence for up-dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 141-44.
- Staevska M, Popov T, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, *et al*. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:676-82.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation

- thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:672-9.
42. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church M, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68:921-8.
 43. Konstantinou G, Asero R, Maurer M, Sabroe R, Schmid P, Grattan C. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64:1256-68.
 44. Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, Davila I, Montoro J, del Cuvillo A, *et al.* Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(3):34-9
 45. Church M, Maurer M. H₁-antihistamines and urticaria: how can we predict the best drug for our patient? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1423-29.
 46. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church M, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013;68:921-28.
 47. Simons E, Simons K. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6):1139-50.
 48. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? A report of the public consensus conference "URTICARIA 2012", *Hautarzt* 2013;64:638-43.
 49. Fernando S, Broadfoot A. Chronic urticaria--assessment and treatment. *Aust Fam Physician* 2010;39:135-8.
 50. Kropfl L, Maurer M, Zuberbier T. Treatment strategies in urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1445-50.
 51. Saini S, Bindslev C, Maurer M, Grob J, Bülbül E, Bradley M, *et al.* Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H-Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2014;00:1-9.
 52. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali J, Conner E, *et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
 53. Lemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:252-4.
 54. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2511-9.
 55. Nettis E, Colanardi M, Soccio A, 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.
 56. Boubouka C, Charissi C, Koumintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos P, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta DermVenereol* 2011;91:50-4.
 57. Trojan T, Khan D. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:412-20.
 58. Doshi D, Weinberger M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
 59. Dreyfus DH. Observations on the mechanism of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune or chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:624-5.
 60. Bergstrom K. Chronic urticaria: Omalizumab and review of therapeutic options. *J Drugs Dermatol* 2013;12:715-6.
 61. Labrador M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, *et al.* Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1225-8.
 62. Sussman G, Hebert J, Barron C, Bian J, Caron R, Laflamme S, *et al.* Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170-4.