

Guía clínica chilena de urticaria crónica espontánea

RAQUEL AGUILERA-INSUNZA¹, HERNÁN CORREA²,
CAROLINA DÍAZ^{3,4}, MARÍA ANGÉLICA MARINOVIC⁵,
FERNANDO VALENZUELA^{6,7}

Chilean guidelines for chronic urticaria

Chronic urticaria (CU) is characterized by itchy wheals, angioedema or both lasting six weeks or more. It is classified as spontaneous (CSU) and inducible urticaria (CIndU), depending whether there is an identifiable trigger or not. CSU is the predominant form, affecting more than 75% of patients, although overlaps often occur. The prevalence of CSU throughout life is around 1.8% and predominates in women at a ratio of 2: 1. The higher incidence of CSU is between 20 and 40 years of age and lasts between one to five years. However, in up to 20% of patients the disease may last longer. CSU not only hampers quality of life, but also affect performance at work and school. The diagnosis of CSU is mainly clinical, and laboratory tests are required depending on the clinical history of the patient. Extensive laboratory tests are usually unnecessary. Second generation anti-histamines are used as first line treatment for CSU treatment. In refractory patients, systemic treatments, such as cyclosporine or omalizumab are suggested. We herein report the first Chilean CSU guidelines.

(Rev Med Chile 2018; 146: 1334-1342)

Key words: Angioedema; Guideline; Pruritus; Urticaria.

¹Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Dermatología, Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

³Unidad de Inmunología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Reumatología e Inmunología, Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Inmunología y Alergias, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Dermatología Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Dermatología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Todos los autores colaboraron en igual forma en la elaboración del documento.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento: FONDECYT 11161102.

Recibido el 13 de febrero de 2018, aceptado el 30 de agosto de 2018.

Correspondencia a:
Raquel Aguilera-Insunza
Diagonal Paraguay 362, Santiago,
Santiago, Chile.
reaquilera@uc.cl

Material suplementario que puso al final del texto.

La urticaria se define como la aparición repentina de habones pruriginosos, angioedema o ambos. El habón corresponde a una elevación circunscrita de la piel, de forma y dimensiones variables, con un área edematosa central rodeado por una zona eritematosa (Figura 1)¹.

El angioedema corresponde a un aumento de volumen localizado, que compromete la dermis profunda, tejido subcutáneo y submucoso, secundario al aumento de la permeabilidad vascular (Figura 2)². Cuando se asocia a urticaria, afecta principalmente la región palpebral, labios y/o cara, sin compromiso de la vía aérea en la mayoría de los casos². El angioedema es más bien doloroso y su resolución es más lenta que el habón, pudiendo durar hasta 72 h¹. Por lo general se presenta en forma concomitante a los habones, sin embargo,

10 a 20% de los pacientes puede presentarlo en forma aislada².

Según su duración, la urticaria se clasifica en aguda (menos de 6 semanas) y crónica (más de 6 semanas) (Tabla 1)¹. La urticaria crónica (UC) se clasifica a su vez en UC espontánea (UCE) y UC inducible (UCInd), dependiendo si existe o no un estímulo definido (Tabla 1). La UCE es la forma predominante, afectando a más de 75% de los pacientes, aunque ambos tipos pueden coexistir en un mismo paciente³.

La prevalencia de UC a lo largo de la vida es alrededor de 1,8% y es más frecuente en mujeres, a razón de 2:1⁴. Si bien puede afectar a cualquier edad, la incidencia máxima se observa entre los 20 y 40 años⁴. La UCE es una enfermedad crónica con una duración entre 1 a 5 años en la mayoría



Figura 1. Foto de habón urticarial. Foto con consentimiento de parte del paciente para su uso para esta publicación.

de los casos, estimándose que 50% mejorarán los primeros 6 meses, 20% en los primeros 3 años, 20% entre los 5 y 10 años, y menos de 2% en 25 años⁴. Se ha visto que la UCE es más prolongada en casos de enfermedad más severa, y cuando se asocia con angioedema y/o a UCInd⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de UCE es clínico y el laboratorio debe estar orientado a cada paciente, sin embargo, para descartar patologías sistémicas, se recomiendan algunos exámenes básicos en todos los pacientes (Tabla 2)⁵.



Figura 2. Foto de angioedema de labios. Foto con consentimiento de parte del paciente para su uso para esta publicación.

En casos de UCE de larga data o síntomas más severos, se sugieren además exámenes extendidos para descartar otras patologías asociadas (Tabla 2)⁵.

Tabla 1. Clasificación de subtipos de urticaria crónica

Subtipos de urticaria crónica		
Urticaria crónica espontánea	Aparición espontánea de habones, angioedema o ambos por ≥ 6 semanas, sin causa conocida	
Urticaria inducible	Subgrupo	Desencadenante
	Dermografismo sintomático	Frotación mecánica
	Urticaria por frío	Contacto con aire, agua o sólidos fríos
	Urticaria por calor	Contacto con aire, agua o sólidos calientes
	Urticaria por presión retardada	Presión vertical sostenida
	Angioedema vibratorio	Vibración
	Urticaria solar	Radiación UV y/o luz visible
	Urticaria de contacto	Contacto con un estímulo alergénico o no alergénico
	Urticaria colinérgica	Incremento de la temperatura corporal central
	Urticaria acuagénica	Contacto con agua a cualquier temperatura

Tabla 2. Exámenes diagnósticos en UCE

Tipo de evaluación	Examen	Observaciones
Exámenes de rutina	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo - VHS - Anticuerpos anti-nucleares (ANA) 	
Evaluación con estudio extendido	<ul style="list-style-type: none"> - Hormona estimulante de tiroides (TSH) - Anticuerpos antitiroideos - Proteína C reactiva (PCR) - Estudio de enfermedades infecciosas (p. Ej: VIH, sífilis) - Coproparasitológico seriado - Coprocultivo 	Según la patología del paciente
Evaluación de la severidad	<ul style="list-style-type: none"> - Ige total - Dímero-D - Test de suero autólogo 	
Evaluación diagnóstico diferencial	<ul style="list-style-type: none"> - Triptasa sérica basal - Electroforesis de proteínas séricas - Biopsia de piel 	Sospecha de mastocitosis Sobre los 40 años de edad Sospecha de urticaria vasculítica

Otros marcadores de laboratorio que han demostrado utilidad en la evaluación de UCE comprenden el Dímero-D y el test de suero autólogo (TSA). Niveles elevados de dímero-D, como consecuencia de la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, se asocian a UCE de mayor duración y severidad⁶. Además se ha visto que éste disminuye a medida que mejora la enfermedad⁶.

El TSA consiste en una intradermorreacción con suero autólogo del paciente. Un resultado positivo indica activación de mastocitos mediada por auto-anticuerpos o factores séricos. La positividad del TSA se ha asociado a enfermedad más prolongada y con peor respuesta a tratamiento⁷.

Debido a que esta no es una enfermedad mediada por IgE, no se recomienda realizar test cutáneos a aeroalergenos ni alimentos⁵.

Evaluación de la actividad de la urticaria crónica

Existen distintas herramientas, basadas en la percepción del paciente, para evaluar la actividad de la enfermedad.

Escala de actividad de la urticaria (UAS)

Esta escala se basa en una puntuación individual respecto al número de habones e intensidad del prurito durante las últimas 24 h (tabla suplementaria 1)⁸. Se emplea para medir la actividad de la enfermedad y así evaluar la respuesta a trata-

miento⁸. El UAS-7 se calcula sumando el puntaje diario de UAS durante una semana, fluctuando el puntaje entre 0 y 42 (tabla suplementaria 2). Un puntaje ≤ 6 de UAS-7 refleja una UCE controlada⁸.

Índice de actividad de angioedema (AAS)

Este índice permite evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con angioedema recurrente y se usa para objetivar la severidad de éste⁹.

La evaluación la realiza el paciente en base a las últimas 24 h y considera duración, incomodidad física, impacto en la actividad diaria, afectación en la presentación personal y severidad general del angioedema (figura suplementaria 1). Los índices diarios se suman por 7 días para dar un índice semanal o por 4 semanas, que es la forma en que se recomienda para evaluar la evolución del paciente (figura suplementaria 1)⁹.

Test de control de urticaria (UCT)

Es una herramienta validada y confiable para valorar el nivel de control de la enfermedad, siendo de gran ayuda en las decisiones terapéuticas¹⁰.

Se basa en preguntas que evalúan el control de signos y síntomas de la enfermedad, así como mejoría de la calidad de vida (QoL), eficacia del tratamiento y control general de la sintomatología (figura suplementaria 2).

El puntaje va entre 0 (sin ninguna mejoría) y 16 (control total del cuadro) (figura suplementaria 2)¹⁰.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de UCE es eminentemente clínico, sin embargo, hay que considerar eventuales diagnósticos diferenciales, como:

- *Urticaria vasculítica*: Los habones duran más de 24 h, son urentes, poco pruriginosos y generalmente dejan una pigmentación posterior. Puede acompañarse de fiebre y artralgias¹¹.
- *Mastocitosis*: La forma cutánea se caracteriza por lesiones máculo-papulares de diámetro pequeño, color marrón y aparecen post trauma mínimo de la piel (signo de Darier)¹².
- *Erupción polimorfa del embarazo*: Placas eritematosas solevantadas, pruriginosas, que se presentan en el tercer trimestre del embarazo, usualmente en relación a las estrías¹³.
- *Eritema multiforme*: Cuadro clínico con lesiones cutáneas caracterizadas por anillos eritematosos concéntricos alrededor de un centro pálido (en diana). Las lesiones pueden presentar prurito leve y usualmente duran 7 a 10 días¹⁴.
- *Síndromes autoinflamatorios*: Erupción cutánea urticarial que puede acompañarse de síntomas sistémicos, adenopatías, artralgias/artritis y fiebre. Dentro de este grupo se encuentra el Síndrome de Schnitzler, Síndrome de Muckle-Wells, Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y Síndrome Crónico Infantil Neurológico Cutáneo y Articular^{14,15}.
- *Angioedema recurrente hereditario o adquirido*: Angioedema no pruriginoso recurrente sin urticaria asociada muchas veces con compromiso respiratorio y/o intestinal².

Calidad de vida

El impacto que genera la UCE en el paciente es complejo, afectando no solo la piel sino que también la QoL. La QoL de estos pacientes puede verse afectada por diversas variables, como la imprevisibilidad de los ataques, las restricciones sociales, de vestuario o efectos adversos a medicamentos; determinando un deterioro en la vida privada, social y laboral. Además, el prurito crónico así como el trastorno de sueño secundario serían causantes de comorbilidad psiquiátrica como depresión¹⁶.

El cuestionario para evaluar QoL en UCE más utilizado es el Cuestionario de calidad de vida dermatológica (DLQI) que permite tener una visión global del impacto en QoL y compara los resultados de estos pacientes con otras patologías

cutáneas¹⁷. Otra herramienta útil y validada al español es el cuestionario de QoL en UC (CU-Q2oL), el cual posee una alta especificidad para evaluar la carga que tiene la enfermedad en el paciente (figura suplementaria 3)^{18,19}. Por su parte, el cuestionario de QoL en angioedema (AE-QoL) evalúa la respuesta al tratamiento del angioedema desde la mirada de los pacientes²⁰.

Existen diversos estudios que han evidenciado el gran deterioro en la QoL de los pacientes que padecen UCE, llegando incluso a niveles mayores que lo producido por otras enfermedades cutáneas, como psoriasis, lepra y dermatitis atópica²¹. Por otro lado, estos pacientes presentan frecuentemente comorbilidades psiquiátricas como ansiedad, depresión y trastornos somatomorfos²². Sumado a esto, se ha visto que la QoL está aún más reducida en los pacientes que tienen UCE y además diagnóstico psiquiátrico¹⁶.

Tratamiento de la urticaria crónica espontánea

El objetivo de la terapia en UCE es lograr el control completo de los síntomas con un tratamiento lo más seguro posible. Este se basa en dos pilares, la evitación de factores exacerbantes, como el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, y el tratamiento farmacológico (Tabla 1).

El tratamiento farmacológico se sustenta en el uso de anti-histamínicos (anti-H1) de 2ª generación, no obstante alrededor de 70% de los pacientes no logra mejoría completa²³. Por este motivo se han estudiado y aprobado otro tipo de tratamientos para el manejo de UCE, como los fármacos inmunosupresores sistémicos y drogas biológicas.

Anti-histamínicos

La UCE es una enfermedad mediada por mastocitos, por lo que el tratamiento farmacológico se orienta a disminuir la liberación y los efectos de la histamina, así como de otros mediadores mastocitarios¹. Los anti-H1, han demostrado ser eficaces en disminuir el prurito, el número, tamaño, eritema y duración de los habones²⁴. Debido a su buen perfil de seguridad y escasos efectos adversos, son los anti-H1 de 2ª generación los recomendados para tratar esta patología²⁵. Además, estos fármacos son los únicos con evidencia clase 1 y recomendación grado A para el tratamiento

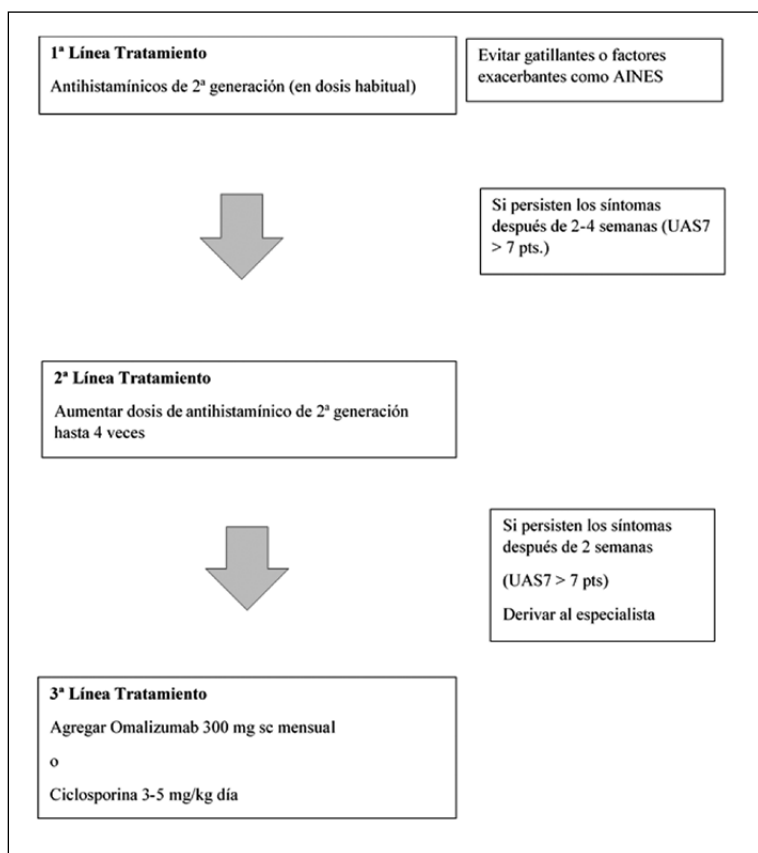


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en urticaria crónica espontánea.

de la UCE, lo cual está avalado por numerosos ensayos clínicos randomizados (ECR)²⁶. Hasta la fecha se han publicado distintos ECR con cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, bilastina y rupatadina en UCE, confirmando la seguridad y efectividad de estos fármacos en la disminución de síntomas y mejoría de la QoL en UCE²⁶.

La recomendación es iniciar con un anti-H1 de 2ª generación a dosis habitual (1 dosis al día) siempre en forma diaria y no a demanda, ya que se ha demostrado una mayor efectividad en esta forma de administración²⁷. En los casos refractarios se recomienda aumentar la dosis hasta cuatro veces al día (cuadruplicar la dosis diaria), evidenciándose su efectividad y seguridad en tratamientos a corto y largo plazo (meses hasta años)²⁸.

No se recomienda mezclar distintos tipos de anti-H1 de 2ª generación, ya que se ha observado que al cuadruplicar la dosis del mismo anti-H1 se potencia su efectividad²⁸.

Los anti-H1 de 1ª generación (p. ej. clorfenamina, hidroxicina, doxepina y ciproheptadina), no están recomendados para el manejo de UCE debido a sus efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (disminución del estado de alerta, sedación, alteración del ciclo sueño vigilia) y efectos anticolinérgicos (xerostomía, retención urinaria), tanto como tratamiento único como tampoco combinados con anti-H1 de 2ª generación²⁵. Además no existen ECR que comprueben su efectividad y seguridad en UCE¹.

Anti-H1 en situaciones especiales

Embarazo: Debido a aspectos éticos los datos con los que se cuenta provienen de estudios observacionales, por lo que no existen anti-H1 en categoría de seguridad A en embarazo, ni de 1ª ni de 2ª generación. Los anti-H1 de 2ª generación recomendados en embarazo tienen categoría B; éstos son loratadina, cetirizina y levocetirizina¹. Si bien la clorfenamina también tiene categoría

B en embarazo, presenta el riesgo de que en altas dosis puede tener un efecto oxitocínico por lo que debe evitarse en el tercer trimestre del embarazo²⁵.

Lactancia: Todos los anti-H1 se excretan a bajas concentraciones en la leche materna, por lo que en esta condición se recomienda el uso de antihi-H1 de 2ª generación. No se recomiendan los anti-H1 de 1ª generación, ya que pueden producir sedación en el lactante¹.

Anti-leucotrienos (anti-LTRs)

Si bien la histamina es uno de los principales mediadores liberados por mastocitos y basófilos activados, los leucotrienos juegan también un rol importante. Por este motivo se han realizado diversos estudios para probar el uso de anti-LTRs (montelukast, zafirlukast y pranlukast) en UCE.

Los primeros estudios demostraron eficacia de anti-LTRs sobre placebo en UCE, pero sin superioridad sobre anti-H1 de 2ª generación. El tratamiento con montelukast agregado a anti-H1 ha evidenciado resultados variables y poco concluyentes, con algunos ensayos que no demuestran mayor beneficio y otros que no demuestran mejoría²⁹.

En suma, el nivel de evidencia es baja para recomendar el uso de montelukast en UCE, además este fármaco no tiene licencia para el tratamiento de UCE.

Corticoesteroides

En general no se recomienda el uso de corticoesteroides en UCE, sobre todo como terapia de largo plazo, debido a la gran cantidad de efectos adversos de estos fármacos^{1,23}. Sin embargo, en situaciones puntuales, como una exacerbación del cuadro clínico se puede utilizar un pulso corto de prednisona en dosis de 20 a 50 mg al día, por no más de 10 días²³.

Ciclosporina A

Este inmunosupresor se encuentra aprobado para el tratamiento de la UCE y puede ser utilizado en aquellos pacientes que no han respondido a anti-H1 en dosis altas y/u omalizumab.

Numerosos ECR han demostrado que dosis bajas de ciclosporina (CsA) (1 a 3 mg/kg/día) logran una remisión completa de los síntomas y signos en UCE³⁰. En un estudio, su uso por 12 semanas resultó en una mejoría completa de 68% de

pacientes con UC³¹. Adicionalmente, se demostró utilidad en 2/3 de los pacientes con UCE autoinmune refractarios a anti-H1, a dosis de 4 mg/kg/d por 4-8 semanas, sin efectos adversos serios³².

Debido a los potenciales efectos adversos asociados a CsA, el uso de este medicamento requiere una monitorización frecuente. Dosis mayores a 5 mg/kg/día, como las utilizadas en pacientes con trasplante, se han relacionado con aumento en el desarrollo de neoplasias, infecciones, alteraciones metabólicas, hipertensión arterial y nefrotoxicidad³⁰.

Hidroxicloroquina

Existen pocos estudios en relación a la eficacia de este inmunomodulador como tratamiento de la UCE. Un ECR demostró una mejoría significativa en la QoL en pacientes con UC tratados con 200 mg/día de hidroxicloroquina durante 12 semanas, no obstante, los puntajes de actividad de la urticaria no cambiaron significativamente³³.

Los eventos adversos más comunes son las alteraciones gastrointestinales. En cuanto al riesgo de retinopatía es bajo, llegando al 1% en los primeros 5 años de uso³³.

A pesar de ser un fármaco con buen perfil de seguridad y bien tolerado, la calidad de la evidencia para su uso en UCE es muy baja, por lo que la fuerza de su recomendación es débil²³.

Metotrexato

Los reportes del uso de metotrexato en UC son más bien anecdóticos y esporádicos, pese a ser un fármaco ampliamente utilizado en otras patologías cutáneas³⁴.

Dada la falta de evidencia científica actual, no existe una recomendación respecto a su uso en UCE.

Omalizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE que se une al fragmento Fc de la IgE libre, inhibiendo así su unión al receptor de alta afinidad de IgE (FcεRI) expresado en la superficie de basófilos y mastocitos³⁵.

Diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con UCE refractaria a terapia estándar con anti-H1. Un ECR multicéntrico con omalizumab a dosis de 150 mg y 300 mg mensual, demostró mejoría significativa de la sintomatología de pacientes con UCE, la cual

fue dosis dependiente³³. El perfil de seguridad del fármaco fue comparable con placebo³⁶.

Además, diferentes estudios han demostrado que omalizumab tiene una respuesta rápida y segura independiente de los niveles de IgE ni el peso del paciente³⁷. Sin embargo, faltan estudios respecto a la duración ni forma de descenso de la terapia³⁸.

En Chile, se encuentra aprobado en pacientes con UCE mayores de 12 años refractarios a terapia con anti-H1.

Rituximab

Anticuerpo monoclonal anti-CD20 que produce un efecto de inhibición sobre la producción de auto-anticuerpos. Existen algunos reportes sobre la utilidad terapéutica del Rituximab en UCE, pero no se han llevado a cabo ECR, por lo que la evidencia es de bajo grado para apoyar su uso³⁹.

Adalimumab, Etanercept, Infliximab

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) han sido ampliamente utilizados en otros trastornos inmunológicos. Algunos reportes de casos han mostrado eficacia en un pequeño número de pacientes, sin embargo, se necesitan más estudios clínicos controlados para demostrar su real beneficio terapéutico⁴⁰.

Gamaglobulina endovenosa

Pequeñas series de casos ha evidenciado que gammaglobulina en dosis de 0,4 g/kg/día por 5 días EV puede ser eficaz en pacientes con UCE; sin embargo, los autores señalan que su perfil costo-beneficio y posibles efectos adversos no la hace una terapia favorable en estos pacientes⁴¹.

Tratamiento de urticaria crónica espontánea en niños

La UCE es poco frecuente en niños, con una prevalencia de 1,8%⁴². Respecto al tratamiento, los anti-H1 de 2ª generación son la primera opción, recomendándose también escalar hasta cuadruplicar la dosis estándar según edad y peso²⁵. Una revisión Cochrane demostró que varios anti-H1 son eficaces y seguros en la supresión completa de la UCE, sin embargo, dado la falta de ECR, la tasa de respuesta en esta población no está clara, aunque es probable que sea similar a la de los adultos⁴³.

En el último consenso EAACI/GA²LEN/EDF/WAO publicado para el manejo de la urticaria se recomienda el uso exclusivo de medicamentos con eficacia y seguridad comprobada en pediatría, los cuales incluyen, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina rupatadina, bilastina y loratadina⁴⁴.

De segunda línea, aparecen ciclosporina a dosis de 3 mg/kg/d⁴⁸ y Omalizumab en mayores de 12 años^{45,46}.

Conclusiones

Esta guía ha sido confeccionada para establecer un criterio común entre los profesionales involucrados en el manejo de los pacientes adultos con UCE y así facilitar la terapia de esta patología en nuestro medio. No pretendía ser una revisión exhaustiva o un esquema rígido de aplicación de los conocimientos científicos en el paciente individual, ya que cada paciente presenta características clínicas propias, que pueden llevar a tomar decisiones diferentes de las aquí enunciadas. Del mismo modo, la aplicación en su totalidad de las recomendaciones de la presente guía no garantiza el éxito en todos los pacientes.

Se procuró, para cada una de las recomendaciones, considerar la mejor evidencia disponible en la literatura. En aquellas situaciones en que no se contaba con esta información, se recurrió a lo reportado en los consensos de expertos. También se consideró la experiencia de cada uno de los miembros de este grupo de trabajo, ya que sin duda, algunas de las prácticas clínicas habituales han sido evidentemente útiles.

Se tuvo presente que la ausencia de evidencia respecto de algún procedimiento o actuar médico no necesariamente proscribía su utilización, ya que en algunos casos no es posible ir más lejos en la investigación o se está limitado por razones éticas.

Material suplementario en versión digital de la Revista Médica de Chile en: <http://www.scielo.cl>

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.
2. Dreyfus DH. Differential Diagnosis of Chronic Urticaria and Angioedema Based on Molecular Biology, Pharmacology, and Proteomics. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 201-15.
 3. 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.
 4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869-73.
 5. 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: 971-7; quiz 978.
 6. 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: 683-91.
 7. Sabroe RA GC, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999; 446-52.
 8. Mlynek A, Zaleska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
 9. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013; 68: 1185-92.
 10. García-Diez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Cross-Cultural Adaptation of the Urticaria Control Test From German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 746-52.
 11. Hamad A, Jithpratuck W, Krishnaswamy G. Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 394-8.
 12. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res* 2017; 77: 1261-70.
 13. Taylor D, Pappo E, Aronson IK. Polymorphic eruption of pregnancy. *Clin Dermatol* 2016; 34: 383-91.
 14. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema Multiforme. *American Family Physician* 2017; 74: 1883-8.
 15. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 181-8; quiz 188-190, 215.
 16. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 36-40.
 17. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2726-39.
 18. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60: 1073-8.
 19. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jauregui I, Davila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 426-32.
 20. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, 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: 1365-72, 1372.e1361-1366.
 21. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2011; 57: 577-82.
 22. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 557-61.
 23. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 10-9.
 24. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1-antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 777-83.
 25. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
 26. Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 361-76.
 27. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihis-

- tamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-74.
28. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1153-65.
 29. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619-25.
 30. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporin for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017.
 31. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.
 32. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
 33. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-6.
 34. Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 122-8.
 35. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB. Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics* 2015; 9: 25-33.
 36. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
 37. Metz M, Ohanyan T, Church MK, 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.
 38. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, 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.
 39. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAAI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 727-54.
 40. Wilson LH, Eliason MJ, Leiferman KM, Hull CM, Powell DL. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. United States; 2011: p. 1221-2.
 41. Watkins C, Peiris E, Saleh H, Krishnaswamy G. Intravenous immunoglobulin as a potential therapy for refractory urticaria - a review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 375-81.
 42. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 212-9.
 43. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 710-6.e714.
 44. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
 45. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-13.
 46. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, 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. e561.