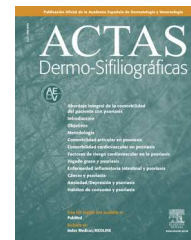




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica

L. Curto-Barredo<sup>a,\*</sup>, J.F. Silvestre<sup>b</sup> y A.M. Giménez-Arnau<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General universitario, Alicante, España

Recibido el 19 de septiembre de 2012; aceptado el 25 de diciembre de 2012  
Disponible en Internet el 8 de mayo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica espontánea;  
Urticaria crónica autoinmune;  
Tratamiento;  
Antihistamínicos

### KEYWORDS

Chronic spontaneous urticaria;  
Autoimmune chronic urticaria;  
Treatment;  
Antihistamines

**Resumen** La urticaria crónica espontánea, también conocida como urticaria crónica idiopática o urticaria crónica, es un proceso frecuente con una prevalencia estimada de entre el 0,5 y el 1% de la población general. Es un proceso que interfiere en la calidad de vida del paciente y ocasiona un notable impacto en los costes sanitarios directos e indirectos. La urticaria crónica es una entidad que plantea dificultades de manejo terapéutico. Se considera que los fármacos antihistamínicos H<sub>1</sub> no sedantes son el tratamiento de primera elección. Su prescripción a las dosis recomendadas solo consigue una reducción de los síntomas en menos del 50% de los pacientes. Aunque las guías terapéuticas recomiendan incrementar las dosis en casos de respuestas no adecuadas, persiste un grupo de pacientes en los que no se consigue controlar la sintomatología. Existe, pues, la necesidad del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas cuya eficacia se establezca bajo criterios de medicina basada en la evidencia.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Update on the Treatment of Chronic Urticaria

**Abstract** Chronic spontaneous urticaria, also known as chronic idiopathic urticaria or simply chronic urticaria, is a common disorder that has a prevalence in the general population that ranges between 0.5% and 1%. This condition negatively affects the patient's quality of life and has considerable impact on direct and indirect health-related costs. Chronic urticaria is difficult to manage. Nonsedating H<sub>1</sub> antihistamines are the first line of therapy, but fewer than 50% of patients experience relief at recommended dosages. Although guidelines call for increasing the dosage when response is inadequate, some patients still do not achieve adequate control of symptoms. New treatment alternatives, with proven efficacy under the standards of evidence-based medical practice, must therefore be developed.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laia.curto@gmail.com](mailto:laia.curto@gmail.com) (L. Curto-Barredo).

## Aspectos etiológicos y fisiopatogénicos a tener en cuenta en el manejo terapéutico de la urticaria crónica

Existe un amplio espectro de factores que pueden desencadenar el desarrollo de lesiones de urticaria y/o angioedema, incluyendo estímulos físicos (frío, calor, presión, vibración, luz ultravioleta), fármacos (AINE, IECAs, opiáceos), infecciones (*Helicobacter pylori*, parásitos intestinales), alimentos, déficit de complemento o mecanismos autoinmunes. Hasta el momento no se ha asociado la urticaria con malignidad a diferencia de la vasculitis urticariforme. Al no haber un consenso en la definición de los criterios de imputabilidad, existe una gran variabilidad entre los distintos autores sobre la identificación de los factores etiológicos implicados en la urticaria crónica (UC) espontánea. En algunas series se identifica un factor etiológico en hasta un 40-50% de los casos. El término tradicional de UC idiopática debe evitarse o solo reservarse para aquellos casos en los que no se puede determinar ningún factor etiológico<sup>1-5</sup>.

La principal célula efectora en la génesis del habón es el mastocito cutáneo que tras su activación presenta un fenómeno de degranulación y la liberación de histamina y de otros mediadores vasoactivos y proinflamatorios. Los opioides, la IgE (el mastocito tiene en su membrana un receptor de alta afinidad para IgE [FC $\epsilon$ RI]), los factores del complemento (C5A) o la sustancia P, entre otros, son potenciales activadores del mastocito. Una vez activado, el mastocito libera gránulos que contienen principalmente histamina y también otros mediadores de la inflamación como 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). 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<sup>3,4</sup>. Recientemente se ha propuesto que la trombina podría tener un papel en la patogenia de la UC, ya que se ha visto que aumenta la permeabilidad vascular, actúa en la vía del complemento y favorece la degranulación del mastocito<sup>6</sup>.

La UC (habones y/o angioedema > 6 semanas) es una enfermedad cutánea con unas tasas de prevalencia en la población general de aproximadamente 0,1-3%<sup>7</sup>. Muchos de los pacientes con UC refieren una disminución considerable de la calidad de vida como consecuencia del prurito, alteraciones del sueño, fatiga, aislamiento social o trastornos emocionales, siendo comparable su impacto en la calidad de vida de los pacientes con el que presentan los pacientes con enfermedades coronarias graves<sup>8,9</sup>. La UC espontánea representa cerca del 70% de todas las UC y puede persistir durante varios años.

Se ha demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes con UC espontánea presentan una respuesta positiva tras la inyección intradérmica del propio suero (autorreactividad sérica) en la prueba del suero autólogo (ASST). Sin embargo, solo en algunos de estos pacientes puede demostrarse la presencia de autoanticuerpos contra el FC $\epsilon$ RI o contra la propia IgE (autoinmunidad). La UC autoinmune (UCA) representa un 30-50% de todas las UC.

En la UCA existe una activación permanente de los mastocitos cutáneos como consecuencia de la presencia de

autoanticuerpos funcionales IgG contra la subunidad alfa del FC $\epsilon$ RI (30-50%) o directamente contra la IgE de los mastocitos (5-10%). Los basófilos también expresan FC $\epsilon$ RI, por lo que en pacientes con UCA suele detectarse una reducción de los niveles de basófilos. Puede demostrarse la capacidad del suero del paciente de inducir degranulación del basófilo sano mediante la detección de autoanticuerpos funcionales *in vitro*. Recientemente, se ha descrito que autoanticuerpos IgE antitiroperoxidasa también pueden inducir la degranulación del mastocito. En la degranulación del mastocito se ha implicado también el papel de la vía clásica del complemento, sobre todo el factor C5A que aparte de promover la degranulación de los mastocitos y basófilos, interviene en la quimiotaxis atrayendo a neutrófilos, eosinófilos y monocitos. En un 25% de las UCA se detectan anticuerpos antitiroideos (en contraste con un 6% en la población general) y se ha asociado frecuentemente a enfermedades como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves (menos frecuente). También se ha descrito su asociación con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus o el vitiligo.

## Bases generales del tratamiento de la urticaria crónica

### Medidas generales

En el tratamiento de la urticaria es importante evitar los posibles desencadenantes o agravantes inespecíficos como el calor, el estrés, el alcohol y algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico, los AINE, los IECA (especialmente si se manifiesta como angioedema con o sin habones) u la codeína. Pueden utilizarse lociones refrescantes antipruriginosas como calamina o mentol al 1% en crema acuosa<sup>2,3,10,11</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Los tratamientos de la UC se pueden clasificar en relación con sus distintos efectos funcionales. La mayoría de los fármacos modulan la capacidad de degranulación del mastocito y de liberación de sus mediadores. Se incluyen en este grupo ciertos antihistamínicos, los corticosteroides, la ciclosporina A (CsA), el tacrolimus, el metotrexato o la fototerapia. Los fármacos empleados rutinariamente en la terapia de la UC ejercen su efecto bloqueando los receptores y modulando los mediadores que situados sobre las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos inducen prurito, vasodilatación y quimiotaxis. Se trata de los fármacos mayoritariamente empleados en el manejo de la UC e incluyen antihistamínicos (anti-H1 y H2), antileucotrienos, o la dapsona, por ejemplo. Algunos principios activos actúan previamente a la activación de la célula efectora o mastocito. Este grupo incluye el omalizumab (un anticuerpo monoclonal con capacidad para unirse a la IgE), la plasmaféresis o las inmunoglobulinas intravenosas (tabla 1).

### Antihistamínicos

La histamina desempeña un papel clave en la formación de la lesión típica de urticaria. Se ha observado que en pacientes afectados de UC los niveles locales de histamina son mayores

**Tabla 1** Mecanismo de acción de los tratamientos de la urticaria crónica

Moduladores de IgE	Moduladores de los mastocitos	Receptores nervios, vasos y quimiotaxis
Omalizumab	Antihistamínicos	Antihistamínicos
Inmunoglobulinas intravenosas	Corticosteroides	Antileucotrienos
Plasmaféresis	Ciclosporina	Dapsona
Micofenolato mofetil	Tacrolimus	Colchicina
	Fototerapia	Micofenolato mofetil
	Ácido tranexámico + HBPM	Ácido tranexámico + HBPM
		Interferón
		Anti-TNF alfa

HBPM: heparina de bajo peso molecular; TNF: tumoral necrosis factor.

que en individuos sanos tanto en la piel afecta como en la piel sana<sup>12</sup>. Existen 4 tipos de receptores para la histamina en la piel: los receptores H1 mayoritariamente se ubican en endotelio, músculo liso y sistema nervioso central, los receptores H2 se sitúan también en las células parietales del tubo digestivo y los H3 en el sistema nervioso central y el músculo liso bronquial. Los receptores H4 son actualmente objeto de investigación terapéutica y se hallan presentes en las células dendríticas de la piel, el timo, el bazo, el intestino delgado y el colon. Los antihistamínicos son eficaces en el tratamiento de la urticaria debido a su efecto agonista inverso sobre los receptores H1.

Los antihistamínicos han sido utilizados en el tratamiento de la UC desde hace más de 60 años y siguen siendo el tratamiento de primera elección. La mayoría de los síntomas de la urticaria son la consecuencia de las acciones de la histamina sobre los receptores H1 localizados en las células endoteliales (habón) y en las terminaciones nerviosas sensitivas (prurito). Los antihistamínicos actúan sobre el endotelio de las vénulas poscapilares disminuyendo la extravasación y la formación del habón, y sobre las fibras nerviosas aferentes de la piel reduciendo el prurito. También tienen efecto sobre los reflejos axonales cutáneos, mecanismo por el que consiguen disminuir el eritema. Muchos de los antihistamínicos poseen actividad antiinflamatoria al reducir los niveles de mediadores preformados y neoformados de citocinas y moléculas de adhesión celular lo que conlleva una disminución del reclutamiento de células inflamatorias (linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos). Estas acciones pueden atribuirse principalmente a 2 mecanismos: la estabilización de las membranas de basófilos y mastocitos por parte de antihistamínicos H1 y la inhibición de factores de transcripción citoplasmática como el factor nuclear kappa-B<sup>13</sup>.

Los antihistamínicos se pueden clasificar en función del receptor sobre el cual actúan en anti-H1, anti-H2, anti-H3 y anti-H4. Actualmente los antihistamínicos utilizados en el tratamiento de la UC corresponden a antihistamínicos H1 de primera generación, antihistamínicos H1 de segunda generación y antihistamínicos H2.

Los *antihistamínicos H1 de primera generación* han sido utilizados desde hace muchos años para el tratamiento de la UC y otras enfermedades de base alérgica. Poseen efectos anticolinérgicos y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que presentan un efecto sedante. Dichos efectos secundarios pueden limitar la adherencia al tratamiento, por lo que suelen reservarse para aquellos casos en los que la

sintomatología pruriginosa es de predominio nocturno (que impide conciliar el sueño) y en pacientes no respondedores a antihistamínicos de segunda generación. Dentro de este grupo se encuentran la hidroxicina, la difenhidramina, ciproheptadina y la dexclorfeniramina (tabla 2).

Los *antihistamínicos H1 de segunda generación* también han demostrado su eficacia en el tratamiento de los síntomas de la urticaria. Algunos incluso han demostrado una mayor afinidad en su unión al receptor de la histamina que los antihistamínicos H1 de primera generación (por ejemplo la rupatadina)<sup>14</sup>. No atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no ocasionan efectos sedantes y no suelen presentar efectos secundarios anticolinérgicos. Son el único tratamiento con evidencia clase 1 y grado de recomendación A. Son fármacos de elección en el tratamiento actual de la UC. No obstante, en gran parte de los pacientes los síntomas persisten a pesar del tratamiento con antihistamínicos a dosis recomendadas. En un estudio reciente realizado por Maurer et al., se observó que hasta un 50% de los pacientes con UC no respondían a las dosis recomendadas de antihistamínicos<sup>5</sup>, probablemente como consecuencia de que las dosis recomendadas han sido establecidas para el tratamiento de otras enfermedades de base alérgica como la rinitis estacional. En estos casos se recomienda aumentar la dosis de antihistamínico hasta 4 veces la dosis recomendada. En la formación del habón en los pacientes con UC han sido implicados otros mediadores liberados por los mastocitos como son citocinas, eicosanoides, proteasas y PAF<sup>15</sup>. Recientemente se ha observado que PAF puede inducir *in vitro* la degranulación de los mastocitos cutáneos<sup>16</sup>. Nosotros mismos hemos podido estudiar las peculiaridades del habón inducido por PAF en voluntarios sanos. Un habón que en estos casos era independiente de la degranulación del mastocito<sup>17</sup>.

Dos potentes antihistamínicos H1 de segunda generación, terfenadina y astemizol, fueron retirados del mercado por la aparición de efectos secundarios cardíacos (arritmias ventriculares *-torsade de pointes-*). Desde entonces, tanto la «Food and Drug Administration» como la Agencia Europea de Medicamentos requieren estudios de cardiotoxicidad en el desarrollo de cualquier nuevo fármaco antihistamínico.

Se han realizado múltiples ensayos clínicos comparando los distintos antihistamínicos de segunda generación entre ellos y con un grupo placebo, no habiéndose detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a control

**Tabla 2** Tabla comparativa de los antihistamínicos H1 de primera generación

Familia	Principio activo	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Nombre comercial
Alquilamida (propilamina)	<b>Dexclorfeniramina maleato</b> Clorfeniramina maleato Bromfeniramina maleato	Antagonista receptores H1	4-8 mg/6 h	Somnolencia	Polaramine®
Aminoalquil éter (etanolamina)	<b>Difenhidramina hidrocloreto</b>	Antagonista receptores H1 Anticolinérgico Antitusivo	25-50 mg/4 h	Somnolencia Alteraciones gastrointestinales Sequedad de mucosas Visión borrosa Hipotensión Dificultad urinaria	Benadryl®
Etilendiamina	Clemastina fumarato <b>Tripelenamina hidrocloreto</b>	Antihistamínico	25-50 mg/4 h	Somnolencia Alteraciones gastrointestinales	Piribenzamina®
Fenotiazina	Tripelamina citrato <b>Prometazina hidrocloreto</b>	Antagonista receptores H1	25 mg/8 h	Somnolencia Agranulocitosis Hepatotoxicidad Fotosensibilidad	Fenergan®
Piperidina	Metdiliacina Metdiliacina hidrocloreto <b>Ciproheptadina hidrocloreto</b>	Antagonista receptores H1 Antiserotonérgico Anticolinérgico	4 mg/8 h	Somnolencia Alteraciones SNC Alteraciones auditivas Alteraciones cardíacas Agranulocitosis Sequedad de mucosas Alteraciones gastrointestinales Dificultad urinaria Fotosensibilidad	Periactin®
Piperacina	Azatadina maleato <b>Hidroxicina hidrocloreto</b>  Hidroxicina pamoato	Antagonista receptores H1 Simpaticolítico Broncodilatador Antiemético	25 mg/6-8 h	Somnolencia Cefalea Fatiga Sequedad de boca Sedación	Atarax®

Los nombres en negrita corresponden al principio activo del fármaco que aparece en la última columna con nombre comercial.

de los síntomas, perfil de seguridad ni calidad de vida del paciente<sup>13,18-22</sup>. Los antihistamínicos H1 de segunda generación incluyen los siguientes fármacos:

### Acrivastina

Posee una vida media corta, por lo que debe administrarse 3 veces al día (el resto de los antihistamínicos suelen recomendarse una vez al día). Su inicio de acción es rápido. Se

excreta intacto en orina, por lo que debe evitarse su uso en casos de insuficiencia renal moderada<sup>23</sup>.

### Cetirizina

Es el metabolito activo de la hidroxicina, por lo que puede presentar efectos sedantes, especialmente a dosis altas. La cetirizina alcanza la concentración máxima en plasma en un periodo de tiempo muy corto, lo que puede representar una

ventaja clínica importante por su rápida biodisponibilidad. Posee efectos antialérgicos sobre los mediadores inflamatorios liberados por los mastocitos sobre todo a dosis altas. Debe evitarse en casos de insuficiencia renal grave<sup>24</sup>.

### Levocetirizina

Enantiómero activo de la cetirizina. Más potente<sup>13</sup>. Posee una potencia superior con respecto a otros antihistamínicos en la inhibición del habón y del eritema tras la inyección intradérmica de histamina<sup>25</sup>.

### Loratadina

Metabolismo de primer paso hepático donde se transforma a su molécula activa, la desloratadina. Posee propiedades antialérgicas<sup>26</sup>.

### Desloratadina

Es el principio activo de la loratadina, por lo que es más potente que esta. Tiene el tiempo medio de eliminación más prolongado ( $T_{1/2}$  27h) con lo cual es necesario dejar de tomarlo 6 días antes de realizar «prick test» cutáneo. Se une de forma selectiva y con alta afinidad al receptor H1. Posee asimismo actividad antiinflamatoria y antialérgica al actuar sobre citocinas y moléculas de adhesión celular. Inhibe otros mediadores implicados en la aparición de habones como las citocinas IL-4, IL-13, IL-6, TNF alfa y GM-CSF, quimiocinas como IL-8, RANTES y moléculas de adhesión como P-selectina e ICAM-1. Reduce la quimiotaxis de los eosinófilos y su activación *in vitro*<sup>27,28</sup>. Tanto la desloratadina como la loratadina deben ser utilizados con precaución en casos de insuficiencia renal severa.

### Mizolastina

Está contraindicada en enfermedades cardíacas clínicamente significativas, ya que puede producir prolongación del intervalo QT. No debe administrarse concomitantemente con fármacos que inhiban el metabolismo hepático por la vía del citocromo P450 (incluidos antibióticos macrólidos y antifúngicos imidazólicos) ni con fármacos con propiedades potencialmente arrítmicas (antidepresivos tricíclicos como doxepina incluidos). Su uso está contraindicado en casos de insuficiencia hepática.

### Ebastina

Es un antihistamínico H1 de segunda generación con estructura basada en oxipiperidina. Tiene metabolismo de primer paso hepático. Su forma activa es la carebastina. Se elimina principalmente por orina. Produce una inhibición dosis-dependiente de la liberación de histamina por los mastocitos cutáneos. Tiene actividad sobre los receptores H1 y también inhibe la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos<sup>22,29</sup>. En pacientes con insuficiencia renal o hepática hay que ajustar dosis (habitualmente 10 mg).

### Rupatadina

Es un nuevo antihistamínico de segunda generación de vida media larga. Es un antagonista dual de los receptores H1 a nivel periférico y PAF. Rupatadina inhibe competitivamente la agregación plaquetaria inducida por PAF *in vitro* aunque en menor medida que su antagonista específico. Posee también propiedades antiinflamatorias: inhibe la quimiotaxis de eosinófilos *in vivo* e *in vitro*, suprime la formación de citocinas inflamatorias de los linfocitos T activados *in vitro* e impide la degranulación y la liberación de histamina y otras citocinas por los mastocitos cutáneos<sup>14,15,22,30,31</sup>. Está indicado para el tratamiento de la UC y la rinitis alérgica. La dosis habitual es de 10 mg. El número de pacientes con UC respondedores a rupatadina aumenta significativamente si se dobla la dosis (20 mg). Es un fármaco seguro y bien tolerado.

### Fexofenadina

Potente antihistamínico selectivo para los receptores H1 periféricos. Es un fármaco eficaz para el tratamiento tanto de la UC como de la rinitis alérgica<sup>32</sup> (tabla 3).

Los *antihistamínicos H2* tienen un papel controvertido en el tratamiento de la UC. Los vasos sanguíneos cutáneos contienen tanto receptores H1 como receptores H2 y la activación de ambos tipos induciría la formación de habón y eritema, aunque la activación de H2 posee un escaso efecto sobre el prurito. Existen diversos estudios de valoración de la eficacia de la combinación antihistamínicos H1 y antihistamínicos H2 en los que se observa un posible efecto sinérgico. Sin embargo, esta asociación no parece justificada en el tratamiento de la UC al no haberse demostrado una eficacia significativamente superior. En este grupo se encuentran cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina<sup>13,18</sup>.

### Situaciones especiales<sup>2-4,10,11,13,18,23</sup>

#### Embarazo y lactancia

Debe intentar evitarse el uso de cualquier fármaco durante el embarazo, incluidos los antihistamínicos, especialmente durante el primer trimestre. Los antihistamínicos se sitúan en las categorías B y C de riesgo durante el embarazo. Dentro de la categoría B (no existe evidencia de daño fetal durante el embarazo) se incluyen los antihistamínicos de segunda generación cetirizina y loratadina. Suele recomendarse, dada la mayor experiencia acumulada, la prescripción de antihistamínicos de primera generación como clorfeniramina. Si hay que utilizar un antihistamínico durante la fase de lactancia se aconseja también la cetirizina o la loratadina a las menores dosis posibles.

#### Infancia

Todos los antihistamínicos se pueden usar en niños mayores de 12 años. Para el tratamiento de la UC está aprobado el uso en mayores de 2 años la cetirizina, la loratadina y la desloratadina.

#### Insuficiencia renal/hepática

Los antihistamínicos que se eliminan en mayor proporción por la orina son la cetirizina (60%) y la levocetirizina (85%).

**Tabla 3** Tabla comparativa de los antihistamínicos H1 de segunda generación

Familia	Principio activo	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Nombre comercial
Piperidina	Mizolastina	Reclutamiento neutrófilos 5-lipooxigenasa VEGF, TNF alfa	10 mg/24 h	Prolongación intervalo QT Alteraciones gastrointestinales Sequedad de boca, somnolencia, cefalea Aumento de apetito	Mizolen® Zolistan®
	Terfenadina	Quimiotaxis eosinófilos Adherencia eosinófilos Generación superóxido IL-6, IL-8, TNF alfa GM-CSF	60-120 mg/24 h	Cardiotoxicidad Cefalea, vértigo Aumento sudoración Alteraciones digestivas Sedación, sequedad de boca	Triludan®
	Fexofenadina		180 mg/24 h	Cefalea, mareo, somnolencia, fatiga, sequedad de boca, náuseas	Telfast®
	Loratadina	Quimiotaxis eosinófilos IL-8, RANTES, ICAM-1	10 mg/24 h	Somnolencia/insomnio, cefalea, aumento del apetito	Clarytine®
	Desloratadina	Quimiotaxis eosinófilos Producción superóxido TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-13 P-selectina, ICAM-1 Apoptosis de eosinófilos Activación NK-B <sub>κ</sub>	5 mg/24 h	Cansancio, sequedad de boca Cefalea	Aerius® Azomyr®
	Rupatadina	PAF, TNF alfa	10 mg/24 h	Somnolencia, cefalea, fatiga	Rupafin® Alergoliber®, Rinialer®
	Ebastina	Antihistamínico Antialérgico	10-20 mg/24 h	Cefalea, somnolencia, fatiga, sequedad de boca, rinitis, faringitis	Ebastel®
Alquilamina Piperacina	Acrivastina Ceterizina	Adhesión eosinófilos Quimiotaxis eosinófilos y neutrófilos Quimiotaxis linfocitos T y monocitos IL-8, MCP1/RANTES NF-kB 19 ICAM-1 LTC4	16-24 mg/24 h 10 mg/24 h	Cefalea, somnolencia, fatiga Sequedad de boca Alteraciones gastrointestinales	Zyrtec® Alerlisin® Virlix®
	Levocetirizina		5 mg/24 h		Xazal Aralevo®

GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; ICAM: molécula de adhesión intercelular; IL: interleucina; LTC4: leucotrieno C4; PAF: factor activador de plaquetas (platelet activation factor); RANTES: regulated and normal T cell expressed and secreted; TNF alfa: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

El resto de los antihistamínicos de segunda generación solo presentan una excreción urinaria del 10-20%. La mayoría de estos fármacos suelen conllevar un metabolismo que implica un primer paso hepático vía citocromo P-450 o CYP, a excepción de la cetirizina, la levocetirizina, la fexofenadina y la desloratadina. De todos modos, en caso de enfermedad renal o hepática grave se recomienda disminuir la dosis de todos los antihistamínicos H1 de segunda generación.

### Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina o sobre todo la doxepina han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de la UC por su potente efecto antihistamínico H1 y H2. Sin embargo, su uso está limitado por sus efectos sedantes y anticolinérgicos que se potencian con el uso de alcohol, y por el riesgo relativo de arritmias cardíacas

secundarias al alargamiento del intervalo QT. Suele recomendarse su administración por la noche (por sus efectos sedantes) y son especialmente útiles en casos en los que coexiste depresión. En el tratamiento de la UC la doxepina se usa a dosis de 10-30 mg<sup>13,18</sup>.

## Antileucotrienos

El más utilizado es el montelukast, un antagonista del receptor de los leucotrienos que se ha utilizado en el tratamiento del asma y en la urticaria. Existe muy poca evidencia de su eficacia en monoterapia<sup>2,3,10,33,34</sup>. Pueden asociarse a antihistamínicos H1 en urticarias de difícil control. Aunque su respuesta es poco predecible, existen estudios que sugieren que el montelukast puede ser efectivo en el tratamiento de la urticaria autoinmune, la urticaria por presión retardada y en la urticaria complicada con intolerancia al ácido acetilsalicílico o a colorantes alimentarios, pero no ha mostrado ninguna o casi ninguna efectividad en urticaria crónica idiopática. Se ha utilizado para tratar la urticaria eosinofílica (infiltrado eosinofílico en la biopsia cutánea) dado que los eosinófilos activados inducen la síntesis de mediadores eicosanoides generados a partir de ácido araquidónico y leucotrienos, particularmente LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>3</sub>. Los leucotrienos actúan atrayendo células a los lugares de la inflamación y así amplificando la respuesta inflamatoria.

## Corticosteroides

No existen estudios controlados del uso de los corticosteroides en el tratamiento de la urticaria/angioedema pero su efectividad generalmente se acepta como tal (grado de recomendación D). Se recomienda su prescripción a ciclos cortos y en pautas descendentes en el tratamiento de exacerbaciones severas de la UC especialmente cuando se acompaña de angioedema por el riesgo de dificultad respiratoria secundaria. También pueden administrarse cuando existen dificultades en el control de los síntomas con antihistamínicos en monoterapia o cuando se desea obtener una mejoría clínica rápida. Se han utilizado asimismo en el tratamiento de la urticaria vasculitis. Se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y evitar tratamientos prolongados para eludir sus efectos secundarios. Los corticosteroides tópicos no deben utilizarse en la UC<sup>2</sup>.

## Ciclosporina A

La CsA es un inhibidor de la calcineurina, proteína con actividad fosfatasa que permite la entrada del factor nuclear de células T del citoplasma al núcleo y la expresión del gen de la IL-2 que activa las células T y estimula la secreción de interferón gamma, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos. Por lo tanto, la CsA actúa bloqueando la síntesis de IL-2 provocando una situación de inmunosupresión celular y humoral<sup>35,36</sup>. Los principales efectos secundarios son la neurotoxicidad y la hipertensión arterial (tabla 4). En el manejo de la UC la ciclosporina está indicada en pacientes con UC grave con ASST positiva que no han respondido a antihistamínicos. Se usa a dosis de 3-5 mg/kg/día por lo

**Tabla 4** Contraindicaciones para tratamiento con ciclosporina A

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Hipertensión arterial mal controlada	< 18 años o > 65 años
Insuficiencia renal	Abuso drogas y alcohol
Antecedentes de malignidad	Embarazo y lactancia
Infecciones no controladas	Disfunción hepática severa
No posibilidad de seguimiento	Inmunodeficiencia primaria o secundaria
	Diabetes mellitus
	Epilepsia

menos durante 2 meses. Las dosis y la duración óptima del tratamiento no han sido definidas y no existen criterios predictivos de respuesta<sup>37</sup>. Se ha observado también respuesta en pacientes con UC espontánea (sin evidencia de autoanticuerpos funcionales -ASST negativa-), aunque no está tan bien documentado en la literatura y los efectos del tratamiento son menos predecibles que en pacientes con UCA<sup>38</sup>.

## Tacrolimus

Se ha usado con éxito para el tratamiento de UC corticoides dependiente a dosis de 0,5-2 mg/kg/día en 2 tomas. Actúa inhibiendo los linfocitos T y disminuyendo la liberación de citocinas inflamatorias<sup>39</sup>.

## Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil es un fármaco inmunomodulador que actúa inhibiendo la síntesis de ADN en los linfocitos. Es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (presente exclusivamente en linfocitos e involucrada en la síntesis de purinas). En la UC inhibe la producción de autoanticuerpos frente al receptor de alta afinidad de IgE o frente a la propia IgE. También reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales e inhibe la migración de linfocitos a la piel<sup>40</sup>. Se ha visto que el uso de micofenolato mofetil para el tratamiento de la UC (tanto autoinmune como idiopática) puede ser efectivo en la disminución del prurito, la duración, el número de habones y el número de episodios de urticaria/angioedema. En algunos casos se ha comunicado una remisión completa. Se han utilizado dosis de 500 mg/12 h durante 2-4 semanas. Es un fármaco seguro y con pocos efectos secundarios (principalmente gastrointestinales a las dosis usadas para el tratamiento de la UC, aunque estos mejoran con el tiempo)<sup>41</sup>.

## Ciclofosfamida

Se ha descrito algún caso de buenos resultados con ciclofosfamida intravenosa al alcanzar la remisión completa en pacientes con urticaria corticoides dependiente<sup>42</sup>.

## Metotrexato

Puede ser de utilidad en algunos casos como fármaco ahorrador de corticosteroides en pacientes con UC cortico-dependiente a dosis de 10-15 mg semanales<sup>43</sup>. La presencia o ausencia de autoanticuerpos en suero no parece relacionarse con la respuesta. Se considera que la respuesta se halla más relacionada con su efecto antiinflamatorio que inmunosupresor. Por lo tanto, es tan eficaz en el tratamiento de la UC idiopática como en el de la autoinmune.

## Fármacos anti-factor de necrosis tumoral

Existe escasa literatura sobre el tratamiento de la UC con inhibidores de TNF alfa. Magerl et al. describieron el caso de un paciente con psoriasis y UC por presión retardada en el que el tratamiento con etanercept consiguió una mejoría rápida y persistente<sup>44</sup>.

## Fototerapia

La fototerapia reduce el número de mastocitos cutáneos en la dermis superficial<sup>45</sup>. Se ha utilizado para el tratamiento de la UC idiopática y en el dermatografismo sintomático. Puede realizarse con UVA, UVB o UVB de banda estrecha durante 1-3 meses. Con UVB de banda estrecha se han visto buenos resultados como tratamiento complementario junto a antihistamínicos. En algunos casos se ha observado una eficacia a largo plazo (hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento)<sup>46</sup>.

## Inmunoglobulinas intravenosas

Las indicaciones de las inmunoglobulinas intravenosas aceptadas por la «Food and Drug Administration» son inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencias secundarias, enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica idiopática<sup>47</sup>. En el tratamiento de la UC se ha utilizado sobre todo para la UCA refractaria a otros tratamientos. O'Donnell et al. trataron a 10 pacientes con UCA severa a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días con mejoría clínica en 9 de los 10 pacientes, en 3 de los cuales hubo una mejoría a largo plazo<sup>48</sup>. También se ha descrito algún caso de buena respuesta en pacientes con urticaria por presión retardada y urticaria solar<sup>49</sup>. El mecanismo de acción involucrado no está del todo claro, pero se ha propuesto que las inmunoglobulinas intravenosas podrían contener anticuerpos antiidiotípicos que competirían con las IgG endógenas por los receptores H1, bloqueando la liberación de histamina. La saturación de la Fc de los receptores por inmunoglobulinas evita la unión de IgE a los mastocitos cutáneos e impide la liberación de histamina y el desarrollo de habones. Se desconoce el motivo por el cual el efecto se mantiene en el tiempo. Es un tratamiento de elevado coste económico y con una morbilidad importante. No existen estudios controlados.

## Plasmaféresis

La plasmaféresis es una técnica de depuración extracorpórea que consiste en la separación del plasma y los elementos

de la sangre con el fin de eliminar aquellos patógenos causantes de la enfermedad que, en el caso de la UC, corresponderían a los autoanticuerpos liberadores de histamina. Se ha usado en casos de UC resistente a tratamiento<sup>50</sup>, aunque no existen ensayos clínicos controlados. Es una terapia cara con una potencial morbilidad y las recurrencias son frecuentes. La plasmaféresis en monoterapia no es suficiente para prevenir la reacumulación de autoanticuerpos liberadores de histamina y debe utilizarse en combinación con fármacos inmunosupresores.

## Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une específicamente al dominio C3 $\epsilon$  de la cadena pesada de IgE, el lugar de unión al receptor de alta afinidad de IgE en la superficie de mastocitos y basófilos. Actualmente solo está autorizado para su uso en el asma bronquial de tipo alérgico severa<sup>51</sup>.

Existen 2 tipos de receptores para IgE<sup>52</sup>: el FC $\epsilon$ RI presente en los mastocitos, los basófilos, los monocitos, los eosinófilos y las células de Langerhans, y los receptores de baja afinidad (FC $\epsilon$ R2/CD23), implicados en funciones de presentación del antígeno (FC $\epsilon$ R2 de linfocitos B) y en la regulación de la síntesis de IgE. Omalizumab disminuye los niveles de IgE libre circulante y secundariamente disminuye la densidad de receptores de IgE en basófilos y mastocitos cutáneos previniendo su activación y degranulación por autoanticuerpos. La IgE puede modular el grado de expresión de sus propios receptores de alta y baja afinidad. La ocupación por IgE del FC $\epsilon$ RI de los mastocitos y 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 basófilos, que disminuyen con la reducción de sus concentraciones. Cuando se une IgE al FC $\epsilon$ RI se forma una interacción entre el dominio C3 de IgE y la cadena alfa del receptor de alta afinidad<sup>52-57</sup>. El omalizumab podría actuar también reduciendo el número de autoanticuerpos IgE antitiroperoxidasa e inhibir la degranulación del mastocito al disminuir la densidad de receptores de IgE en su superficie (feedback negativo)<sup>57</sup>.

Se ha observado que el omalizumab no solo es eficaz en el tratamiento de la UCA, sino que también puede tener su papel en la urticaria crónica idiopática (ASST negativa y ausencia de liberación de histamina por basófilo *in vitro*). Este efecto podría explicarse por una acción directa sobre mastocitos, eosinófilos o basófilos, incluso en ausencia de autoanticuerpos. Otra posible explicación es que pudiera prevenir la secreción de citocinas y quimiocinas dependientes de FC $\epsilon$ RI por algún estímulo aun desconocido. Se ha observado buena respuesta en urticarias físicas: urticaria solar, urticaria por calor, *a frigore*, urticaria por presión retardada y urticaria colinérgica, aunque se trata de casos aislados y se precisan un mayor número de estudios sobre su potencial eficacia<sup>58-63</sup>.

En el tratamiento del asma alérgica grave se administra en forma de inyección subcutánea a una dosis que oscila entre 75 y 375 mg dependiendo del peso corporal y los niveles de IgE en sangre. En un estudio reciente de Saini et al.<sup>64</sup>, se observó que en la UC idiopática, una dosis única de omalizumab de 300 o 600 mg, a la semana 4 de tratamiento



conseguía una franca mejoría del UAS7 respecto al nivel basal y que era más eficaz que el placebo con unos efectos de inicio rápido (primera semana). Sin embargo, con dosis de 75mg no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto el placebo. Teniendo en cuenta que para el tratamiento del asma alérgica es necesario esperar hasta 16 semanas para observar una respuesta, se ha propuesto que el omalizumab podría tener un efecto directo sobre los mastocitos y no solo sobre la IgE.

En varios estudios se ha objetivado que omalizumab consigue disminuir el *urticaria activity score* (UAS), y la necesidad de tomar medicación de rescate, aumenta la respuesta terapéutica y mejora la calidad de vida de los pacientes con UC<sup>52</sup>. Los efectos adversos descritos son mayoritariamente leves (rinofaringitis, diarrea, cefalea, sintomatología local en zona de inyección) aunque en algún caso pueden ser más graves (anafilaxia).

## Otros tratamientos

### Nifedipino

Los resultados sobre su utilidad en el tratamiento de la urticaria son contradictorios. Se ha observado su eficacia en la disminución del prurito y en la formación de habones en

pacientes con UC cuando se combinan con antihistamínicos a dosis altas<sup>65</sup>. No obstante, en otros trabajos los efectos del nifedipino sobre la UC han sido poco significativos<sup>11</sup>. El nifedipino actuaría modificando la entrada de calcio a los mastocitos cutáneos. Puede ser un fármaco a considerar en pacientes con hipertensión arterial, sobre todo en aquellos que toman IECA para controlarla.

### Anticoagulación/antifibrinolítico

Se ha visto que en algunos pacientes con UC existe un aumento de la trombina debido a la activación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca y también signos de fibrinólisis con niveles de dímero D aumentados en plasma. Estos serían casos de UC más severas y con peor respuesta al tratamiento de primera línea con antihistamínicos<sup>66-69</sup>. Se ha propuesto que la trombina podría incrementar la permeabilidad vascular, activando la degranulación de los mastocitos y la cascada del complemento en ausencia de C3. La activación de la cascada de coagulación en estos pacientes se asocia a una pobre respuesta a tratamiento con antihistamínicos a dosis licenciadas. El dímero D podría servir como marcador para discernir este grupo de pacientes con UC idiopática. En estos pacientes, el tratamiento combinado con anticoagulante (heparina) y antifibrinolítico (ácido



**Figura 1** Algoritmo de tratamiento de la urticaria crónica espontánea según la «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema» de 2007. Reproducida con el permiso de los «Standards of Care Committee British Society for Allergy and Clinical Immunology».

tranexámico) podría ser de utilidad, ya que se trata de un subgrupo de pacientes en los que estaremos bloqueando un mecanismo de activación de la inflamación<sup>70</sup>.

### Dapsona

La dapsona (4-49-diaminodifenilsulfona) es un derivado de la sulfona que posee efectos antimicrobianos y antiinflamatorios y se ha usado durante muchos años para tratar una gran variedad de enfermedades cutáneas con infiltrado dérmico neutrofilico como la urticaria vasculitis, la enfermedad de Behçet, el pioderma gangrenoso, etc. En el tratamiento de la urticaria, la dapsona sola o combinada con otros tratamientos se considera una alternativa terapéutica. En algunos artículos anecdóticamente se ha visto mejoría de la UC idiopática y la urticaria por presión retardada<sup>71</sup>.

### Colchicina

La colchicina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de un heterogéneo grupo de enfermedades cutáneas habitualmente caracterizadas por la presencia de infiltrados neutrofilicos dérmicos como la psoriasis, la vasculitis leucocitoclástica y la urticaria vasculitis. La colchicina limita la actividad quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos polimorfonucleares y suprime la función leucocitaria incrementando los niveles de adenosina monofosfato cíclico citoplasmático e inhibiendo la degranulación de los lisosomas<sup>72,73</sup>. El aumento de los niveles de adenosina monofosfato cíclico libera prostaglandina E la cual suprime la función leucocitaria. Oka et al.<sup>74</sup> demostraron que la colchicina es un despolimerizador de microtúbulos crucial para la

degranulación de los mastocitos. Los efectos inhibidores de la colchicina en la urticaria podrían ser debidos a un efecto dual: un bloqueo de la quimiotaxis de los neutrófilos y una reducción de la degranulación de los mastocitos. Puntualmente ha sido utilizada en algunos pacientes con urticaria vasculitis.

### Sulfasalazina

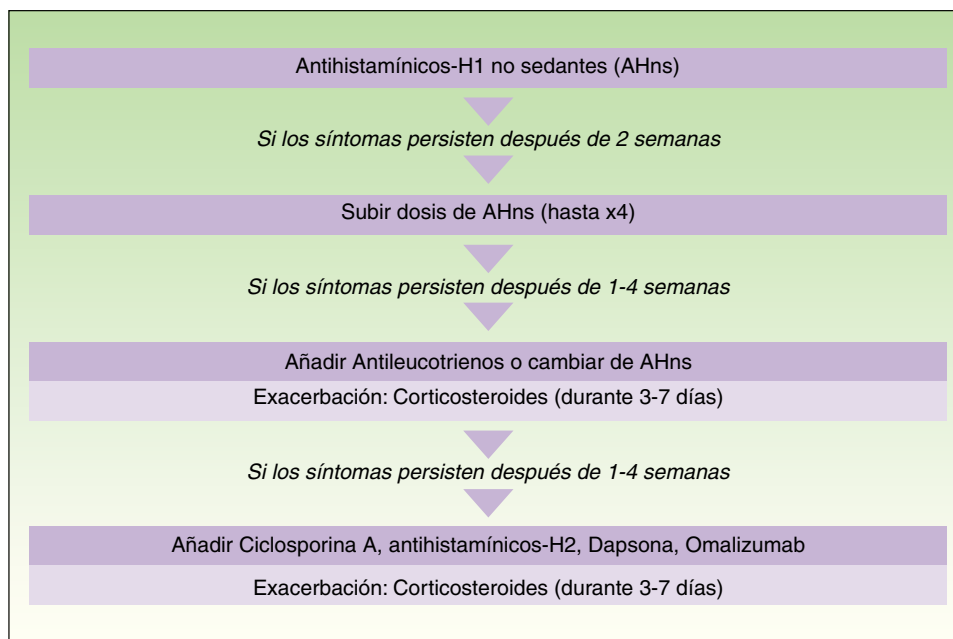
Este fármaco que pertenece al grupo de los antifolatos se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino y de la artritis reumatoide. Sus principales efectos secundarios son la hepatotoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad. Se desconoce su mecanismo de acción en la UC. Puede afectar a la liberación de histamina mediada por IgE y da lugar a una reducción de la actividad de la prostaglandina-sintetasa. Podría ser útil como fármaco ahorrador de corticosteroides<sup>75</sup>. Existen pocos estudios controlados sobre su uso en la UC.

### Hidroxicloroquina

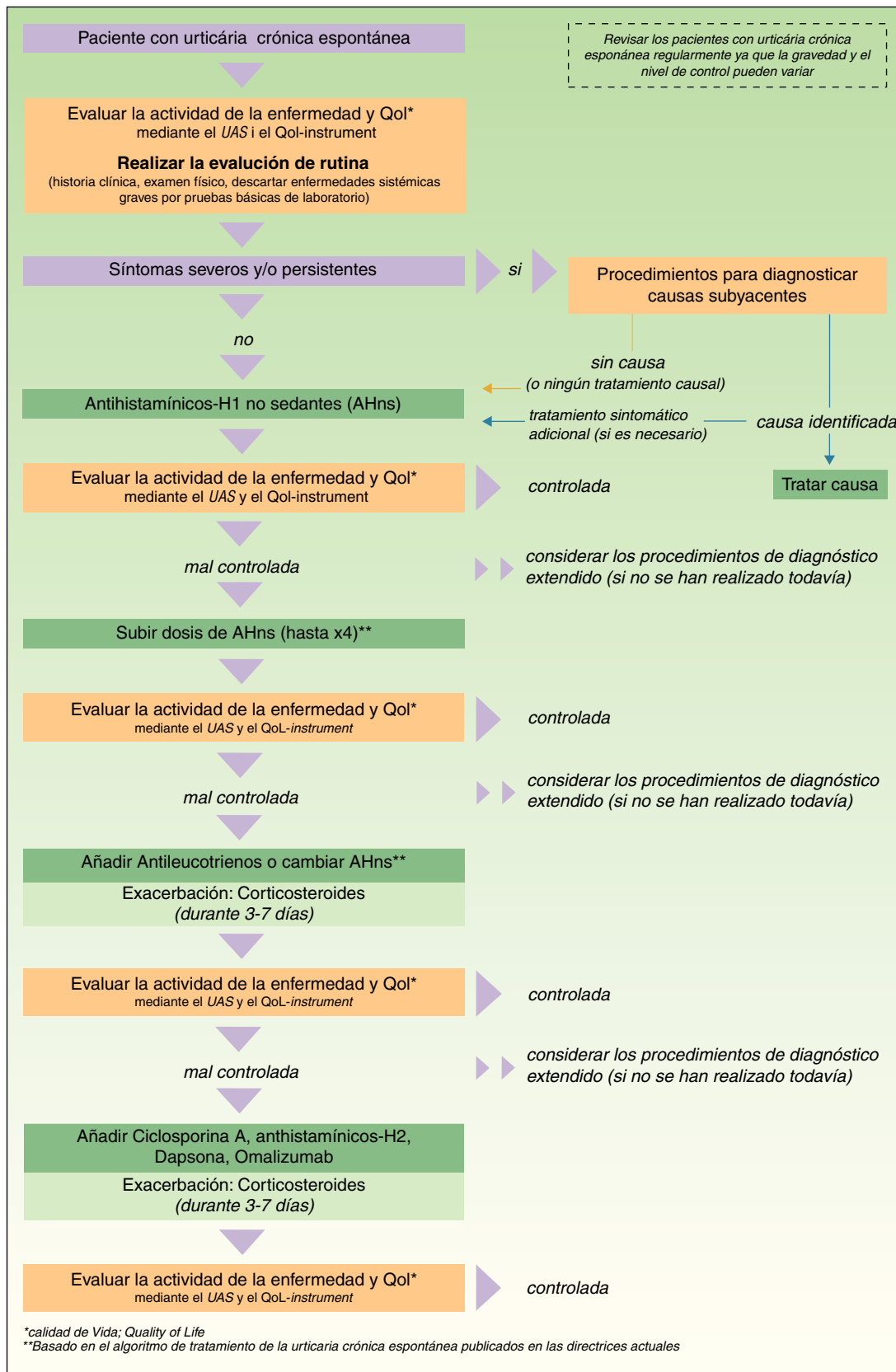
Se ha utilizado en el tratamiento del síndrome urticaria vasculitis hipocomplementémica<sup>76</sup>.

### Recomendaciones de las guías europeas

El manejo y tratamiento de los pacientes con UC es complejo. Por este motivo se han diseñado guías de consenso en el manejo de esta entidad basadas tanto en evidencias científicas como en la opinión de expertos. Las 2 guías



**Figura 2** Algoritmo de tratamiento de la urticaria crónica espontánea según las guías europeas de la EAACI/GAZLEN/EDF/WAO de 2009. Reproducida con el permiso de los autores. En la actualización consensuada de 2012 se ha retirado la recomendación del empleo de dapsona así como de los antihistamínicos H2. Se recomienda el aumento de la dosis de los antihistamínicos H1 no sedantes hasta 4 veces la dosis licenciada y se mantiene como segunda línea de tratamiento exclusivamente el empleo de omalizumab, ciclosporina A o antileucotrienos.



**Figura 3** Algoritmo para el manejo de los pacientes con urticaria crónica espontánea. Reproducido de Maurer et al.<sup>5</sup> con permiso de los autores.

existentes para el manejo de la urticaria crónica, son la «BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema» realizada por la «British Society for Allergy and Clinical Immunology»<sup>2</sup> (BSACI) y publicada en *Clinical and Experimental Allergy* en 2007, y las guías Europeas del EAACI/GA2LEN/EDF/WAO publicadas en *Allergy* en 2009<sup>10</sup>. Estas últimas son el resultado del consenso alcanzado en el panel de discusión de la 3.<sup>a</sup> Reunión de Consenso Internacional en Urticaria en el año 2008 por la «Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology» (EAACI), la «Global Allergy and Asthma European Network» (GA2LEN), el «European Dermatology Forum» (EDF) y la «World Allergy Organization» (WAO).

La principal diferencia entre ambas guías en cuanto al algoritmo de tratamiento de la urticaria crónica reside en que en la guía británica se sigue recomendando el uso de antihistamínicos sedantes por la noche si no han sido eficaces los antihistamínicos no sedantes incluso a dosis mayores, mientras que en las europeas no se recomiendan en ningún caso<sup>2,10</sup> (figs. 1 y 2).

En la cuarta reunión de consenso para la actualización de las guías de la urticaria crónica espontánea realizada el mes de noviembre de 2012 en Berlín, se introdujeron algunos cambios en el algoritmo de manejo de la urticaria crónica. Dado que en el algoritmo sólo se incluyen aquellas opciones terapéuticas avaladas con un grado de recomendación fuerte se retiró del mismo el empleo de dapsona así como de los antihistamínicos-H<sub>2</sub>. Ante el fracaso del empleo de antihistamínicos-H<sub>1</sub> no sedantes a dosis licenciadas se recomienda su aumento hasta un máximo de cuatro veces dicha dosis. Se mantienen como segunda línea de tratamiento el empleo de omalizumab, ciclosporina A o antileucotrienos. Estos fármacos se añaden al empleo de los antihistamínicos-H<sub>1</sub>. Se recomienda, sin embargo, leer la guía por completo puesto que la no aparición en el algoritmo de otras opciones terapéuticas no las invalida para pacientes concretos (fig. 3).

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

## Bibliografía

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417–26.
- Powel RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al., British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631–50.
- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria. A review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:9–21.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:465–74.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:114–18.
- Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:114–8.
- Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214–20.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197–201.
- Grob J, Revuz J, Ortonne JP, Auguier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152:289–95.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1427–43.
- Grattan C, Powell S, Humphreys F, British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol*. 2001;144:708–14.
- Phanuphak P, Schocket AL, Arroyave CM, Kohler PF. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65:371–5.
- Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007;17:41–52.
- Mullol J, Bousquet J, Bachert WG, Canonica A, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy*. 2008;63:5–28.
- Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23:1088–91.
- Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1137–45.
- Krause K, Martínez-Escala E, Farré-Albadalejo M, Church MK, Abajian M, Giménez-Arnau A, et al. Intradermal injections of platelet-activating factor (PAF) result in wheal-and-flare type skin reactions but do not induce mast cell degranulation. *J Invest Dermatol*. 2011;131 suppl 2:S14.
- Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:27–32.
- Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother*. 1996;30:1075–9.
- Staevska M, Popov TA, 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.
- Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, Jian AM, Hauptmann P, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and

- desloratadine 5mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy*. 2009;64:596-604.
22. Gillman S, Gillard M, Benedetti MS. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:366-76.
  23. Grattan CE, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007;157:1116-23.
  24. Spencer CM, Faulds D, Peters DH. Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drug*. 1993;46:1055-80.
  25. Grant AJ, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:190-7.
  26. Bousquet J, Czarlewski W, Danzig MR. Antiallergic properties of loratadine: a review. *Adv Ther*. 1995;12:283-98.
  27. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy*. 2001;56 Suppl. 65:7-13.
  28. Ring J, Hein R, Gauger A. Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 2001;56:28-32.
  29. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 2008;63:1-20.
  30. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, et al., Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy*. 2007;62:539-46.
  31. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:15-20.
  32. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braido F, Gómez RM, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:1-15.
  33. Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:370-6.
  34. Kong-Sang W. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:194-7.
  35. Casolmo V, Spadero G, Patella V, Marone G. In vivo characterization of the anti-inflammatory effect of cyclosporine A on human basophils. *J Immunol*. 1993;151:5563-73.
  36. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella A, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*. 1992;98:800-4.
  37. Di Gioacchino M, di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:285-90.
  38. 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.
  39. Stanaland BE. Treatment of patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:233-41.
  40. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006;45:1224-7.
  41. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: Experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;66:767-70.
  42. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:212-4.
  43. Perez A, Woods A, Grattan CEH. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162:191-4.
  44. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alfa. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:752-4.
  45. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:449-50.
  46. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:247-51.
  47. Figueredo A, Altamirano L, Amores M, Bertotti A, Cueto A, Diaz Livadiotis G, et al. Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares. Guías para su utilización. *Rev Neurol Arg*. 2006;31:32-46.
  48. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1998;138:101-6.
  49. Adamski H, Bedane C, Bonneville A, Thomas P, Peyron JL, Rouchouse B, et al. Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:336-40.
  50. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339:1078-80.
  51. Félix Toledo R, Martínez López R, Negro Álvarez JM, Ramírez Hernández M, Mérida Fernández C. Anti-IgE (omalizumab) in the treatment of allergic rhinitis. *Alergol inmunol Clin*. 2004;19:133-9.
  52. Kaplan AP, Joseph K, Mayjut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569-73.
  53. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:695-704.
  54. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:S147.
  55. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:665-6.
  56. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:190-3.
  57. Maurer M. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyreoperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:202-9.
  58. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247-9.
  59. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuvervier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563-5.
  60. Waibel KJ, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:490-1.
  61. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010;65:931-2.
  62. Bindsløv-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010;65:138-9.

63. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2009;35:127–9.
64. 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.
65. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:756–63.
66. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1113–7.
67. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:705–10.
68. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy.* 2008;63:176–80.
69. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioka S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2010;65:649–56.
70. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated D-Dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152:384–9.
71. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy.* 1999;54:765–6.
72. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2429–32.
73. Sullivan TP, King Jr LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:993–9.
74. Oka T, Hori M, Ozaki H. Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunol.* 2005;174:4584–9.
75. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2000;81:71.
76. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:600–3.