

PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

URTICyL - 2023

ÍNDICE

1.	Introducción	3
2.	Material y método.....	3
3.	Objetivos del protocolo desarrollado por el grupo de trabajo. 4	
3.1.	Objetivos primarios	4
3.2.	Objetivos secundarios.....	4
4.	Definición y clasificación	5
5.	Diagnóstico	6
5.1.	Anamnesis	6
5.2.	Exploración física del paciente (incluido el aporte de imágenes por parte del paciente)	7
5.3.	Estudio básico (hemograma, VSG, PCR, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos)	7
5.4.	Valorar la realización de otras exploraciones complementarias.....	7
6.	Diagnóstico diferencial de la urticaria crónica.....	8
7.	Control de la enfermedad e impacto en la calidad de vida.....	9
7.1.	Herramientas de evaluación de la actividad y del control de la enfermedad (13,14,15)	11
7.2.	Herramientas para medir la calidad de vida en los pacientes con UCE	12
8.	UC en los niños y en el embarazo	13
9.	Tratamiento	13
9.1.	Objetivos del tratamiento	13
9.2.	Medidas generales.....	13
9.3.	Medidas farmacológicas	15
10.	Situaciones especiales: niños, embarazo y lactancia	21
10.1.	Tratamiento de la UC en niños	21
10.2.	Tratamiento de la UC en el embarazo y la lactancia	23
11.	Conclusiones y propuesta resumida de protocolo	24
ANEXO 1: Criterios de derivación de Atención primaria a Atención especializada		27
BIBLIOGRAFÍA		28
Grupo URTICyL		35

1. Introducción

La urticaria es una de las patologías más frecuentes en la consulta de Atención Primaria y en los servicios de Urgencias. Un 20 % de la población padecerá urticaria a lo largo de su vida y, de estos pacientes, un 0.1-3 % tendrán urticaria crónica (UC) pudiendo llegar a durar una media de 5 años (1). La mayor parte de éstas se clasifican cómo UC espontáneas (UCE) en las que no se reconoce un factor desencadenante externo. Desde las diferentes sociedades científicas que manejan de forma especializada esta patología, se ha apreciado una falta de comprensión en el diagnóstico y manejo terapéutico. Esto ha derivado en tratamientos y pruebas diagnósticas a veces inadecuados o excesivos, causando que estos pacientes sean reincidentes en los Servicios de Urgencias.

El presente documento ha sido elaborado de forma consensuada por los miembros de URTICyL, grupo de trabajo constituido por especialistas en Alergología, Dermatología e Inmunología de Castilla y León, expertos en el tratamiento de la UC. Pretende proporcionar un enfoque integral acerca del diagnóstico y manejo de esta entidad en Castilla y León, con el propósito de lograr su correcto diagnóstico y tratamiento.

2. Material y método

Para la redacción del presente documento se actualizó la guía consensuada por el grupo URTICyL en 2017 y elaborada por la Dra. Sanchís. Se revisaron las publicaciones actualizadas de la base de datos PubMed entre los años 2017 y 2022, utilizando combinaciones de las siguientes palabras clave: "urticaria", "chronic urticaria", "spontaneous chronic urticaria", "diagnosis", "quality of life", "tools", "treatment", "antihistamines", "corticoids", "cyclosporine", "antileukotrienes", "omalizumab". Se distribuyeron los distintos apartados del documento entre los miembros del grupo que revisaron las correspondientes publicaciones. Posteriormente se consensuaron todos los puntos actualizados en una reunión multidisciplinar realizada de forma virtual, contando con la colaboración de Novartis SA como secretaria técnica. El documento ha sido revisado y avalado por las siguientes sociedades científicas médicas: AEDV, SCLAIC, SEMERGEN, SEMES, SEMG, SENFYC y SOCALEMFYC.

3. Objetivos del protocolo desarrollado por el grupo de trabajo

3.1. Objetivos primarios

- **Establecer recomendaciones y sugerencias en el diagnóstico y tratamiento de la UCE** aplicables en la práctica clínica, basadas en la evidencia científica actual, que faciliten la toma de decisiones y optimicen el diagnóstico y el tratamiento para que resulten eficientes.
- **Proponer actuaciones que estén basadas en la medicina basada en la evidencia** y ajustar las medidas propuestas a las aceptadas por otros grupos de trabajo y grupos de expertos.
- **Consensuar las medidas establecidas** para definir una guía terapéutica común aplicable en nuestra comunidad.
- **Facilitar y promover la actuación multidisciplinar** entre las diferentes especialidades (Alergología, Dermatología e Inmunología) para colaborar en proyectos de investigación comunes en el campo de la UCE.
- **Difusión de las medidas consensuadas a Atención Primaria y otras especialidades** (Pediatría, Urgencias, Medicina Interna) implicadas en la atención de los pacientes con UCE.
- **Incluir los aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la UCE en edad pediátrica, embarazo y lactancia** para ampliar la visión de esta enfermedad.
- Disminución de la morbilidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con UCE.

3.2. Objetivos secundarios

- **Disminuir la variabilidad** en el diagnóstico y tratamiento de la UCE.
- **Reducir el coste del diagnóstico** del paciente con UCE, optimizando las exploraciones complementarias.
- **Facilitar al profesional sanitario de cualquier ámbito** (Atención Primaria o Especializada) la selección de las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas.

▪ **Respecto al tratamiento:**

- Mejorar la eficacia de las medidas terapéuticas aplicadas.
- Minimizar la aparición de efectos adversos.

▪ **Respecto a la gestión:**

- Disminuir los costes por proceso.
- Disminuir las visitas a los servicios de Urgencias y Atención Primaria.
- Disminuir la derivación a Atención Especializada que quedaría limitada a los casos más graves y no controlados.

No incluido en este protocolo:

1. **UC Inducibles:** heterogeneidad en las medidas terapéuticas propuestas:

- consenso entre grupos de trabajo
- nivel de evidencia de las medidas

2. **Angioedema aislado (histaminérgico/bradicinérgico)**

4. Definición y clasificación

La urticaria se define como la aparición de habones, angioedema o ambos. Los habones se caracterizan por ser pruriginosos y evanescentes, desapareciendo entre 30 minutos y 24 h sin dejar lesión residual. El angioedema se define como la aparición súbita de inflamación que afecta a las capas más profundas de la dermis y tejido subcutáneo, característicamente no pruriginosa y de resolución más lenta que los habones pudiendo tardar hasta 72 horas (2).

La urticaria puede clasificarse según la duración en:

- Aguda: duración <6 semanas.
- Crónica: duración ≥6 semanas.

La UC se clasifica a su vez según el factor desencadenante en:

- Espontánea (UCE): sin factor desencadenante externo conocido.
- Inducible (UCI): con factor desencadenante específico.

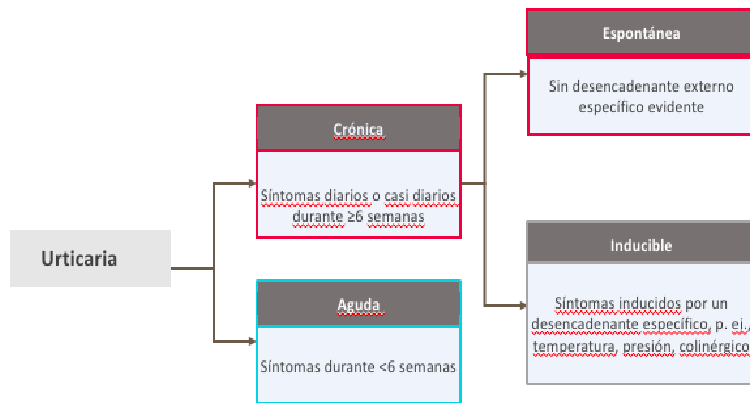


Figura 1. Adaptado de Zuberbier T., Abdul Latiff AH., Abuzalouk M., et al. (2)

5. Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con UC se fundamenta en la historia clínica y la exploración del paciente. Las guías actuales recomiendan realizar sólo un estudio básico de las UCE e individualizar el resto de los estudios según la historia clínica.

5.1. Anamnesis

- Hora de aparición, momento del día, frecuencia y duración de los síntomas.
- Características de la enfermedad (sólo habones o habones y angioedema).
- Características de las lesiones (forma, tamaño, distribución, patrón de recurrencia).
- Identificar desencadenantes (AINE, IECA, estrés, alcohol, infecciones...).
- Identificar síntomas asociados.
- Respuesta a tratamientos previos utilizados.

5.2. Exploración física del paciente (incluido el aporte de imágenes por parte del paciente)

5.3. Estudio básico (hemograma, VSG, PCR, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos)

5.4. Valorar la realización de otras exploraciones complementarias

- Pacientes de larga evolución y/o escaso o nulo control de la UCE.
- Individualizar la realización de estudios en función de la sospecha de otras entidades/causas concomitantes (2,3), descartando la realización de estudios costosos, excepto los necesarios dirigidos por la anamnesis/exploración física:
 - Estudio alergológico en caso de:
 - Anafilaxia: picaduras de himenópteros, fármacos, alimentos (**triptasa**).
 - Sospecha de hipersensibilidad a fármacos.
 - Sospecha de hipersensibilidad a alimentos.
 - Valorar la coexistencia con UCI.
 - Enfermedades infecciosas: infecciones dentarias, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), parasitosis.
 - Biopsia cutánea: si las lesiones persisten > 24 horas.
 - Autoanticuerpos:
 - **Test cutáneo con suero autólogo (TCSA)**: Es un test de cribado no específico que evalúa la presencia de cualquier tipo de factores séricos liberadores de histamina. Se puede realizar de forma fácil y con escasas limitaciones. La principal es la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas por inoculación errónea de suero de otro paciente (2, 4, 5). Los pacientes con TCSA positivo suelen presentar un cuadro más grave y duradero, con respuesta tardía a omalizumab (1).
 - **Test activación de basófilos**: detecta la liberación de histamina o la expresión de marcadores de activación de basófilos de donantes sanos tras su estimulación con suero de

pacientes con UCE. Puede ayudar a establecer la actividad de la urticaria (6, 7) y ser una herramienta para el diagnóstico de la urticaria autoinmune (8). Algunos autores postulan que puede ser útil como marcador de respuesta al tratamiento con omalizumab (9) o con ciclosporina A (10). Sólo se realiza en centros de referencia.

IMPORTANTE:

Evitar la realización de estudios extensivos y costosos en UCE, salvo que lo sugiera la anamnesis individualizada. (2)

No realizar estudios de rutina en UCE salvo el estudio básico (1)

La realización de pruebas diagnósticas no está indicada en los servicios de Urgencias. Nuestra experiencia ha demostrado que los datos que puede aportar una analítica básica no suelen ser relevantes, salvo en situaciones puntuales como, por ejemplo, estar presente cuadro infeccioso.

6. Diagnóstico diferencial de la urticaria crónica

Es fundamental hacer un buen diagnóstico de urticaria e identificar correctamente la lesión elemental: el habón. Esta lesión elemental no es exclusiva de la urticaria, existiendo enfermedades que también cursan con habones y otras que presentan lesiones cutáneas que se pueden confundir con el habón. Por ello, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con los siguientes cuadros clínicos:

- **Algunas vasculitis** que cursan con habones y que no blanquean a la presión, dejan lesión residual y duran más de 24 horas.

- **Síndromes autoinflamatorios**, como los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) que debutan antes del primer año de edad y los asociados al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en jóvenes. Suelen ser menos pruriginosos y pueden asociar los siguientes signos: fiebre periódica, linfadenopatías y dolor articular. Entre los cuadros clínicos que habría que descartar se encuentran el síndrome de Schnitzler (68) que cursa con aumento de IgM, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (68) y la enfermedad de Still (69), en el que el dolor de garganta precede a los demás síntomas y los niveles de ferritina están muy elevados (70,71).
- **Algunas picaduras de artrópodos**. Suelen ser más localizadas, no son confluentes y cambiantes y tienen una distribución más característica.
- **Síndromes de activación mastocitaria y alfa-triptasemia familiar** en aquellos casos en los que la urticaria se asocia a anafilaxias de repetición.
- **Angioedema por elevación de bradicinina** en aquellos pacientes tratados con IECA, inhibidores de angiotensina II, gliptinas,... En ocasiones va asociado a leve eritema de la zona inflamada, aunque es poco frecuente.
- La presencia de eosinofilia y lesiones cutáneas que se pueden confundir con habones obliga a descartar el **síndrome de Gleich**, que cursa con angioedema recurrente, a veces lesiones cutáneas e hipereosinofilia (72) y el síndrome de Wells o celulitis eosinofílica (73) en el que los pacientes tienen dolor en la zona de la lesión cutánea.
- **Celiaquía**. Pensar en ella cuando haya antecedentes familiares y síntomas digestivos, anemia, úlceras en la boca, infertilidad y lesiones cutáneas no claras.

7. Control de la enfermedad e impacto en la calidad de vida

La UCE es una enfermedad que causa una gran afectación de la calidad de vida, alterando tanto las actividades de la vida diaria como el sueño y el bienestar emocional del paciente siendo la presencia de angioedema uno de los factores que influyen más negativamente en la calidad de vida. Puede ser frustrante tanto para los pacientes afectados como para el personal sanitario, debido a

diferentes factores que pueden tener un impacto negativo en el control (11):

- La cronicidad de la enfermedad.
- Las dificultades terapéuticas para el control de la enfermedad, que en ocasiones conlleva un tratamiento por tiempo indefinido.
- Su asociación a trastornos psicológicos.
- Los gastos directos e indirectos.
- El impacto en la actividad laboral o en la actividad diaria.

Se ha realizado un estudio con la metodología Delphi sobre control en UC en el que colaboraron 138 expertos en Urticaria de 9 grupos comprometidos en el Delphi de control de la UCE (12). Se considera, según los resultados del consenso:

- **Control completo:** ausencia de signos y síntomas de la enfermedad mientras el paciente está en tratamiento.
- **Buen control:** disminución de la intensidad de los síntomas con el tratamiento a juicio del médico y del paciente.
- **Control parcial:** disminución de la intensidad de los síntomas o signos de la enfermedad con el tratamiento, pero sin alcanzar un nivel adecuado a juicio del médico y del paciente y sin llegar a normalizar la calidad de vida.

En dicho documento de consenso se establece también que la evaluación del control, actividad e impacto de la enfermedad:

- Debe realizarse tanto en la primera visita como en las visitas de seguimiento (2).
- Debe realizarse en cada visita.
- Debe realizarse utilizando alguno de los cuestionarios validados.
- Debe complementarse con la situación clínica a juicio del médico.

Para definir los efectos y el impacto de la UCE de forma más precisa se utilizan escalas y cuestionarios validados (PROMs: patient-reported outcome measures).

7.1. Herramientas de EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y DEL CONTROL DE LA ENFERMEDAD (13,14,15)

- **Urticaria Activity Score (UAS)**: es una escala validada para evaluar y monitorizar la actividad de la enfermedad mediante la cual el mismo paciente evalúa el número de habones y la intensidad del prurito. Puede utilizarse para evaluar la gravedad de la UCE y la respuesta al tratamiento ya que permite tener una visión exacta de su frecuencia y actividad. Su versión extendida evalúa diariamente los habones y el prurito durante la semana previa a la consulta médica, es el denominado UAS7 y es el cuestionario más utilizado en la consulta de urticaria. Es una escala con un diseño sencillo de cumplimentar, lo que permite una buena adherencia. Se establece una puntuación basada en la presencia de habones y prurito:

- **Habones**: puntuación de 0 (ningún habón), 1 (<20 habones), 2 (20-50 habones) 3 (>50 habones o placas grandes de habones confluentes).
- **Prurito**: puntuación de 0 (ausente), 1 (leve, en el que el prurito está presente sin resultar molesto), 2 (moderado, definido como molesto, pero sin interferir con las actividades diarias ni con el sueño) o 3 (intenso o grave, suficientemente molesto como para interferir en las actividades diarias y el descanso nocturno).

La puntuación varía entre 0-42 siendo 0 la ausencia de picor y habones; de 1-6 UCE controlada; de 7-15 UCE leve; de 16-27 UCE moderada; y entre 28-42 UCE grave.

Limitaciones del UAS7: no permite evaluar la actividad de las UCI, que en muchas ocasiones se asocian a la UCE y no tiene en cuenta el angioedema, que afecta a un número considerable de pacientes con UCE y repercute negativamente en su calidad de vida.

- **Urticaria Control Test** (UCT): se puede usar en cada visita y proporciona información relevante, rápida y fiable sobre el control de UCE. Evalúa el grado de control de la UCE. Ayuda a optimizar el manejo y tratamiento de la UCE. Consta de cuatro preguntas, cada pregunta tiene un score de 0 a 4 y un total de 16 puntos. Un score de >12 significa

que el paciente está controlado.

7.2. Herramientas para medir la CALIDAD DE VIDA en los pacientes con UCE

- **CU-Q2oL**: es el único cuestionario desarrollado específicamente para evaluar la calidad de vida de pacientes con UCE (16). Consta de 23 ítems agrupados en seis categorías de calidad de vida asociadas a la enfermedad: picor, hinchazón, actividades, sueño, limitaciones y apariencia (17). Utiliza una escala de 0 a 100; a mayor puntuación, peor calidad de vida.

Se recomiendan revisiones de control al menos cada 3 meses para evaluar la eficacia y/o modificaciones en el tratamiento, tanto de los pacientes con tratamiento domiciliario como de los pacientes con tratamiento hospitalario.

SE RECOMIENDA que todos los pacientes que acudan a consulta para estudio de UCE, **sean evaluados en cuanto a la actividad de la enfermedad, el impacto y el control desde la primera visita y en las visitas de seguimiento**, teniendo en cuenta las características de cada herramienta.

UAS y UAS7 pueden utilizarse para evaluar la gravedad de la UCE y la respuesta al tratamiento.

CU-Q2oL es el único cuestionario desarrollado específicamente para evaluar la calidad de vida de pacientes con UCE.

UCT evalúa el grado de control de la UCE (2, 18).

Los cuestionarios para evaluar el control y la gravedad de la UCE pueden utilizarse en cualquier ámbito de la asistencia sanitaria, pero están diseñados fundamentalmente para su uso en las consultas de Alergología/Dermatología. Aunque la UCE es una patología muy prevalente en los servicios de Urgencias, debido a la idiosincrasia de estos, en ellos no sería necesario realizarlos.

8. UC en los niños y en el embarazo

En la población pediátrica la prevalencia, características de la enfermedad, causas subyacentes, desencadenantes y respuesta al tratamiento son muy similares a los adultos. Por tanto, los objetivos del protocolo diagnóstico van a ser los mismos con la particularidad de hacer un especial hincapié en el diagnóstico diferencial de los síndromes autoinflamatorios (2).

Se pueden usar herramientas de evaluación de la actividad, el control y el impacto sobre la calidad de vida similares a las empleadas en adultos, según la edad y la colaboración del niño, pero ninguna está validada en edad pediátrica².

El estudio multicéntrico internacional PREG-CU reveló una mejoría en la urticaria crónica espontánea durante el embarazo en el 51,1 % de las pacientes y un empeoramiento en el 28,9 % (19).

9. Tratamiento

9.1. Objetivos del tratamiento

- **Objetivo principal:** conseguir el mayor control de la enfermedad hasta su resolución.
- **Objetivos secundarios:**
 - Identificar y eliminar las causas subyacentes.
 - Identificar y evitar factores desencadenantes si los hubiera.
 - Prevenir la liberación de los mediadores de la inflamación contenidos en los mastocitos y contrarrestar sus efectos.
 - Seguir los principios básicos de la terapéutica: tratar tanto como sea necesario y lo menos posible, lo que implica ajustar el tratamiento al curso de la enfermedad siguiendo las pautas establecidas.
 - Minimizar la repercusión negativa de la urticaria crónica en la calidad de vida de los pacientes.
 - Mantener en todo momento el compromiso ético con la seguridad del paciente.

9.2. Medidas generales

Los consensos y guías publicados coinciden en recomendar la evitación de

factores agravantes o desencadenantes conocidos (fármacos, consumo de alcohol, estrés físico o emocional, infecciones víricas y, en el caso de las urticarias inducibles, los factores que las desencadenan) (1,2,13,20-24):

- **Fármacos:** se recomienda advertir a los pacientes de evitar la utilización de fármacos considerados potenciales agravantes de la UCE, fundamentalmente los AINE (1,2,13,20-24), pero también IECA, codeína y morfina (21).
- **Controlar el estrés:** el estrés psicológico se ha relacionado estrechamente con la urticaria crónica y esto se ha intentado explicar por la implicación de neuropéptidos y neuroquininas en su fisiopatología (25). No obstante, no hay estudios prospectivos acerca de la utilidad de programas de educación y psicoterapia (23).
- **Infecciones y enfermedades crónicas:** la evidencia del papel de las infecciones como responsables de UCE es muy débil, por lo que no se recomienda su búsqueda sistemática, sino únicamente cuando lo sugiera la historia clínica. Las parasitosis podemos considerarlas en pacientes que provengan de zonas endémicas o del ámbito rural en zonas ganaderas. Se ha sugerido la posible asociación entre la presencia de *H. pylori* y la aparición o la persistencia de UCE; sin embargo, la resolución de la urticaria no se correlaciona con la erradicación de *H. pylori* (26). La realización rutinaria de exámenes para descartar infección por virus de la hepatitis B/C no es relevante ni coste-efectiva; sólo se realizaría en casos con función hepática alterada, con factores de riesgo o con síntomas de hepatitis viral y en casos de sospecha de urticaria vasculitis (27).
- **Dietas de exclusión:** no existe evidencia de que su uso sistemático sea útil en el tratamiento. Sólo se excluirán alimentos de la dieta de forma selectiva cuando lo indique la historia clínica con las pruebas complementarias correspondientes (28). Del mismo modo, no existe evidencia de que dietas de exclusión de aditivos alimentarios sean eficaces en el tratamiento de la UCE; sólo en alguna guía (22) de forma aislada se contempla la posibilidad de dietas "bajas en histamina" en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico.

9.3. Medidas farmacológicas

▪ Antihistamínicos (antiH1) de 2ª generación

Principios activos disponibles: bilastina, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, fexofenadina y rupatadina.

Existe evidencia de su eficacia frente a placebo con bilastina, fexofenadina, rupatadina y levocetirizina (29). Dosis altas de fexofenadina producen una respuesta significativa y controlan la urticaria en la mayoría de los pacientes, al igual que cetirizina, levocetirizina, rupatadina y bilastina que muestran mayor eficacia al incrementar la dosis (30).

Todas las guías y consensos actuales los sitúan en el primero y en el segundo escalón del tratamiento farmacológico (1,2,13,20-24,31,32).

- **Primer escalón:** Iniciar el tratamiento con las dosis establecidas en la ficha técnica del fármaco, en UCE leve-moderada.
- **Segundo escalón:** En pacientes con UCE grave y persistente, refractaria a dosis habituales, los diferentes protocolos de expertos recomiendan aumentar la dosis hasta cuatro veces (4x) la dosis recomendada en la ficha técnica del fármaco (1,2,21-24).
 - o Elegir los que tengan mejor perfil de seguridad (sin efectos cardiotóxicos).
 - o Dado que alcanzan su eficacia máxima en 1-2 semanas, se aconsejan intervalos de 2-4 semanas entre cada incremento de dosis, salvo que los síntomas sean insoportables para el paciente.
 - o La reducción de dosis debe ser lenta y progresiva.
 - o **NO SE RECOMIENDA** utilizar dos antihistamínicos diferentes (son antagonistas competitivos por lo cual no tienen acción sinérgica).
 - o **NO SE RECOMIENDA** subir la dosis por encima de 4x la recomendada en la ficha técnica.

▪ Antihistamínicos (antiH1) de 1ª generación

Principios activos disponibles: hidroxicina, dexclorfeniramina (único disponible para administración parenteral), doxepina.

NO RECOMENDADOS en ninguna guía (excepto en países en los que no estén disponibles los antiH1 de 2ª generación) por presentar diversos inconvenientes:

- Efectos anticolinérgicos
- Atraviesan la barrera hematoencefálica (sedación, somnolencia)
- Interacción con otros fármacos
- Casos mortales por sobredosificación

▪ **Corticosteroides (CE)**

- **CE tópicos: NO RECOMENDADOS** por su escasa eficacia en UCE.
- **CE sistémicos:**
 - o No existen estudios que avalen su eficacia y seguridad en UCE (23). **NO SE RECOMIENDA** su uso de forma continuada (es necesario insistir en este aspecto a pacientes y al personal médico de Atención Primaria y de los Servicios de Urgencias).
 - o **SÓLO** se contemplan en caso de exacerbaciones graves de la UCE y siempre en ciclos cortos de tratamiento.
 - o Dosis: 20-50 mg/día de prednisona o equivalente durante <10 días (2).

▪ **Omalizumab (OMZ)**

Sumado al tratamiento con antiH1 en la UCE refractaria al tratamiento con dosis altas de antiH1 de segunda generación.

Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la UCE (2).

- **Dosis inicial:** 300 mg/4 semanas, independiente de los niveles de la IgE total.
 - o Pueden administrarse dosis más elevadas (hasta 600 mg) y con intervalos más cortos en pacientes con respuesta insuficiente a la dosis estándar.
 - o Puede usarse en las recaídas tras la retirada.
 - o Puede administrarse en hospital de día o autoadministrarse en domicilio.

- **Respuesta al OMZ (34)**
 - o Pacientes respondedores rápidos con IgE total elevada (Autoinmunidad tipo I)
 - o Pacientes respondedores lentos con IgE total baja (Autoinmunidad tipo Iib)

- **Otras cuestiones**
 - o Experiencia: periodo de tratamiento crónico, evaluaciones periódicas cada 3 o 6 meses.
 - o Descenso/retirada progresiva: aumentar el intervalo de administración a 5-6 semanas o disminuir la dosis (150 mg) (35).
 - o Valorar recidivas tras suspender el tratamiento para reintroducir OMZ: en estudios recientes se sugiere que la probabilidad de una recaída rápida de los síntomas en los pacientes en los que se ha suspendido el OMZ podría estimarse según los valores de UAS7 basal y la respuesta rápida al tratamiento (36).

- **Ciclosporina (CsA) (37)**

Es inmunosupresora y tiene un efecto directo moderado sobre la liberación de mediadores de mastocitos (38). Se recomienda solo para pacientes con UCE refractaria a cualquier dosis de antihistamínico y OMZ en combinación (2). Se utiliza fuera de ficha técnica.

- Eficaz en ensayos controlados con placebo y en ensayos abiertos.
- No recomendado como tratamiento de 1ª elección en UCE por un aumento de la incidencia de efectos adversos como HTA y alteraciones renales que son dosis dependientes (38).
- Aun así, presenta una mejor ratio riesgo/beneficio comparado con CE sistémicos en periodos prolongados.
- **Indicación:**
 - o UCE grave en pacientes no respondedores a la combinación de antiH1 en dosis altas (x4) y OMZ.
 - o Escasa evidencia sobre la eficacia del tratamiento previo con

CE sistémicos como marcador de respuesta a CsA (39).

- Parece más eficaz en algunos pacientes con TCSA positivo (40).

- **Dosis:** 3,5-5 mg/kg/día (hay estudios con dosis: 2,5-3,5 mg/kg/día). Buena respuesta a las 4 semanas, algunos pacientes responden hasta 12 semanas después de iniciado el tratamiento (38).

- Reducción progresiva de la dosis (por ej.: reducir 1 mg/kg cada 6 semanas hasta suspender).
- Realizar control TA y función renal (urea/creatinina) cada 6 semanas (alteraciones renales reversibles tras retirada).

▪ **Otros fármacos y terapias (37)**

- **AntiH2: ranitidina**

- Retirada de las guías y protocolos europeos (2).
- Se mantienen en guías americanas (41).

- **Antileucotrienos (antiLT): montelukast.**

- No recomendados por el bajo nivel de evidencia
- **Excepción:** Podrían tenerse en cuenta en pacientes con UCE exacerbada por AINE.

- **Dapsona**

- Recomendada en las versiones anteriores de la guía, tienen poca evidencia (2).

- **Sulfasalazina**

- Sólo descripción de casos en la literatura.
- No realizados ensayos clínicos.

- **Hidroxicloroquina**

- Más eficaz en urticaria vasculítica hipocomplementémica (42).
- En UCE: eficacia anecdótica.

- **Metotrexato**
 - o Según Kaplan et al: no eficaz en la UCE (40).
 - o Según Rutkowski et al (37): opción cuando la CsA está contraindicada; mejoría clínica y retirada de CE sistémicos.
 - o Puede ser más eficaz si el test de activación de basófilos es positivo (40).

- **Mofetil micofenolato**
 - o Opción cuando CsA está contraindicada.
 - o Series retrospectivas en UCE en tratamiento con CE sistémicos.
 - o Mejoría de UAS7 y disminución de la dosis de CE.
 - o Más eficaz si test de activación de basófilos positivo (28).

- **Antidepresivos tricíclicos (doxepina) y psicoterapia**
 - o Ansiedad/ depresión: comorbilidades que empeoran UCE; no hay estudios prospectivos sobre de la utilidad de los programas de educación y psicoterapia (23).

- **Plasmaféresis**
 - o Se ha demostrado que la reducción directa de autoanticuerpos funcionales mediante plasmaféresis tiene un beneficio temporal en algunos pacientes gravemente afectados. Debido a la experiencia limitada y los altos costos, esta terapia se sugiere para pacientes con UCE que no responden a ninguna otra forma de tratamiento (2).

- **Fototerapia**
 - o Para el tratamiento de la UCE y el dermatografismo sintomático, en pacientes refractarios al tratamiento con antihistamínicos se puede utilizar: NB-UV-B (banda estrecha-UVB), UV-A y PUVA durante 1 a 3 meses; se debe tener precaución con respecto al poder carcinógeno del tratamiento con luz ultravioleta (43).

- **Heparina y ácido tranexámico**
 - o En pacientes con niveles elevados de dímero D la terapia con heparina y ácido tranexámico puede ser efectiva (44).

- **Placebo**
 - o Tasa de eficacia en UCE puede llegar al 25-35 %.

- **Nuevos fármacos (45,46)**
 - **Fuera de indicación**
 - o **Inhibidores de TNF:** los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e inmunoglobulinas iv (IVIG), que se han utilizado con éxito en algunos casos refractarios a otros tratamientos, se recomiendan actualmente solo para su uso en centros especializados como última opción (es decir, anti-TNF-alfa para urticaria por presión e IVIG para UCE) (47).
 - o **Rituximab** (48).

 - **Ensayos clínicos en desarrollo (49,50): Inhibidores-BTK**
 - o **Fenebrutinib** (54). Inhibidor reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). La BTK es crucial para la activación de los mastocitos mediada por FcεRI y esencial para la producción de autoanticuerpos por parte de los linfocitos B en UCE. Es un inhibidor potente de BTK, altamente selectivo y administrado por vía oral, puede ser eficaz en la UCE. Estudio en fase II, doble ciego, 93 adultos con UCE refractaria, a dosis 50, 150 y 200 mg al día. Disminuyó la actividad de la enfermedad en pacientes con UCE resistente a los antihistamínicos, incluidos pacientes con autoinmunidad refractaria tipo IIb. Estos resultados respaldan el uso potencial de la inhibición de BTK en la UCE refractaria.
 - o **Remibrutinib** (55) es un inhibidor de BTK potente. En el primer estudio en humanos, dosis únicas de 30 mg/día con un inicio de acción muy rápido. Estudio de fase II en UCE: los datos iniciales del estudio de búsqueda de dosis en 311 pacientes con UCE controlados inadecuadamente con antihistamínicos H1, indicaron mejoras significativas en

cambio en la puntuación de actividad de la urticaria (UAS7) desde el inicio en la semana 4 y 12 con un perfil de seguridad favorable.

- **Posibles dianas terapéuticas (56)**
 - o Antagonistas de sustancia P.
 - o Inhibidores de C5a/receptor de C5a.
 - o Anti-IL-5: Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab.
 - o Anti-IL-4R alpha: Dupilumab.
 - o Anti-IL-31: Nemolizumab.
 - o Anti-IL1: Anakinra (bloquea IL1A e IL1B), Canakinumab bloquea IL- 1 β , sin mejoría en los estudios en fase II en UCE (57) ambos se han empleado en el tratamiento de los síndromes autoinflamatorios (58). Rilonacept (bloquea IL1B, IL1A, IL1RA), no está disponible en nuestro país.
 - o Antagonistas del receptor PGD2: AZD1981.
 - o Inhibidor selectivo Syk: GSK 2646264.
 - o DARPins (designed ankyrin repeat proteins).

10. Situaciones especiales: niños, embarazo y lactancia

10.1. Tratamiento de la UC en niños

- **Antihistamínicos**
 - o A pesar de que los antihistamínicos H1 de primera generación son ampliamente utilizados en población pediátrica por contar con autorización en ficha técnica en ese rango de edad, no se recomiendan debido a su peor perfil de seguridad. Presentan efectos anticolinérgicos y sedantes e interfieren con la fase REM, el aprendizaje, las funciones multitarea y las tareas sensitivomotoras complejas. Estos efectos adversos tienen un especial impacto en la infancia.
 - o Se recomienda como primera línea de tratamiento emplear en su lugar antihistamínicos H1 de segunda generación, existiendo estudios que avalan la eficacia y la seguridad en

población pediátrica de: cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina y rupatadina. La elección del fármaco va a variar según edad y forma de presentación (jarabe en algunos casos). La edad de autorización difiere entre países y ha de tenerse en cuenta (2,59,60).

ANTIISTAMÍNICO	EDAD AUTORIZACIÓN	PRESENTACIÓN EN SOLUCIÓN ORAL
<i>Cetirizina</i>	≥2 años	Sí
<i>Levocetirizina</i>	≥2 años	Sí
<i>Loratadina</i>	≥2 años	Sí
<i>Desloratadina</i>	≥1 año	Sí
<i>Fexofenadina</i>	≥12 años	No
<i>Rupatadina</i>	≥2 años	Sí
<i>Ebastina</i>	≥2 años	Sí

- La segunda línea de tratamiento sería el aumento de dosis de antihistamínicos de segunda generación hasta por cuatro. Sin embargo, existe cierta controversia al respecto y algunos autores no pautan este aumento de dosis antes de pasar al siguiente escalón terapéutico (59-61).

- **Omalizumab**

- El tratamiento con OMZ se plantea como el siguiente escalón en niños mayores de 12 años. También se podría utilizar en niños mayores de seis años, fuera de ficha técnica para urticaria crónica pero aceptado para asma (60).

- **Otros tratamientos (2,57,58)**

- En caso de fracaso a OMZ, puede iniciarse tratamiento con CsA, fuera de ficha técnica.
- Otro posible tratamiento mencionado en algunas guías (fuera de ficha técnica) son los antagonistas del receptor de leucotrienos.
- El uso de pautas cortas de CE orales aceptadas en las exacerbaciones extensas o con angioedema como principal

manifestación en adultos, deben evitarse en niños debido a los posibles efectos secundarios sobre el crecimiento y el síndrome de Cushing.

10.2. Tratamiento de la UC en el embarazo y la lactancia

A la hora de pautar un tratamiento sistémico durante el embarazo han de tenerse en cuenta sus posibles efectos sobre el feto y el riesgo/beneficio individual.

No se han reportado defectos al nacimiento por antihistamínicos H1 de segunda generación. Sin embargo, solo hay estudios con una muestra pequeña para cetirizina (62) y un metaanálisis para loratadina (63). Se usarán por tanto cetirizina, levocetirizina, loratadina o desloratadina. Se recomienda precaución en el aumento de dosis. También han de evitarse los antihistamínicos de primera generación (2,64).

OMZ podría ser una buena alternativa para pacientes refractarias a los mencionados antihistamínicos, pues no se han comunicado casos de teratogenicidad hasta ahora. Sin embargo, los datos son limitados y siempre es conveniente valorar el riesgo/beneficio individual (2,64).

La CsA se considera categoría C de la FDA. Se ha asociado a parto pretérmino y bajo peso en humanos. Solo debe usarse si no hay respuesta a las alternativas anteriores y, de nuevo, ha de valorarse el riesgo/beneficio (2).

En cuanto a la lactancia, tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación se excretan en la leche materna. Los de primera generación se desaconsejan por su posible efecto sedante sobre el lactante, prefiriéndose los de segunda generación (2,65). Algunos autores recomiendan concretamente cetirizina o loratadina por ser sus niveles en leche materna menores (65).

Los datos de OMZ en la lactancia son limitados, ya que era un criterio de exclusión en los ensayos. Sin embargo, la evidencia disponible hasta la fecha parece indicar la seguridad del fármaco (66).

La CsA se excreta en la leche materna. Hay casos de lactantes sanos de madres receptoras de trasplante de órgano sólido que recibían ciclosporina. Algunos autores recomiendan el uso de ciclosporina durante la lactancia solo si se monitorizan los niveles en suero en el lactante (67). Sin embargo, esta

recomendación está limitada a indicaciones imprescindibles y no estaría justificada su aplicación de rutina en la urticaria.

Es preciso valorar el riesgo/beneficio e informar a la paciente del uso de cualquier fármaco durante la lactancia, siendo una opción suspender la lactancia mientras se reciba el medicamento.

11. Conclusiones y propuesta resumida de protocolo

- 1.** La urticaria crónica espontánea se define como la presencia de habones y/o angioedema de ≥ 6 semanas de duración sin un factor desencadenante externo conocido. Es una patología prevalente, con una duración media de 5 años (1). Causa una gran afectación de la calidad de vida, alterando tanto las actividades de la vida diaria como el sueño y el bienestar emocional del paciente.

- 2.** El diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exploración física. Se recomienda realizar un estudio con pruebas complementarias básicas que incluyan hemograma, VSG, PCR, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos. La anamnesis y la exploración dirigida del paciente pueden orientar a la necesidad de otros estudios complementarios, principalmente para descartar infecciones asociadas o realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías. En el caso de los niños, hay es importante considerar en el diagnóstico diferencial los síndromes autoinflamatorios. Se ha propuesto como marcadores de respuesta al tratamiento el resultado de pruebas complementarias como la IgE total, el TCSA o el test de activación de basófilos, pero no se considera que reflejen la respuesta clínica en todos los pacientes.

- 3.** Para definir los efectos y el impacto de la UCE de forma más precisa se utilizan escalas y cuestionarios validados. Se recomienda que todos los pacientes sean evaluados sobre la actividad, gravedad e impacto de la enfermedad tanto en la primera consulta como en las sucesivas de seguimiento. Se pueden utilizar estas herramientas en la edad pediátrica según la capacidad y comprensión del niño, aunque ninguna se encuentra validada.

4. El objetivo principal del tratamiento de la UCE es conseguir el control de la enfermedad hasta su resolución. Esto implica ajustar el tratamiento al curso de la enfermedad siguiendo las pautas establecidas (2):

Primer escalón: iniciar el tratamiento con las dosis establecidas en la ficha técnica del fármaco, en UCE leve-moderada.

Segundo escalón: en pacientes con UCE grave y persistente, refractaria a dosis se recomienda aumentar la dosis hasta cuatro veces (4x) la dosis recomendada en la ficha técnica del fármaco.

Tercer escalón: sumado al tratamiento con antiH1 se recomienda iniciar tratamiento con OMZ 300 mg cada 4 semanas en adultos y niños mayores de 12 años.

- Se evaluará de forma periódica la respuesta al tratamiento (cada 3- 6 meses).
- Valorar el descenso de forma progresiva: aumentar el intervalo de administración o disminuir la dosis en caso de control de la UCE.
- Si no se consigue el control de la enfermedad, se puede incrementar la dosis de OMZ a 600 mg.
- Valorar reintroducir OMZ en caso de recidivas tras suspender el tratamiento.

Cuarto escalón: la CsA se recomienda para los pacientes con UCE refractaria a cualquier dosis de antihistamínico y OMZ en combinación. Se utiliza fuera de ficha técnica.

5. Se incluyen en la presente guía otras opciones terapéuticas como posibles tratamientos en determinados pacientes sin respuesta tratamiento escalonado.

6. En la edad pediátrica No se recomienda el uso de antihistamínicos H1 de primera generación, el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación está avalado en eficacia y seguridad. El aumento de dosis hasta por cuatro en este rango de edad es controvertido y algunos autores pasan directamente al tercer escalón terapéutico. OMZ es seguro en >12 años y podría utilizarse en >6 años dado que está

aprobado para asma. A la hora de pautar un tratamiento sistémico durante el embarazo y la lactancia han de tenerse en cuenta sus posibles efectos sobre el feto y el niño y el riesgo/beneficio individual.

7. Se describen las opciones terapéuticas en investigación en UCE.

ANEXO 1: Criterios de derivación de Atención primaria a Atención especializada

Se recomienda la derivación de los pacientes desde Atención primaria en aquellos casos en los que:

- **No haya respuesta o no sea la deseada tras triplicar o cuadruplicar el antiH1.**
- **Se hayan precisado 3 o más ciclos de corticoides sistémicos para controlar el cuadro.**
- **Cuando realice tratamiento diario con corticoide v.o. para controlar el cuadro con imposibilidad de descender la dosis.**
- **Cuando las lesiones sean atípicas, no blanqueen a la presión, dejen lesión residual y duren más de 24 horas.**
- **Cuando se sospeche que un agente físico es el causante, como el frío, calor, sol, presión, vibración, agua, ejercicio físico, ...**
- **Cuando solo se manifieste con angioedema.**
- **Cuando se sospeche que la causa pueda ser un alimento o fármaco.**
- **Cuando asocie fiebre, artralgias, mialgias, cuadro constitucional, adenopatías, uveítis o úlceras en mucosa oral o genital.**
- **Cuando haya afectación importante de la calidad de vida o cuando haya dudas en el diagnóstico.**

Sería aconsejable que tuvieran realizado hemograma con VSG y PCR, hormonas tiroideas y Ac antitiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desmond V., Alicandro T., Pepe P et al. Chronic Spontaneous urticaria: A review of Pathological mechanism, Diagnosis, Clinical management, and Treatment. EMJ. 2020; 5(1):29-39.
2. Zuberbier T., Abdul Latiff AH., Abuzalouk M., et al. La EAACI/GA³LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for definition, clasificación, diagnosis and management the la urticaria. Allergy 2022; 77:734-766.
3. Youssef MJ., Chiu YE. Eczema and Urticaria as Manifestations of Undiagnosed and Rare Diseases. Pediatr Clin North Am. 2017 Feb;64(1):39-56.
4. Konstantinou GN., Asero R., Maurer M., et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy. 2009 Sep;64(9):1256-68.
5. Konstantinou GN., Asero R., Ferrer M., et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy. 2013 Jan;68(1):27-36.
6. Netchiporouk E., Moreau L., Rahme E., et al. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(2):81-8.
7. Curto-Barredo L., Yelamos J., Gimeno R., et al. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. Immun Inflamm Dis. 2016 Dec;4(4):441-5.
8. Kim Z., Choi BS., Kim JK., et al. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. Ann Lab Med. 2016 Jan;36(1):28-35.
9. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):1059-61 e1.
10. Iqbal K., Bhargava K., Skov PS., et al. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2012 Oct 1;2(1):19.

11. Arias-Cruz A., Gonzalez-Diaz SN., Macias-Weinmann A., et al. [Quality of life in chronic urticaria and its relationship with economic impact and disease control in patients attended to at the University Hospital of Monterrey, Mexico]. *Rev Alerg Mex.* 2018 Jul- Sep;65(3):250-8.
12. Giménez-Arnau AM., Jáuregui I., Silvestre-Salvador JF., et al. Consensus on the definition of disease control and response assessment in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022 May 2: 0.doi:10.18176/jiaci.0820. Epub ahead of print. PMID: 35503509.
13. Zuberbier T., Aberer W., Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393- 414.
14. Weller K., Groffik A., Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5): 1365
15. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. The Urticaria Activity Score- Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Immunol Pract* 2018; 6:1185.
16. Valero A., Herdman M., Bartra J., et al. Adaptation and validation of the Spanish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL); *J Investig Allergol Immunol*; Vol 18(6); 426- 432.
17. Jáuregui I., Ortiz de Frutos FJ., et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(2):80-6. PMID: 24834770.
18. Dressler C., Rosumeck S., Werner RN, et al. Executive summary of the methods report for `The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update`. *Allergy* 2018 May;73(5): 1145-6
19. Kocatürk E., Al-Ahmad M., Krause K., et al. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study. *Allergy* 2021 Oct;76(10):3133-3144. doi: 10.1111/all.14950. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34022061.
20. Ferrer M., Bartra J., Gimenez-Arnau A., et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy.* 2015 Apr;45(4):731-43.
21. Alcántara Villar M., Armario Hita J.C., Cimbollek S., et al Revisión de las

- últimas novedades en el manejo del paciente con urticaria crónica: Consenso multidisciplinar de la comunidad autónoma de Andalucía. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(3):222-228. DOI: 10.1016/j.ad.2019.04.009.
22. Cho YT., Chan TC., Lee CH., et al. Taiwanese dermatological association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: A 2021 update. *J Formos Med Assoc.* 2022 Feb; S0929-6646(22)00069-9. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.02.007. Epub ahead of print. PMID: 35219557.
23. Hacad F., Giraudeau B., d Acremont G., et al. Guideines for the management os chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol.* 2021 Sep;185(3): 658-660. DOI: 10.1111/bjd.20415. Epub 2021 Jul 5. PMID: 33913519; PMCID: PMC8457139.
24. Criado PR., Maruta CW., Alchorne AOA., et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019 Apr;94(2 Suppl 1): 56-66. doi: 10.1590/abd18064841.2019940209. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31166404; PMCID: PMC6544033.
25. Konstantinou GN., Konstantinou GN. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence. *Clin Ther.* 2020 May;42(5):771-782. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.010. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360096.
26. Kim HJ., Kim YJ., Lee HJ., et al. Systematic review and meta- analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter.* 2019 Dec;24(6): e12661. doi: 10.1111/hel.12661. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31523897.
27. Kolkhir P., Pereverzina N., Olsiva O., et al. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy.* 2018 Oct;73(10):1946-1953. doi: 10.1111/all.13482. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29786879.
28. Cornillier H., Giraudeau B., Samimi M., et al. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 127–132. doi: 10.2340/00015555-3015
29. Phinyo P., Koompawichit P., Nochaiwong S., et al. Comparative Efficacy

- and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta- Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Feb;9(2):956-970.e57. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.055. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32916325.
30. Iriarte Sotés P., Armisén M., Usero-Bárcena T., et al; Urtigal, the Galician Group of Interest in Urticaria. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021 Jul 26;31(4):282-291. doi: 10.18176/jiaci.0649. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030434.
31. Gimenez-Arnau A., Ferrer M., Bartra J., et al. Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice: A Delphi- method questionnaire among specialists to test agreement with current current European guidelines statements. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Mar - Apr;45(2):134-44.
32. Ferrer M., Sastre J., Jauregui I., et al. Effect of antihistamine up- dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21 Suppl 3:34-9.
33. Schoepke N., Asero R., Ellrich A., et al Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST Study, *Allergy*, 2019;74:12(2427-2436).
34. Ferrer M., Giménez-Arnau A., Saldana D., et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1191-1197.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.003. Epub 2018 Apr 12. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep-Oct;6(5):1810. PMID: 29655772.
35. Spertino J., Curto Barredo L., Rozas Muñoz E, et al. Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018 Nov;109(9):771-776. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.005. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30107875.
36. Rutkowski K., Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy.* 2017 Jun;47(6):710-8.
37. Kulthanan K., Chaweekulrat P., Komoltri C., et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6:586-599.

38. Fok JS., Kolkhir P., Church MK., et al. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021 Oct;76(10):2965-2981.
39. Asero R., Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Mar;17(3):247-254.
40. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Nov;9(6):477-82
41. Zuberbier T., Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1144-1151.
42. Lopez LR., Davis KC., Kohler PF., et al. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 May;73(5 Pt 1):600-3.
43. Engin B., Ozdemir M., Balevi A., et al. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):247-251.
44. 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(4):384-389.
45. Ferrer M., Madamba R. Biologics in chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Dec;45 Suppl 1:41-4.
46. Kocaturk E., Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;18(5):425-31.
47. Sand FL., Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allerg*. 2013; 2013:1-4.
48. Steinweg SA., Gaspari AA. Rituximab for the Treatment of Recalcitrant Chronic Autoimmune Urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2015 Dec;14(12):1387.
49. Kocaturk E., Maurer M., Metz M., et al. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:1.
50. Cooke A., Bulkhi A., Casale TB. Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics*. 2015;9:25-33.
51. Giménez-Arnau A., Maurer M., Bernstein JA., et al. Ligelizumab improves sleep interference and disease burden in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2022: e12121.
52. Maurer M., Giménez-Arnau A., Bernstein JA., et al. Sustained safety and

- efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a one-year extension study. *Allergy* 2021.doi.org/ 10.1111/all.15175
53. Gasser P., Tarchevskaya SS, Guntern P., et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun.* 2020; 11:165.
 54. Metz M., Sussman G., Gagnon R., et al. Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine* 2021(Vol 27):1961-1969
 55. Mendes-Bastos P., Brasileiro A, Kolkhir P., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition—An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy.* 2022; 00:1–12.
 56. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 125 (2020) 380-387.
 57. Maul JT., Distler M., Kolios A., et al. J. Canakinumab Lacks Efficacy in Treating Adult Patients with Moderate to Severe Chronic Spontaneous Urticaria in a Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Single-Center Study. *J Allergy Clin Immunol Prac* 2021; vol 9(1): 463-468.
 58. Kolkhir P., Altrichter S., Munoz M., et al. New treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124 (2000) 1:2-12.
 59. Wang EA., Chan SK. Chronic Urticaria in Children: An Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Aug;20(8):31.
 60. Chang J., Cattelan L., Ben-Shoshan M., et al. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *JAA.* 2021 Mar; Volumen 14:187–99.
 61. Sarti L., Barni S., Giovannini M, et al. Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jan;32(1):153-160.
 62. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008 Sep;26(1):19-23.
 63. Schwarz EB., Moretti ME., Nayak S., et al. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(9):775-88.

64. Sánchez-Borges M., Ansotegui IJ., Baiardini I., et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *The World Allergy Organization journal*, 2021;14(6), 100546.
65. Lawlor F. Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):149-56.
66. Türk M., Carneiro-Leão L., Kolkhir P., et al. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):113-124.
67. Vestergaard C., Wollenberg A., Barbarot S., et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1644-1659. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):426-427.
68. Ferrer Puga M., Veleiro Pérez B., Jáuregui Pres I., et al. URTICARIA. *Alergia Cutánea Tratado de Alergología 2ª Edición* ISBN: 978-84-16270-39-2 (tomo III). Cap 1: 751-767.
69. Olivé A., Holgado S., Valls M. Enfermedad de Still del adulto. *Revista Española de Reumatología* 2001 Vol.28 Núm. 1:32-37.
70. Leonardo Chanqueo C. Enfermedad de Still del Adulto y Valor Diagnóstico de la Ferritina Sérica. *Reumatología* 2001; 17(4):179-18.
71. Goetzke CC., Kallinich T., et al. Adul-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med* 2021 Feb 12; 10(4): 733.
72. Gerald j., Gleich G., Arnold L, et al. Episodic Angioedema Associated with Eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310:1621-1626.
73. Gómez-Zubiaur A., Medina-Montalvo S., Piteiro-Bermejo AB, et al. Caso Clínico Síndrome de Wells. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *PIEL BARC*. 2018;33 (1):5-13.

Grupo URTICyL

Abdonías Rodríguez Gamboa arodriguezgam@saludcastillayleon.es

Beatriz Fernández Parra bfernandezpa@saludcastillayleon.es

Dolores Herrero Gil dherrero@saludcastillayleon.es

Elena Godoy Gijón egodoy@saludcastillayleon.es

Francisco Javier Muñoz Bellido fjmbellido@saludcastillayleon.es

Inmaculada Ruiz González iruizgon@saludcastillayleon.es

Javier Cañueto Álvarez jcanueto@saludcastillayleon.es

Jorge Darío Méndez Alcalde jmendez@saludcastillayleon.es

José María García Ruiz Morales jmgarciar@saludcastillayleon.es

Luís Miguel Valladares lmvalladares@saludcastillayleon.es

María Eugenia Sanchís Merino msanchisme@saludcastillayleon.es

María Isabel Garcimartín Galicia migarcimarting@saludcastillayleon.es

Milagros Lázaro Sastre milagroslazaro@saludcastillayleon.es

Néstor Segurado Tostón nsegurado@saludcastillayleon.es

Reyes Pérez Giménez mperezgi@saludcastillayleon.es

Rubén Linares Navarro rlinares@saludcastillayleon.es

Sara Acero Sainz sacero@saludcastillayleon.es

Sara Becerril Andrés sbecerril@saludcastillayleon.es

Yovana García Villamuza ygarciav@saludcastillayleon.es