



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

URTICARIA CRÓNICA EN NIÑOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. ENRIQUE LÓPEZ VALENTÍN

TUTOR:

DR. ÁLVARO PEDROZA MELÉNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



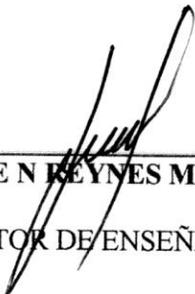
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Urticaria Crónica en Niños. Revisión Sistemática



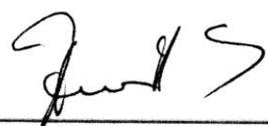
DR. JOSE N REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL E. FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ALERGIA E INMUNOLOGIA
CLINICA PEDIATRICA



DR. ALVARO PEDROZA MELENDEZ

TUTOR DE TESIS

URTICARIA CRÓNICA EN NIÑOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVO GENERAL	4
ETIOLOGÍA	5
CLASIFICACIÓN.....	7
FISIOPATOLOGÍA.....	8
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA URTICARIA CRÓNICA.....	11
DIAGNÓSTICO.....	12
TRATAMIENTO	15
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

Urticaria Crónica en Niños. Revisión Sistemática.

RESUMEN

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas más comunes con la presencia de ronchas, habones, angioedema o ambas, calculándose que aproximadamente una quinta parte de la población en algún momento de sus vidas la presentará. Dentro de los agentes etiológicos descritos para la Urticaria Crónica (UC) se deben considerar algunos factores de riesgo como agentes infecciosos, genéticos ligados a HLA, alimentarios, a medicamentos, atopia, enfermedades autoinmunes. La clasificación de la urticaria de acuerdo al tiempo de evolución es Aguda (menos de 6 semanas) y Crónica (de 6 semanas o más) y esta a su vez se subdivide en Urticaria Crónica Espontánea y Urticaria Inducible. La UC se ha explorado en varios aspectos, ya sea en cuanto a su patogénesis, su condición de enfermedad autoinmune o autorreactiva, o su interrelación con la coagulación y sistema de fibrinólisis. Existen herramientas, basadas en la percepción del paciente, para evaluar la actividad de la enfermedad, entre ellas están la Escala de Actividad de la Urticaria (UAS), Escala de Actividad de la Urticaria-7 (UAS-7) y la Prueba de control de urticaria (UCT). Para realizar el diagnóstico hay que identificar el tipo y el subtipo de urticaria, así como identificar las causas subyacentes (solo en la urticaria espontánea crónica de larga evolución o grave), apoyándonos mediante una historia clínica detallada del paciente, un examen físico y también algunos estudios de laboratorios para descartar cualquier asociación de enfermedad autoinmune o autoinflamatoria sistémica. La piedra angular del tratamiento de la UC son los antihistamínicos de segunda generación, seguidas de otros medicamentos como omalizumab, ciclosporina A, inmunosupresores, y corticoesteroides como rescate con un ciclo corto. Se deben realizar mas estudios de UC en pacientes pediátricos, ya que la mayoría de estos se han realizado en pacientes adultos.

Palabras Clave: Urticaria Crónica, Mastocito, Antihistamínicos, Omalizumab, Inmunosupresores.

ABSTRACT

Urticaria is one of the most common skin diseases with the presence of hives, angioedema or both, calculating that approximately one-fifth of the population at some time in their lives will present it. Within the etiologic agents described for Chronic Urticaria (UC) some risk factors such as infectious agents, genetic linked to HLA, food, medicines, atopy, autoimmune diseases. The classification of urticaria according to the time of evolution is Acute (less than 6 weeks) and Chronic (6 weeks or more) and this in turn is subdivided into Spontaneous Chronic Urticaria and Inducible Urticaria. The UC has explored in several aspects, either in terms of its pathogenesis, its autoimmune or autoreactive disease condition, or its interrelation with coagulation and fibrinolysis system. There are tools, based on patient's perception, to evaluate disease activity, among them are the Urticaria Activity Scale (UAS), Urticaria-7 Activity Scale (UAS-7) and the Urticaria Control Test (UCT).

To make the diagnosis it is necessary to identify the type and subtype of urticaria, as well as identify the underlying causes (only in long-term or severe chronic spontaneous urticaria), supported by a detailed clinical history of the patient, a physical examination and also some laboratory studies to rule out any association of autoimmune or systemic autoinflammatory disease. The cornerstone of UC treatment are second-generation antihistamines, followed by other medications such as omalizumab, cyclosporine A, immunosuppressants, and short-cycle corticosteroids. More UC studies should be performed in pediatric patients, since most of these have been performed in adult patients.

Key words: Chronic Urticaria, Mast Cell, Antihistamines, Omalizumab, Immunosuppressants

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas más comunes en nuestro medio y es definida según las últimas directrices internacionales EAACI / GA² LEN / EDF / WAO y de acuerdo a la Guía Mexicana de Urticaria como: la presencia de ronchas, angioedema o ambos, la cual las ronchas consisten en tres características típicas: una roncha central de tamaño variable, casi siempre rodeada de eritema fijo y asociada a prurito intenso o en ocasiones ardor. Estas erupciones tienden a ser migratorias alrededor del cuerpo, con picos entre 8 y 12 horas y generalmente antes de 24 horas la piel vuelve a su estado normal^{1,2}

La incidencia estimada de todas las variantes de urticaria infantil se encuentra entre 3 al 6%, algunos estudios calculan que aproximadamente entre el 15 y el 23 % de la población general presentara un episodio de urticaria en algún momento de sus vidas³. La prevalencia de la urticaria crónica en adultos es bien conocida y se encuentra entre el 0,5% y el 5%.⁴ Sin embargo para los casos pediátricos existen pocos reportes, algunos trabajos como el de Zuberbier et al, reportan una prevalencia próxima al 1 al 14.5%.^{3,5,6,7,8}

La urticaria se puede clasificar como aguda que es aquella con duración de menos de 6 semanas o urticaria crónica definida por una duración de 6 o más semanas. A su vez la UC es dividida en dos subtipos diferentes, la urticaria crónica espontánea (anteriormente denominada urticaria idiopática crónica) y la urticaria crónica inducible (también llamada urticaria física).⁴

Pese a los avances logrados en el estudio de la UC en relación a su patogénesis, su condición de enfermedad autoinmune o autorreactiva; así como la identificación de factores genéticos ligados a HLA, especialmente con la clase II o su interrelación con la coagulación. y sistemas de fibrinólisis. Aún hoy en día, se calcula que hasta el 50% de los casos sigue siendo de causa desconocida.¹⁴ En cuanto al tratamiento los antihistamínicos de segunda generación, han demostrado su eficacia como tratamiento de primera línea y en algunos casos el uso con omalizumab y ciclosporina.⁹

OBJETIVO GENERAL

Describir las causas principales de la urticaria crónica en niños, así como conocer los estudios de laboratorio que se requieren cuando la historia clínica y el examen físico nos indica la presencia de urticaria crónica y definir el tratamiento adecuado según las nuevas guías internacionales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir cuáles son las principales causas de urticaria crónica en niños.

Conocer cuáles son los estudios de laboratorio necesarios para niños con urticaria crónica.

Conocer cuál es el tratamiento recomendado para niños con urticaria crónica, según las guías internacionales.

ETIOLOGÍA

Dentro de los agentes etiológicos descritos para la UC se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

Infeccioso

La evidencia sobre el papel de los virus, bacterias o parásitos en la inducción de UC es escasa y se limita a algunas series o casos únicos. La evidencia ha descrito algunos pacientes pediátricos con UC e infestaciones parasitarias que mejoraron después de la erradicación de estos parásitos. Esta correlación se ha informado ocasionalmente en otras infecciones¹¹

Se ha sugerido que las infecciones desempeñan algún papel en causar urticaria en niños, ya que las infecciones se identifican en más de la mitad de los casos de urticaria aguda, y parece ser un factor exacerbador durante el curso de la urticaria crónica.¹²

Las bacterias son las más estudiadas, particularmente *Helicobacter pylori*. Los componentes proteicos de *H. pylori*, pueden activar los mastocitos in vitro, provocando la liberación de histamina, TNF-alfa, IL-3, IFN-gamma y LTB4¹⁰. Los estudios en los niños son pocos y una revisión sistemática concluyó que la posibilidad de remisión de UC es significativamente mayor después de administrar el tratamiento para *H. Pylori* que en aquellos pacientes que no recibieron una terapia de erradicación.¹² Finalmente trabajos como el de Yilmaz et. al. donde se analizaron los agentes desencadenantes en una serie de 222 niños, observó que los agentes parasitarios solo representaban el 4.8% de los casos, y como agentes causales además del mencionado *H. Pylori* también encontró a *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* y *Dientamoeba fragilis*.

Factores Genéticos

En los estudios de análisis genéticos realizados en pacientes con urticaria crónica, se han propuesto varios polimorfismos en genes relacionados con la activación de mastocitos y del metabolismo de histamina, incluyendo *FcεRI*, *HNMT*, *HRH1*, *HRH2*, *TNF-α*, *TGFβ1*, *ADORA3* y *IL-10*. Así mismo se han descrito polimorfismos en genes relacionados con las vías bioquímicas de leucotrienos y del ácido arquidónico como son *ALOX5*, *LTC4S*, y de el receptor de prostaglandina E2, (*PTGER4*), los cuales se considera que participan con un aumento en la síntesis de leucotrienos como mecanismo patogénico.

Finalmente otros genes estudiados y reportados con participación en la genesis de la urticaria cronica son polimorfismos en *UGT1A6* (uridina difosfato (UDP) glucoroniltransferasa), *CYP2C9* (citocromo P450), *NAT2* (N-acetiltransferasa), las cuales son enzimas que participan en hidroxilacion y glucuronidacion del acido acetilsalicilico, el gen de *ACE* (enzima convertidora de angiotensina), y dentro de los mecanismos autoinmunes un gen candidato es el de la proteina tirosin fosfatasa 22 (*PTPN22*), la cual es considerada un inhibidos de la respuesta inmunologica tanto de linfocitos T como B.¹³

Alimentos y Medicamentos

Se ha demostrado una asociación entre los alimentos y la urticaria aguda, pero su relación con UC es controvertida¹⁵. Las alergias a los aditivos alimentarios se consideran una pseudoalergia en lugar de una reacción alérgica y se han sugerido como una causa rara de UC.¹⁶

Los alimentos que causan UC en niños han sido reportados escasamente.¹⁷ En el trabajo reportado por Yilmaz et. al. reporto una relación de UC con alimentos de solo 0.9%, esto asociado a leche de vaca y huevo. Además, se conoce la relación con algunas semillas o frutos como en el trabajo realizado por Choi et.al donde se reportan que hasta el 7% pueden tener una relación con alimentos, ya que en algunos pacientes se reporto remisión de los síntomas eliminando algunos alimentos.¹⁴ Sin embargo en la gran mayoría de los casos de pacientes pediátricos con UC, no se logró confirmar ninguna alergia a medicamentos ni tampoco a alimentos.¹⁸

Dentro de los medicamentos son los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los que representan los grupos mas frecuentes relacionados con la presencia de UC, pero su uso como parte del tratamiento durante procesos infecciosos dificultan su identificación como agentes detonantes de la UC.¹⁹ No obstante, estudios recientes sugieren una relación entre AINEs y UC en niños, donde se observó que del 10% al 24% en pacientes con UC tienen hipersensibilidad a la aspirina²⁰. Por lo tanto, es aconsejable no administrar AINEs a niños con UC a menos que sea necesario.²¹

Atopia

No hay evidencia de que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE desempeñen un papel patogénico en UC en niños, la atopia no es predictiva de la gravedad o la mayor duración de UC en niños.¹⁸

Enfermedad tiroidea autoinmune

Los trastornos autoinmunes como el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la enfermedad celíaca, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 1 se observan con mayor frecuencia en pacientes con UC.¹⁰ Y tienen riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune (particularmente tiroiditis de Hashimoto). Levy et. al. muestra que la prevalencia de la tiroiditis autoinmune en niños con UC, es de 10 a 30 veces mayor que en una población general ²².

CLASIFICACIÓN

La UC se clasifica en 2 subgrupos: Crónica Espontanea e Inducible. Tabla 1. Los factores desencadenantes de la urticaria inducible crónica incluyen estímulos físicos, estrés y medicamentos antiinflamatorios.^{10, 11} Por el contrario en los casos de la urticaria crónica espontanea en niños no se ha logrado identificar un desencadenante externo entre el 20 y 50% de los casos¹⁴.

Subtipos de Urticaria Crónica		
Urticaria crónica espontánea. Aparición espontanea de habones, angioedema o ambos por > o = 6 semanas sin causa conocida.		
Urticaria Inducible	Subgrupo	Desencadenante
	Dermografismo Sintomnatico	Frotación Mecánica
	Urticaria por frío	Contacto con agua,
aire o sólidos fríos		
	Urticaria por calor	Contacto con
aire, agua o sólidos calientes		
	Urticaria por presión retardada	Presión vertical
sostenida		
	Angioedema Vibratorio	Vibración
	Urticaria Solar	Radiación UV y/o
luz visible		
	Urticaria por contacto	Contacto con o sin
un estímulo alergénico		
	Urticaria colinérgica	Incremento de la
temperatura corporal central		
	Urticaria Acuagénica	Contacto con agua
a cualquier temperatura		

Tabla 1. Clasificación de subtipos de urticaria crónica

FISIOPATOLOGÍA

La roncha y el angioedema asociados con UC son causados por mastocitos y con la liberación de histamina, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrienos, eosinófilos, factores quimiotácticos, factor activador de plaquetas y citocinas. Los mediadores de mastocitos conducen a la vasodilatación y a un aumento de la permeabilidad vascular con la formación resultante de urticaria. La autoinmunidad juega un papel importante y es el principal mecanismo subyacente y la UC puede ser causada por autoanticuerpos IgE contra auto-alérgenos o autoanticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de alta afinidad de los mastocitos FcεRI y / o IgE.^{23,24} Se ha demostrado que aproximadamente el 50% de los pacientes con CU tienen autoanticuerpos dirigidos contra la subunidad del receptor de IgE, lo que conduce a la degranulación de los mastocitos²⁵. Los autoanticuerpos, especialmente los autoanticuerpos activadores de mastocitos, se pueden encontrar en un número significativo de pacientes con CU.²⁶

La interleucina 3 (IL-3) también es relevante para la patogénesis de la urticaria. Hay evidencia que sugiere la regulación positiva de la expresión de IL-3 y TNF-alfa en UC.^{27,28} Las citocinas están involucradas en la patología de la urticaria, posiblemente al inducir inflamación por debajo del umbral en las células endoteliales de la piel no afectada. La activación de los basófilos en la urticaria crónica conduce a la hiperreactividad de IL-3 y al aumento de la liberación de histamina.

Las ronchas en la UC parecen implicar la degranulación de los mastocitos de la piel, que liberan histamina, proteasas y citocinas con la generación de factor activador de plaquetas y otros metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina D2, leucotrienos C4, D4 y E4). Estos mediadores inducen vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan las terminaciones nerviosas sensoriales que provocan edema, enrojecimiento y prurito²⁹. Un sitio de la lesión que se caracteriza por edema, la degranulación de mastocitos, y un infiltrado perivascular de CD4+ linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos y tiene similitudes con el infiltrado visto en la reacción de la fase tardía.^{30,31} Aunque existen varias teorías sobre la patogénesis de la urticaria crónica, ninguna se ha establecido de manera concluyente³²

Mastocitos

Los mastocitos activados desencadenan la liberación de citocinas (es decir, interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa) en una fase posterior, entre 6 y 24 horas después de la estimulación. Estas citocinas activan el endotelio, lo que a su vez permite la infiltración de leucocitos en la dermis, en particular los eosinófilos, esta reacción de fase tardía induce el mantenimiento de la inflamación de la piel, expresada clínicamente como eritema indurado. Los mastocitos activados también inducen la infiltración de células T en la dermis, lo que contribuye a la cronicidad de las lesiones. Este mecanismo está respaldado por la excelente eficacia clínica de la

ciclosporina al suprimir la actividad de las células T. En ciertos grupos de pacientes, la activación de mastocitos inicia la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, que juegan un papel en el reclutamiento temprano y selectivo de leucocitos, extendiendo la cronicidad de la afección .³³

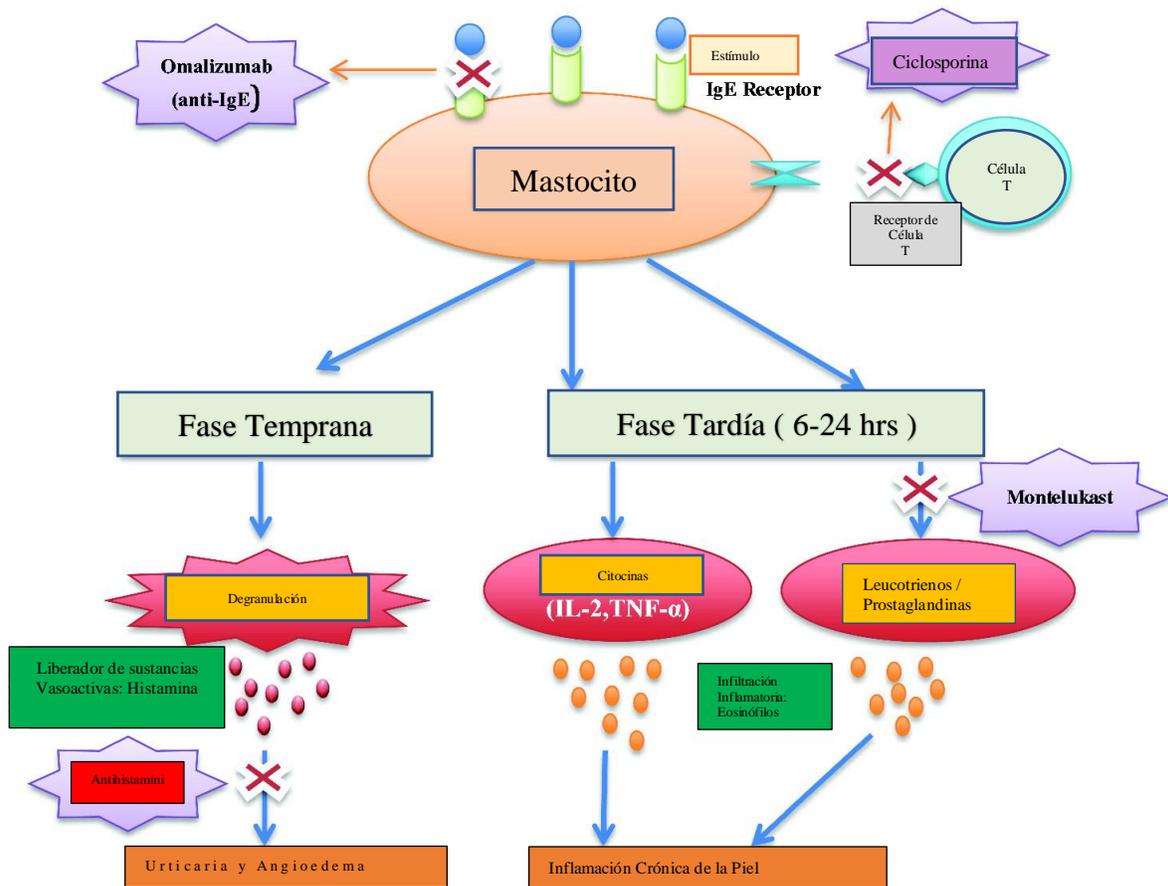


Figura 1 . Activación de los Mastocitos. Imagen tomada de la referencia 33.

El trabajo de Yanase et. al. ha propuesto una nueva vía para la activación de mastocitos tisulares al reconocer la evidencia de la activación del sistema de coagulación, demostraron que la liberación intravascular de histamina junto con un estímulo de infección que produce la activación de TLR (a través de TLR 3, 4, 5 o 6) puede hacer sinergia para estimular las células endoteliales para expresar el factor tisular (TF) y, por lo tanto, proporcionar un estímulo para la activación del sistema de coagulación ^{33,34} además, proponen que esto puede proporcionar la extravasación de plasma y la activación de los mastocitos de la piel a través de receptores activados por proteasa (PAR). Esta vía podría explicar la rápida aparición de lesiones de urticaria en asociación con infecciones bacterianas y otras infecciones virales. Figura 2

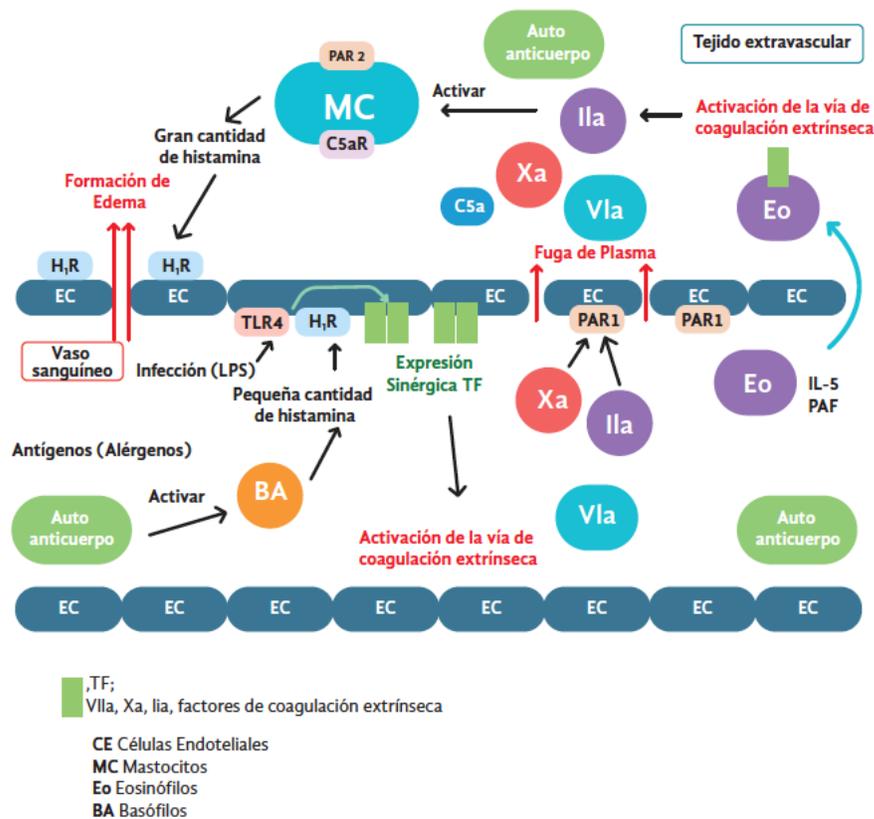


Figura 2. Posibles vías que vinculan la activación de la cascada de coagulación con infecciones bacterianas. Imagen tomada de la referencia³⁴

Cascada de coagulación

Como se mencionó anteriormente, hay evidencia para la activación de cascada de coagulación en sujetos con UC. El daño a los vasos sanguíneos puede exponer el factor tisular y desencadenar la cascada extrínseca, varios elementos activados de esta cascada de coagulación pueden activar los receptores PAR en múltiples tipos de células creando una amplificación de mediadores proinflamatorios. Asero et. al. demostró que, en pacientes con UC, los niveles plasmáticos del fragmento de protrombina 1 fl 2 (PF1fl2), y el dímero D son más elevados que los de los controles normales y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta a las terapias.³⁵ El factor tisular también se ha observado en el tejido extravascular y en eosinófilos.^{36,37} Estas observaciones son consistentes con los mecanismos representados en la Figura 2.

Basófilos

Se ha ido investigando evidencia sobre el papel de los basófilos en la patogénesis de UC. Los basófilos portan receptores de IgE y son capaces de producir histamina, citocinas como IL-4, IL-13 e IL-31 en respuesta a la activación del receptor de

IgE .³⁸ La basopenia es el resultado de la migración de basófilos desde la circulación hacia la piel, observando una mejoría tanto clínica como en los niveles de basófilos cuando se utilizó tratamiento con Omalizumab en la UC.^{39 40}

El papel de la IgG anti FcεRI alfa en la patogénesis de la UC requiere aun más estudios, sin embargo, se ha observado su participación en la liberación de histamina en aquellos en los que está presente. Futuros estudios enfocados en la patogénesis de la enfermedad y su tratamiento incluyendo el uso de antagonistas de interleucina 5 (dirigidos a eosinófilos), dupilumab, antagonistas del receptor CRTH2, bloqueo de receptores PAR o anticoagulación podrán permitir una mejor comprensión de la patogénesis de la UC y su tratamiento.⁴¹

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA URTICARIA CRÓNICA

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

Escala de Actividad de la Urticaria (UAS) Esta escala se basa en una puntuación individual respecto al número de habones e intensidad del prurito durante las últimas 24 hrs, se emplea para medir la actividad de la enfermedad y así evaluar la respuesta a tratamiento.⁴²

Escala de Actividad de la Urticaria-7 (UAS-7) Se calcula sumando el puntaje diario de UAS durante una semana, fluctuando el puntaje entre 0 y 42. Un puntaje ≤ 6 de UAS-7 refleja una Urticaria Crónica Espontanea (UCE) controlada.⁴² Se basa en la evaluación de los signos y síntomas clave de la urticaria (ronchas y prurito), que están documentados por el paciente, lo que hace que este puntaje sea especialmente valioso. ¹ Tabla 2

Prueba de control de urticaria (UCT) Es una herramienta validada y confiable para valorar el nivel de control de la enfermedad, siendo de gran ayuda en las decisiones terapéuticas⁴³. Se basa en preguntas que evalúan el control de signos y síntomas de la enfermedad, así como mejoría de la calidad de vida, eficacia del tratamiento y control general de la sintomatología. El puntaje va entre 0 (sin ninguna mejoría) y 16 (control total del cuadro)⁴³.

Se debe evaluar a los pacientes para determinar la actividad, el impacto y el control de la enfermedad en la primera y en cada visita de seguimiento, reconociendo que algunas herramientas, por ejemplo, el UAS solo se pueden utilizar de forma prospectiva y otras, por ejemplo, la UCT, permiten la evaluación retrospectiva.

Puntuación	Ronchas	Prurito
0	Ninguna	Ninguna
1	Leve (<20ronchas/24hrs)	Leve (presente pero no molesto o problemático)
2	Moderado (20-50 ronchas/24hrs)	Moderado (problemático pero no interfiere con la actividad diaria normal o el sueño)
3	Intenso (>50 ronchas/24hrs) grandes áreas confluentes	Intenso (prurito severo, que es lo suficientemente problemático como para interferir con la actividad diaria normal o el sueño)

Tabla 2. Puntuación de actividad de urticaria (UAS7) para evaluar la actividad de la enfermedad en la Urticaria Crónica Espontánea¹

DIAGNÓSTICO

El objetivo del diagnóstico se basa: (1) identificar el tipo y el subtipo de urticaria e (2) identificar las causas subyacentes (solo en la urticaria espontánea crónica de larga evolución o grave).⁴⁴ Por lo tanto esto se realiza mediante una historia clínica detallada, un examen físico completo y estudios de laboratorio complementarios con la finalidad de descartar enfermedades autoinmunes o autoinflamatoria sistémica^{1,45,46,48} La historia clínica es el primer paso en el proceso de diagnóstico de UC.^{47- 54}.

Los clínicos deben investigar:

- Frecuencia y duración de las lesiones cutáneas. Las ronchas que duran más de 24 hrs conducen a una urticaria por presión y vasculítica. Por el contrario, las ronchas que duran menos de una hora son comunes en la urticaria física (a excepción de la urticaria inducida por presión).
- Forma, dimensión, distribución de ronchas.
- Presencia de angioedema aislado o asociado.
- Antecedentes familiares de atopia, urticaria, trastornos sistémicos.
- Edad al inicio de los síntomas.
- Factores desencadenantes y agravantes, particularmente hábitos alimenticios, medicamentos, ejercicio físico o factores físicos, intervalo entre la exposición y la aparición de ronchas.

- Circunstancias y lugares donde ocurren los síntomas (noche / día, adentro / afuera, tiempo libre ...).
- Signos y síntomas sistémicos que sugieren enfermedades orgánicas o sistémicas, como la enfermedad celíaca, la urticaria vasculítica o afecciones autoinflamatorias como los síndromes periódicos asociados a la criopirina.
- Síntomas subjetivos, como dolor, ardor, prurito.
- Calidad de vida.
- Pruebas de laboratorio realizadas anteriormente.
- Efectividad del tratamiento presente o pasado.

Cualquier prueba de laboratorio debe realizarse cuando la historia y los datos clínicos sugieren un factor desencadenante o una enfermedad sistémica para confirmar su papel en la patogénesis ^{55,59}.

La velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y una biometría hemática completa (BHC) son pruebas de detección que pueden usarse para descartar un trastorno subyacente. ^{60,61} Los pacientes con UC generalmente tienen un resultado normal en la BHC. Un recuento elevado de eosinófilos sugiere atopía o infestación parasitaria. Las elevaciones significativas en la VSG y en la PCR sugieren una enfermedad sistémica subyacente, como enfermedad autoinmune, reumatológica, infecciosa o neoplásica. ^{62,63}

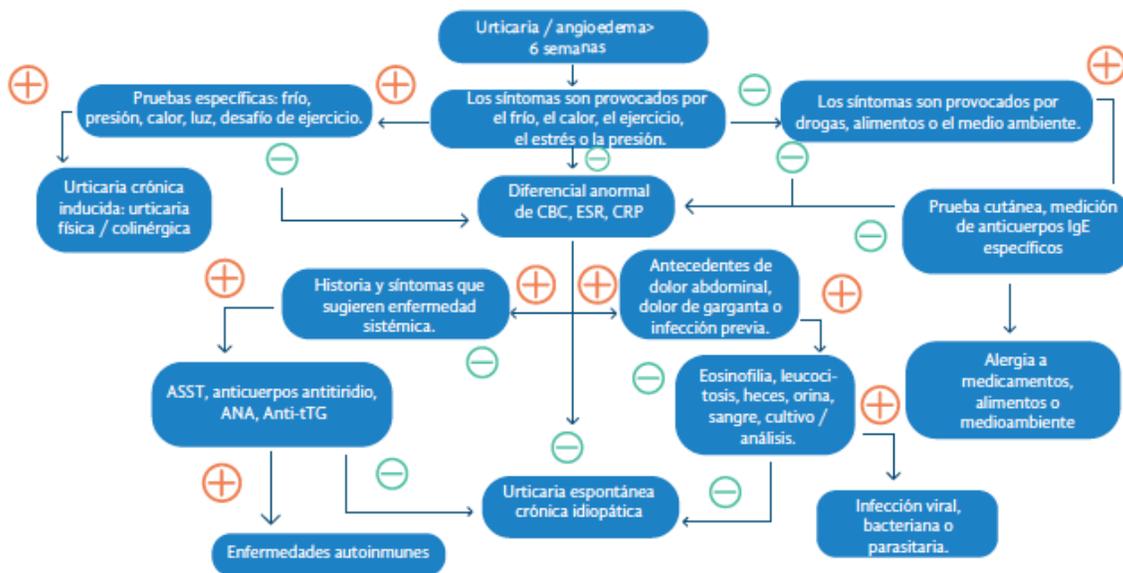
Actualmente, las únicas pruebas generalmente disponibles para detectar autoanticuerpos contra IgE o FcεR1 (el receptor de IgE de alta afinidad) son las pruebas cutáneas de suero autólogo (ASST) y las pruebas de activación de basófilos (BATs). Algoritmo 1

La ASST es una prueba de detección inespecífica que evalúa la presencia de factores de liberación de histamina en suero de cualquier tipo, no solo los autoanticuerpos liberadores de histamina. La ASST debe realizarse con sumo cuidado ya que las infecciones pueden transmitirse si, por error, los pacientes fueron inyectados con el suero de otra persona. ^{1,64,65}

Las BATs evalúan la liberación de histamina o la regulación positiva de los marcadores de activación de los basófilos en respuesta a la estimulación con el suero de pacientes con UC. Las BATs pueden ayudar a evaluar conjuntamente la actividad de la enfermedad en pacientes con urticaria, así como a diagnosticar la urticaria autoinmune. Además, las BATs se puede utilizar como marcador de la capacidad de respuesta a la ciclosporina u omalizumab. ⁶⁶⁻⁷⁰

La biopsia de piel debe realizarse si hay sospecha de vasculitis o urticaria vasculítica que generalmente persiste durante más de 24 horas en el mismo lugar y puede dejar lesiones residuales hipercrómicas o violáceas, aunque eso no siempre ocurre. La biopsia cutánea también está indicada en casos que son refractarios al tratamiento con antihistamínicos. ^{15,71} La biopsia cutánea no es rutinariamente

necesaria para el diagnóstico de UC, sin embargo, cuando se realice una biopsia, debe de ser con lesión de una roncha recién formada (preferiblemente <24 horas) y enviarla para tinción con hematoxilina y eosina e inmunofluorescencia si se sospecha de urticaria vasculítica. Los hallazgos histológicos en lesiones tempranas muestran un infiltrado neutrofílico perivascular que involucra vénulas postcapilares con depósito de fibrina y extravasación de glóbulos rojos, los eosinófilos pueden notarse en las primeras horas. La inmunofluorescencia puede mostrar depósito de complemento y fibrina en los vasos sanguíneos y, ocasionalmente IgM, IgA, IgG a lo largo de la zona de la membrana basal de la piel.⁷²



CBC: Biometría Hemática Completa; ESR: Velocidad de Sedimentación Globular; CRP: Proteína C Reactiva; ASST: Prueba Cutánea de Suero Autólogo; ANA: Anticuerpo Antinuclear; Anti-tTG: Anticuepo anti-transglutaminasa tisular; IgE: Inmunoglobulina E.

Algoritmo 1. Diagnóstico de la Urticaria Crónica. Imagen Tomada de la Referencia 96

TRATAMIENTO

Educación al Paciente

La UC causa angustia a los pacientes porque físicamente es incómodo, aumenta y disminuye de forma impredecible, interfiere con el trabajo, la escuela y el sueño, y a menudo es difícil de tratar, ^{3,73} la duración de los síntomas varía entre los individuos, y la causa subyacente no se conoce en la mayoría de los casos. Además, los pacientes pueden malinterpretarlo como un problema infeccioso, así que, prefieren quedarse en casa para evitar la vergüenza, y todos estos factores contribuyen a la frustración y ansiedad del paciente. ⁷⁴ Por lo que hay varios conceptos importantes para transmitir a los pacientes con UC:

- La UC rara vez es un signo de otra enfermedad subyacente, y cuando es así, la urticaria suele ir acompañada de otros síntomas sistémicos que son notables para el paciente y / o el médico.
- La UC en casi el 50% de los pacientes experimentan remisión dentro de un año⁷⁵. Sin embargo, para aquellos en los que el trastorno persiste más de un año, aproximadamente el 14% todavía tendrá síntomas más allá de los cinco años ^{76,77}.
- La UC no es una reacción alérgica, y no suele representar un riesgo agudo para el paciente.

Es útil explicar a los pacientes que los tratamientos para la UC están destinados a reducir o eliminar los síntomas durante el tiempo que dure la afección, utilizando uno o más medicamentos que no causen efectos secundarios significativos. No se ha demostrado que la mayoría de las terapias disponibles curen la UC (aunque los síntomas pueden eliminarse) o afecten la duración del trastorno subyacente. En la mayoría de los pacientes, la UC se resuelve espontáneamente en dos a cinco años, aunque puede reaparecer o persistir en una minoría significativa.

La base de la terapia es la tranquilidad, la educación del paciente, la evitación de factores desencadenantes conocidos y la farmacoterapia. Los antihistamínicos H1 de segunda generación son los fármacos de elección para la terapia inicial debido a su perfil de seguridad y eficacia.

La versión 2018 de la guía basada en la evidencia y el consenso desarrollado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), la red de excelencia fundada en la Unión Europea, la Red Europea de Alergia y Asma Global (GA² LEN), el Fórum de Dermatología Europea (EDF) y la Organización Mundial de Alergia (WAO), con la participación de 48 delegados de 42 sociedades nacionales e internacionales, recomiendan que los antihistamínicos H1 de segunda generación sean el fármaco de elección para el tratamiento de UC y se prefieren en lugar de los antihistamínicos de primera generación H1 ¹. Si no se produce una mejora suficiente después de 2 a 4 semanas o antes si los síntomas son intolerables, la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación se puede aumentar hasta cuatro veces de la dosis recomendada ¹. Si no se produce una mejora suficiente después de 2 a 4 semanas o antes, y si los síntomas son

intolerables después del aumento cuádruple en la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación, se debe agregar omalizumab. ¹ Si no se produce una mejoría suficiente después de 6 meses o antes, y si los síntomas son intolerables después de la adición de omalizumab, se recomienda el tratamiento con ciclosporina y antihistamínicos H1 de segunda generación. El uso de un ciclo corto (máximo, 10 días) de corticosteroides sistémicos puede considerarse para la UC.⁷⁸

Diferencias entre las Guías EAACI/WAO y AAAAI / ACAAI

Paso 1: Para la terapia inicial, se administra un antihistamínico de segunda generación (Cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, bilastina, ebastina y rupatadina) a la dosis terapéutica estándar. También se debe aconsejar a los pacientes que eviten los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Paso 2: Si el paso 1 no controla los síntomas adecuadamente dentro de 1 a 2 semanas, la terapia se puede aumentar al hacer uno o más de los cambios que se describen a continuación. No hay estudios controlados que comparen directamente estas diferentes intervenciones:

Aumentar la dosis del antihistamínico de segunda generación. Este es el enfoque preferido por las guías internacionales del 2018 ¹. En una revisión sistemática, se demostró que la dosificación de hasta cuatro veces las dosis estándar con desloratadina o levocetirizina es útil con el prurito, aunque las dosis más altas no redujeron de manera constante el número de ronchas. ⁷⁹

Las guías internacionales de 2018 usan un solo antihistamínico para la dosificación ⁸⁰. En contraste, las guías estadounidenses del 2014 sugieren combinar dos antihistamínicos de segunda generación diferentes cuando se dosifican dosis elevadas. No se han realizado estudios comparativos, aunque un estudio retrospectivo sugirió que se podrían controlar más pacientes combinando dosis altas de dos antihistamínicos en comparación con dosis altas de antihistamínicos únicos ⁸¹.

Si el aumento de la dosis en el transcurso de unas pocas semanas no controla los síntomas, las guías internacionales del 2018 sugieren el omalizumab como el siguiente paso basado en la eficacia claramente demostrada. ¹

Las guías estadounidenses del 2014 sugieren que los agentes descritos a continuación también se pueden probar antes de utilizar omalizumab y pueden ser más prácticos.

- Agregar un antihistamínico de segunda generación diferente. Esto puede ser particularmente útil para pacientes que encuentran con cetirizina .
- Agregar un antihistamínico H2, como: Ranitidina , Famotidina o Cimetidina.
- Agregar un antagonista del receptor de leucotrienos : montelukast , zafirlukast, aunque generalmente se agrega montelukast y se permite al menos 4 semanas para evaluar el impacto.

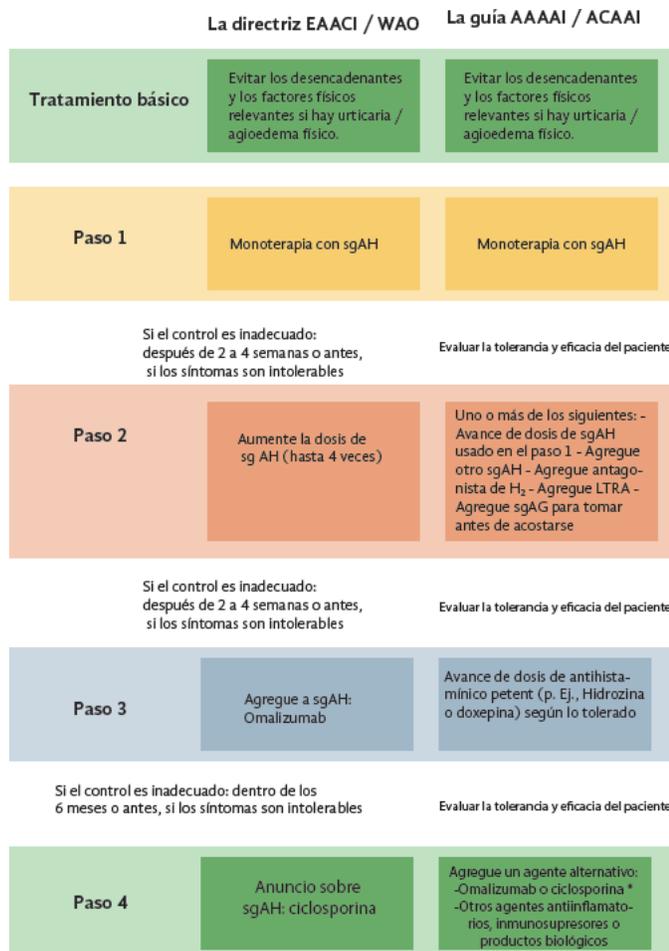
- Agregar un antihistamínico H1 de primera generación a la hora de acostarse como: Hidroxicina en niños de hasta 12 años, se comienza con una dosis de 0.5 mg / kg. Para niños > 12 años de edad, se pueden administrar inicialmente 10 mg. Doxepin generalmente se evita en niños <12 años debido a la limitada experiencia clínica.

Ciproheptadina puede ser útil para los niños, comenzando con una dosis de 2 mg para niños de seis años o menos, 4 mg para niños mayores y aumentando a 8 mg antes de acostarse.

Paso 3: Si las medidas del paso 2 no dan como resultado un control adecuado de los síntomas, la dosis del antihistamínico H1 de primera generación puede avanzar gradualmente. También es importante suspender los medicamentos que se agregaron en el paso 2 que no parecieron beneficiar al paciente.

Las guías internacionales del 2018 no recomiendan el uso de antihistamínicos sedantes, a menos que no haya otras opciones¹ y considera que estos medicamentos son convenientes y útiles en algunos pacientes, pero hay que evitarlos en pacientes pediátricos y adultos mayores.

Paso 4 : Los pacientes cuyos síntomas no están controlados por las terapias del paso 3 o que son intolerantes al avance de la dosis de los antihistamínicos H1 de primera generación Existen varias terapias que pueden considerarse para tales pacientes, incluyendo omalizumab , ciclosporina y varios agentes antiinflamatorios e inmunosupresores. Figura 3.



EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.
WAO: Organización Mundial de Alergia
AAAAI: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología.
ACAAI: Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología
sgAH: Antihistamínico de segunda generación.
LTRA: Antagonista del receptor de leucotrienos.
fgAH: Antihistamínico de primera generación.

Figura 3. Se compara el enfoque de la directriz internacional de 2018 (lado izquierdo) y el parámetro de práctica estadounidense (lado derecho).

Antihistamínicos de Segunda Generación

La base de las opciones terapéuticas se dirige al alivio sintomático de la urticaria al antagonizar las acciones específicas de las acciones de histamina mediadas por el receptor H1 sobre las células endoteliales (roncha) y los nervios sensoriales (prurito). Se informa que los antihistamínicos de primera generación tienen potentes efectos anticolinérgicos y acciones sedantes en el sistema nervioso central que duran más de 12 hrs, con acciones terapéuticas solo durante 4-6 hrs. La mayoría

de ellos atraviesan la barrera hematoencefálica e interactúan con el receptor H1 del cerebro, lo que provoca alteraciones en el movimiento rápido del sueño y funciones cognitivas.⁸² Por lo tanto, los antihistamínicos de primera generación ya no son la opción en el tratamiento actual de la UC, ya que actualmente existe una amplia gama de antihistamínicos de bajo costo de segunda generación con efectos secundarios menores, sin efecto anticolinérgico (sin sedación y disfunción cognitiva) y también con mayor eficacia y duración de la acción, así como un mejor cumplimiento.

El desarrollo de los antihistamínicos de segunda generación, como la cetirizina, la loratadina y la fexofenadina, lograron un mayor progreso con respecto a la seguridad. Posteriormente, llegó una gran cantidad de medicamentos de segunda generación, como azelastina, desloratadina (el metabolito activo de loratadina), ebastina, levocetirizina (el enantiómero activo de cetirizina) y rupatadina. Dos medicamentos de segunda generación, el astemizol y la terfenadina, fueron prohibidos por varios informes de efectos cardiotoxicos como prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular y torsade de pointes e interacción metabólica con ketoconazol o eritromicina. Y los antihistamínicos que si son autorizados para pacientes pediátricos de 2 a 11 años son: cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina y rupatadina.⁸³

Otro antihistamínico autorizado en pacientes pediátricos es la rupatadina, así como efectiva y bien tolerada en el alivio de los síntomas, mejorando la calidad de vida durante 6 semanas en pacientes con UC.⁸⁴ Se encontró que la levocetirizina es más eficaz que la rupatadina en pacientes con UC, pero ambos fármacos causaron sedación leve.⁸⁵ En resumen, los antihistamínicos de segunda generación siempre deben considerarse como el tratamiento sintomático de primera línea para la urticaria debido a su buen perfil general de seguridad, eficacia comprobada.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se une a la región constante de la molécula de IgE, evitando la interacción entre la IgE libre con los receptores de IgE de alta y baja afinidad^{86,87}. Esto conduce a una regulación negativa de la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en las células inflamatorias⁸⁸. Últimamente, el interés en omalizumab como terapia de segunda línea para pacientes con UC ha aumentado significativamente después de varios estudios que demuestran su efectividad y seguridad tanto en adultos como en niños.⁸⁹ En los niños, el omalizumab está aprobado actualmente para el asma alérgica no controlada de moderada a severa y la UC (≥ 12 años)^{90,91}. Se necesitan al menos 5 dosis para prevenir la recurrencia y obtener una remisión completa de UC⁸⁹. En un estudio para el tratamiento de la UC, el omalizumab disminuyó los síntomas clínicos en pacientes que habían permanecido sintomáticos a pesar del uso de dosis aprobadas de antihistamínicos H1^{92,93}

La ciclosporina tiene propiedades inmunosupresoras, con alta selectividad para los linfocitos T. Inhibe la actividad de la calcineurina, uniéndose al receptor de la ciclofilina, en los linfocitos T activados impide así la migración del factor nuclear AT

(NFAT) y sus factores de transcripción, desde el citoplasma hacia el núcleo. El factor nuclear NFAT es necesario para la expresión del gen de IL-2, una interleucina que activa las células T y la secreción de IFN-gamma y GM-CSF. La ciclosporina, por ende, reduce la expresión de todos ellos en los linfocitos activados. En la urticaria crónica la ciclosporina A es más efectiva en pacientes con ASST positiva que no han respondido a antihistamínicos. Las dosis y la duración óptima del tratamiento no se han definido claramente en esta enfermedad y no existen parámetros que puedan predecir una respuesta favorable. Se indica a dosis de 3-5 mg/kg/día por lo menos durante dos a tres meses, o a dosis muy bajas de 1-2 mg/kg/día por periodos más largos.

El antagonista de leucotrienos montelukast fue eficaz para el tratamiento de UC, tanto en monoterapia como en combinación con antihistamínicos H1, aunque el efecto del tratamiento observado fue pequeño. Kiran et. al. sugirió que no hay una ventaja adicional de montelukast sobre los antihistamínicos con dosis estándar y, por lo tanto, no debe considerarse como una opción terapéutica de forma regular y solo debe reservarse como un adyuvante en casos refractarios seleccionados.⁴

Los corticosteroides presentan efectos antiinflamatorios y antialérgicos, su administración terapéutica posee varios mecanismos de acción. Al unirse a su receptor en el citosol de las células reduce la actividad del NFkB (Nuclear Factor kappa B), una proteína intracelular proinflamatoria. Sin embargo, los corticosteroides generan su principal acción al unirse con el GRE (Elemento de Respuesta a Glucocorticoide), un grupo de receptores ubicados en el ADN. Los GREs negativos causan la inhibición y los positivos la activación de la expresión de los genes codificados. Como este efecto genómico se da modificando la transcripción en el ADN, su efecto es muy amplio; así reduce la producción de múltiples citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 1, IL2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alpha), Interferón gamma (IFN-gamma) y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF). Asimismo, los corticosteroides reducen la acumulación de células en los focos inflamatorios, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y síntesis del activador de plasminógeno, y de enzimas lisosomales. También reprimen la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.

Sin embargo, en vista de los efectos adversos graves asociados con la terapia con corticosteroides a largo plazo, se recomienda el uso de esteroides sistémicos con moderación solo por un período corto para controlar las exacerbaciones agudas cuando todas las otras terapias han fallado o hay una emergencia.

Algunos estudios de casos y series apoyan el metotrexato para aliviar los síntomas de la urticaria crónica dependiente de corticosteroides, el metotrexato puede considerarse como una alternativa en casos seleccionados de urticaria refractaria, especialmente por su bajo costo, fácil disponibilidad, dosificación y amplia aceptación.

Un estudio retrospectivo en el Hospital de Niños en Newcastle ha demostrado una relación potencial entre UC y ciertas deficiencias nutricionales: particularmente hierro y vitamina D. El estudio encontró que optimizar la dieta de los niños con deficiencia nutricional (vitamina D y hierro) podrían ser útiles para conducir a la resolución de los síntomas de la UC en algunos pacientes.⁹⁴

Los conceptos clave del manejo de la urticaria en niños son:

1. Eliminación de causas subyacentes y / o desencadenantes siempre que sea posible.
2. Los antihistamínicos H1 de segunda generación son la base del tratamiento destinado a proporcionar alivio de los síntomas. La seguridad de la dosificación no ha sido validada en niños. Se deben evitar los antihistamínicos H1 de primera generación
3. Los casos difíciles pueden requerir otras intervenciones terapéuticas como omalizumab, ciclosporina, metotrexato, e incluso otros inmunosupresores e inmunoglobulina humana, analizándose cuidadosamente la relación riesgo-beneficio, ya que hay poca evidencia de apoyo.
4. Deben evitarse los corticosteroides y, si se usan, deben limitarse estrictamente solo por períodos cortos (5–7 días).⁹⁵

DISCUSIÓN

La UC es una afección cutánea común que tiene un impacto adverso en la calidad de vida, la mayoría de los pacientes pediátricos con UC logran una mejoría o control de sus síntomas dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico, sin embargo, entre los estudios realizados en niños hay controversias, presentando resultados diferentes, ya que algunos autores informan una tasa de remisión del 84%, y otros informan sólo del 16 % durante el mismo período de años. La etiología en muchas ocasiones no se identifica. El diagnóstico de la UC se basa en las características clínicas de los síntomas, rara vez se necesita un trabajo exhaustivo, pero una detallada historia clínica puede confirmar el diagnóstico en muchos pacientes.

En múltiples revisiones y guías se destaca la eficacia de los antihistamínicos de segunda generación para el tratamiento de la UC en pediatría a dosis convencionales, sin embargo, se requieren estudios para establecer el efecto benéfico de altas dosis de antihistamínicos de segunda generación en casos mas severos/ refractarios, ya que hasta el momento se han reportado algunos estudios con la administración de los antihistamínicos al doble de la dosis convencional con leve mejoría clínica así como recaídas.

El uso de Omalizumab ha sido aprobado como una terapia complementaria con dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación en pacientes mayores de 12 años, pero todavía hay evidencia muy limitada del uso de Omalizumab en lactantes y niños, particularmente en cuanto a su eficacia clínica y seguridad. El montelukast es controversial ya que estudios respaldan su uso en monoterapia o en combinación con antihistamínicos y otros estudios sugieren que no debe considerarse como una opción terapéutica de forma regular, por lo que el montelukast ya no se recomienda como tratamiento de segunda línea. Existen métodos alternativos para controlar la UC refractaria, como sulfasalazina, metotrexato, dapsona, micofenolato de mofetilo, fototerapia, inmunoglobulina intravenosa, se sabe muy poco acerca de la eficacia clínica de estos medicamentos y, por lo tanto, se requiere una cuidadosa consideración por parte de especialistas antes del uso de estos medicamentos.

Consideramos que existen varios puntos importantes en los que hay que realizar investigaciones adicionales como la epidemiología en pacientes pediátricos, sus consecuencias socioeconómicas, aclarar del papel de los factores de coagulación, así como la identificación de factores de activación de mastocitos/basófilos en la UC, realizar ensayos de control comparando diferentes antihistamínicos de segunda generación en dosis mas elevadas en UC, así como el perfil de seguridad de los tratamientos disponibles y la farmacovigilancia a largo plazo.

Y creemos que la principal estrategia de tratamiento consiste en identificar y tratar la causa, garantizar el cumplimiento de los antihistamínicos H1 de segunda generación y corregir las deficiencias nutricionales. Todos estos pasos son efectivos para abordar la UC de acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento.

CONCLUSIONES

La UC puede ocurrir en todos los grupos de edad, y en pediatría es poco común, pero representa un desafío para muchos médicos y aunque los datos para la UC en la infancia aún son escasos, las investigaciones recientes indican que la prevalencia y sus causas de la UC en niños, son muy similares a la de los adultos.

La UC es una enfermedad que causa un grave impacto en los pacientes y altos costos directos e indirectos para el sistema de salud, así como amplias implicaciones socioeconómicas, ya que retrasa en aproximadamente un 20-30% el regreso en la escuela o el trabajo. Para realizar el diagnóstico debe incluir una buena historia clínica, un buen examen físico, búsquedas de información sobre posibles factores causales y datos importantes sobre la naturaleza de la urticaria. Alrededor de un tercio de los pacientes con UC continuará experimentando síntomas después de 5 años de seguimiento. En consecuencia, es importante proporcionar un tratamiento temprano para mejorar la calidad de vida del paciente. Los antihistamínicos de segunda generación a dosis habituales se recomiendan actualmente como terapia de primera línea para pacientes con urticaria crónica. Los tratamientos alternativos incluyen antagonistas H₂, corticosteroides, antagonistas de los receptores de leucotrienos, otros medicamentos antiinflamatorios, inmunosupresores, omalizumab e inmunoglobulina intravenosa. Y el tratamiento con corticosteroides solo debe ser utilizado de manera de rescate con ciclos cortos 5-7 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., y col. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*; 73 (7): 1393–1414,2018
2. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI cols. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Revista Alergia México Volumen 61, Supl. 2, 2014*
3. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Urticaria espontánea crónica en niños: picazón por perspicacia. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1–8
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiología de la urticaria: una encuesta representativa de población transversal. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–873.
5. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767–1772.
6. Brüske I, Standl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B, et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:36–42.
7. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:363–366.
8. Maria-Magdalena Balp, Karstein weller, Veruska Carbon et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatric Allergy and Immunology* Volume 29, Issue 6
9. Paulo Ricardo Criado, Roberta Facchini Jardim Criado, Celina Wakisaka Maruta , yVitor Manoel Silva dos Reis . Chronic urticaria in adults: the latest in the new millennium. *Un Dermatol Bras . 2015 enero-febrero; 90 (1): 74–89.*
10. Kam L.E. Hon1, Alexander K.C. Leung, Wing G.G. and Steven K. Loo. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2019, 13, 1-11
11. Carlo Caffarelli, Francesco Paravati, Maya El Hachem, Marcello Bergamini, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019; 45: 101.
12. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria e infecciones. *Alergia Asma Clin Immunol.* 2009; 5: 10.
13. Purevsuren Losol, Hye-Soo Yoo, Hae-Sim Park. Molecular Genetic Mechanisms of Chronic Urticaria. *Allergy Asthma Immunology Res* 2014 January;6(1:13-21).
14. Choi SY, Park HY, Ahn YM. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr . 2015; 58(5:159-164).*
15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition,

- classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–887.
16. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:168–171.
 17. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel E. Urticaria crónica: etiología y curso natural en niños. *Int Arch Alergia Immunol*. 2011; 156: 224–230.
 18. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Alergia Proc*. 2017; 38 : 136–142.
 19. Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:117–139
 20. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70:153–160.
 21. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:743–748.
 22. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Urticaria crónica: asociación con autoinmunidad tiroidea. *Arch Dis Child*. 2003; 88 : 517.
 23. Beck L, Bernstein J, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2008; 97(2): 149-58.
 24. Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronic urticaria - What does the new guideline tell us? *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(5): 584-93
 25. Awosika O, Qureshi A, Ehrlich A, Fonacier L. Chronic urticaria; Recommendations from an allergist and immunologist. *Dermat contact, atopic, Occup drug* 2018; 29(5): 292-3.
 26. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children: Still itching for insight. *JAMA Dermatology* 2017; 153(12): 1221-2.
 27. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1): 307-14.
 28. Lourenço FD, Azor MH, Santos JC, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 979-86.
 29. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1978; 61:350–4.
 30. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96:360–4.
 31. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria:

- comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:484–93.
32. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34:33–52.
 33. Lee R, Michaelis L, Mahadevan J. Chronic Urticaria childhood. *InnovAiT,* 2019, Vol. 12(5), 264–270.
 34. Yanase Y, Morioke S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, et al. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2017
 35. 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
 36. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:1740–2.
 37. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 148:170–4.
 38. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:499–508.
 39. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2015; 70:601–3.
 40. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM, et al. Effect of Omalizumab on Blood Basophil Counts in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol.* 2017; 137:958–61.
 41. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: The Devil’s Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4): 1097-1106
 42. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
 43. García-Diez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Cross-Cultural Adaptation of the Urticaria Control Test From German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 746- 52.
 44. Sánchez-Borges, M., Asero, R., Ansotegui, I. J., Baiardini, I., Bernstein, J. A., Canonica, G. W., ... Zuberbier, T. (2012). Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema. *World Allergy Organization Journal*, 5(11), 125–147.
 45. Charlesworth EN. The spectrum of urticaria: All that urticates may not be urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995; 15:641.
 46. Beltrani VS. Urticaria: reassessed. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:143.
 47. Antia, C., Baquerizo, K., Korman, A., Bernstein, J. A., & Alikhan, A. (2018). Urticaria: A comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(4), 599–614.

48. Kiran Godse, Abhishedk De, Vijay Zawar, Bela Shah. Consensus Statement for the Diagnosis and Treatment of Urticaria: A 2017 Update. *Indian J Dermatol.* 2018 Jan-Feb; 63(1): 2–15.
49. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:403.
50. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, British Society for Allergy and Clinical Immunology BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:547–565.
51. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1270–1277.
52. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CHE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016; 71:780–802.
53. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Povesi Dascola C, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol.*
54. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37:450–457.
55. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012; 67:1465–1474.
56. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy.* 2013; 68:816–819.
57. Youssef MJ, Chiu YE. Eczema and urticaria as manifestations of undiagnosed and rare diseases. *Pediatr Clin.* 2017; 64:39–56.
58. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1575–1580.
59. Thomas P, Perkin MR, Rayner N, Cox H, Fox AT, Leech S, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: ¿which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:1061–1062.
60. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49(4): 189-92.
61. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2018; 73(4): 940-8
62. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, Sánchez-Pérez J, Merino EO, García-Diez A. Urticaria with inflammatory infiltrate predominantly neutrophilic or neutrophilic urticaria. Study of its clinical and histopathological characteristics and its possible association with rheumatologic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(6): 511-9.

63. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58(12): 1224-34.
64. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256- 1268.
65. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27- 36.
66. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 441- 445.
67. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. 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: 81- 88.
68. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med* 2016; 36: 28- 35.
69. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 19.
70. 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; 139: 1059- 1061.
71. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29:217–221.
72. Grebas M. Urticaria crónica. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (4): 664-72.
73. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Proctor C, Sussman G, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM *Allergy.* 2017;72(12):2005.
74. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):892.
75. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387.
76. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004;59(8):869.
77. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M.

- Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214.
78. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria guidelines: Consensus and controversies in the European and American guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(6): 30.
 79. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153.
 80. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1144.
 81. Van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, van den Hurk K, Kouznetsova OI, Lokin ASHJ, Laheij-de Boer AM, Röckmann H, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7:4.
 82. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: A GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65:459–66.
 83. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, Du TG, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:122-31.
 84. Paul Porter, Essack Mitha, Laszló Barkai, Gyorgyi Mezel, Eva Santamaria, Iñaki Izquierdo, Marcus Maurer. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):122-31.
 85. Madhulika Johnson, Gagandeep Kwatra, Dinesh K. Emy A. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. *International Journal of Dermatology Volume 54, Issue 10*.
 86. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 924-35.
 87. Cordeiro Moreira AS, Rosmaninho Lopes de Soares E, Silva MI. Pereira Guilherme MA, Da Silva Ferreira JA, Fonseca Moreira da Silva JP. Use of omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48(6): 242-6.
 88. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J, Djukanović R, Casale T, et al. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: An update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(4): 408-16.
 89. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4909.
 90. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foadelli T, Barberi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014; 16(6): 491-502.
 91. Cordeiro Moreira AS, Rosmaninho Lopes de Soares E, Silva MI. Pereira Guilherme MA, Da Silva Ferreira JA, Fonseca Moreira da Silva JP. Use of

- omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48(6): 242-6.
92. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017; 72(12): 2005-16.
 93. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, dos Reis VMS. Chronic urticaria in adults: State-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 74-89.
 94. Mahadevan J, Ajtai SS, Vance G, et al. (2015) Vitamin D and iron deficiency; suboptimal nutrition, a trigger for chronic idiopathic urticaria in children. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 6–10 June 2015, Barcelona, Spain. *Allergy* 70(S101): 398.
 95. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: Current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93:500–8.
 96. Blanca R. Del Pozzo- Magaña. Chronic Urticaria in Children. *EMJ Dermatol.* 2017;5(1):74-82