

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en pediatría

Recommendations for the diagnosis and treatment of urticaria in children

Comité Nacional de Alergia

RESUMEN

La urticaria es una de las afecciones cutáneas más comunes en niños. Se define urticaria aguda cuando persiste hasta 6 semanas, y crónica, cuando la duración es mayor.

Afecta al 25 % de la población. La forma aguda es la más frecuente. La crónica representa el 0,1 %, con mayor predominio en mujeres (el 60 %).

Se subdivide en urticaria crónica inducible cuando hay un desencadenante externo específico y urticaria crónica espontánea si este no está presente.

Aunque la fisiopatología es compleja, la degranulación del mastocito se considera un evento clave.

Los antihistamínicos anti-H1 de segunda generación son la primera línea de tratamiento tanto en la urticaria aguda como en la crónica. En pacientes no respondedores, se considerarán otras terapias.

Se hará énfasis en urticaria crónica dada la dificultad en su diagnóstico, el aumento de su prevalencia y la gran afectación que produce en la calidad de vida de los niños.

Palabras clave: urticaria, niño, pediatría, pruebas cutáneas, autoinmunidad.

ABSTRACT

Urticaria is one of the most common skin disorders in children. We define acute urticaria when it persists for less than 6 weeks, and chronic urticaria (CU), when it persists longer. Urticaria affects 25 % of the population; in most cases, it is acute urticaria. CU represents 0.1 %, with higher

prevalence in women (60 %). CU is subclassified in chronic inducible urticaria when there is a specific external trigger and chronic spontaneous urticaria if it is not present.

Although the pathophysiology is complex, mast cell degranulation is recognized as a key event. Second-generation H1 antihistamines are the first line of treatment in both, acute urticaria and CU. In unresponsive patients, other therapies will be considered.

We will emphasize in CU due to the difficulty in its diagnosis, the increase in its prevalence and the severe impairment it causes in children's quality of life.

Key words: urticaria, child, pediatrics, skin test, autoimmunity.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S54>

Cómo citar: Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):S54-S66.

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una de las afecciones cutáneas más comunes en los niños,^{1,2} caracterizada por la presencia transitoria de habones de tamaño variable eritematosos, sobreelevados, pruriginosos, no dolorosos, a veces,

Autores

M. Paula Sarraquigne, Karina López, Andrea Irene Mariño, Mauricio Colella, Dante Maldonado, Claudio Agüero, Claudio Parisi, Julio Orellana, Viviana Seiseddos, C. Marcela García, Patricia L. Dayán, Renée Claeys, Jorge F. Máspero, Antonio Sánchez Segovia, Ricardo Saranz, María E. Gervasoni, Mónica Matta Ruffolo, Nilda Daguerre, Martín Bózzola, María del P. Bovina Martijena, Laura Sasía, Roque G. Arnolt, Raúl V. Boudet, Víctor Skrie, Gloria Bandín, Adolfo N. Blanco, Mariana Díaz Gálvez, Irene Araoz, María C. Cassaniti, Laura A. Del Pino, Fernando Gambarte.

Colaboradores

Aldo Cavallo, Jorge García, Héctor H. González, Alejandro Lozano, Natalia Luconi, Betina Menéndez Porfilio, Elsa Mindel, Fabio Orellano, Norberto Procopio, Juan M. Suárez García.

Correspondencia:
Dra. M. Paula
Sarraquigne:
paulasarra@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-9-2020
Aceptado: 20-10-2020

con sensación de ardor, acompañados o no de edema de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo (angioedema).^{3,4} Estas lesiones no dejan cicatrices, hematomas ni cambios residuales en la pigmentación de la piel, y desaparecen en 1-24 horas,^{1,5} mientras que el angioedema puede tardar hasta 72 horas.⁴

Puede ocurrir en todos los grupos de edad, incluidos los lactantes y la primera infancia, y, aunque los datos aún son escasos, las investigaciones recientes indican que la prevalencia y las causas subyacentes son muy similares a las de los adultos, con algunas diferencias menores.³ Aproximadamente, el 40 % de los niños presenta urticaria sola; el 50 %, urticaria más angioedema, y el 10 %, únicamente angioedema.⁵

Se define *urticaria aguda* (UA) cuando las lesiones persisten por menos de 6 semanas, y *urticaria crónica* (UC), cuando la duración es mayor que ese tiempo.^{1-4,6-9} A su vez, la UC se subdivide en *urticaria crónica inducible* (UCI) cuando se atribuye a un desencadenante externo específico y *urticaria crónica espontánea* (UCE) si este no está presente.⁹

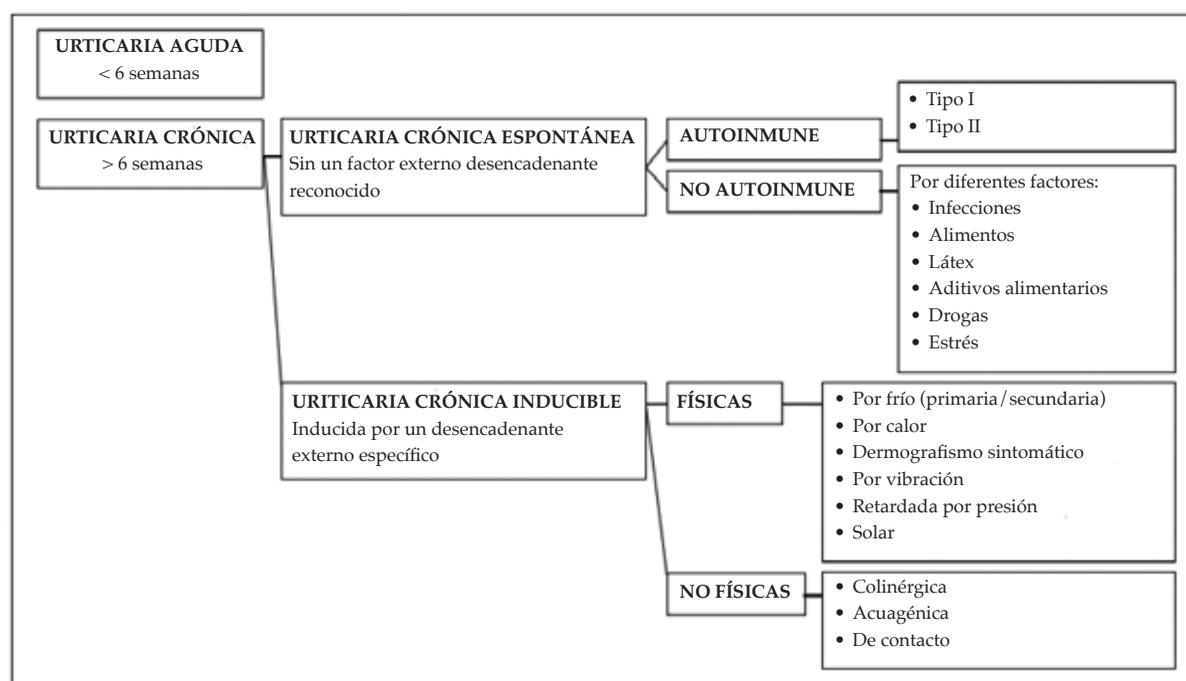
Afecta al 25 % de la población.⁴ La forma aguda es la más frecuente.¹⁰ La UC representa el 0,1 %, con mayor predominio en las mujeres (el 60 %).¹ Si bien son escasos los trabajos que

exploran la casuística en los niños, se estima que la prevalencia es del 2,1 % al 6,7 % para la urticaria en general^{3,6} y del 0,1 % al 3 % para la forma crónica.⁹ La UCE representa dos tercios de los casos de UC en los niños. Nueva evidencia muestra que la prevalencia de UCE es geográficamente heterogénea, alta en todos los grupos de edad y está en aumento.^{11,12} En la Argentina, Parisi y cols., reportaron una incidencia de UC en pediatría del 0,15 %; de estos pacientes, el 64,7 % padecieron UCE, y el 35,3 %, UCI.¹³

Tanto en los adultos como en los niños, la tasa de remisión de la UCE dentro de los 3 primeros años del inicio de los síntomas es del 30 % al 50 %, sin superar los 10 años de evolución.² Pueden destacarse como predictores de mayor duración la presencia de disparadores físicos, angioedema y autoanticuerpos.¹ Los niños presentan una resolución más temprana, mayor asociación a infecciones y menor frecuencia de angioedema.¹⁰

En este documento, se pondrá énfasis en la UC dada la dificultad en su diagnóstico, el actual aumento de su prevalencia^{11,12} y la gran afectación que produce en la calidad de vida de los niños.^{6,14} Existen algunas diferencias en la clasificación que realizan los diferentes autores.^{2-4,8,15-18} En la *Figura 1*, se efectúa una síntesis de estas.

FIGURA 1. Clasificación de urticaria^{2-4,8,15-18}



FISIOPATOGENIA

La degranulación del mastocito de la piel se considera el evento inicial en la génesis de la urticaria al liberar diversos mediadores activos que, además, reclutan basófilos, eosinófilos y células T. El resultado de su acción colectiva es la estimulación sensorial, la vasodilatación y la extravasación, que producen habones, prurito y angioedema.^{2,3,11,16} Los mastocitos también liberan otras moléculas proinflamatorias vasoactivas, responsables del agravamiento de los síntomas y de la falta de respuesta a antihistamínicos e inmunosupresores en algunos pacientes.²

La histamina determina el desarrollo de la fase de inflamación inmediata, que evoluciona hacia un proceso más complejo de interacción entre citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. Este suceso atrae nuevas células que secretan más mediadores inflamatorios, lo que intensifica y prolonga la respuesta.² Durante las exacerbaciones, y en las formas refractarias a antihistamínicos, se puede detectar la activación del sistema de coagulación sanguínea y del complemento, que genera el aumento de permeabilidad vascular, activación de mastocitos y atracción de neutrófilos y eosinófilos. La activación del receptor de alta afinidad para inmunoglobulina E (IgE) (FcεRI) expresado en la superficie de mastocitos y basófilos es clave

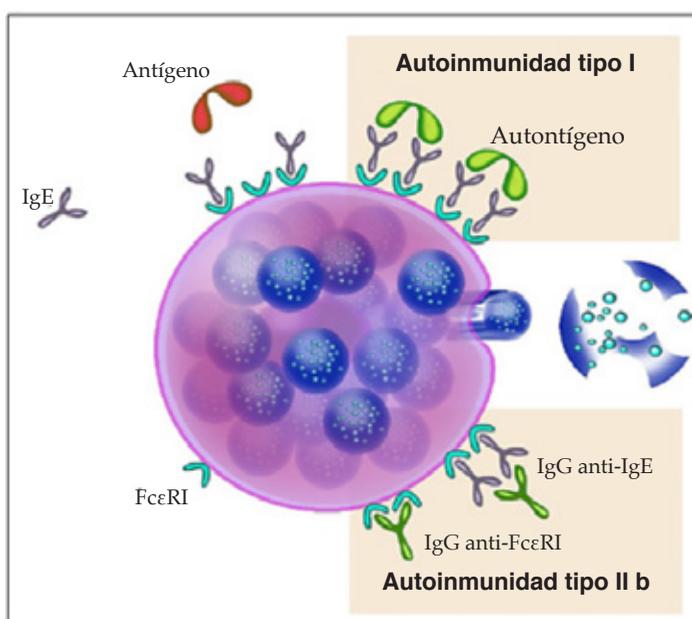
en el desarrollo de urticaria.² La basopenia periférica y la presencia de autoanticuerpos están directamente relacionados con la actividad y la gravedad. Los eosinófilos se reclutan tanto en la piel afectada como en la que no tiene lesiones visibles, lo que genera la liberación de histamina por el mastocito y la activación del sistema de complemento.¹⁶

La autoinmunidad tiene un rol importante en la UCE. Se describen dos mecanismos implicados en la activación de las células efectoras, la autoinmunidad tipo I o autoalergia y la tipo II b. La tipo I involucra anticuerpos IgE contra antígenos propios, como tiroperoxidasa, interleuquina 24 (IL-24), tiroglobulina o factor tisular. En la tipo II b, existen autoanticuerpos inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina A (IgA) contra el FcεRI, la propia IgE o el receptor de IgE de baja afinidad (FcεRII/CD23), que serán responsables de la activación.^{4,11,19-24} Los pacientes con UCE autoinmunes de tipo I y II b parecen diferir en las características de la enfermedad, los marcadores de laboratorio y la respuesta al tratamiento, por lo que emergen como diferentes endotipos de UCE¹¹ (Figura 2).

El papel del *Helicobacter pylori* es discutido.

En los pacientes con UCE, se diagnosticaron, con mayor frecuencia, enfermedades parasitarias.¹⁶

FIGURA 2. Endotipos de urticaria crónica espontánea. Modificado de Maurer et al.¹¹



IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; FcεRI: receptor de alta afinidad de IgE.

Con respecto a las urticarias inducibles, los mecanismos aún se desconocen en profundidad; sin embargo, se han postulado algunas hipótesis.

El dermatografismo se ha relacionado con medicamentos, infecciones y enfermedades sistémicas, como diabetes *mellitus*, pero el nivel de la evidencia es bajo. Otro mecanismo propuesto es que la fricción de la piel puede liberar autoantígenos que son reconocidos por anticuerpos IgE capaces de desencadenar una reacción inmunológica, con liberación de histamina.^{25,26}

En las UCI por frío y luz solar, se encontraron niveles bajos de C1q inhibitor y de C4 con alteraciones de los niveles de quimiocinas y degranulación de mastocitos.¹⁶ En la UCI por frío adquirida, se han encontrado reacciones de autoanticuerpos.^{25,26}

La degranulación mastocitaria parecería ser inespecífica en la UCI por presión, y se halla, además, el incremento de mediadores inflamatorios, como factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α* ; TNF α , por sus siglas en inglés) e interleuquina 1 β .²⁵

En las UCI colinérgicas, se encontró la falta de acetilcolinesterasa en glándulas ecrinas y células epiteliales con una reducida expresión de receptores colinérgicos M3 (CHRM3). El estímulo para la degranulación de mastocitos estaría dado por el incremento de acetilcolina en los tejidos, producido por una reacción autoinmune contra las glándulas sudoríparas y/o los receptores de acetilcolina.¹⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

URTICARIA AGUDA

La UA es la más frecuente en pediatría^{9,17} y, en general, se autolimita.³ Es idiopática en un 30-50 % de los casos.¹⁷ Cuando la causa de la UA es conocida, las infecciones son las más frecuentes. Dentro de ellas, las virosis respiratorias son las mayores responsables.² Las infecciones bacterianas por estreptococo b hemolítico, *Mycoplasma pneumoniae* e infecciones urinarias también deben ser descartadas.^{4,17} Las drogas y los alimentos son responsables de alrededor del 8 %.^{4,7,17} Una UA de rápida progresión puede señalar el inicio de una anafilaxia.²⁷⁻²⁹

URTICARIA CRÓNICA

Urticaria crónica espontánea

Representan el 80 % de las UC. No se reconoce un factor externo desencadenante.²⁴ Dentro de las UCE, se encuentran las autoinmunes o autorreactivas y las no autoinmunes, que responden a diferentes precipitantes.²

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA AUTOINMUNE

El sexo femenino y la presencia de enfermedades tiroideas, celiacía, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, artritis reumatoidea⁴ y síndrome de Sjogren²⁴ deben alertar sobre un origen autoinmune. En algunos pacientes, estas patologías se diagnosticaron hasta 10 años después de la aparición de la UCE.²¹

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA NO AUTOINMUNE

En estos pacientes, la UC responde a diferentes factores, tales como infecciones, alimentos ricos en histamina, aditivos alimentarios, drogas o estrés.^{2,24}

URTICARIA CRÓNICA INDUCIBLE

Representa el 20 % de las UC.²⁴ Puede coexistir con UCE en un 10-50 % de los casos, y la asociación más frecuente es la urticaria por presión o dermatografismo con UCE.³

URTICARIAS CRÓNICAS INDUCIBLES POR ESTÍMULOS FÍSICOS

Urticaria por frío

Es el segundo tipo de UCI más frecuente luego del dermatografismo. Predomina en las mujeres.¹⁶ Suele iniciarse en la adultez temprana, aunque se ha reportado desde los 3 meses de vida.³⁰

Se presenta urticaria, angioedema o ambos ante el contacto con agua, objetos o aire frío o la ingesta de bebidas y alimentos fríos. Aunque la mayoría de los pacientes desarrollan solo síntomas locales, algunos pueden tener reacciones que amenacen su vida.³⁰

Se subdividen en primarias, de etiología hereditaria autosómica dominante o desconocida, y secundarias. Dentro de las primarias, se encuentra la urticaria familiar retardada por frío, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y la urticaria atípica familiar por frío.³¹ Las secundarias pueden deberse a infecciones por virus, helmintos o bacterias, crioglobulinemias o trastornos autoinmunes.²

Urticaria por calor

Se caracteriza por la aparición de habones en el área de exposición de la piel a un objeto caliente. Se resuelven en 1-3 horas.³¹

Dermografismo sintomático

Es la forma más frecuente de UCI. Aparece prurito o ardor y lesiones en forma de habones

lineales luego de una presión deslizada al rascarse o frotarse, que persisten hasta 2 horas. La duración promedio de la enfermedad es de 6 años.^{16,31}

Urticaria por vibración o angioedema vibratorio

Es extremadamente rara. Hay edema y prurito que se desarrolla pocos minutos después de la exposición a una vibración local. Existe también una forma familiar autosómica dominante.^{16,31}

Urticaria retardada por presión

Es poco frecuente en los niños. Se presenta edema y eritema con prurito, ardor o dolor en sitios donde la piel está expuesta a la presión vertical (bandoleras, mochilas, acrobacia en telas). La lesión aparece a las 4-8 horas del estímulo y persiste hasta 24 horas. Puede asociarse con artralgias, malestar general y otras formas de UC. La duración promedio de esta patología es de 6 a 9 años.^{16,31}

Urticaria solar

Es excepcional en los niños.² Aparecen habones pruriginosos de 5 a 15 minutos después de la exposición a la luz, tanto ultravioleta como visible. Se resuelve en menos de 24 horas. Suele relacionarse con atopía y otras UCI.³¹

URTICARIAS CRÓNICAS INDUCIBLES NO FÍSICAS

Urticaria colinérgica

Es muy frecuente. Prevalece en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Tiene fuerte asociación con atopía e hiperreactividad bronquial. Aparecen pequeños habones muy pruriginosos después de un aumento en la temperatura corporal inducida de manera activa (ejercicio) o pasiva (fiebre, baño caliente, estrés emocional, ingesta de alimentos o bebidas calientes o picantes). Las lesiones duran, aproximadamente, de 15 a 60 minutos.^{2,16,31}

Urticaria acuagénica

Es rara en los niños.² Se manifiesta con pequeños habones de 20 a 30 minutos después del contacto de la piel con agua a cualquier temperatura, incluso sudor o lágrimas. Tiene un alto impacto en la calidad de vida.¹⁶

Urticaria de contacto

Habones en el sitio de contacto que aparecen inmediatamente y desaparecen en pocas horas. En algunos casos, puede extenderse y causar síntomas sistémicos potencialmente mortales

(urticaria de contacto alérgica).^{2,16} Los factores desencadenantes que pueden estar involucrados son alimentos, plantas, látex, drogas, cosméticos, productos químicos o saliva de animales.¹⁶

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El objetivo diagnóstico es excluir otros cuadros que simulan urticaria e identificar los desencadenantes de exacerbaciones o causas subyacentes.³

HISTORIA CLÍNICA

Es fundamental en el diagnóstico. Debe incluir todos los posibles factores desencadenantes y aspectos significativos de la naturaleza de la urticaria.³

Se debe interrogar sobre el momento de inicio, duración, frecuencia, variación, forma, tamaño y distribución de las lesiones, y asociación con angioedema, prurito y síntomas sistémicos. Se debe investigar la historia familiar, alergias, infecciones, enfermedades concomitantes, factores emocionales, medicamentos, inmunizaciones, estrés, ejercicio, pasatiempos. Hay que evaluar los tratamientos previos y la respuesta a estos.^{3,8}

EXAMEN FÍSICO

Se deben constatar habones pruriginosos, migratorios, que desaparecen ante la vitropresión. Cada lesión dura menos de 24 horas.^{32,33} Si la duración es mayor se debe hacer diagnóstico diferencial con otras patologías cutáneas similares. Se debe realizar una prueba de dermatografismo y suspender la terapia antihistamínica, al menos, 2-3 días antes.³

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La UA, usualmente, no requiere una prueba complementaria, ya que, en general, es autolimitada.^{6,8} Solo debe estudiarse frente a la sospecha de alergia alimentaria o medicamentosa³ a través de pruebas cutáneas y/o medición de IgE específica sérica y/o pruebas de provocación controladas.³⁴

LABORATORIO

En las UC, se solicitará hemograma completo, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación, y se ampliarán los estudios en caso de sospechar enfermedades subyacentes, tales como infecciones, autoinmunidad o enfermedades inflamatorias.^{3,4,8,24,33} Los pasos diagnósticos posteriores dependerán de la naturaleza del subtipo de urticaria.³

OTROS ESTUDIOS

La biopsia cutánea está recomendada ante la sospecha de urticaria vasculítica.³³ El test de suero autólogo, que sugiere autoinmunidad, no debería ser de rutina en los niños con UC.³³

El diagnóstico de urticarias físicas se confirma mediante pruebas positivas de provocación o test específicos para urticarias inducibles (frío, presión, calor, radiación solar, fricción).^{32,33} Cuando sea posible, determinarán el límite mínimo de estimulación, que define la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Diferentes tipos de urticaria inducible pueden coexistir en el mismo paciente. En este caso, los diversos desencadenantes deben probarse secuencialmente.³³ La Figura 3 resume el algoritmo diagnóstico.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Si bien las lesiones urticarianas y el angioedema tienen características muy definidas, algunas patologías pueden resultar similares y generar confusiones. En las Tablas 1, 2 y 3, se mencionan las más importantes.

TRATAMIENTO

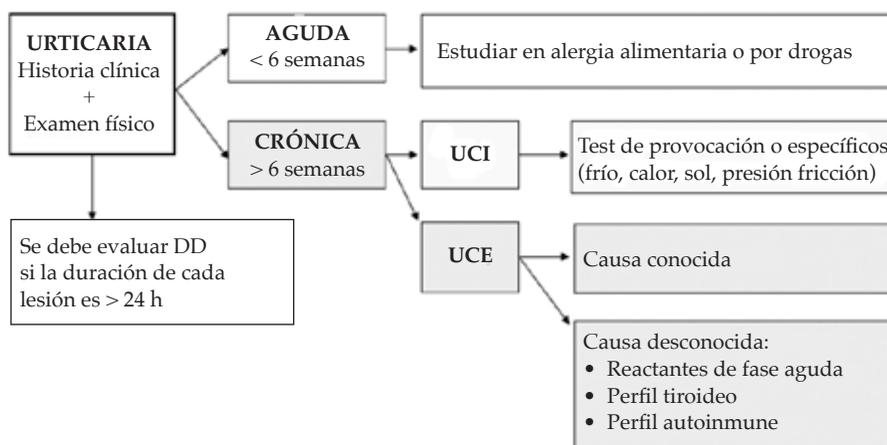
La UC no es una enfermedad alérgica en la mayoría de los casos y no cuenta, actualmente, con un tratamiento curativo. El objetivo será mitigar los síntomas para mejorar la calidad de vida del paciente y de la familia hasta que la enfermedad se resuelva de modo espontáneo.³ La familia de los niños con UC debe recibir información adecuada, contención y acompañamiento.³

Se debe tratar tanto cuanto sea necesario para mejorar la clínica y lo menos posible para evitar efectos adversos. Esto puede significar mayor o menor intensidad del tratamiento según el curso de la enfermedad.³

IDENTIFICACIÓN Y ELIMINACIÓN DE LAS CAUSAS SUBYACENTES Y EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

La identificación de la causa permite su tratamiento o evitación y justifica una investigación exhaustiva, aunque sea dificultosa.³ Las infecciones pueden ser agravantes de una UC o ser su causa. Incluso pueden pasar desapercibidas para el paciente.³

FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de urticaria^{3,6,8,24,32,33}



DD: diagnósticos diferenciales; UCI: urticaria crónica inducible; UCE: urticaria crónica espontánea.

TABLA 1. Diagnósticos diferenciales de urticaria aguda^{2,3,29}

Anafilaxia	Emergencia multisistémica que compromete la vida. Ocurre de minutos a horas tras la exposición al alérgeno. Implica dos o más órganos o sistemas. La urticaria suele ser la primera en aparecer, seguida por síntomas respiratorios, cardiovasculares, digestivos y/o neurológicos.
Urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio	Urticaria que progresa rápidamente a la anafilaxia dentro de los 30 minutos a 6 horas del inicio del ejercicio. En algunos casos, se desarrolla solo con el consumo de un alimento en particular asociado al ejercicio. El más comúnmente implicado es el trigo; con menor frecuencia, pescado, mariscos, nuez, vegetales, apio, durazno, leche y huevo. Se debe evitar el alimento causante de 3 a 5 horas antes de la actividad física.

En los niños, la etiología puede determinarse en un 25 % de los pacientes aproximadamente.⁴³ Cuando se sospecha que una droga es causante de

urticaria, debe ser suspendida o reemplazada.^{3,44} Cuando la urticaria es causada por un estímulo físico (UCI), este debe evitarse siempre que sea posible.³

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales de urticaria crónica^{2,3,6,7,24,28,33,35-41}

Urticaria vasculítica	Habones purpúricos que no desaparecen ante la presión; duran más de 24 horas y dejan lesiones hiperpigmentadas al resolverse. Puede presentar síntomas sistémicos y/o títulos elevados de factor reumatoideo, inmunocomplejos circulantes, ANA, anti-ADN nativo. Existe una forma hipocomplementémica. La biopsia cutánea confirma el diagnóstico.	
Prurigo	Pápulas muy pruriginosas con vesícula central. En superficies expuestas. Frecuentemente, por hipersensibilidad a picaduras de insectos. No desaparecen ante la presión.	
Mastocitosis	Máculas de color pardo que simulan urticaria con el rascado. La biopsia cutánea confirma el diagnóstico. Tendencia a la resolución espontánea. Si persiste en la edad adulta, se debe dosar triptasa sérica y evaluar la biopsia de médula ósea. Afectación sistémica en un 15-30 %.	
Eritema polimorfo	Lesiones en diana en respuesta a infecciones o fármacos. En su inicio, pueden confundirse con habones urticarianos. La duración prolongada hace el diagnóstico diferencial. En ocasiones, presenta fiebre, odinofagia, cefalea y tos.	
Dermatitis herpetiforme	Pápulas, vesículas y/o pequeñas ampollas, muy pruriginosas. La biopsia con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA. Se asocia a enfermedad celíaca. No desaparecen ante la presión.	
Penfigoide ampollar	En su fase inicial, que puede durar de días a meses, semeja lesiones urticarianas y luego da lugar a ampollas tensas. Rara vez, ocurre en niños. Se confirma con depósitos de IgG y C3 en la membrana basal.	
Síndromes periódicos asociados a criopirina	La mutación del gen <i>NLRP3</i> , que codifica la criopirina, se asocia a un espectro de fenotipos clínicos que presentan aumento de IL-1.	Síndrome autoinflamatorio familiar por frío: fiebre periódica, urticaria, leucocitosis y mialgias pos exposición al frío.
		Síndrome de Muckle-Wells: urticaria periódica, hipoacusia neurosensorial y artritis. Sin sensibilidad al frío.
		Trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal: fiebre recurrente, lesiones cutáneas similares a urticaria, artropatía, malformaciones óseas, retraso del crecimiento y meningitis aséptica crónica.
Síndrome de Schnitzler	<i>Rash</i> urticariano recurrente asociado a gammapatía monoclonal IgM o IgG, fiebre recurrente, dolor óseo, mialgias, artralgias o artritis y linfadenopatía.	
Patologías neoplásicas	Las enfermedades neoplásicas pueden presentar urticaria, aunque los pacientes suelen tener síntomas agregados, como disminución brusca de peso, fiebre y dolores varios. Los pacientes jóvenes con UC podrían tener mayor riesgo de neoplasias hematológicas.	

ANA: anticuerpos antinúcleo; ADN: ácido desoxirribonucleico; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; C3: componente 3 de complemento; IL-1: interleuquina 1; IgM: inmunoglobulina M; UC: urticaria crónica.

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales de angioedema^{6,7,33,42}

Angioedema mediado por bradiquinina	Angioedema sin urticaria y sin prurito; puede presentar compromiso respiratorio o gastrointestinal. No responde a antihistamínicos. Disminución de los niveles de C4, disminución de C1INH en cantidad o función. Se debe a una mutación autosómica dominante o <i>de novo</i> . Los desencadenantes habituales son traumas, infecciones, menstruación, tratamiento con anticonceptivos orales e IECA.
Síndrome de Wells	Dermatosis poco frecuente en pediatría. Placas eritematosas redondeadas u ovoideas, de tamaño variable y límites definidos ("figuras en llama"). Presenta infiltrados eosinofílicos en la dermis y eosinofilia sérica aumentada.
Síndrome de Gleich	Episodios recurrentes de angioedema de cara, cuello, tronco y extremidades, fiebre, hipereosinofilia sérica e incremento de los niveles séricos de IgM, sin afectación de los órganos vitales.

C1INH: C1 inhibidor; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IgM: inmunoglobulina M.

Cuando la UC está asociada a procesos inflamatorios del tubo digestivo, infecciones gastrointestinales por *Helicobacter pylori* o nasofaríngeas, la recomendación es tratarlas.⁴⁵ Las parasitosis son una causa rara de UC, pero, de sospecharse, deben ser tratadas. La candidiasis intestinal no debe ser considerada, actualmente, como una causa significativa de UC.⁴⁶

Se recomienda la reducción del estrés físico y emocional. Aunque los mecanismos por los cuales genera exacerbaciones no están bien investigados, algunos autores correlacionan la actividad y la gravedad de la urticaria con los niveles de estrés.⁴⁷ La asociación más fuerte es con la urticaria colinérgica.⁴⁸

Los alimentos son una causa extremadamente rara de UC.^{49,50} Si se identifica un alérgeno alimentario responsable, debe ser eliminado de la dieta. La remisión de los síntomas puede presentarse dentro de las siguientes 24 horas. Las asociaciones con colorantes u otros aditivos alimentarios son controversiales.³

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO FARMACOLÓGICO

Los antihistamínicos H1 son el tratamiento de primera línea, ya que inhiben el efecto de los mediadores liberados por mastocitos y basófilos. Los de primera generación pueden aliviar los síntomas de modo temporal. Sin embargo, no son recomendados debido a sus efectos secundarios (sedación, alteración del sueño, deterioro del

estado de alerta y cognitivo, y efecto paradójico).^{3,51}

Las guías internacionales^{3,52} apoyan firmemente el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación (AHH1sg) para la UC. Existen estudios sobre la seguridad y la eficacia de cetirizina, levocetirizina, loratadina, fexofenadina, desloratadina y rupatadina en la población pediátrica.¹⁵

Si los síntomas no se resuelven ni disminuyen dentro de las primeras 2-4 semanas de tratamiento, se puede aumentar hasta 4 veces la dosis regular de AHH1sg. Si aún no hay mejoría, se puede intentar otro AHH1sg. El uso de estas estrategias en los pacientes pediátricos debe evaluarse en forma individual.^{34,53,54} En quienes haya fallado la monoterapia, la siguiente línea de tratamiento incluye recurrir a cursos cortos de corticosteroides orales.³

Existen algunas particularidades en el embarazo. En general, el uso de cualquier medicación sistémica debe evitarse en esta población, en especial, en el primer trimestre. Si bien la seguridad del tratamiento no ha sido sistemáticamente estudiada en embarazadas con urticaria, debe señalarse que los posibles efectos negativos del aumento de los niveles de histamina tampoco se han estudiado en este grupo.³

No hay informes, hasta la fecha, de defectos de nacimiento en los niños de mujeres embarazadas que utilizaron AHH1sg. Existen estudios con muestras de tamaño pequeño para cetirizina y un metaanálisis para loratadina. Se prefiere

Tabla 4. Principales antihistamínicos disponibles en la Argentina

Antihistamínico (concentración)	Generación	Dosis licenciada
Difenhidramina (5 ml/12,5 mg)	Primera	5 mg/kg/día divididos en 4 tomas (oral o parenteral). Máximo: 300 mg/día. No recomendado en el tratamiento de UC.
Hidroxicina (5 ml/10 mg)	Primera	1-2 mg/kg/día cada 8 h (oral). No recomendado en el tratamiento de UC.
Carbinoxamina (1 gota/0,4 mg)	Primera	0,4 mg/kg/día (3 veces por día). No recomendado en el tratamiento de UC.
Loratadina (5 ml/5 mg)	Segunda	2-12 años: < 30 kg, 5 mg/día; > 30 kg, 10 mg/día.
Desloratadina (5 ml/2,5 mg)	Segunda	6-11 meses: 1 mg/día; 1-5 años: 1,25 mg/día; 6-11 años: 2,5 mg/día; > 12 años: 5 mg/día.
Cetirizina (1 ml/10 mg)	Segunda	De 6 a 23 meses: 2,5 mg/día; de 2 a 5 años: 5 mg/día; > 5 años: 10 mg/día.
Levocetirizina (1 ml/5 mg)	Segunda	12-24 meses: 1,25 mg/día; 2-6 años: 2,5 mg/día; 6-12 años: 5 mg/día.
Fexofenadina (5 ml/30 mg)	Segunda	6-24 meses: 15 mg/día; 2-11 años: 30 mg/día; > 12 años: 60 mg/día; adolescentes y adultos: 120 mg/día.

UC: urticaria crónica.

el uso de loratadina, desloratadina, cetirizina o levocetirizina. El uso de dosis elevadas de AHH1sg debe indicarse con cautela en esta población, ya que los estudios de seguridad no se han llevado a cabo.³

Los antihistamínicos H1 se excretan en la leche materna en bajas concentraciones. Se recomienda utilizar AHH1sg durante la lactancia, ya que los recién nacidos, ocasionalmente, desarrollan sedación con los de primera generación.³ En la *Tabla 4*, se detallan los principales antihistamínicos disponibles en nuestro país y sus dosis en pediatría.

TRATAMIENTO DE URTICARIA CRÓNICA REFRACTARIA A ANTIHISTAMÍNICOS

Hasta un 30 % de los niños con UCE y UCI no responden a AHH1sg en dosis habituales o en altas dosis.⁵⁵ Para este grupo de pacientes, las opciones terapéuticas efectivas han sido muy limitadas y con toxicidad significativa, como los inmunosupresores.

En los niños refractarios a los AHH1sg, se consideran antihistamínicos H2 y los antagonistas de receptores para leucotrienos. Los estudios que evaluaron el uso de antihistamínicos H2 adicionados al anti-H1 han mostrado resultados de eficacia dispares y existe baja evidencia para recomendarlos.⁴³ Los estudios que evaluaron el uso de antagonistas de receptores de leucotrienos (principalmente, montelukast) tienen un nivel de evidencia bajo.⁵

La ciclosporina inhibe los linfocitos T y bloquea la producción de citocinas inflamatorias. Su eficacia depende de la dosis, y las dosis moderadas (de 4 a 5 mg/kg/día) son más efectivas que las bajas (de 1 a 4 mg/kg/día).⁴⁷ Los efectos adversos son esperables y más graves con mayores dosis. Entre los más importantes, se encuentran la hipertensión arterial y la nefrotoxicidad. Debe mantenerse la alerta sobre el desarrollo de malignidad. El índice riesgo/beneficio en el uso prolongado es superior al de los corticoides. Los corticoides sistémicos son claramente efectivos, pero deben evitarse los ciclos largos debido a sus efectos adversos. Se reserva su administración por tiempo limitado en exacerbaciones.³

El omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE) ha mostrado ser muy efectivo en el tratamiento de UCE y distintos tipos de UCI.^{3,56,57} En las UCE, previene el angioedema y mejora notablemente la calidad de vida.⁵⁸ Su alto perfil de seguridad permite el uso a largo plazo y resulta efectivo para tratar las recidivas ocurridas al suspender el tratamiento.⁵⁹ La dosis (de 150 a 300 mg/mes) es independiente del nivel sérico de IgE.³ Su uso está aprobado en los mayores de 12 años con UCE. Los reportes de casos y series de casos con tratamientos exitosos y alto nivel de seguridad en los menores de 12 años con UCE e UCI son numerosos y en constante aumento.^{60,61} La aprobación de su uso en los niños con asma desde los 6 años de edad ha demostrado un

Tabla 5. Opciones de tratamiento alternativo, con menor nivel de evidencia. Modificado de Zuberbier et al.³

Intervención	Tratamiento	Indicación
Ampliamente utilizado		
Antidepresivo	Doxepina ⁱ	UCE
Dieta	Dieta libre de pseudoalérgenos ⁱⁱ	UCE
Inmunosupresores	Metrotexato	UCE +- URP ⁱⁱⁱ
	Mofetil micofenolato	UCE autoinmune
Antagonista del receptor de leucotrienos	Montelukast	UCE, URP
Sulfonas	Sulfasalazina, dapsona	UCE +- URP
Poco utilizado		
Esteroides anabólicos	Danazol	Urticaria colinérgica
Anticoagulantes	Warfarina	UCE
Antifibrinolíticos	Ácido tranexámico	UCE con angioedema
Inmunomodulador	Gammaglobulina endovenosa, plasmaféresis	UCE autoinmune

ⁱ También tiene propiedades antihistaminérgicas H1 y H2.

ⁱⁱ Incluye dieta baja en histamina.

ⁱⁱⁱ Considerado si coexisten en el paciente la UCE y la URP.

UCE: urticaria crónica espontánea; URP: urticaria retardada por presión.

alto grado de seguridad.⁶² La alta incidencia de efectos adversos de los inmunosupresores coloca el omalizumab como una alternativa para considerar.

Se han descrito múltiples tratamientos alternativos para el manejo de la UC, para los cuales el nivel de evidencia es menor, aunque pueden ser útiles en circunstancias especiales (Tabla 5).

Los antagonistas H2, dapsona, sulfasalazina, metotrexato e interferón tienen bajo nivel de evidencia. Estos tratamientos se podrían tener en cuenta en pacientes individualizados y en un contexto clínico apropiado.⁶³ Los corticosteroides tópicos no se recomiendan.

Anti TNF α para la urticaria por presión retardada y gammaglobulina endovenosa para la UCE podrían utilizarse solo en centros especializados cuando fallan los tratamientos recomendados con mayor nivel de evidencia.^{64,65} La fototerapia con *ultraviolet light B (UVB)*, *ultraviolet light A (UVA)* y *psoralen ultraviolet light A (PUVA)* se podría agregar al tratamiento antihistamínico por 1-3 meses en la UCE y en el dermografismo sintomático.^{66,67}

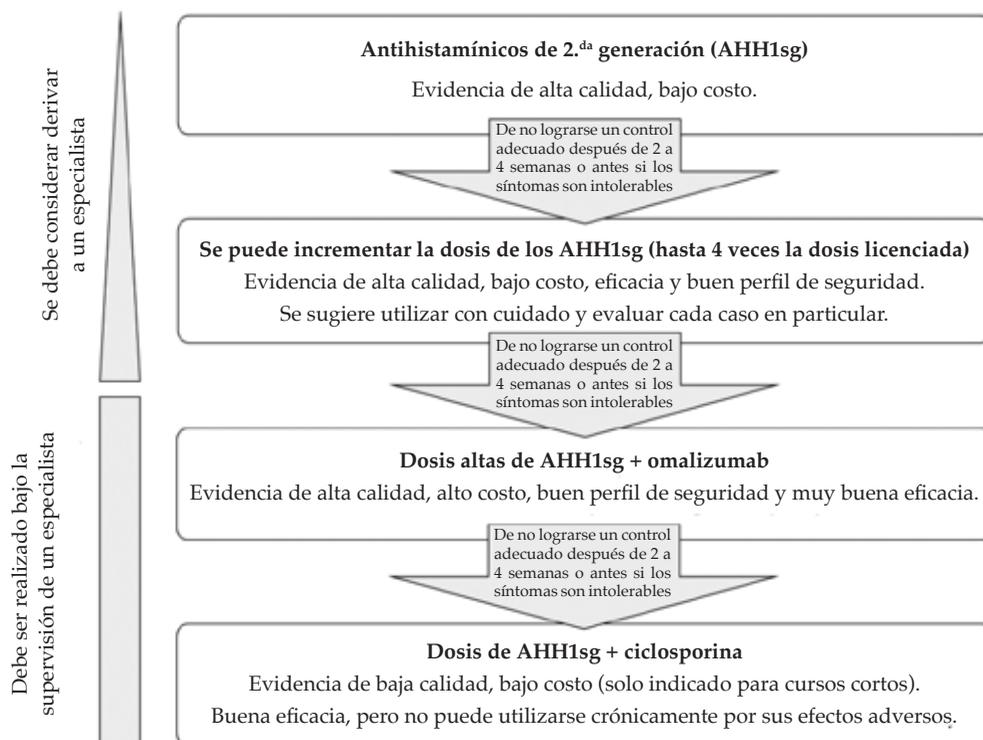
Dentro de las alternativas con bajo nivel de recomendación, a considerar en casos particulares, se puede mencionar el ácido tranexámico⁶⁸ y la nifedipina⁶⁹ en dermografismo sintomático⁶⁹ y la colchicina y la indometacina en la urticaria por presión.⁷⁰ La Figura 4 representa un algoritmo de tratamiento.

CALIDAD DE VIDA

La UC genera altos costos en salud, tanto en forma directa (visitas a salas de emergencia, costos de atención médica y medicación) como indirecta (ausentismo escolar y laboral de pacientes y cuidadores).⁵ Tiene un gran impacto negativo físico, emocional y social (*bullying*, depresión), independientemente de la edad y del sexo.^{5,13}

La UC produce afectación del sueño y la concentración; interfiere con las actividades de la vida y genera vergüenza. La imprevisibilidad de las recurrencias, la necesidad de tomar medicación y los cambios de hábitos requeridos causan ansiedad, tensión e irritabilidad, y alteran gravemente la calidad de vida del niño y de su familia.⁴³

FIGURA 4. Algoritmo de tratamiento modificado de T. Zuberbier et al.³



AHH1sg: antihistamínicos H1 de segunda generación.

TABLA 6. Puntuación de actividad de urticaria 7 (Urticaria Activity Score 7, UAS7). Modificado de Zuberbier et al.⁶

Habones		Prurito	
No.	0	No.	0
Leves (< 20 habones/24 h).	1	Leve (aparece, pero no molesta).	1
Moderados (20-50 habones/24 h).	2	Moderado (molesta, pero no interfiere con las actividades normales diarias o el sueño).	2
Intensos (> 50 habones/24 h o zonas grandes con habones confluyentes).	3	Intenso (prurito grave, que molesta lo suficiente para interferir con las actividades normales diarias o con el sueño).	3

Se suma el total del puntaje de habones y prurito (de 0 a 6) de cada día durante 7 días. Máximo: 42 puntos.

Urticaria bien controlada: UAS7 ≤ 6.

Recaída: UAS7 ≥ 16.

La medición de la actividad de la enfermedad a través de cuestionarios de calidad de vida resulta muy útil. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI), la Red Europea Global de Alergia y Asma (*Global Allergy and Asthma European Network*, GA²LEN), el Foro Europeo de Dermatología (*European Dermatology Forum*, EDF) y la Organización Mundial de Alergia (*World Allergy Organization*, WAO) recomiendan el uso de la puntuación de actividad de urticaria 7 (*Urticaria Activity Score 7*; UAS7, por sus siglas en inglés) para este fin.

Este cuestionario evalúa, durante 7 días, el prurito y el número de habones, y le otorga un puntaje⁶ (Tabla 6). Sin embargo, esto no es suficiente. La medición de la afectación de la calidad de vida autopercebida por el paciente, resulta fundamental para ayudar a guiar y evaluar la respuesta al tratamiento.¹¹ Con este propósito, se han realizado diferentes cuestionarios.⁷¹⁻⁷³ El cuestionario sobre calidad de vida en la urticaria crónica (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire -CU-Q2oL-*) es el más utilizado para urticaria⁶ y presenta una versión validada en castellano.⁷⁴

CONCLUSIONES

La UC es un verdadero desafío tanto para el médico, que debe extremar los esfuerzos para encontrar el factor desencadenante, como para el paciente y su familia, debido al gran impacto que genera en su bienestar. Los AHH1sg son la primera línea de tratamiento tanto en la UA como en la UC. Se debe evitar el uso de antihistamínicos sedantes. Otras terapéuticas se consideran en los pacientes que no responden a AHH1sg, aunque es necesario evaluar cada caso en particular. El

objetivo del tratamiento es lograr que los niños tengan una vida libre de síntomas, con la mejor calidad posible. ■

REFERENCIAS

- Shahzad Mustafa S, Sánchez-Borges M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(7):36.
- Kudryavtseva A, Neskorođova K, Staubah P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30(1):17-24.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018; 73(7):1393-414.
- Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(1):117-39.
- Azkur D, Civelek E, Toryan M, Msrlolu E, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(6):450-7.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69(7):868-87.
- Fine L, Bernstein J. Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(6):30.
- Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(8):31.
- Kaplan A. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(3):465-74.
- Balp M, Weller K, Carboni V, Chirilov A, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29(6):630-6.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(5):321-33.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020; 75(2):423-32.

13. Parisi C, Ritchie C, Peltriz N, Morelo Torres C, et al. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina – new data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(1):76-9.
14. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock M, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(3):490-500.
15. Del Pozzo-Magaña B. Chronic urticaria in children: a review. *EMJ Dermatol*. 2017; 5(1):74-82.
16. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, et al. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1):88-101.
17. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14:85.
18. Sabroe R. Acute Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(1):11-21.
19. Miller R, Shtessel M, Robinson L, Banerji A. Advances in drug allergy, urticaria, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(2):381-92.
20. Kolkhir P, Church M, Weller K, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6):1772-81.
21. Bracken S, Abraham S, MacLeod A. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019; 10:627.
22. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by *In Vitro* and *In Vivo* Tests. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11(1):29-42.
23. Schmetzer O, Laki E, Topal FA, Preusse P, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in chronic spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(3):876-82.
24. Saini S, Kaplan A. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1097-106.
25. Amaya D, Sánchez A, Sánchez, J. Urticaria inducible: serie de casos y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2016; 36(1):10-21.
26. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015; 127(6):565-70.
27. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(4):1082-123.
28. Schaefer P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2017; 95(11):717-24.
29. Anagnostou K. Anaphylaxis in children: epidemiology, risk factors and management. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14(3):180-6.
30. Yee C, El-Khoury K, Albuhairei S, Broyles A, et al. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(3):1024-31.
31. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(1):73-88.
32. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic test for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(1):53-72.
33. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1):101.
34. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of pediatric urticaria with review of literature on chronic spontaneous urticaria in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1152-61.
35. Dégoë B, Koudoukpo C, Maffo N, Otémé S, et al. Prurigo in children of tropical zone: epidemiological, clinical, and etiological characteristics in a dermatology department in Cotonou (Benin). *Dermatol Res Pract*. 2019; 2019:2673981.
36. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, et al. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol*. 2019; 10:1290.
37. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(5):445-55.
38. Méndez Brea P, Rodríguez del Río P, Ibáñez Sandín MD. Urticaria y Angioedema. *Pediatr Integral*. 2018; 22(3):125-37.
39. Kuemmerle-Deschner J, Ozen S, Tyrrell P, Kone-Paut I, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodicity syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6):942-7.
40. Sánchez-Borges A, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17(8):51.
41. Navallas M, Inarejos Clemente E, Iglesias E, Rebollo-Polo M, et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol*. 2020; 50(3):415-30.
42. Abisror N, Mekinian A, Dechartres A, Groh M, et al. Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich's syndrome): frequency, clinical implication and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; S0190-9622(19)30196-3.
43. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, De Gennaro M, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B Aires)*. 2014; 74(Supl 1):1-53.
44. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(2):245-51.
45. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10(4):362-9.
46. Ergon MC, Ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. Colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(8):740-3.
47. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116(4):344-8.e1.
48. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016; 7(1):48-50.
49. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. *Ann Dermatol*. 2016; 28(5):562-8.
50. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria: a prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75(6):484-7.
51. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, et al. Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA(2) LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65(4):459-66.
52. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86):8-160.
53. Weinberger M. Treating chronic spontaneous urticaria in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(5):1806.
54. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, et al. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review

- on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29(3):303-10.
55. Koski R, Kennedy KK. Treatment with omalizumab or cyclosporine for resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(5):397-401.
 56. Zhao Z, Ji C, Yu W, Meng L, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(6):1742-50.e4.
 57. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2):638-49.
 58. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Klanifard F, et al. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(6):1056-63.
 59. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):1138-9.e7.
 60. Al-Shaikhly T, Rosenthal J, Ayars A, Petroni D. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123(2):208-10.e2.
 61. Máspero JF, Parisi CA, De Gennaro M, Benhabib O, et al. Urticaria crónica autoinmunitaria: tratamiento con omalizumab. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(5):452-6.
 62. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(4):250-63.
 63. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(6):710-8.
 64. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(4):524-5.
 65. Sand FL, Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allergy (Cairo).* 2013; 2013:130905.
 66. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1985; 65(5):449-50.
 67. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(3):247-51.
 68. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 1977; 57(4):369-70.
 69. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica.* 1988; 177(5):287-91.
 70. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol.* 1989; 120(3):403-8.
 71. Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionado con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacoecoon Span Res Artic.* 2005; 2(1):31-43.
 72. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, et al. Urticaria: A comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79(4):599-614.
 73. Tavakol M, Mohammadinejad P, Baiardini I, Braidó F, et al. The Persian version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014; 13(4):278-85.
 74. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(6):426-32.