

Artículo de revisión

Guía de EAACI/GA²LEN/EDF para el tratamiento de la urticaria

Esta guía es producto del consenso obtenido en un panel de discusión en el segundo encuentro del Consenso Internacional de Urticaria, *Urticaria 2004*, una iniciativa conjunta de la Sección de Dermatología de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) y de la Red Europea Global de la Alergia y el Asma (GA²LEN, por sus siglas en inglés). La urticaria tiene un gran impacto en la calidad de vida y, por lo tanto, requiere un tratamiento efectivo. Los antihistamínicos H₁ no sedativos son la primera línea de tratamiento recomendada. Se ha comprobado su efectividad en estudios controlados doble ciego, aunque es posible que sea necesario aumentar en dosificación hasta cuatro veces por encima de las dosis recomendadas. No obstante, según el tipo de urticaria y teniendo en cuenta la variación individual en el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, pueden ser necesarias terapias complementarias o alternativas. Los fármacos inmunosupresores como la ciclosporina A y los corticosteroides no se recomiendan para tratamientos de larga duración debido a las inevitables reacciones adversas severas. Esta guía fue aceptada por el Foro Europeo de Dermatología (EDF, por sus siglas en inglés) y aprobada formalmente por la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS, por sus siglas en francés).

**T. Zuberbier¹, C. Bindslev-Jensen²,
W. Canonica³, C. E. H. Grattan⁴,
M. W. Greaves⁵, B. M. Henz¹, A.
Kapp⁶, M. M. A. Kozel⁷, M.
Maurer¹, H. F. Merk⁸, T.
Schäfer⁹, D. Simon¹⁰, G. A.
Vena¹¹, B. Wedi⁶**

¹Departamento de Dermatología y Alergia, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania; ²Centro de Alergia, Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de Odense, Odense, Dinamarca; ³Alergia y Enfermedades Respiratorias, DIMI – Universidad de Génova, Génova, Italia; Centro de Dermatología, Hospital Universitario de Norfolk y Norwich, Reino Unido; ⁴Departamento de Dermatología Hospital General de Singapur, Singapur; ⁵Departamento de Dermatología y Alergología, Universidad de Medicina de Hanover, Hanover, Alemania; ⁶Departamento de Dermatología, Centro Académico de Medicina, Universidad de Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos; ⁷Departamento de Dermatología, Hospital Universitario RWTH Aquisgrán, Aquisgrán, Alemania; ⁸Instituto de Medicina Social, Hospital Universitario de Schleswig-Holstein, Lübeck, Alemania; ⁹Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de Berna, Berna, Suiza; ¹⁰Departamento MIDIM, Unidad de Dermatología, Universidad de Bari, Bari, Italia.

Palabras claves: consenso; SIGN; guía para el tratamiento; urticaria; pápula.

Prof. Dr T. Zuberbier
Departamento de Dermatología y Alergia
Centro de Alergia Charité
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlín
Alemania

Aceptado para publicación el 13 de julio de 2005

Esta guía es producto del consenso obtenido en un panel de discusión en el segundo encuentro del Consenso Internacional de Urticaria, *Urticaria 2004*, una iniciativa conjunta de la Sección de Dermatología de EAACI y GA²LEN. Los autores miembros del panel habían preparado con anticipación sus sugerencias con respecto al tratamiento de la urticaria, basándose en el documento de consenso existente del primer simposio en el 2000 (1). Luego, estas sugerencias se discutieron en detalle entre los miembros del panel y los participantes del encuentro. El consenso se logró a través de un sistema de votación simple. Con la participación de más de 400 especialistas en urticaria de más Abreviaturas: AH, antihistamínico; ns, no sedativos; RCT, ensayo controlado aleatorio; s, sedativo; sg, segunda generación.

de 20 países, este consenso también contempla toda posible diferencia regional en el enfoque terapéutico.

Aunque la urticaria puede desencadenarse por una gran diversidad de factores y presenta varias manifestaciones clínicas, su tratamiento sigue los mismos principios. El tratamiento de la urticaria se puede dividir en tres enfoques fundamentales que deben considerarse en cada paciente.

Evitación, eliminación o tratamiento del estímulo desencadenante o de la causa

Este enfoque es el más aconsejable debido a que es curativo, pero, lamentablemente, no es aplicable a la mayoría de los pacientes, ya que a menudo se desconoce el

Zuberbier et ál.

estímulo desencadenante exacto. Sin embargo, puede comenzar a utilizarse en pacientes con urticaria mediada por IgE, aunque sea poco común, y en todos los pacientes con urticaria física. En el último grupo, se puede disminuir el impacto de los estímulos físicos y aliviar los síntomas mediante las medidas adecuadas (por ejemplo, amortiguar el efecto en la urticaria por presión). En la urticaria crónica, puede ser curativo, o al menos útil, el tratamiento de procesos infecciosos y/o inflamatorios relacionados, entre ellos la gastritis por *Helicobacter pylori*, las enfermedades parasitarias y el cáncer, o aquéllos originados por la intolerancia a los alimentos y fármacos.

Inhibición de la liberación de los mediadores de mastocitos

Este enfoque está dirigido al mastocito como la célula efectora central. Por desgracia, sólo hay disponible un número reducido de fármacos efectivos para inhibir la liberación de mediadores de mastocitos.

Tratamiento del tejido blanco de los mediadores de mastocitos

Hoy en día, el tratamiento utilizado con mayor frecuencia tiene como objetivo inhibir el efecto de los mediadores de mastocitos en el tejido blanco y, de este modo, suprimir los síntomas.

En esta guía, se han evaluado las opciones de tratamientos específicos en estas tres categorías.

Métodos

Los estudios fueron evaluados a través de la lista 2 de control metodológico para ensayos controlados aleatorios de la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (SIGN, por sus siglas en inglés). Como resultado, se obtuvo el siguiente código de tres niveles: ++, +,-. Este código y el tipo de estudio determinaron el Nivel de Evidencia (1⁺⁺ a 1-, 2⁺⁺ a 2-, 3, y 4) que condujo al Grado de Recomendación (A-D). La búsqueda de bibliografía se realizó a través de PubMed/MEDLINE y EMBASE y, en parte, mediante una búsqueda manual. Se excluyeron los estudios que no tenían el resumen en inglés o investigaban principalmente los antihistamínicos de primera generación, como la difenhidramina, la hidroxizina, la acrivastina y también la terfenadina y el astemizol, que ya no se recomiendan debido a sus reacciones adversas.

Estímulos desencadenantes

Según este enfoque terapéutico, un diagnóstico exacto es requisito indispensable. Si se observa remisión al eliminar o evitar el posible agente, la reaparición de síntomas ante una nueva exposición proporciona mayor evidencia sobre la naturaleza de la causa, ya que la remisión espontánea de la urticaria también puede casualmente producirse al eliminar una posible causa.

Fármacos

Cuando se sospecha de dichos agentes al momento del diagnóstico, se deben suprimir por completo o sustituir por otra clase de agentes, en caso de ser indispensables. Los fármacos que causan reacciones pseudoalérgicas (el AAS como prototipo) pueden no sólo desencadenar sino también agravar la urticaria crónica ya existente (2) y, por lo tanto, su eliminación sólo mejorará los síntomas.

Estímulos físicos

Aunque es aconsejable evitar los estímulos físicos para el tratamiento de la urticaria física, esto no siempre es fácil. Se debe dar al paciente información detallada acerca de las propiedades físicas del estímulo respectivo para que cuente con la información suficiente para reconocer y controlar su exposición en la vida cotidiana. Por lo tanto, en el dermatografismo como también en la urticaria por presión tardía, es importante señalar que presión se define como fuerza por superficie y que existen mecanismos simples que pueden ser útiles para la prevención de los síntomas, como por ejemplo ensanchar el asa de bolsos pesados o reducir la fricción en caso de dermatografismo. Algunas de estas consideraciones también son válidas para la urticaria por frío. En este caso, el impacto del factor de enfriamiento en los vientos fríos se debe tener en cuenta. En el caso de la urticaria solar, la identificación exacta del rango de longitud de las ondas desencadenantes puede ser importante para la selección adecuada de filtros solares o de bombillas de luz con un filtro de UVA. No obstante, el umbral de los estímulos desencadenantes individuales es bajo en muchos pacientes y, por ende, la evitación total de los síntomas es casi imposible.

Eliminación de agentes infecciosos y tratamiento de procesos inflamatorios

A diferencia de la urticaria física, donde los factores coexistentes y potenciales de riesgo de enfermedades sólo se encuentran en la urticaria por frío y el dermatografismo, la urticaria crónica se relaciona a menudo con una variedad de procesos inflamatorios e infecciosos (3). Esto es de gran importancia en algunos casos. Estas infecciones incluyen aquéllas del tracto gastrointestinal como la infección por *H. pylori* (4) o las infecciones bacterianas de la nasofaringe que deben ser tratadas de manera adecuada. Los parásitos, una causa poco común de urticaria en países industrializados, deben ser eliminados (5). En el pasado, la candidiasis intestinal se consideraba un factor desencadenante muy importante de la urticaria crónica (6), pero los descubrimientos más recientes descartan que tenga un rol causal significativo (7). No obstante, se recomienda que la candidiasis masiva sea tratada.

Además de las enfermedades infecciosas, los procesos inflamatorios crónicos originados por otras enfermedades se han identificado como causantes de urticaria en el pasado reciente. Esto es válido especialmente en caso de gastritis, esofagitis por reflujo o inflamación del conducto biliar o la vesícula biliar (7, 8).

Extracción de autoanticuerpos de FceRI

Actualmente, existe escasa experiencia en el tratamiento de la urticaria crónica a través de la extracción de autoanticuerpo. Se ha demostrado que la plasmaféresis produce un beneficio transitorio en pacientes afectados de manera grave (9, 10). Por otro lado, el tratamiento inmunológico mediante agentes inhibidores de formación de anticuerpos, como por ejemplo la ciclosporina, como una de sus tantas acciones (11-14) y las altas dosis de infusiones de inmunoglobulina (15) han demostrado ser de utilidad. Debido a su alto costo, estos tratamientos deben reservarse para pacientes con urticaria crónica con autoanticuerpos positivos que no han respondido a otras formas de tratamiento.

Manejo dietario

La alergia a los alimentos mediada por IgE es poco común en la urticaria (7, 16). Si se identifican los alérgenos alimentarios específicos, tienen que ser excluidos de la mejor forma posible. En un grupo de pacientes que padecen urticaria crónica, se observan reacciones pseudoalérgicas a ingredientes de alimentos naturales y, en algunos casos, a aditivos alimentarios (7, 16-18). En estos casos, se debe instaurar y mantener una dieta con bajos niveles de pseudoalérgenos alimentarios naturales y artificiales por un período prolongado de al menos 3-6 meses. Durante este período, se produce una remisión espontánea en aproximadamente el 50% de los pacientes. Se debe resaltar que la evitación de los alérgenos tipo I elimina los síntomas de la urticaria dentro de las 24-28 h si los alérgenos relevantes son rápidamente eliminados. En cambio, en la pseudoalergia se debe mantener una dieta por 2-3 semanas antes de que puedan observarse los beneficios.

Terapéutica dirigida a los mastocitos

En la actualidad, los fármacos más utilizados para la inhibición de la liberación de los mediadores de mastocitos son los corticosteroides. Se deben evitar en tratamientos de urticaria crónica a largo plazo, ya que las dosis necesarias para suprimir los síntomas, por lo general, son altas y tienen reacciones adversas significativas. En el caso de la urticaria aguda, un tratamiento corto con corticosteroides puede ser útil para reducir la duración de la enfermedad (19). Sin embargo, se carece de ensayos controlados aleatorios (RCT, por sus siglas en inglés) bien diseñados.

La ciclosporina A también posee un efecto moderado y directo en la liberación de mediadores de mastocitos (20). Se ha demostrado la eficacia de la ciclosporina A en combinación con antihistamínicos H₁ no sedativos en un RCT (nivel de evidencia 2⁺⁺, grado de recomendación C, véase Tabla 1), pero este fármaco no se puede recomendar como el tratamiento estándar debido a la alta incidencia de reacciones adversas.

El tratamiento con PUVA reduce el número de mastocitos en la dermis superior. Se ha utilizado con éxito en casos de mastocitosis y ha demostrado ser útil en pacientes resistentes a este tratamiento que padecen esta afección (21, 22). Para el

tratamiento de la urticaria crónica, tratamientos con UVA y UVB por 1-3 meses pueden complementar el tratamiento antihistamínico (23, 24).

La inducción de tolerancia también es una opción dentro de la terapéutica dirigida a los mastocitos. Este tratamiento a veces se utiliza para la urticaria por frío, colinérgica y solar, donde un tratamiento rápido con UVA ha demostrado ser efectivo dentro de los 3 días (25).

Tratamiento en el órgano blanco

Casi todos los síntomas de la urticaria son mediados principalmente por receptores H₁ que se localizan en los nervios y en las células endoteliales. Por tanto, los antagonistas de los receptores H₁ son de suma importancia en el tratamiento de la urticaria. Como resultado de la disponibilidad de este grupo de sustancias desde la década del cincuenta, la urticaria es una de las enfermedades que puede tratarse de manera efectiva con un mínimo perfil de reacciones adversas. Gracias al desarrollo de antihistamínicos de segunda generación no sedativos o de baja sedación, se ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con urticaria. Los antihistamínicos de nueva generación también tienen efectos antiinflamatorios como la liberación de citoquina de los basófilos y mastocitos (26, 27). Esto también puede ser de ayuda para el control de los síntomas de la urticaria si estos efectos se observan en una dosis clínicamente relevante (28). Existen algunos estudios que señalan los beneficios de una dosis más alta de antihistamínicos en los pacientes (29, 30), pero es necesario llevar adelante nuevas investigaciones al respecto. La posibilidad de un incremento en las reacciones cardíacas adversas, especialmente en el caso de la terfenadina y el astemizol (31), es un factor a tener en cuenta en la elección del antihistamínico específico, en especial cuando se utilizan dosis más altas que las recomendadas por los fabricantes. Se logró un mayor avance en lo que respecta al perfil de seguridad de los fármacos a través del desarrollo de los antihistamínicos de nueva generación, la fexofenadina y descarboetoxiloratadina, que son metabolitos de antihistamínicos anteriores que utilizan una vía metabólica independiente del citocromo P450. La levocetirizina es el enantiómero activo de la cetirizina, por ende, cuando se indique la cetirizina como tratamiento efectivo, también se puede considerar la levocetirizina. La mayor sobredosis accidental de antihistamínicos registrada (50 veces mayor que la dosis recetada de cetirizina en un niño de 18 meses) no produjo reacciones adversas (32). Hasta no hace mucho tiempo, las interacciones más comunes entre fármacos han sido los antihistamínicos sedativos en asociación con fármacos que afectan al sistema nervioso central, como por ejemplo los analgésicos, hipnóticos, sedativos, antidepresivos y el alcohol. Los inhibidores de la MAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos. Con la excepción de la cetirizina, levocetirizina y fexofenadina, otros antihistamínicos modernos también son metabolizados por las enzimas del sistema del citocromo P450 (33).

Tabla 1. Tratamiento efectivo de la urticaria

Tipo de urticaria	Tratamiento estándar	Calidad Metodológica*	Nivel de evidencia†	Grado de recomendación‡	Referencia	Tratamiento para pacientes que no responden al tratamiento estándar	Calidad Metodológica*	Nivel de evidencia†	Grado de recomendación‡	Referencia
(a) Urticaria aguda	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente									
	AH ₁ ns sg	-	2-	D	(43)	Prednisona, 2 x 20 mg/día durante 4 días	+	2+	D	(45)
	Loratadina	-	2-	D	(44)	Prednisona, 50 mg/día durante 3 días	-	2-	D	(43)
	Cetirizina	-	2-	D		Bloqueador H ₂ , dosis única o 5 días	+	2-	D	(46-48)
(b) Urticaria crónica	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente									
	AH ₁ ns sg		1++	A		<i>Terapia combinada</i>				
	Azelastina	+	1-		(49, 50)	AH ₁ ns sg y ciclosporina A	++	2++	C	(84)
	Cetirizina	++	1+		(51-61)	AH ₁ ns sg y montelukast	+	2-	D	(85-87)
	Desloratadina	++	1+		(62-64)	Cimetidina AH ₁ ns sg y AH ₂	+	2-	D	(88-91)
	Ebastina	+	1-		(65, 66)	<i>Monoterapia</i>				
	Fexofenadina	++	1+		(67-71)	Antidepresivos tricíclicos (Doxepina)	+	2+	D	(92-94)
	Levocetirizina	++	1+		(72, 73)	Ketotifeno	++	2++	C	(95)
	Loratadina	++	1+		(74-76)	Hidroxicloroquina	-	2-	D	(96, 97)
	Mizolastina	++	1+		(77-83)	Dapsona	No RCT	3	D	
	Si es necesario aumentar dosis hasta cuatro veces			3		Sulfasalazina	No RCT	3	D	
						Metotrexato	No RCT	3	D	
						Corticosteroides	No RCT	4	D	
						Otros tratamientos				
						<i>Terapia combinada</i>				
					AH ₁ ns sg y estanozolol	++	2+	D	(98)	
					AH ₁ ns sg y zafirlukast	-	2-	D	(99)	
					<i>Monoterapia</i>					
					Oxatomida	-	2-	D	(100-102)	
					Nifedipina	-	2-	D	(103)	
					Antagonistas de leucotrienos:					
					Montelukast	-	2-	D	(104, 105)	
					Warfarina	-	2-	D	(106, 107)	
					Interferón	No RCT	3	D		
					Plasmaféresis	No RCT	3	D		
					Inmunoglobulinas	No RCT	3	D		
					Azatioprina					
					Terapia climática					
					Tratamiento con luz UV					
(c) Urticaria física	Siempre considere evitar el estímulo									
	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente									
Dermografismo	AH ₁ ns sg		2-	D		Ketotifeno (véase también urticaria crónica)	+	2-	D	(109)
	Cetirizina	+	2+	D	(108)					
Urticaria por presión tardía	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente									
	AH ₁ ns sg		2-	D		<i>Terapia combinada</i>				
	Cetirizina	-	2-	D	(110)	Montelukast y AH ₁ ns (loratadina)	+	2-	D	(111)
	Dosis alta	No RCT	3-4	D		<i>Monoterapia</i>				
	AH ₁ ns					Prednisona 40-20 mg	-	2-	D	(112)
					Dapsona	No RCT	3	D		

Tabla 1. Continuación

Urticaria por frío	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente	++	2+	B	(114-117)				
	AH:ns sg (total)								
	Loratadina								
	Cetirizina								
	Mizolastina								
	Desloratadina								
	Otros tratamientos								
	<i>Terapia combinada</i>								
	Ketotifeno y nimesulida	-					2-	D	(112)
	<i>Monoterapia</i>								
Clobetasol prop. 0,5% pomada	+					2-	D	(113)	
Metotrexato	No RCT					3	D		
Sulfasalazina	No RCT					3	D		
Ensayo con penicilina i.m./v.o.	No RCT					3	D		
Ensayo con doxicilina v.o.	No RCT					3	D		
Inducción de tolerancia									
Otros tratamientos									
Ciproheptadina	+					2-	D	(118)	
Ketotifeno	+					2+	D	(119)	
Montelukast	No RCT					3	D		
Inducción de tolerancia ciclosporina A						3	D		
Otros tratamientos									
Plasmaféresis						3	D		
Plasmaféresis + PUVA						3	D		
Fotoféresis						3	D		
Intercambio plasmático						3	D		
IVIG						3	D		
Hidroxicloroquina						4	D		
(d) Tipos especiales de urticaria									
Urticaria colinérgica	Tratamiento recomendado por la mayoría del panel y público presente								
AH:ns									
Cetirizina	-		2-	D	(120)				
Fexofenadina			3	D	(121)				
Loratadina			3	D					
AH:ns									
Cetirizina	+		2	D	(122)				
Si es necesario aumentar dosis	++		2+	D	(123)				
Otros tratamientos									
Ketotifeno	+					2-	D	(109)	
Danazol	+					2-	D	(124)	

*Clasificación de la calidad metodológica del estudio o revisión según la lista 2 de control metodológico: Ensayo Controlado Aleatorio de la Red Escocesa de Directrices Interolegiales (SIGN): ++, Se cumple con todos o casi todos los requisitos. Cuando no se cumplen, las probabilidades de que se modifiquen los resultados del estudio o revisión son muy bajas; +, Se cumplen algunos de los requisitos. Cuando los requisitos no se cumplen o no han sido descritos adecuadamente, las probabilidades de que se modifiquen los resultados son bajas; -, Se cumple con muy pocos o ningún requisito. Las probabilidades de que se modifiquen los resultados del estudio son muy altas; †El grado de recomendación según los criterios de la SIGN: 1++, Meta-análisis de buena calidad, revisiones sistemáticas de RCTs o RCTs con muy bajo riesgo de sesgos; 1+, Meta-análisis bien realizados, revisión sistemática de RCTs o de RCTs con bajo riesgo de sesgos; 1-, Meta-análisis, revisiones sistemáticas de RCTs o RCTs con alto riesgo de sesgos; 2++, Revisiones sistemáticas de buena calidad de estudios de cohortes o de casos-controles. Estudios de cohortes o de casos-controles de buena calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+, Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal; 2-, Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de sesgo y un riesgo considerable de que la relación no sea causal; 3, Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos; 4, Opinión de expertos; ‡El nivel de evidencia previsto por el estudio se obtiene del código asignado para calidad metodológica y el tipo de estudio, según la lista 2 de control metodológico: Ensayo Controlado Aleatorio de la Red Escocesa de Directrices Interolegiales (SIGN). A, Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o RCT calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de RCTs o un cuerpo de evidencia que incluya principalmente estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren, en general, consistencia en los resultados; B, Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren, en general, consistencia en los resultados; C, Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren, en general, consistencia en los resultados; D, Niveles de evidencia 3 o 4, o extrapolación de evidencia de estudios calificados como 2+.

Esta interacción produce un incremento en los niveles de plasma cuando se emplea un tratamiento concomitante con fármacos que utilizan este sistema de enzimas para su metabolismo, como por ejemplo el ketoconazol o la eritromicina. En el caso de la fexofenadina, se produce una interacción con el sistema de proteínas G en el intestino que tiene como resultado un incremento en la concentración de plasma en caso de administración concomitante de ketoconazol o eritromicina.

En resumen, debido a su buen perfil de seguridad, los antihistamínicos de segunda generación deben ser considerados como la primera línea de tratamiento sintomático en urticaria (nivel de evidencia 1⁺⁺, grado de recomendación A, véase Tabla 1).

Antes de considerar un tratamiento alternativo, se deben usar dosis hasta cuatro veces más altas (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C, véase Tabla 1). Hasta el momento, no existe ningún RCT que compare la eficacia y seguridad de diferentes antihistamínicos H₁ no sedativos en la urticaria crónica. La información disponible señala que las diferencias son mínimas, aunque las distintas reacciones individuales ante antihistamínicos H₁ no sedativos se consideran como opinión de expertos.

Otras posibilidades terapéuticas

Mientras que dosis más altas de antihistamínicos controlan los síntomas en la mayoría de los pacientes con urticaria, se necesitan tratamientos alternativos para aquellos pacientes de los que no se obtiene respuesta.

Puesto que la gravedad de la urticaria puede variar y una remisión espontánea puede producirse en cualquier momento, se recomienda volver a evaluar la necesidad de un tratamiento con fármacos continuo o alternativo cada 3–6 meses.

Muchas de las alternativas, como combinaciones de antihistamínicos H₁ no sedativos con antihistamínicos H₂ o con antileucotrienos, se basan en algunos RCT con bajos niveles de

evidencia (véase Tabla 1). Esto también es válido para la monoterapia con ketotifeno, montelukast, warfarina e hidroxiclороquina. Además, la evidencia de datos anteriores que investigan la oxatomida, doxepina y nifedipina es insuficiente.

Sólo se han publicado ensayos no controlados y series de casos en lo que respecta a la dapsona, sulfasalazina, el metotrexato, interferón, la plasmaféresis y las inmunoglobulinas (Tabla 1).

Algunos RCT recientes se enfocaron en los antileucotrienos (Tablas 1 y 2). Es difícil comparar los estudios debido a las diferentes poblaciones (por ejemplo, la inclusión de pacientes intolerantes sólo a los aditivos alimentarios y a la aspirina o la exclusión de pacientes con pruebas cutáneas con suero autólogo positivas).

Por otro lado, se ha demostrado que algunos tratamientos alternativos propuestos en el pasado son inefectivos en estudios controlados doble ciego con placebo y ya no se deben seguir utilizando (aunque el grado de recomendación sea bajo). Éstos incluyen el ácido tranexámico y el cromoglicato disódico (CGDS) en la urticaria crónica (34, 35), la nifedipina en el dermatografismo (36) y la colchicina e indometacina en la urticaria por presión tardía (37, 38).

La Tabla 1 resume el consenso obtenido acerca del actual tratamiento estándar con fármacos y las alternativas en varios tipos de urticaria, mientras que la Tabla 2 resume los fármacos que resultaron inefectivos en ensayos controlados.

En conjunto, las recomendaciones de grado A sólo existen para tratamientos sintomáticos con antihistamínicos no sedativos. No obstante, se debe considerar que estos fármacos son insuficientes en muchos pacientes con urticaria y que los RCT a menudo incluyeron sólo pacientes con un grado de enfermedad leve a moderado. Por el contrario, la mayoría de las alternativas han sido probadas en pacientes anteriormente resistentes a los antihistamínicos.

Por tanto, necesitamos, sin duda, más y mejor diseñados RCT para recomendar o rechazar posibles alternativas.

Tabla 2. Estudios con fármacos sin efecto en la urticaria

Tipo de urticaria	Tratamiento ineficaz	Calidad Metodológica*	Nivel de evidencia†	Grado de recomendación‡	Referencia
(a) Urticaria crónica	Cimetidina AH ₁ s y AH ₂	–	2–	D	(89)
	AH ₁ s y terbutalina β-simpaticomimética	–	2–	D	(125, 126)
	Montelukast antagonista de leucotrienos	++	2+	D	(85)
	Agregado de montelukast a AH ₁ ns (Desloratadina)	++	2+	D	(85)
	Zafirlukast antagonista de leucotrienos	++	2+	D	(127)
	Ácido tranexámico (Ciclokaprón)	–	2–	D	(128)
	Cromolina	–	2–	D	(129)
(b) Urticaria física					
	Urticaria por presión tardía	Colchicina	+	2–	D
	Indometacina	+	2–	D	(131)
Demografismo	Agregado de AH ₂ a AH ₁ s o AH ₁ ns	+	2–	D	(132, 133)
	Nifedipina	+	2–	D	(134)

*Clasificación de la calidad metodológica del estudio o revisión según la lista 2 de control metodológico: Ensayo Controlado Aleatorio de la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (SIGN).

†El nivel de evidencia provisto por el estudio se obtiene del código asignado para calidad metodológica y el tipo de estudio, según la lista 2 de control metodológico: Ensayo Controlado Aleatorio de la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (SIGN).

‡El grado de recomendación según los criterios de la SIGN.

++, Se cumple con todos o casi todos los requisitos. Cuando no se cumplen, las probabilidades de que se modifiquen los resultados del estudio o revisión son muy bajas; +, Se cumple con algunos de los requisitos. Cuando los requisitos no se cumplen o no han sido descriptos adecuadamente, las probabilidades de que se modifiquen los resultados son bajas; –, Se cumple con muy pocos o ningún requisito. Las probabilidades de que se modifiquen los resultados del estudio son muy altas; 2+, Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal; 2–, Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de sesgo y un riesgo considerable de que la relación no sea causal; D, Niveles de evidencia 3 o 4, o extrapolación de evidencia de estudios calificados como 2+.

Calidad de vida

En la actualidad, los cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) son reconocidos como un objetivo primario en ensayos clínicos con fármacos, estudios poblacionales y salud pública. Hoy en día, médicos e investigadores son conscientes de que se trata de una necesidad más que de una simple opción. La evaluación de este indicador permite completar la evaluación tradicional basada en datos biomédicos y socioeconómicos para obtener una apreciación global de la enfermedad y su tratamiento.

Aunque el indicador HRQoL se ha evaluado en profundidad en varias afecciones dermatológicas, la bibliografía consultada demuestra que sólo unos pocos estudios lo evalúan en pacientes con urticaria crónica. La información disponible indica que la urticaria crónica tiene un efecto nocivo tanto en el funcionamiento objetivo como en el bienestar subjetivo. Por ejemplo, O'Donnell et ál. demostraron que la cuantificación del estado de salud en pacientes con urticaria crónica son comparables con aquéllas registradas en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. Además, el estado de salud y la satisfacción subjetiva son más bajos en los pacientes con urticaria crónica que en personas saludables y pacientes con alergia respiratoria (40). Un estudio de Poon et ál. se focaliza en el alcance y la naturaleza de discapacidad en diferentes tipos de urticaria crónica y demuestra que existe una gran variación en las puntuaciones del indicador HRQoL entre distintos tipos de urticaria (41).

En estos estudios, la evaluación del indicador HRQoL se realizó mediante cuestionarios genéricos (aplicables a toda afección de salud) y cuestionarios específicos (diseñados para enfermedades cutáneas). Existe sólo un cuestionario específico de enfermedad aplicable a pacientes con urticaria crónica, pero éste no ha sido validado (39).

Recientemente, se ha validado un cuestionario diseñado específicamente para la urticaria crónica que incluye los aspectos físicos, emocionales, sociales y prácticos que caracterizan esta afección (42). El objetivo fue ofrecer a la comunidad de investigación un instrumento práctico y simple para evaluar específicamente el HRQoL en pacientes con urticaria. Este nuevo instrumento recibió el nombre de cuestionario de calidad de vida en urticaria crónica (CU-Q₂oL), se puso a prueba mediante procedimientos sólidos y aplicados a otros instrumentos similares. El CU-Q₂oL reunió las características de validez, con una validez de constructo

aceptable, consistencia interna, fiabilidad y sensibilidad al cambio. Estas características psicométricas permiten la adaptación del nuevo cuestionario a la evaluación de la urticaria crónica y su tratamiento en relación con el HRQoL.

Conclusión

La calidad de vida se ve considerablemente afectada en caso de urticaria y, por tanto, debe haber un rápido tratamiento de la enfermedad y cooperación mutua entre paciente y médico. Debido a la gran variabilidad en la gravedad de la enfermedad, es necesario considerar un enfoque específico para cada paciente. Como primera medida, se deben evitar los factores desencadenantes siempre que sea posible y tratar cualquier enfermedad asociada. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento farmacológico sintomático es posible con antihistamínicos de nueva generación con un mínimo perfil de reacciones adversas y con el cumplimiento por parte del paciente. En pacientes resistentes al tratamiento, se debe intentar con dosis hasta cuatro veces más altas y medicación alternativa. La mayoría de estos fármacos, como los corticosteroides o la ciclosporina, se deben reservar para pacientes graves por su perfil de reacciones adversas desfavorable.

Agradecimientos

Esta guía contó con la colaboración de la Asociación Alemana de Pacientes con Urticaria 'Patientenkreis Urtikaria' (Presidente: Frau Heidrun Martin, Idstein, Alemania). La Red Europea Global de la Alergia y el Asma (GA²LEN) y la Sección de Dermatología de EAACI han proporcionado apoyo institucional y logístico, y agradecen al Centro Europeo para la Fundación e Investigación de las Alergias (ECARF, por sus siglas en inglés) por organizar y financiar el simposio y la publicación de esta guía. ECARF es una fundación sin fines de lucro administrada por la Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft (Asociación de Donantes para la Promoción de las Ciencias y las Humanidades de Alemania) con oficina en el Departamento de Dermatología y Alergia de Charité – Universitätsmedizin Berlin (ir a www.ecarf.org). ECARF es financiada principalmente por donaciones privadas y ha recibido un subsidio educativo de UCB Farchim para el financiamiento del simposio. Los autores agradecen a Ilaria Baiardini por su contribución en relación con la calidad de vida en pacientes con urticaria. Esta guía fue aprobada formalmente por UEMS mediante la Sección de Dermatología en mayo de 2005.

Referencias

- Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria – a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:128–131.
- Wuthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71:379–384.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387–396.
- Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273–282.
- Henz BM, Zuberbier T. Causes of urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. *Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer, 1998:19–38.
- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588–597.
- Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudo-allergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:484–487.

8. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria – angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P, editors. Proceedings of the International Symposium on Urticaria. Bari: Publ Scientif., 1998:85–89.
9. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;**339**:1078–1080.
10. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:664–672.
11. Grattan CEH, O'donnell BFO, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;**143**:365–372.
12. Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993;**3**:273–275.
13. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporin for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:1065–1067.
14. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;**52**:312–316.
15. O'donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;**138**:101–106.
16. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;**104**:369–381.
17. Pfrommer C, Bastl R, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;**97**:367.
18. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;**55**:306–308.
19. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;**76**:295–297.
20. Stellato C, De Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;**98**:800–804.
21. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997;**195**:35–39.
22. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000;**23**(Suppl. 1):S17–S21.
23. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;**65**:449–450.
24. Olafsson JH, Larko O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Acta Dermatol Res* 1986;**278**:228–231.
25. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:1030–1032.
26. Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H₁-antagonist descarboethoxy-loratadine and dexamethasone from human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995;**4**:272–276.
27. Lippert U, Moller A, Welker P, Artuc M, Grutzkau A, Henz BM. Inhibition of cytokine secretion from human mast cells and basophils by H₁- and H₂-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000;**9**:118–124.
28. Merk H, Sauer RR, Steigleder GK. Histamine release in cold urticaria – effect of ketotifen and oxatamide. In: Champion RH, Greaves MW, Kobza-Black A, Pye RJ, editors. The urticarias. London: Churchill Livingstone, 1985:222–223.
29. Zuberbier T, Munzberger CH, Haustein U, Trippas E, Mariz SD, Czarnetzki BM. Double-blind crossover study of high dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;**193**:324–327.
30. Kontou-Fili K, Maniakatou G, Demaka P, Paleologos G. Therapeutic effect of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989;**3**:23–25.
31. Lindquist M, Edwards R. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;**349**:1322.
32. Ridout SM, Tariq SM. Cetirizine overdose in a young child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:860–861.
33. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**(Suppl. 3):116–124.
34. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;**35**:139–141.
35. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklok- apron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;**57**:369–370.
36. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;**177**:287–291.
37. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;**120**:403–408.
38. Dover JS, Kobza-Black A, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:1289–1298.
39. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;**136**:197–201.
40. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;**58**:621–623.
41. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability on different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;**140**:667–671.
42. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerru L, Compalati E et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;**60**:1073–1078.
43. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;**76**:295–297.
44. Simons FER. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:703–706.
45. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;**26**:547–551.
46. Watson NT, Weiss EL, Harter PM. Famotidine in the treatment of acute urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;**25**:186–189.
47. Pontasch MJ, White LJ, Bradford JC. Oral agents in the management of urticaria: patient perception of effectiveness and level of satisfaction with treatment. *Ann Pharmacother* 1993;**27**:730–731.
48. Moscati RM, Moore GP. Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria. *Ann Emerg Med* 1990;**19**:12–15.

49. Camarasa JM, Aliaga A, Fernandez-Vozmediano JM, Fonseca E, Iglesias L, Tagarro I. Azelastine tablets in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Phase III, randomised, double-blind, placebo and active controlled multicentric clinical trial. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;**14**:77–86.
50. Henz BM, Metzner P, O'keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 1998;**53**:180–183.
51. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, Corrias A, Barberio G, Oggiano N et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatamide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;**87**:48–53.
52. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;**15**:55–57.
53. Lambert D, Hantzperg M, Danglas P, Bloom M. Double-blind comparative study of terfenadine and cetirizine in chronic idiopathic urticaria. *Allergy Immunol (Paris)* 1993;**25**:235–240.
54. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:1075–1079.
55. Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, Kalivas JT, Klein GL, Roth HL et al. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:192–198.
56. Andri L, Senna GE, Betteli C, Givanni S, Andri G, Lombardi C et al. A comparison of the efficacy of cetirizine and terfenadine. A double-blind, controlled study of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1993;**48**:358–365.
57. Goh CL, Wong WK, Lim J. Cetirizine vs placebo in chronic idiopathic urticaria—a double blind randomised crossover study. *Ann Acad Med Singapore* 1991;**20**:328–330.
58. Juhlin L. Cetirizine in the treatment of chronic urticaria. *Clin Ther* 1991;**13**:81–86.
59. Alomar A, De La C, Fernandez J. Cetirizine vs astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Int Med Res* 1990;**18**:358–365.
60. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990;**86**:1014–1018.
61. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988;**119**:67–71.
62. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:535–541.
63. Monroe EW. Desloratidine for the treatment of chronic urticaria. *Skin Therapy Lett* 2002;**7**:1–2, 5.
64. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;**40**:72–76.
65. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults. *Drugs* 1996;**52**(Suppl. 1):30–34.
66. Peyri J, Vidal J, Marron J, Fonseca E, Suarez E, Ledo A et al. Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 1991;**2**:51–53.
67. Degonda M, Pichler WJ, Bircher A, Helbling A. Chronic idiopathic urticaria: effectiveness of fexofenadine. A double-blind, placebo controlled study with 21 patients. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;**91**:637–643.
68. Kawashima M, Harada S, Tango T. Review of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2002;**41**:701–706.
69. Kawashima M, Harada S. Efficacy and safety of fexofenadine HCl in Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;**124**:343–345.
70. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;**84**:517–522.
71. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;**43**:24–30.
72. Kapp A, Pichler WJ. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol* 2005; DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02609.
73. Kapp A, Wedi B. Chronic urticaria: clinical aspects, and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 2004;**3**:632–639.
74. Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992;**14**:17–21.
75. Belaich S, Bruttman G, Degreef H, Lachapelle JM, Paul E, Pedrali P et al. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1990;**64**:191–194.
76. Monroe EW, Fox RW, Green AW, Izuno GT, Bernstein DI, Pleskow WW et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19**:138–139.
77. Kapp A, Guinépain MT, Lachapelle JM, Murrieta-Aguttes M. Mizolastine in the treatment of chronic urticaria: a European clinical experience with 2452 patients managed in daily practice (PANEOS CU Study). In: Marone G, editor. *Clinical immunology and allergy in medicine*. Naples: JGC Editions, 2003.
78. Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M. Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. UR-TILOR study group. *Eur J Dermatol* 2000;**10**:205–211.
79. Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, Leynadier F, Murrieta-Aguttes M. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. UR-TOL study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:83–90.
80. Dubertret L, Murrieta AM, Tonet J. Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;**12**:16–24.
81. Ring J, Brockow K, Ollert M, Engst R. Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**(Suppl. 1):31–37.
82. Lachapelle JM, Tennstedt D, Murrieta M. Comparative efficacy and safety of mizolastine 10 mg o.d. versus placebo in chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1998;**53**:57.
83. Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C, Theron M, Blondin P. Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1996;**51**:320–325.

84. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;**143**:365–372.
85. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Pellitteri ME, Lo Bianco C, Ditta V et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:619–625.
86. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**:1401–1407.
87. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:484–488.
88. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987;**117**:81–88.
89. Diller G, Orfanos CE. Management of idiopathic urticaria with H1 + H2 antagonists. A crossover double blind long-term study. *Z Hautkr* 1983;**58**:785–793.
90. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981;**68**:262–266.
91. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz CI. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981;**117**:404–407.
92. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, Spector SL, Katz RM, Rachelefsky GS et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;**78**:867–873.
93. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**:669–675.
94. HartoA, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985;**170**:90–93.
95. Kamide R, Niimura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Yoshida H et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989;**62**:322–325.
96. Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Int Med J* 2004;**34**:182–186.
97. Baumgart KW, Mullins R. Use of hydroxychloroquine in refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:795–796.
98. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stan-ozolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001;**28**:299–302.
99. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:134–140.
100. Beck HI, Cramers M, Herlin T, Sondergaard I, Zachariae H. Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. A double blind study. *Dermatologica* 1985;**171**:49–51.
101. Demaubeuge J, Tennstedt D, Broux R. Does mast cell protection plus mediator antagonism surpass the effect of a classic antihistaminic in the treatment of chronic urticaria? A double-blind comparison of oxatomide and mequitazine. *Dermatologica* 1982;**164**:386–394.
102. Peremans W, Mertens RL, Morias J, Campaert H. Oxatomide in the treatment of chronic urticaria. A double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologica* 1981;**162**:42–50.
103. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;**83**:756–763.
104. Nettis E, Dambra P, D'oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001;**137**:99–100.
105. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**:1607–1614.
106. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:1161–1165.
107. Barlow RJ, Greaves MW. Warfarin in the treatment of chronic urticaria/angio-edema. *Br J Dermatol* 1992;**126**:415–416.
108. Sharpe GR, Shuster S. The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermatographic urticaria. *Br J Dermatol* 1993;**129**:580–583.
109. Cap JP, Schwantiz HJ, Czarnetzki BM. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial. *Hautarzt* 1985;**36**:509–511.
110. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiogolos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:1090–1093.
111. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:212–213.
112. Vena GA, D'argento V, Cassano N, Mastrolonardo M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;**78**:304–305.
113. Barlow RJ, Macdonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995;**287**:285–288.
114. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Dermatolog Treat* 2004;**15**:51–59.
115. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:714–716.
116. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:578–583.
117. Villas MF, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, Lopez Serrano MC, Martinez AF. A comparison of new non-sedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;**2**:258–262.

118. Wanderer AA, St Pierre PJ, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Arch Dermatol* 1977;**113**:1275–1277.
119. St Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985;**55**:840–843.
120. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003;**16**:52–56.
121. Bilsland D, Ferguson J. A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;**8**:62–64.
122. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995;**75**:147–149.
123. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;**193**:324–327.
124. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Ward AM. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1987;**116**:553–556.
125. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981;**68**:262–266.
126. Spangler DL, Vanderpool GE, Carroll MS, Tinkelman DG. Terbutaline in the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1980;**45**:246–247.
127. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:1763–1768.
128. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklok- apron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;**57**:369–370.
129. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;**35**:139–141.
130. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;**120**:403–408.
131. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:1289–1298.
132. Sharpe GR, Shuster S. In dermatographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol* 1993;**129**:575–579.
133. Matthews CN, Boss JM, Warin RP, Storari F. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermatographism. *Br J Dermatol* 1979;**101**:57–61.
134. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;**177**:287–291.