

Urticaria crónica autoinmune

Nadia Aguilar Hinojosa,* Nora Segura Méndez,** Leonel Del Rivero Hernández***

RESUMEN

Aunque existen pocos estudios de prevalencia de la urticaria, se considera que aproximadamente el 25% de la población general, padece alguna forma de urticaria a lo largo de su vida. La urticaria crónica (UC) se caracteriza por la presencia de ronchas que se presentan diariamente o la mayoría de los días de la semana, por más de seis semanas. Cuando la causa de la urticaria no es identificada se considera como urticaria crónica idiopática (UCI), presente hasta en un 80% de los casos. La incidencia de la UCI es mayor en mujeres 2:1; 30-40% de la UCI es de origen autoinmune. La urticaria crónica autoinmune (UCA) es causada por autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y con menor frecuencia, por autoanticuerpos anti-IgE, lo que conduce a la activación de mastocitos y basófilos, generando la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios. La prueba de suero autólogo se utiliza como una prueba de detección para la UCA, tiene una sensibilidad y especificidad del 70 y el 80%, respectivamente. El estándar de oro para el diagnóstico de UCA es la prueba de liberación de histamina de basófilos. El tratamiento de la UCA es con los antihistamínicos H1. Los corticosteroides orales pueden ser utilizados en los brotes agudos. En los casos refractarios se ha demostrado que responden a la ciclosporina y otros inmunomoduladores. El promedio de duración de la enfermedad es de 3-5 años y una quinta parte de los casos UCA persiste más allá de cinco años. La siguiente revisión presenta los mecanismos autoinmunes, el cuadro clínico, la clasificación, así como los diferentes tratamientos.

Palabras clave: Urticaria, antihistamínicos H1, corticosteroides.

ABSTRACT

Although there are few studies on the prevalence of urticaria, it is considered that approximately 25% of the general population have some form of urticaria during their life. Chronic urticaria (CU) is characterized by the presence of blotches daily or most days of the week, for more than six weeks. When the cause of urticaria is not identified is considered as chronic idiopathic urticaria (ICU), present in up to 80% of cases. The incidence is higher in women UCI 2:1, 30-40% of the ICU is of autoimmune origin. Autoimmune chronic urticaria (UCA) is caused by autoantibodies against the high affinity receptor for IgE (FcεRI) and less frequently, anti-IgE antibodies, leading to activation of mast cells and basophils, causing histamine release and other proinflammatory mediators. The autologous serum test is used as a screening test for the UCA, has a sensitivity and specificity of 70 and 80% respectively. The gold standard for diagnosis of UCA is evidence of histamine release of basophils. The treatment of UCA is to

* Médico Residente de cuarto año de Alergia Inmunología Adultos.

** Profesor Titular.

*** Profesor Adjunto.

H1 antihistamines. Oral corticosteroids can be used in acute flares. Refractory cases have been shown to respond to cyclosporine and other immunomodulators. The average duration of illness is 3-5 years and a fifth of the cases UCA persists beyond five years. The following review presents the autoimmune mechanisms, clinical manifestations, classification, and the different treatments.

Key words: *Urticaria, corticosteroids, H1 antihistamines.*

DEFINICIÓN

La urticaria crónica autoinmune (UCA) consiste en un síndrome reaccional de la piel y mucosas caracterizado por ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis que dura algunas horas, en ocasiones acompañado de angioedema, cuyo origen es inmunológico y causado por autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y anti-IgE.¹⁻⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de UC en la población general es del 15 al 25%. Se presenta con mayor frecuencia en adultos que en niños, afecta a un 6-7% de los niños en edad preescolar.^{1-3,7,8}

La prevalencia de la UCA en los Estados Unidos es del 30-40%, similar a la reportada en los países occidentales del 42%.^{7,9}

Del 12-14% de los pacientes con UC tienen en la circulación autoanticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina o antiperoxidasa), tal cifra es significativamente mayor que la incidencia en la población normal de 3-6%. De estos pacientes, aproximadamente el 5-34% son clínica y bioquímicamente eutiroideos. Del 5-10% tienen la enfermedad clínicamente aparente. La prevalencia de la autoinmunidad tiroidea en niños va del 0.35 a 4.3%.^{1-3,6,7}

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la urticaria se basa más en la presentación clínica que por la base de etiopatogenia, ya que puede ser de poco valor clínico-práctico. Este hecho es cierto en parte porque las pruebas pertinentes no pueden estar disponibles para los médicos, porque las urticarias a menudo se superponen y en muchos casos la causa sigue siendo desconocida tras una evaluación integral. Incluso cuando la actividad de la urticaria es causada por la liberación de histamina por autoanticuerpos, puede ser influenciada por factores exógenos agravantes. Una clasificación basada en el patrón de la clínica general es más útil para el tratamiento de la urticaria que una clasificación etiológica. Si la causa es la autoinmunidad, la alergia, pseudoalergia, una infección o es inexplicable (idiopática), la enfermedad tiende

a presentarse con el mismo cuadro clínico, y el término apropiado a utilizar es «urticaria ordinaria».⁸

INMUNOPATOGENIA

Como en muchas enfermedades autoinmunes, el detonante de la producción de autoanticuerpos se desconoce.

Hay evidencia de la predisposición genética para enfermedades autoinmunes en la UCI ya que existe un incremento en la frecuencia de HLA-DRB1 y DQB1 en comparación con controles sanos.^{1,12}

De la UCI, 30-45% de los adultos tienen una etiología autoinmune. La evidencia inicial se realizó por Hide et al. quienes mostraron anticuerpos IgG, principalmente de la subclase de IgG1, IgG3, dirigidos contra el receptor alfa de alta afinidad de IgE FcεRI en un 35-40% y contra IgE en un 5-11% de los mastocitos y basófilos. La IgG4 también participa, aunque, a diferencia de IgG1 e IgG3, no se fija al complemento.

Los anticuerpos que reconocen el dominio α2 en el FcεRI compiten con la IgE por el sitio de unión, mientras que los no competitivos son autoanticuerpos dirigidos contra el dominio α1 y son capaces de unirse, incluso en la presencia de IgE.⁷⁻⁹ Estos autoanticuerpos, funcionalmente activos, son capaces de estimular a los basófilos y mastocitos para liberar mediadores tanto preformados tales como histamina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y los de nueva síntesis, a partir del ácido araquidónico que incluyen PGD2 y leucotrienos C4, D4 y E4. Estas citoquinas causan un aumento en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de las vénulas postcapilares, lo que puede conducir a pérdidas transitorias de plasma de los vasos sanguíneos y al reclutamiento de células inflamatorias agudas en la piel lesionada.^{1,3,7-9,11,12}

Leznoff et al. informaron por primera vez la asociación entre UC y la enfermedad tiroidea autoinmune, la cual se documentó en aproximadamente 15% de los pacientes con UC, los cuales mostraron anticuerpos antitiroideos antitiroglobulina y antiperoxidasa. La presencia de anticuerpos antitiroideos se ha asociado con el subgrupo de UC autoinmune (definido por la PSA positiva o en la demostración *in vitro* de anticuerpos contra FcεR1) en algunos estudios.

En el subgrupo de pacientes con UC que tienen autoanticuerpos tiroideos positivos (ya sea hipotiroidismo

o eutiroidismo), el tratamiento con tiroxina a veces conduce a una remisión de la urticaria con la normalización de la PSA.¹²

El perfil serológico inmunológico de los pacientes con UCA indica una mezcla de los linfocitos T infiltrantes, T helper-1 (Th1)/Th2 con predominio leve de Th debido al aumento de la producción de la IL-13, lo que puede aumentar la expresión de FcεRI en los mastocitos.⁷⁻⁹

Otras observaciones incluyen el aumento de los niveles de metaloproteinasa-9 en pacientes con urticaria crónica, especialmente aquéllos con enfermedad severa. Además, hay pruebas de que las células T CD4 + son muy activas, con un aumento del factor nuclear kB (NF-kB) que conduce a la expresión de Bcl-2 en células B y T en los pacientes con urticaria crónica más severa. La proteína bcl-2 rescata a las células B de la apoptosis y contribuye a su supervivencia y proliferación celular.

La señalización aberrante de la vía p21 Ras, que participa en el receptor de células T y la activación del receptor de IL-2, se ha detectado en la urticaria crónica similar a otras enfermedades autoinmunes.^{8-12,14}

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La urticaria autoinmune es frecuentemente diagnosticada en base a la sospecha clínica después de excluir otros desencadenantes tales como medicamentos, alimentos, infecciones y urticarias físicas.

Para el diagnóstico de urticaria autoinmune, se utiliza la prueba de suero autólogo (PCSA) que permite detectar autoanticuerpos circulantes funcionales contra el receptor de alta afinidad para la IgE FcεRI, o IgE que son capaces de activar mastocitos. La sangre venosa se mantiene en tubos estériles sin anticoagulante y se deja coagular a temperatura ambiente por 30 min. Se separa el suero por centrifugación a 2,000 rpm durante 15 min. Basada en la inyección intradérmica de suero (0.05 mL) durante la actividad de la enfermedad, con una jeringa de insulina de 1 mL y aguja de 27G de calibre en el antebrazo 2 cm por debajo de la fosa del codo y de forma similar 0.05 mL de solución salina 0.9% (control), además 0.05 mL de la histamina (10 mg/mL) se inyectan en la cara palmar del antebrazo.^{16,18,20}

El resultado será valorado después de 30 minutos y se considerará positivo cuando la pápula sea de un diámetro de más de 1.5 mm mayor que el control negativo. El área de la pápula se calcula a partir de la medición de dos diámetros perpendiculares (D1 y D2) de acuerdo a la fórmula $\pi((D1 + D2)/4)^2$. Se sabe que esta prueba tiene una sensibilidad del 70% y especificidad del 80%. La frecuencia de pruebas cutáneas positivas con plasma autólogo heparinizado es inferior a la frecuencia con suero autólogo.¹⁸⁻²²

Los pacientes con UC con una PCSA positiva tienen más probabilidades de estar asociados con una enfer-

Cuadro I. Puntuación de la actividad de la urticaria (UAS).

Puntuación	Roncha	Prurito
0	No	No
1	Leve (≤ 20 ronchas/24 h)	Leve (no es molesto)
2	Moderado (20-50 ronchas/24 h)	Moderado (molesto pero sin afectar la actividad diaria o el sueño)
3	Severo (≥ 50 ronchas/24 h confluentes con áreas largas)	Severo (prurito severo que interfiere con afección de la actividad diaria o el sueño)

medad tiroidea autoinmune, cursan con una enfermedad más prolongada y pueden ser menos sensibles al tratamiento antihistamínico H1 que aquéllos con un PCSA negativo. Aunque se necesita más evidencia para confirmar estas observaciones de manera concluyente.^{21,22}

En la actualidad el método más útil *in vitro* para el diagnóstico de UCA considerado el estándar de oro en la detección de anticuerpos clínicamente relevantes para FcεRI es la prueba de liberación de histamina (u otro reactivo) de los basófilos.¹⁹

Nuevas orientaciones en el diagnóstico de UC autoinmunes incluye la medición de marcador de activación de los basófilos CD63 y CD203c utilizando citometría de flujo. CD63 es un marcador de activación de basófilos y mastocitos expresado como resultado de la fusión entre los gránulos intracitoplasmáticos y la membrana plasmática.

Una nueva investigación sugiere que en algunos pacientes con UC, la activación de la vía extrínseca de la coagulación con la generación de trombina podría desempeñar un papel importante en la UC, donde el dímero D y la protrombina del plasma fragmento F, estarían elevados.⁹⁻¹²

Las guías actuales de la EAACI/GA2LEN/EDF recomiendan la evaluación de actividad de la enfermedad en la urticaria crónica (UC) mediante una puntuación de los síntomas establecidos y bien definidos; la puntuación de la actividad de la urticaria (UAS) que combina el número de ronchas y la intensidad de prurito todos los días. Los valores diarios de UAS pueden ir de 0 a 6 puntos, en función del número de habones (0-3 puntos) y la intensidad del prurito (0-3 puntos) presentes en ese día.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con las principales enfermedades cutáneas que pueden manifestarse con lesiones urticariales (*Cuadro II*).²⁴

Cuadro II. Principales enfermedades cutáneas.

Comunes
Dermatitis urticarial
Dermatitis por contacto (alérgica o irritante)
Reacciones por picadura de artrópodos
Erupción exantemática por medicamentos
Mastocitosis (niños)
Enfermedad autoinmune ampollosa
Penfigoide ampollar subepidérmico de la gestación dermatosis penfigoide, lineal IgA, epidermolísis
Dermatosis herpetiforme bullosa adquirida de Dühring
Pénfigo intraepidérmico herpetiforme
Pápulas y placas urticarianas del embarazo
Vasculitis de pequeños vasos (vasculitis urticariforme)
Raras
Dermatitis autoinmune de progesterona/estrógeno
La dermatitis granulomatosa intersticial
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)
Hidradenitis ecrina neutrofílica
Mucinosis folicular tipo urticaria

TRATAMIENTO

Los objetivos son aliviar el prurito, suprimir la formación de ronchas y maximizar la realización de actividades diarias.

En general, el tratamiento farmacológico se debe ofrecer de forma secuencial, comenzando con medicamentos de primera línea como los antagonistas del receptor H1 no sedante en la enfermedad leve, a tratamiento combinado con varios antagonistas H1 (sedantes y no sedantes), antagonistas de los receptores H2 y fármacos de segunda línea para indicaciones específicas (incluyendo cursos cortos de corticosteroides orales para las exacerbaciones agudas) antes de considerar la tercera línea con terapias inmunomoduladoras para los casos de gravedad.^{8,10,11}

Los antagonistas de segunda generación H1 son considerados generalmente la primera opción de tratamiento. Éstos tienen poca penetración al SNC y no producen letargia. Los más utilizados son loratadina, ceterizina, desloratadina, fexofenadina, terfenadina, mizolastina y epinastina.

Los antihistamínicos H1 de primera generación con efecto secundario como la sedación incluyen clorfeniramina, hidroxizina y la difenhidramina. Antihistamínicos H2 incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatadina.^{9,11}

Un estudio del centro de referencia secundaria encontró que el 40% de los pacientes no responden a los antihistamínicos.^{13,14,25}

Algunos investigadores encontraron que los antihistamínicos de segunda generación contra el receptor H1 como cetirizina y levocetirizina, tienen efectos antiinfla-

matorios que incluyen la inhibición del factor activador de plaquetas (PAF), la quimiotaxis de eosinófilos y la migración transendotelial a través de las células endoteliales dérmicas.²⁵

La doxepina es un antidepresivo tricíclico que se utiliza como segunda línea de tratamiento, cuando los antihistamínicos no funcionan. La dosis es de 10-25 mg/día. También se encuentran los antileucotrienos: montelukast (10 mg diarios) y zafirlukast (20 mg 2 veces al día).²⁶

Los corticosteroides (CE) son efectivos para reducir la severidad de la urticaria, aunque se recomiendan dosis bajas en episodios agudos refractarios a antihistamínicos de 0.5 a 1 mg/kg/día.^{25,26}

La inmunoterapia (plasmaféresis, interferona, IG IV y ciclosporina) se utiliza en pacientes con una enfermedad incapacitante crónica y particularmente si ya son dependientes de esteroides.^{24,25}

La sulfasalazina perteneciente al grupo de las sulfamidas, es usada ampliamente en el tratamiento de colitis ulcerativa, se ha reportado su utilidad en pacientes con UC dependientes de esteroides. Su dosis inicial es de 1 g dos veces al día. Se debe realizar biometría hemática, pruebas de función hepática y renal mensualmente por un periodo de tres meses y posteriormente cada tres meses. Los efectos secundarios incluyen anemia, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa, neuropatías y depresión.²⁵

Diez pacientes con urticaria crónica autoinmune severa con prueba de liberación de histamina de basófilos *in vitro* positiva, fueron tratados durante 5 días con 2-g/kg IVIG. El beneficio clínico se observó en nueve pacientes. Dos pacientes habían prolongado la remisión completa de al menos 3 años y tres pacientes presentaron una remisión completa temporal.¹³

La inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/kg durante 5 días) fue eficaz en el alivio de los síntomas en pacientes con UCA y en la negatividad de la PSA a largo plazo (> 3 años). Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, la presencia de anticuerpos anti-idiotipo en la IgIV, capaz de suprimir autoanticuerpos IgE, se ha sugerido.^{8,25}

Sólo una pequeña serie de pacientes con UCA tratados con plasmaféresis ha sido reportada, encontrándose beneficiosa. Ocho pacientes con urticaria crónica severa y con liberación sérica de histamina fueron tratados tres veces más de 5 días (el volumen de plasma eliminado, 4.2 a 9.0 L).^{8,24,25}

TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

El metotrexato es una opción viable para el tratamiento de la urticaria autoinmune resistente a una dosis de 2.5 mg por vía oral dos veces al día los sábados y domingos de cada semana. Los efectos secundarios más importantes son la supresión de la médula ósea y la hepatitis.

La ciclosporina es un potente inhibidor de la respuesta inmune celular y humoral, es un potente inhibidor de la liberación de histamina de los basófilos y el factor de necrosis tumoral- α , el cual es producido por mastocitos. Hay muchos informes de la eficacia de la ciclosporina en la UC. La dosis varía de 3-5 mg/kg/d como dosis inicial y la reducción de tres a cuatro meses. El tratamiento prolongado con ciclosporina es beneficioso para mantener la remisión en los casos graves de UC.^{3,8,9,25}

El micofenolato mofetilo puede ser un tratamiento útil y seguro para los pacientes con UC que no responden a los antihistamínicos o corticosteroides y que requieren un tratamiento agresivo para controlar sus síntomas de la enfermedad.²⁵

Ha habido dos informes del tratamiento de la urticaria crónica con interferón α (INF- α). La administración intramuscular de interferón- α 2a en 3×10^6 UI tres veces por semana durante al menos 2 semanas en ocho pacientes con UCI severa, parece resultar en una buena respuesta en el 50% de los pacientes.^{3,8}

La inmunomodulación con hidroxicloroquina es segura y parece ofrecer alguna eficacia como una intervención en UC.²⁷

Algunos investigadores han propuesto la administración de omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la inmunoglobulina IgE. Este agente actúa como un anticuerpo neutralizante de fijación de IgE en el mismo sitio que el receptor de alta afinidad.^{25,28,29}

Otros autores sugieren que la actividad antiinflamatoria de omalizumab depende de la inducción de apoptosis de eosinófilos y de la baja regulación de citocinas inflamatorias IL2 e IL-13, el omalizumab en UCI muestra un nuevo mecanismo inmunomodulador anti-IgE caracterizado por la reducción en la activación de células B, TNF- α e IL 4 con incremento en la síntesis de IFN-g, haciendo posiblemente de este agente el primer tratamiento dirigido para la urticaria crónica autoinmune.^{12-14,29}

El omalizumab ha sido empleado en niños con urticaria crónica a dosis de 150 mg subcutánea mensual, hasta 300 mg cada 2 semanas, con mejoría a partir del tercer mes y especialmente en el cuarto mes, a partir del quinto mes los pacientes se refieren asintomáticos y para el 6° mes la prueba de suero autólogo resulta negativa, se prescribe durante 12 meses y al suspender permanecen asintomáticos con laboratorios normales.^{13,14,17,25,27,28,30}

Kaplan publicó el resultado de un estudio realizado en 12 pacientes con urticaria crónica autoinmune administrando omalizumab y los datos mostraron reducción en síntomas, uso de medicamentos e incremento en la calidad de vida.^{13,14,17,30}

PRONÓSTICO

El curso clínico es muy variable en intensidad, duración y el grado de afectación de la piel. Los estudios de co-

hortes han sugerido una duración media de 3-5 años, pero la condición puede durar más de 20 años.

Algunos informes sobre el deterioro de la calidad de vida en los pacientes con UCA lo refieren similar a los pacientes con enfermedad cardíaca y otras enfermedades crónicas de la piel como la dermatitis atópica y la psoriasis.^{12,19}

BIBLIOGRAFÍA

1. Sachin B, Chira D. Urticaria and angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 353-367.
2. Zuberbier T, Asero R, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426.
3. Powell RJ. Guías de la BSACI para el manejo de la urticaria crónica y el angioedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-50.
4. Zuberbier T. Review article urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-1234.
5. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj A. *Chronic urticaria: An overview*. 2006; 51(3): 171-177.
6. Woscoff A, Kaminsky A, Marini M, Allevato M. *Dermatología en medicina interna*. Buenos Aires, Edición de los Autores, 2003: 24-27.
7. Goh CL, Tan KT. *Chronic autoimmune urticaria: Where we stand?* 2009; 54(3): 269-274.
8. Clive EH, Grattan MA. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 163-181.
9. Tasneem P, Brent K. Urticaria review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(1): 9-21.
10. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 20(6): 709-716.
11. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 433-438.
12. Philpott HF, Kette P, Hissaria. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Internal Medicine Journal* 2008; 38: 852-857.
13. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
14. Kaplan AP. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39: 777-787.
15. Greaves M. Chronic urticaria. *JACI* 2000; 105: 664-672.
16. Sabroe RA. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 446-452.
17. Kaplan A. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-179.
18. Konstantinou GN. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-1268.
19. Alyasin S, Hamidi M, Karimi A. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Southern Medical Journal* 2011; 104(2): 157-162.
20. Altrich ML, Halsey J. Comparison of the *in vivo* autologous skin test with *in vitro* diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 28-34.
21. Taskapan AK, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008; 33: 754-758.
22. Zauli D, Giorgi GD, Tovoli F. Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2009; 23: 954-982.

23. Mynek A, Zalewska AJ. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-780.
24. Peroni A, Chiara C, Schena D et al. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 541-55.
25. Vasant KG. Chronic urticaria and treatment options. *Indian J Dermatol* 2009; 54(4): 310-312.
26. Spector SL, Tanra. Antileucotriens in chronic urticaria. *JACI* 1998; 101: 172-178.
27. Reeves M, Boyle J, Bonfield P. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Internal Medicine Journal* 2004; 34: 182-186.
28. Khan D. Chronic urticaria: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 439-446.
29. Dreyfus DH. Observation on the mechanisms of omalizumab steroid-spaning agent in autoimmune chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(6): 624-625.
30. Metz M, Alktrichter S, Ardelan E, Kebbler B, Krause K et al. Chronic urticaria. *Int Arch Allergy and Immunol* 2011; 154: 177-180.

Dirección para correspondencia:
Nadia Aguilar Hinojosa
Servicio de Alergia,
Torre de Especialidades
Col. Doctores Av. Cuauhtémoc No. 330
CP 06720, México, D.F.