

TRATAMIENTOS Y RECOMENDACIONES DISPONIBLES PARA EL MANEJO DE LA URTICARIA CRÓNICA INDUCIBLE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de Fin de Grado

Modalidad: Revisión sistemática

Facultad de ciencias de la salud – UNIVERSITAT JAUME I

GRADO EN MEDICINA

Curso 2022-2023

Autora: Anna Mena Polo

Tutor: Dr. Ernesto Enrique Miranda

Especialidad: Servicio de Alergología – Hospital General Universitari de Castelló

AGRADECIMIENTOS

Después de seis años esta etapa llega a su fin. He vivido momentos de enfado, frustración, tristeza y de mucho agobio, pero sobre todo he sido muy feliz. Esta carrera me ha enseñado muchísimas cosas, entre ellas a ser mejor persona y eso es algo que nunca sabré como agradecerle. Espero que en un futuro le pueda devolver a la medicina todo lo que ella ha hecho por mí.

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Enrique Miranda y su compañera de profesión la Dra. Torres por la orientación y los ánimos a la hora de llevar a cabo este Trabajo de Final de Grado.

A mis padres, por apoyarme desde el primer minuto de esta aventura tan larga. Gracias por confiar en mí y por darme la libertad de tomar mis propias decisiones. Sin vosotros nada de esto habría sido posible.

A Joel, por todo lo que me enseñas cada día. Gracias por estar siempre ahí.

Por último, a mis amigas. Gracias por recordarme quién soy y de qué soy capaz. Por estar conmigo cuando más me ha hecho falta y por adaptaros a mis necesidades. Por el apoyo, las risas y los buenos momentos que me lleváis dando toda la vida. Os quiero.

ÍNDICE:

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
EXTENDED SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS URTICARIAS.....	11
1.2. FISIOPATOLOGÍA E HISTOLOGÍA.....	13
1.3. DIAGNÓSTICO.....	16
1.3.1. Evaluación de la actividad e impacto de la enfermedad.....	19
1.4. TRATAMIENTO.....	20
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	21
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	21
4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....	21
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	23
5.2.1. PUBMED.....	23
5.2.2. COCHRANE.....	25
5.2.3. SCIELO.....	25
5.3. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	25
5.4. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	26
5.5. HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.....	27
6. RESULTADOS.....	28
6.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	28

6.2.	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	30
6.3.	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	31
6.4.	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	37
6.5.	EVALUACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.....	38
7.	DISCUSIÓN.....	48
7.1.	Limitaciones del estudio.....	51
8.	CONCLUSIONES.....	52
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	54
10.	ANEXOS.....	57

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

Tabla 1. Subtipos de urticarias inducibles.....	12
Tabla 2. Pruebas de provocación para las diferentes urticarias inducibles.....	17
Tabla 3. Proceso de búsqueda en la base de datos PUBMED.....	24
Tabla 4. Extracción de datos de los estudios seleccionados.....	40
Tabla 5 Respuesta a los diferentes tratamientos aplicados para la AquaU.....	32
Tabla 6 Respuesta a los diferentes tratamientos aplicados para el dermatografismo.....	36
Anexo 1. The Urticaria Activity Score (UAS).....	57
Anexo 2. Herramienta CU-Q2oL versión en castellano.....	57
Anexo 3. Urticaria Control Test (UCT).....	58
Anexo 4. Dominios críticos de la herramienta AMSTAR-II.....	58
Anexo 5. Niveles de confianza global según la herramienta AMSTAR-II.....	59
Anexo 6. Niveles de evidencia según el sistema GRADE.....	60
Anexo 7. Grado de recomendación elaborado por los autores de la GPC.....	60
Anexo 8. Evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta AGREE II.....	61
Anexo 9. Evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta MINORS.....	68
Anexo 10. Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo AMSTAR-2.....	72
Anexo 11: Herramienta de evaluación del sesgo RoB-2.....	74
Figura 1. Diagrama de flujo sobre el proceso de búsqueda y selección de artículos.....	29

ABREVIATURAS

- **ADGRE2:** Adhesión G Protein-Coupled Receptor E2
- **AGREE-II:** Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
- **AMSTAR-2:** Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews
- **Anti-H1:** antihistamínicos anti - receptor H1
- **Anti-H2:** antihistamínicos anti - receptor H2
- **AquaU:** Urticaria acuagénica
- **CD4+:** Linfocitos T helper que expresan el receptor CD4+
- **CIndU:** Urticaria Crónica Inducible
- **CSU:** Urticaria Crónica Espontánea
- **CU-Q2oL:** Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
- **DPU:** Urticaria por presión retardada
- **ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado
- **FcεRI:** Receptor de la IgE de alta afinidad
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica
- **GR:** Grado de Recomendación
- **GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **Ig-anti-TPO:** Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
- **IgE:** Inmunoglobulina E
- **IgG:** Inmunoglobulina G
- **MeSH:** Medical Subject Headings
- **MINORS:** Methodological index for non-randomized studies
- **NE:** Nivel de Evidencia
- **NR:** No Respuesta
- **OMZ:** Omalizumab
- **PAF:** Factor Activador de Plaquetas
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **RC:** Respuesta Completa
- **RoB 2:** Risk of Bias
- **RP:** Respuesta Parcial
- **RS:** Riesgo de Sesgo
- **TNF-α:** Factor de Necrosis Tumoral alpha
- **UA:** Urticaria Aguda
- **UAS:** Urticaria Activity Score
- **UC:** Urticaria Crónica
- **UCOL:** Urticaria Colinérgica
- **UCT:** Urticaria Control Test
- **UV:** Radiación Ultravioleta
- **UVA:** Radiación Ultravioleta A (onda larga)
- **UVB:** Radiación Ultravioleta B (onda media)
- **VAS:** Visual Analogue Scale
- **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular
- **WAO:** World Allergy Organization

RESUMEN

Introducción: Las urticarias crónicas inducibles son un tipo de urticaria que aparecen, a diferencia de las urticarias espontáneas, tras un desencadenante específico. Han de ser reproducibles mediante pruebas de provocación. Hay diferentes subtipos y cada uno de estos responden a un estímulo diferente. Es una enfermedad que afecta mucho a la calidad de vida de los pacientes y hoy en día no hay un algoritmo terapéutico establecido.

Objetivos: Elaborar una revisión sistemática sobre los diferentes tratamientos disponibles para el abordaje de las CIndUs, así como estudiar el nivel de evidencia y grado de recomendación que estos presentan.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes fuentes de información tras establecer unos criterios de inclusión que cumplieran los objetivos planteados. Posteriormente se evaluó el riesgo de sesgo, el nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos finalmente seleccionados.

Resultados: Se incluyeron 12 artículos en la revisión. El riesgo de sesgo varía entre los diferentes estudios. La mayoría de los autores recomiendan la evitación del desencadenante como medida principal para tratar las CIndUs. Los fármacos con los que se obtienen los mejores resultados son los antihistamínicos-H1 de 2ª generación y el Omalizumab.

Conclusión: La falta de ECAs provoca que los pacientes sean sometidos a tratamientos que presentan un nivel de evidencia muy baja. Todos los autores coinciden en que se necesitan más estudios para conocer en profundidad los diferentes subtipos de CIndUs y cómo abordarlos.

Palabras clave: Urticaria Crónica Inducible, tratamiento, recomendaciones, antihistamínicos anti-H1, Omalizumab, nivel de evidencia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic inducible urticaria is a type of urticaria that appears, unlike spontaneous urticaria, after a specific trigger. They must be reproducible by provocation tests. There are different subtypes, each of which responds to a different stimulus. It is a disease that greatly affects the quality of life of patients and nowadays there is no established therapeutic algorithm.

Objectives: To carry out a systematic review of the different treatments available for the treatment of Chronic Inducible Urticaria, as well as to study the level of evidence and degree of recommendation that they present.

Methods: A bibliographic search was conducted using different sources of information after establishing inclusion criteria that met the proposed objectives. Subsequently, the risk of bias of the articles finally selected and the level of evidence and degree of recommendation were evaluated.

Results: Twelve articles were included in the review. The risk of bias differs among the different studies. Most authors recommend trigger avoidance as the main measure to treat Chronic Inducible Urticaria. The drugs with the best results are 2nd generation H1-antihistamines and Omalizumab.

Conclusion: The lack of randomized clinical trials (RCTs) result in patients being subjected to treatments with a very low level of evidence. All authors agree that further studies are needed to understand in depth the different subtypes of Chronic inducible urticaria and how to address them

Keywords: Chronic Inducible Urticaria, treatment, recommendations, anti-H1 antihistamines, Omalizumab, level of evidence.

EXTENDED SUMMARY

Justification and objectives: Chronic inducible urticarias do not present their own therapeutic algorithm recommended and approved by the different international guidelines. Despite this, there are many patients who appear in the allergology service presenting this disease. This means that practitioners are forced to try different treatments until they find the right one for each patient. For this reason, the following systematic review aims to collect the treatments used by the different experts and to evaluate the level of evidence and degree of recommendation of these treatments.

Methods: A search was carried out in three different information sites. It is established that the articles must have been published in the last 5 years, that they must be in English, Spanish or Catalan and that they must have been conducted only in humans. Furthermore, an exhaustive review of these articles was performed in order to select only those dealing with the treatment of chronic inducible urticaria. Finally, 12 articles were selected.

The risk of bias was then evaluated for each of the articles included in the review. As they were different types of studies, several tools were used. For guidelines the **AGREE-II** tool was used, for observational studies the **MINORS** tool, for systematic reviews the **AMSTAR-2** tool and for randomized clinical trials the **Rob-2** tool.

For the evaluation of the level of evidence and degree of recommendation, the guidelines provided by the **GRADE** system were used, with the exception of one of the guidelines that developed its own way of evaluating it.

Results: Data were extracted from the 12 articles included in the review and compiled in a table. This includes the name of the authors, the country and date of publication of the articles, the type of study, the objectives and the recommendations made. The level of evidence, grade of recommendation and risk of bias are also reflected in the table.

All authors agree that the avoidance of triggers is an essential measure for the treatment of this pathology. Several studies state that the use of 2nd generation H1-antihistamines should be the first line of treatment. On some occasions, the use of other types of antihistamines or

combining them with different drugs has been tried, but this has a low level of evidence and is not recommended. Unresponsive patients may benefit from doses up to 4 times the standard dose.

Omalizumab is a licensed drug for the treatment of spontaneous urticaria and several articles evaluate its efficacy and safety profile in patients with inducible urticaria. It is important to note that this treatment is not included in the technical data sheet for this pathology. Most studies recommend it as the next step to treat inducible urticaria if antihistamines do not work. Some of the side effects observed after taking omalizumab were nausea, dizziness and headache. Although it is important to note that most authors reported no adverse effects.

The response to other therapies such as cyclosporine, nifedipine or phototherapy was evaluated. All of these were based on very low levels of evidence. In some studies the results obtained were optimal, but some of them have serious adverse effects such as the carcinogenic effect of phototherapy. This is why the recommendations that the authors make about these therapies are rather weak, especially because of the risks involved. Nevertheless, in some healthcare systems where economic resources are not excessive, they can be very useful.

Conclusion: Chronic inducible urticaria are pathologies that can significantly affect the quality of life of patients. To put an end to the trial-and-error system to which patients are subjected, more interventional studies are needed to establish which drugs are best suited to treat this subtype of urticaria.

1. INTRODUCCIÓN

La urticaria es una de las patologías más prevalentes en las consultas de alergología (1). Se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema. El habón o roncha se define como una pápula de tamaño variable, normalmente rodeada de un eritema refractario que provoca prurito o escozor y que afecta a las capas más superficiales de la dermis. Es de naturaleza transitoria y dura de 1 a 24 horas. Transcurridas las mismas, la piel vuelve a su aspecto normal sin dejar marcas cicatriciales (2).

El angioedema es un fenómeno similar que consiste en una inflamación a nivel de la dermis profunda y los tejidos subcutáneos. Provoca una sensación dolorosa y su resolución puede ser más lenta, durando hasta 72 horas (1). Cuando se presenta de forma aislada puede tratarse de un proceso de naturaleza diferente y no estar relacionado con la urticaria (2).

1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS URTICARIAS

La urticaria se clasifica según su duración y según la presencia o no de factores desencadenantes (3). La urticaria aguda (UA) es aquella que dura máximo 6 semanas. La urticaria crónica (UC) se caracteriza porque las lesiones ocurren de forma recurrente durante más de 6 semanas y con una frecuencia de episodios mayor a 2 veces por semana. (2).

La **urticaria aguda** es de características benignas y aproximadamente el 10-20% de la población experimentará un episodio en algún momento de su vida. (1) Suele aparecer de forma espontánea, pero en ocasiones puede responder a desencadenantes tales como infecciones virales o reacciones alérgicas a medicamentos, alimentos, látex... (4).

La **urticaria crónica** puede presentar síntomas a diario o tener un curso intermitente, pudiendo recurrir al cabo de meses. Dentro de la urticaria crónica hablamos de la urticaria crónica espontánea (CSU) y las urticarias crónicas inducibles (CIndUs). La CSU es aquella en la que las lesiones no responden a ningún desencadenante, mientras que las CIndUs son aquellas en las que tras la acción de un estímulo aparece la lesión en la zona que ha estado en contacto con dicho desencadenante. Lo característico de este subtipo de urticarias es que las lesiones nunca ocurrirán en ausencia del desencadenante que las provoca y que han de ser reproducibles mediante pruebas de provocación (3).

Dentro de las CIndUs podemos diferenciar varios subtipos en función del estímulo que las desencadene. Estos desencadenantes son específicos para cada subtipo de CIndU y no producen lesiones en otros subtipos diferentes. Son estímulos que normalmente son inocuos como el frío, el calor o el ejercicio físico.

A su vez, hay que diferenciar aquellas CIndUs provocadas por factores físicos y las que se desencadenan por factores no físicos. A menudo es difícil saber cuáles son los estímulos detonantes y esto hace que sea imprescindible una buena historia clínica (1)(5)(6). (Tabla 1)

Tabla. 1 Subtipos de urticarias inducibles

SUBTIPOS	DESENCADENTANTES
URTICARIAS PROVOCADAS POR FACTORES FÍSICOS	
Dermografismo sintomático	Rascado o frote de la piel
Urticaria por frío	Objetos, aire o líquidos fríos
Urticaria por presión retardada (DPU)	Aplicar presión vertical entre 15 minutos y 12 horas antes de los síntomas
Urticaria solar	Luz UV y/o visible
Urticaria vibratoria	Fuerzas vibratorias como las provocadas por un martillo neumático, un cortacésped, montar a caballo...
Urticaria por calor	Estímulos calientes
URTICARIAS PROVOCADAS POR FACTORES NO FÍSICOS	
Urticaria colinérgica (UCOL)	Temperatura corporal elevada por ejercicio físico, estrés emocional, alimentos picantes...
Urticaria acuagénica (AquaU)	Contacto con agua a cualquier temperatura. El grado de salinidad del agua puede ser relevante para desencadenar la enfermedad.

Existen excepciones de esta relación desencadenante-subtipo de urticaria inducible en las que se necesitan dos o más estímulos específicos para desencadenar los habones. Un ejemplo de esto es la urticaria colinérgica inducida por frío.

En cuanto a la prevalencia, el dermatografismo es la CIndU más frecuente, seguida de la UCOL y la DPU.

Existen estudios que demuestran que los pacientes con CSU cuando se exponen a uno o más desencadenantes externos también presentan los síntomas característicos de urticaria, lo que demuestra la posibilidad de una superposición de la CSU y CIndU en un mismo paciente, siendo el dermatografismo la urticaria inducible que más frecuentemente se superpone con la espontánea (4).

1.2. FISIOPATOLOGÍA E HISTOLOGÍA

La urticaria es una patología mediada por mastocitos, en la que también intervienen mediadores de la inflamación como el factor activador de plaquetas (PAF), la histamina y las citoquinas (3). Todo esto favorece que se produzca un edema de la dermis, vasodilatación, extravasación del plasma y un reclutamiento de células mononucleares, principalmente linfocitos.

El infiltrado que encontramos es linfocítico, perivascular y no-necrotizante. También puede incluir monocitos, eosinófilos, y en menor medida neutrófilos y basófilos.

En la CSU podemos observar un origen autoinmune aproximadamente en la mitad de los casos. Se ha demostrado que, al inyectar suero autólogo en los pacientes con UC, se produce una reacción muy similar a la producida por alérgenos. A esta prueba se le ha denominado test autólogo o autotest y demuestra que existe un factor sérico, que en los pacientes con CSU es capaz de activar los mastocitos y los basófilos. (2)

La fisiopatología de la CIndU no ha sido aclarada. A continuación, se explica brevemente cada uno de los subtipos.

DERMOGRAFISMO

Significa literalmente “escribir en la piel”. Se caracteriza por la producción de habones tras una caricia fuerte, el rascado o el roce de la piel. Estos suelen aparecer a los 5 minutos de producirse el contacto y comienzan a desaparecer a los 30 minutos. Es la urticaria inducible más frecuente y afecta a un 2-5% de la población (7).

En cuanto a la fisiopatología, se postula que la fricción de la piel puede liberar autoantígenos que son reconocidos por las IgE. Posteriormente se produce la liberación de mediadores vasoactivos y los mastocitos cutáneos producen un aumento de la histamina en el suero (2)(5)(6).

URTICARIA POR FRÍO

La urticaria por frío se desencadena tras el contacto con líquidos, aire u objetos fríos. En algunos pacientes, la ingesta de bebidas y comidas frías puede generar situaciones de mayor gravedad como el edema labial, lingual o de glotis. En ocasiones puede asociar clínica sistémica (hipotensión o síncope).

En la patogenia de este subtipo de CIndU también se designa el mastocito como la principal célula implicada. En la sangre de estos pacientes podemos encontrar niveles elevados de mediadores de la degranulación como la histamina, el TNF- α , la prostaglandina D2 y el factor activador de plaquetas (2)(6).

URTICARIA POR PRESIÓN RETARDADA

La DPU se caracteriza por la presencia de lesiones que ocurren desde 30 minutos hasta 6 horas después de que se produzca el estímulo. La sensación de quemazón o picor puede llegar a durar muchas horas o incluso días y en los casos más graves se puede acompañar de escalofríos, malestar general, artralgias... Algunos estímulos que normalmente desencadenan los síntomas son llevar ropa ajustada, sentarse en superficies duras durante periodos de tiempo prolongado, llevar bolsas con mucho peso... (6).

Representa aproximadamente un 1% de todas las urticarias y en un 10.9% de los casos se encuentra asociada a la CSU.

En estos pacientes se ha observado que varias citocinas, como la IL-6, se encuentran aumentadas no solo a nivel lesional sino también sistémico, al igual que sucede con la proteína C reactiva (PCR), lo que explicaría la presencia de síntomas sistémicos como fiebre y artralgias. También se ha detectado la liberación de histamina, pero no parece relevante en este caso, ya que la mayoría de los pacientes no responden a antihistamínicos (2).

URTICARIA SOLAR

La urticaria solar las lesiones habonosas aparecen en áreas de la piel tras la exposición directa a la luz solar, luz UVA, luz UVB, y de forma excepcional, luz infrarroja. Algunos pacientes también pueden experimentar síntomas al exponerse a la luz solar a través del cristal o a luz artificial generada por tubos fluorescentes. Si afecta a áreas extensas del cuerpo puede provocar episodios más graves que impliquen cefalea, náuseas, mareo... (2).

En cuanto a la fisiopatología, se ha planteado la hipótesis de que una molécula precursora de la piel se active tras la exposición a una determinada longitud de onda y se convierta en un fotoalérgeno (7).

URTICARIA VIBRATORIA

La urticaria vibratoria es muy poco frecuente y generalmente produce picor e hinchazón tras un estímulo vibratorio.

Se han encontrado formas hereditarias como consecuencia de la mutación del gen ADGRE2, produciéndose la degranulación celular tras la exposición a la vibración. En las formas adquiridas se han documentado niveles elevados de histamina durante los episodios sintomáticos. (6)(7).

URTICARIA POR CALOR

Es la forma menos frecuente y se produce cuando un estímulo caliente entra en contacto con la piel dando un habón como resultado. La patogenia implica la liberación de histamina por parte de los mastocitos (6).

URTICARIA COLINÉRGICA

La UCOL representa el 7% de todas las urticarias. Las lesiones surgen por el aumento de la temperatura corporal, por ejemplo, al realizar ejercicio físico. También pueden aparecer en situaciones de estrés que impliquen sudoración o tras la ingesta de ciertos alimentos picantes.

Se ha propuesto una gran variedad de teorías sobre la fisiopatología de este subtipo de urticaria:

- Sistema nervioso colinérgico: En algunos pacientes al inyectar metacolina intradérmica se induce urticaria y esta se revierte al administrar atropina.
- Mediación por la IgE al sudor humano: se demuestran con reacciones inmediatas a las pruebas cutáneas con el sudor diluido de los pacientes.
- Oclusión de los poros de las glándulas sudoríparas por tapones de queratina: Esta teoría es poco probable ya que la UCOL se ha observado también en pacientes con anhidrosis adquirida (2)(6)(7).

URTICARIA ACUAGÉNICA

La AquaU es una afección muy poco frecuente en la que aparecen habones tras el contacto directo de la piel con el agua (del grifo, destilada o salina) independientemente de la temperatura de esta. En algunos pacientes el grado de salinidad del agua es relevante para que se desencadenen los síntomas.

Algunos autores han propuesto que el agua actúe como disolvente solubilizando un antígeno que penetra en la piel y activa los mastocitos dérmicos.

Otros sugieren que la activación de la vía colinérgica es esencial para la AquaU. Esta teoría se sustenta en la capacidad de la escopolamina (antagonista de la acetilcolina) para suprimir la formación de habones cuando se aplica a la piel antes de la exposición al agua. Aún así este mecanismo no se cumple en todos los pacientes (6)(7).

1.3. DIAGNÓSTICO

El objetivo principal de las medidas diagnósticas es identificar el tipo y subtipo de urticaria. El diagnóstico de la urticaria es básicamente clínico y en general se recomienda una exploración inicial limitada, a menos que la historia clínica indique lo contrario. Una buena anamnesis detallada es esencial en todos los pacientes. Esta debe incluir datos como el momento de aparición de la enfermedad, la frecuencia de los habones, la presencia o no de angioedema, los antecedentes familiares y personales de urticaria y atopia, uso de fármacos...

El segundo paso es la exploración física del paciente, pero como la presencia de lesiones es transitoria y no deja marcas residuales puede ser que en el momento de la exploración el paciente no presente signos de enfermedad. Es importante que los pacientes documenten gráficamente las lesiones (1)(2)(3).

Posteriormente se realizan pruebas básicas de laboratorio tales como una analítica de sangre con hemograma, PCR y/o VSG, IgE total e Ig-anti-TPO. En determinadas CIndU, como la urticaria por frío se ha de solicitar además las crioaglutininas séricas con el objetivo de descartar formas familiares.

Para el diagnóstico de las CIndUs es fundamental realizar una prueba de provocación específica según el estímulo sospechado (2)(7). (Tabla 2)

Tabla 2. Pruebas de provocación para las diferentes CIndUs

CIndUs	PRUEBAS DE PROVOCACIÓN
URTICARIAS PROVOCADAS POR FACTORES FÍSICOS	
Dermografismo sintomático	<ol style="list-style-type: none"> 1) Realizar una presión o roce moderado sobre la piel con un objeto romo. Generalmente sobre la espalda o el antebrazo. 2) Usar herramientas específicas como un dermatógrafo calibrado. Este aplica una presión constante y controlada sobre la piel. Las presiones que se aplican se pueden controlar con una rosca y van desde 20 a 160 g/mm². La presión estándar que otorga el diagnóstico de dermatografismo es 36 g/mm². 3) Herramienta FricTest®: Consiste en un diseño en forma de peine de cuatro puntas que permite una estimulación dérmica simultánea de manera que las cuatro puntas ejercen cuatro niveles de presión diferentes. Se considera una respuesta positiva cuando aparece una roncha de > 3 mm de ancho 10 minutos después de la provocación en la punta del FricTest que provoca la presión más fuerte.

Urticaria por frío	<ol style="list-style-type: none"> 1) Prueba del cubito de hielo: Se coloca en el antebrazo un cubito de hielo durante 5 minutos y se observa el área a los 10-15 minutos. Se considera positiva si aparece una lesión habonosa y palpable. Si la prueba es negativa se aplicará el cubito de nuevo durante tiempos crecientes de 1 minuto hasta llegar a un máximo de 10 minutos más. 2) Herramienta Temp-Test®: Permite aplicar diferentes temperaturas (de 4-26º) para detectar la temperatura umbral.
Urticaria por presión retardada	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aplicar durante 15 minutos dos pesos colgados de una cinta de 3 cm de anchura con 7kg de peso en total. 2) Aplicar un cilindro metálico sobre la piel de diferentes pesos para conocer la presión umbral. 3) Utilizar el dermatógrafo, pero a 100 g/mm² (solo en investigación).
Urticaria solar	<ol style="list-style-type: none"> 1) Exponer al paciente a la luz solar. 2) Fototest: Irradiar pequeñas zonas de la piel que habitualmente no estén expuestas con distintas longitudes de onda. Se realiza con luz visible (proyector de diapositivas), UVA, UVB.
Urticaria vibratoria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Colocar el antebrazo del paciente un agitador de placas tipo vórtex durante 10 minutos a 1.000 rpm. Se considera positiva cuando se produce la lesión a los 10 minutos.
Urticaria por calor	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aplicación de un tubo de ensayo con agua a 45ºC sobre el brazo durante 5 minutos. 2) Calentar un cilindro metálico a 45ºC y aplicarlo sobre la piel.

URTICARIAS PROVOCADAS POR FACTORES NO FÍSICOS

Urticaria colinérgica	<ol style="list-style-type: none">1) Prueba de calentamiento pasivo: Consiste en sumergir uno o ambos brazos en agua caliente. Se usa en investigación.2) Prueba de calentamiento activo: Realizar ejercicio en una bicicleta estática o máquina de correr y aguantar durante 15 minutos desde que se empieza a sudar.
Urticaria acuagénica	<ol style="list-style-type: none">1) Aplicación de un paño mojado con agua a temperatura ambiente sobre el tronco durante 30 minutos.

1.3.1. Evaluación de la actividad e impacto de la enfermedad

Se debe evaluar la actividad y el impacto de la enfermedad en la primera visita y en cada seguimiento. Para ello se utilizan diferentes escalas entre las que destacamos la “Urticaria Activity Score” (UAS) y su versión semanal UAS7, el “Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire” (CU-Q2oL), y el “Urticaria Control Test” (UCT).

La UAS y UAS7 valoran el prurito y los habones en escalas de intensidad de síntomas de 0 a 3. La UAS recoge los valores de las últimas 24 horas con una puntuación diaria total de 0 a 6 puntos y la UAS7 es una media semanal de la UAS con una puntuación máxima de 42. Estas escalas solo están validadas para la CSU y no para las ClndUs. Esto se debe a que si no hay desencadenante durante 7 días se obtendrá una puntuación de 0 siendo esta un falso negativo. En el anexo 1 se adjunta la escala UAS (3) (*Anexo 1*).

El CU-Q2oL es una herramienta específica para valorar la calidad de vida de los pacientes con UC. Está disponible en varios idiomas entre ellos en español. Consta de 23 ítems que se clasifican mediante una escala de 5 puntos desde “nunca” hasta “siempre. En el anexo 2 se adjunta la versión en castellano (8) (*Anexo 2*).

Finalmente, el UCT se utiliza para determinar el nivel de control de la enfermedad en todas las formas de urticaria, incluidas las inducibles. Es una herramienta de 4 ítems que permite situar a los pacientes en “buen control de la enfermedad” y “mal control de la

enfermedad". Al igual que la UAS, existe una versión para hacer una valoración durante 7 días, la UCT7. En el anexo 3 se adjunta la escala UCT (3) (*Anexo 3*).

1.4. TRATAMIENTO

El principio general del tratamiento de la CIndU es identificar y eliminar el desencadenante.

En algunos subtipos de CIndU se ha empleado la desensibilización, pero el efecto de este procedimiento es temporal, lo que supone la necesidad de estar constantemente realizando sesiones para inducir tolerancia. Esto no suele ser aceptado por los pacientes (1)(3).

En cuanto al tratamiento farmacológico, habitualmente los antihistamínicos-H1 (anti-H1) de 2ª generación constituyen la 1ª línea. En los pacientes no respondedores a dosis habituales el aumento de dosis hasta 4 veces puede ser beneficioso.

El siguiente escalón terapéutico suele ser el Omalizumab (OMZ). Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de la clase IgG1, cuya diana es el fragmento de la IgE (Fc) que se une a su receptor de alta afinidad (FcεRI). De esta manera, se forman complejos fármaco-inmunoglobulina que se eliminarán por el sistema hepatobiliar. Se produce una reducción de los niveles de IgE circulante y de la expresión del receptor de esta en la superficie celular de los mastocitos, basófilos y eosinófilos. El OMZ está indicado en asma grave y CSU refractaria a anti-H1. Su uso en CIndU se realiza fuera de ficha técnica.

Además de estos tratamientos, diversos estudios muestran la eficacia del uso de otros fármacos como la ciclosporina, el montelukast, la dapsona, etc. Todos ellos se encuentran fuera de ficha técnica en la actualidad (1)(2)(3)(4).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Recoger las recomendaciones existentes de los últimos 5 años sobre el tratamiento de las diferentes CIndUs.
- Evaluar el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los tratamientos utilizados para el manejo de los pacientes con CIndU.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer las características clínicas y desencadenantes de las diferentes CIndUs.
- Establecer los pasos a seguir para el correcto diagnóstico de las CIndUs incluyendo las diferentes pruebas de provocación.
- Evaluar la eficacia en la CIndU de los tratamientos usados normalmente para la CSU.
- Estudiar los posibles efectos secundarios de los fármacos utilizados y hacer un balance riesgo-beneficio de estos.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Para cumplir los objetivos propuestos se elaboraron las siguientes preguntas clínicas estructuradas según el método PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultados).

- ¿Qué tratamientos se utilizan hoy en día para tratar las diferentes urticarias inducibles?
- ¿Existe evidencia científica que respalde esos tratamientos?
- ¿Se pueden elaborar recomendaciones firmes sobre estas terapias?
- ¿Presentan un perfil de seguridad adecuado los tratamientos empleados?

4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

En los últimos años se han obtenido avances en cuanto al tratamiento de la CSU, sin embargo, las CIndUs siguen sin tener un algoritmo terapéutico establecido y recomendado por las guías internacionales.

Un gran porcentaje de pacientes con CIndU no responde a los tratamientos aprobados para la CSU y se terminan aplicando fármacos fuera de ficha técnica. Esto hace que en la mayoría de los pacientes se intenten paliar los síntomas mediante el sistema ensayo-error.

Puede pasar mucho tiempo sin que se obtengan resultados en la mejora de los síntomas y de la calidad de vida de estos pacientes.

Es por ello, por lo que el presente trabajo pretende realizar una revisión sistemática sobre los tratamientos y recomendaciones que se recogen para abordar esta patología. Además de valorar el nivel de evidencia científica de los mismos con el fin de que sirva de apoyo para los especialistas que trabajan con estos pacientes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para responder a los diferentes objetivos planteados se llevó a cabo desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2023 una revisión bibliográfica centrada en el ámbito de la alergología y dermatología. Los **criterios de inclusión** comunes a las diferentes búsquedas realizadas fueron:

- Fecha de publicación: los últimos 5 años.
- Estudios realizados únicamente en humanos.
- Artículos publicados en inglés, español o catalán.
- Estudios que hablan del tratamiento de la urticaria crónica inducible.

Se establecieron también los siguientes criterios de exclusión:

- Ensayos clínicos no finalizados o no publicados.
- Estudios con bajo nivel de evidencia científica tales como: informes de casos o series de casos.
- Artículos cuya población a estudio sean pacientes que tengan a la vez CIndU y CSU.

5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Durante los meses de noviembre y diciembre de 2022 se revisó la literatura existente sobre la CIndU para obtener información sobre la enfermedad, su fisiopatología, las manifestaciones clínicas de los diferentes subtipos y como se diagnostican. Para ello, se accedió a diferentes instituciones de referencia sobre el tema en cuestión. Se revisó la información existente en la **WAO** (1) y en el **tratado de alergología** (2) entre otros.

Posteriormente, desde enero hasta marzo de 2023 se realizó una bibliográfica en diferentes bases de datos. A partir de términos en lenguaje natural se realizó una búsqueda de los términos correspondientes en lenguaje controlado, llevada a cabo buscando los tesauros en la “Biblioteca Virtual de la Salud” y extrayendo los términos MeSH (Medical subjects headings).

Los términos utilizados para las búsquedas fueron: “*chronic inducible urticaria*”, “CIndU”, “*therapeutics*”, “*disease management*” “*treatment*”.

La búsqueda se realiza utilizando los descriptores tanto en lenguaje natural como en el controlado con términos MeSH, combinándolos entre sí con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se realizó en los portales de búsqueda Pubmed, Cochrane y Scielo. A continuación, se especifica la estrategia de búsqueda realizada en cada una de las bases de datos.

5.2.1. PUBMEB

Los pasos que se siguieron para realizar la búsqueda en la base de datos PubMed se muestran en la tabla 3 (*Tabla 3*).

En primer lugar, se utilizó el término “*chronic inducible urticaria*” como [MeSH Major Topic] ya que el objetivo era obtener artículos en los que el tema principal fuese la urticaria crónica inducible. Este se combinó mediante el operador booleano “OR” con los términos (“*chronic inducible urticaria*”), (“CIndU” [MeSH Terms]) y (“CIndU”) (*paso 1*).

Posteriormente, se utilizaron los términos (“*therapeutics*”), (“*therapeutics* [MeSH Terms]”), (“*disease management*”) y (“*disease management* [MeSH Terms]”). Se combinaron entre sí con el operador booleano “OR” con la finalidad de abarcar el máximo número de artículos (*paso 2*).

En un tercer paso estas dos búsquedas se interrelacionan entre ellas mediante el operador booleano “AND” estableciéndose la siguiente búsqueda final (paso 3):

(((chronic inducible urticaria) OR (chronic inducible urticaria [MeSH Major Topic])) OR (CIndU))) AND (((therapeutics) OR (therapeutics [MeSH Terms])) OR (disease management)) OR (disease management [MeSH Terms]))

Con esta primera búsqueda se obtuvieron un total de 516 artículos. A continuación, se aplicaron los filtros correspondientes para conseguir una búsqueda más concreta y que responda a los objetivos planteados. Los filtros aplicados fueron que la fecha de publicación fuese en los últimos 5 años, que los estudios fuesen realizados únicamente en humanos y que el idioma de los artículos fuese inglés, español o catalán. Con los filtros aplicados se obtuvieron 183 resultados (paso 4).

Para finalizar se aplican filtros manuales que consisten en la lectura de título y resumen de los artículos eligiendo los que cumplen los principales objetivos del trabajo. Tras aplicar estos filtros manuales se seleccionan finalmente 12 artículos.

Tabla 3. Proceso de búsqueda en la base de datos PUBMED

	BÚSQUEDA	RESULTADOS
1	((chronic inducible urticaria) OR (chronic inducible urticaria [MeSH Major Topic])) OR (CIndU)	807
2	(((therapeutics) OR (therapeutics [MeSH Terms])) OR (disease management)) OR (disease management [MeSH Terms]))	11.690.394
3	(((chronic inducible urticaria) OR (chronic inducible urticaria [MeSH Major Topic])) OR (CIndU)) AND (((therapeutics) OR (therapeutics [MeSH Terms])) OR (disease management)) OR (disease management [MeSH Terms]))	516
4	(((chronic inducible urticaria) OR (chronic inducible urticaria [MeSH Major Topic])) OR (CIndU)) AND (((therapeutics) OR (therapeutics [MeSH Terms])) OR (disease management)) OR (disease management [MeSH Terms])) Filters: in the last 5 years, Catalan, English, Spanish, Humans	183

5.2.2. COCHRANE

Para ampliar la búsqueda se utilizó el portal Cochrane Library. La estrategia de búsqueda consistió en combinar los diferentes términos mediante el operador booleano “OR” indicando que pudieran estar tanto en el título como en el resumen o ser una palabra clave.

Los términos utilizados fueron “*chronic inducible urticaria treatment*”, “*chronic inducible urticaria management*” “*CIndU treatment*” “*CIndU management*”. Con todo esto se obtuvieron 108 resultados a los que se les aplicaron filtros automáticos y manuales.

Como filtros automáticos se aplicó que los artículos hubiesen sido publicados en los últimos 5 años y que estuviesen en inglés, obteniéndose así 32 artículos. Los filtros manuales consistieron en la lectura de título y resumen descartando aquellos artículos que no estuviesen centrados en el tratamiento de las urticarias inducibles. Varios fueron eliminados ya que eran ensayos clínicos no finalizados o informes de casos y por tanto cumplían criterios de exclusión.

Finalmente se obtuvo 1 único artículo que se eliminó al hacer el registro de duplicados puesto que ya se había obtenido en la búsqueda realizada en el portal Pubmed.

5.2.3. SCIELO

Para realizar la búsqueda en la biblioteca electrónica SciELO se utilizaron los mismos términos que en Cochrane, todos ellos combinados con el operador booleano “OR”. Solo se obtuvieron 5 resultados que al aplicar el filtro de “publicación en los últimos 5 años” pasaron a ser 4. Ninguno de ellos fue seleccionado finalmente para el estudio por no cumplir los objetivos del trabajo.

5.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

Se procedió a la extracción de los datos más relevantes para el trabajo mediante una lectura en profundidad de los artículos seleccionados, haciendo hincapié en los resultados y recomendaciones. Para ello se realiza una tabla de recopilación de datos (*tabla 4*). Las características analizadas de los estudios fueron:

- Autores, fecha y país de publicación
- Tipo de estudio
- Objetivos del estudio
- Resultados o recomendaciones
- Nivel de evidencia científica (NE)
- Grado de recomendación (GR)
- Riesgo de sesgo (RS)

5.4. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Como los diferentes artículos que se seleccionaron finalmente difieren según el tipo de estudio se utilizaron diferentes herramientas para evaluar el riesgo de sesgo.

Para evaluar la validez de la guía de práctica clínica (GPC) y guía de grupo incluidas en este trabajo se utilizó la herramienta **AGREE II** (9). Esta consta de 23 ítems incluidos en 6 dominios generales y 2 ítems de valoración global. Cada uno de estos se valora en una escala de 7 puntos en la que 1 = totalmente en desacuerdo y 7 = totalmente de acuerdo. El valor de 1 punto se ha de dar cuando no hay información relevante, si no está reportada o si los autores declaran explícitamente que no se cumplen los criterios. El valor de 7 puntos se otorgará si se han cumplido todos los criterios y consideraciones que aparecen en el manual. Finalmente, las puntuaciones que van del 2 al 6 se asignan cuando no se cumplen todos los criterios. Cada ítem incluye detalladamente cómo ha de ser puntuado de forma específica.

Las puntuaciones de cada dominio se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{PUNTUACIÓN OBTENIDA} - \text{PUNTUACIÓN MINIMA POSIBLE}}{\text{PUNTUACIÓN MÁXIMA POSIBLE} - \text{PUNTUACIÓN MINIMA POSIBLE}} = \%$$

Tras calcular la puntuación de los 23 ítems la herramienta AGREE II requiere que el propio usuario emita un juicio sobre la calidad global de la guía. Para ello se decidió realizar la media de los resultados obtenidos de cada dominio obteniéndose un porcentaje global. A continuación, mediante una regla de tres se transformó ese valor en la escala de 7 puntos aplicada para valorar los 23 ítems siendo 7 puntos = 100%. Dentro de esta escala de 7 puntos se decidió que:

- Calidad Global Baja: 1-2 puntos
- Calidad Global Media: 3-5 puntos
- Calidad Global Alta: 6-7 puntos.

Para los estudios observacionales se utilizó la herramienta **MINORS** (10) que se utiliza para estudios no aleatorizados. Esta consiste en 12 ítems, dentro de los cuales los 8 primeros pueden aplicarse tanto para estudios comparativos como no comparativos; y los 4 últimos solo para estudios con dos o más grupos. Como los estudios seleccionados son estudios no randomizados pre-post sin grupo de comparación solo se aplicaron los primeros 8 ítems de la herramienta. Cada ítem se puntúa del 0 al 2 siendo 0 = no reportado, 1 = inadecuado, 2 = adecuado. La puntuación máxima que se puede obtener para estudios no comparativos es de 16 puntos y se considera un nivel de sesgo bajo si cumple mínimo 8 puntos.

Para la evaluación del sesgo de las revisiones sistemáticas seleccionadas se usó la herramienta **AMSTAR-2** (11). Consiste en un cuestionario de 16 dominios con opciones de respuesta “sí”, “no” y “sí parcial”. No proporciona una calificación global, pero hay 7 dominios críticos en los que si se produce una debilidad son lo que más pueden afectar a la validez de la revisión. Así surgen 4 niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja. En los anexos 4 y 5 se adjunta tanto los dominios críticos como la justificación de los niveles de confianza (*Anexo 4*) (*Anexo 5*).

Finalmente, para evaluar el riesgo de sesgo en el ensayo clínico aleatorizado incluido en el trabajo se utilizó la herramienta **RoB 2** (12). Esta consiste en 5 dominios los cuales se responden con las opciones “sí”, “probablemente sí”, “probablemente no”, “no” “sin información”. La herramienta proporciona un algoritmo para analizar las respuestas de cada dominio y adjudicar así un riesgo de sesgo global.

5.5. HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Para la valoración del nivel de evidencia científica de los artículos seleccionado y el grado de las recomendaciones realizadas se utilizó el **sistema GRADE** (13). Este se divide en 4 NE: “alta”, “moderada”, “baja” y “muy baja”. De manera general se establece que los estudios experimentales son de calidad alta y los observacionales de calidad baja. Posteriormente este

nivel de calidad se puede refinar mediante una serie de ítems a considerar que pueden hacer bajar o subir el nivel previamente asignado. En el anexo 6 se adjunta el sistema de clasificación de GRADE (*Anexo 6*).

Una vez evaluado el NE de todos los artículos se evaluó el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones realizadas. Para ello se siguieron también las indicaciones del sistema GRADE en el que las recomendaciones se gradúan de forma binaria, siendo “fuertes” (grado1) o “débiles” (grado 2). Una recomendación “fuerte” es aquella en la que la mayoría estaría de acuerdo o en contra respecto a esta. Una recomendación “débil” es aquella que se aceptaría o rechazaría, pero un número importante de personas no estaría de acuerdo. Para graduarlas se realiza un balance riesgo-beneficio, se tiene en cuenta el NE de la recomendación, se consideran las preferencias de los pacientes y se estiman los costes (14).

En el caso de la GPC incluida en el trabajo, los propios autores elaboran su sistema de evaluación del tanto del NE como del GR basándose en el sistema GRADE. En el anexo 7 se adjunta en qué consiste este sistema (*Anexo 7*).

6. RESULTADOS

6.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Al realizar la búsqueda bibliográfica en las 3 bases de datos descritas en el *apartado 5.2*. se obtuvieron un total de 629 artículos a los cuales se les aplicaron filtros para ajustar la búsqueda a nuestros objetivos. Para plasmar la estrategia de búsqueda y selección de artículos se elabora el siguiente diagrama de flujo (*Figura 1*).

Primero se aplicaron los filtros automáticos disponibles en los portales de búsqueda. Estos consistían en que los artículos estuviesen publicados en los últimos 5 años, que estuviesen redactados en inglés, español o catalán, y que se hubiesen realizado en humanos. Con esto se obtuvo un total de 220 artículos.

A continuación, se procedió a detectar los artículos con la que se descartaron 12 artículos quedando 208.

Finalmente se procedió a la lectura del título y el resumen para descartar aquellos que no hablaran del tratamiento de las CIndUs (160 artículos) y posteriormente a una lectura más exhaustiva exigiendo que los artículos cumplieren los objetivos del trabajo y no presentasen ninguno de los criterios de exclusión, seleccionándose 12 artículos.

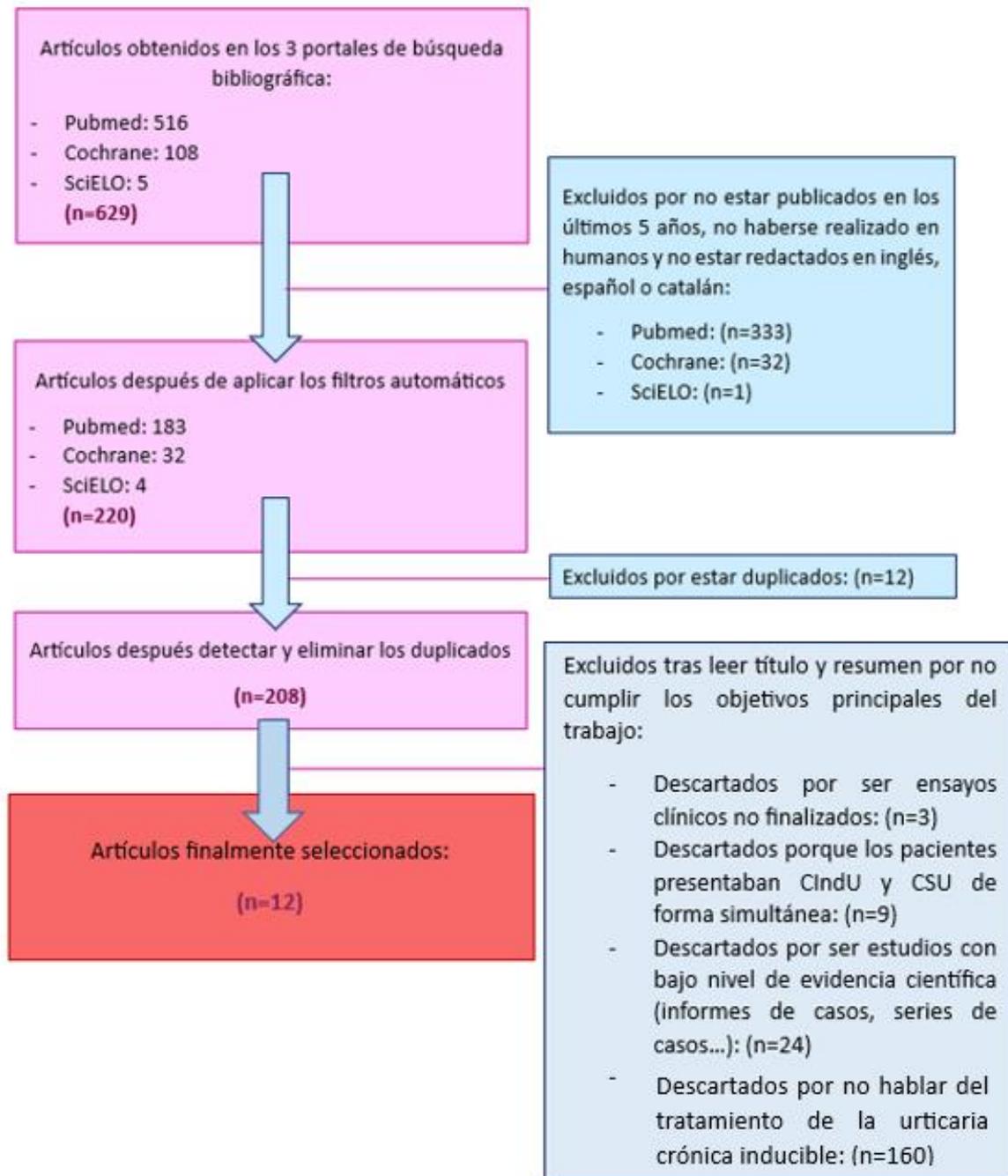


Figura 1 Diagrama de flujo sobre el proceso de búsqueda y selección de artículos

6.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Los 12 artículos finalmente incluidos en la revisión fueron todos obtenidos de PUBMED. Es por ello por lo que en la tabla de extracción de datos no se deja constancia de la base de datos a la que pertenecen. (*Tabla 4*).

Respecto al año de publicación, el 33.33 % (n=4) de los artículos fueron publicados en 2022, un 25% (n=3) en 2021 y otro 25% (n=3) en 2020. En el año 2019 se publicó un 8.33% de los artículos (n=1) y en 2018 el 8,33% restante (n=1).

En cuanto a tipo de estudio, los estudios observacionales representan la mayoría con un 41.66% del total (n=5). Un 33.3% son revisiones sistemáticas (n=4), un 8.33% son ensayos clínicos aleatorizados mixto doble ciego (n=1), un 8.33% son GPC (n=1) y un 8.33% son guías de grupo (n=1).

Como entre los estudios seleccionados se presenta una GPC y una guía de grupo en la tabla 4 no se ha descrito la población. Esto se debe a que la muestra de estos estudios es cualquier paciente que presente la patología. Con las revisiones sistemáticas ocurre algo similar ya que la mayoría solo indican los estudios que recogen.

Sin embargo, sí que se va a describir las poblaciones del ensayo clínico aleatorizado (ECA) y los estudios observacionales. En el ECA 22 pacientes con UCOL fueron aleatorizados, 9 pertenecieron al grupo placebo y 13 al grupo de intervención durante 16 semanas. A partir de la semana 16 todos los pacientes recibieron tratamiento activo durante 8 meses más.

En los 5 estudios observacionales se estudiaron a 196 pacientes con CIndU. El 24.49% (n=48) presentaban urticaria por frío, siendo este el porcentaje más alto. El 22.45% (n=44) DPU, el 20.92% (n=41) UCOL, el 14.28% (n=28) dermatografismo, el 13.77% (n=27) urticaria solar, el 2.55% (n=5) urticaria por calor y el 1.53% (n=3) AquaU, siendo este el porcentaje más bajo.

6.3. SÍNTESIS DE RESULTADOS

1) **Omalizumab on chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria: a real-world study of efficacy and predictors of treatment outcome:**

Hyun Jeong S et al. (14), estudiaron la eficacia del OMZ en pacientes con urticaria. Incluye a pacientes con CSU (n=52) y con CIndU (n=29), que habían sido tratados con 150 mg/4 semanas de OMZ durante 3 meses. Dentro de los pacientes con CIndU el 44.8% (n=13) presentaba UCOL, siendo la más común, seguida del dermatografismo que representaba el 31% (n=9), la urticaria por frío (20.69% n=6) y la DPU (3.5% n=1).

En todos los pacientes se evaluó el nivel de IgE antes y después de la 1ª dosis de OMZ y la respuesta al tratamiento se analizó con el UAS7 al principio y en las semanas 4 y 12. Tanto los que obtuvieron una respuesta completa (RC) como parcial (RP) fueron considerados respondedores. Los *p* valores se consideraron significativos cuando $p < 0.05$.

El UAS7 de los pacientes con CIndU al principio fue de 35.3 ± 7.3 , y decreció a 16 ± 10.5 y 9.3 ± 10 en las semanas 4 y 12 respectivamente. Así pues, los valores del UAS7 entre el momento basal y la semana 12 disminuyeron, obteniéndose un valor significativo de 26.03 (95% IC, 21.1-31; $p < 0.001$).

Los pacientes con UCOL y dermatografismo mostraron una disminución significativa ($p < 0.001$) del UAS7 con la 1ª dosis de OMZ. Después de la 3ª y última dosis el UAS7 disminuyó aún más en comparación con el nivel basal. Los pacientes con urticaria por frío también disminuyeron su UAS7 en la semana 4 ($p = 0.036$) y 12 ($p = 0.017$). El paciente con DPU no pudo ser analizado estadísticamente.

El porcentaje de respondedores fue del 66.7% en el dermatografismo, 61.5% en la UCOL, y del 50% en la urticaria por frío. El paciente con DPU obtuvo una RP. De los 29 pacientes con CIndU EL 62.1% (n = 18) se consideraron respondedores al OMZ.

2) A systematic review of aquagenic urticaria--subgruoups and treatment options:

Rujitharanawong Ch et al. (15), elaboraron una revisión sistemática para estudiar las características, desencadenantes y respuestas al tratamiento de los pacientes con AquaU. En esta se incluyeron 59 estudios (47 reportes de casos y 12 series de casos).

Se estableció como control completo (CC) la ausencia de síntomas de AquaU, mejoría marcada (MM) como la reducción considerable pero no completa, mejoría parcial (MP) como la reducción parcial y ausencia de mejoría (AM) como la reducción nula de los síntomas. Se recogieron múltiples resultados en respuesta a diferentes tratamientos. En la siguiente tabla se muestran de forma específica:

Tabla 5 Respuesta a los diferentes tratamientos aplicados para la AquaU

Tratamientos	CC	MM	MP	AM
Dosis estándar de anti-H1 (n=39)	18	10	4	7
Dosis x 4 anti-H1 (desloratadina 5 mg) (n=2)	2			
Combinación anti-H1 de 1ª generación – anti-H1 2ª generación (dosis estándar) (n=3)			1	2
Combinación corticoide sistémico – anti-H1 1ª generación (n=1)	No respuesta reflejada			
OMZ (300 mg/4 semanas) (n=2)	2			
Fototerapia con UVA (n=1)			1	
Fototerapia con UVB (n=2)		1	1	
Combinación de anti-H1 2ª generación - terapias tópicas (Ej. Aceite de coco) (n=5)	3		2	

3) Delayed pressure urticaria: clinical and diagnostic features and response to omalizumab:

Veleiro-Pérez B et al. (16), llevaron a cabo un estudio observacional de 14 pacientes con DPU que habían iniciado un tratamiento con OMZ 300mg/4 semanas. Los pacientes eran refractarios a dos o más anti-H1 de 2ª generación a altas dosis y/o corticoides, montelukast o ciclosporina.

Se analizó el índice de sedimentación de eritrocitos (ERS), la PCR, el dímero D, los niveles de IgE total, y la puntuación del UCT antes y después de la 1ª dosis de OMZ. Se evaluaron también los posibles efectos secundarios.

La eficacia del OMZ se midió con el UCT de tal manera que 16 = RC, > 12 = Respuesta satisfactoria y ≤ 12 = no respuesta (NR).

La puntuación de UCT antes del tratamiento fue de 3.07 (± 2.40) y tras la primera dosis 15.28 (± 1.72). Los 14 pacientes respondieron super rápido, en la primera semana tras la primera dosis. Ninguno experimentó efectos adversos.

4) Prevalence, management and anaphylaxis risk of cold urticaria: a systematic review and meta-analysis:

Prosty C et al. (17) elaboraron una revisión sistemática para estudiar las características y el abordaje de la urticaria por frío. En esta se incluyeron 22 artículos: 11 estudios observacionales retrospectivos, 10 estudios prospectivos y 1 estudio transversal. De los 22 artículos incluidos, 12 aportaban datos sobre las estrategias para el manejo de la urticaria

De los 12 artículos solo 3 documentaban cómo habían evaluado la respuesta al tratamiento y todos lo hicieron con el UCT obteniéndose los siguientes resultados:

- Estudio 1: El 66.7% (n=24) de los pacientes obtuvo un CC de los síntomas con anti-H1.
- Estudio 2: En este estudio se prescribió anti-H1 a 38 pacientes y el 76% obtuvo un CC. También se proporcionó OMZ a 7 pacientes y todos obtuvieron un CC (100%).
- Estudio 3: Se prescribió anti-H1 a 62 pacientes, y se redujeron los síntomas en un 84.9%. Además, a 3 pacientes se les prescribió OMZ y el 100% obtuvieron una respuesta completa.

5) The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for de difinition, classification, diagnosis and management of urticaria:

Zuberbier T et al. (18) en 2021 actualizaron la guía internacional para la definición, diagnóstico y manejo de la urticaria. Como se ha descrito en el apartado 6.2. las recomendaciones están elaboradas para cualquier paciente con UC. Estas se reflejan en la tabla de extracción de datos.

6) Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients:

Expósito-Serrano V et al. (19) llevaron un estudio de 80 pacientes con CIndU que habían sido tratados con OMZ 300mg/4 semanas. Los subtipos fueron: urticaria solar (n=27),

urticaria por frío (n=22), dermatografismo (n=11), DPU (n=7), AquaU (n=2) y urticaria por calor (n=1). La respuesta al tratamiento se evaluó con el UCT.

Se consiguió una RC en el 40% (n=32), RS en el 33% (n=26) y NR en el 28% (n=22). Los pacientes con urticaria solar presentaron una mayor tasa de RC que los pacientes con dermatografismo [63% (95% IC 44.79-81.21) vs 27.3% (95% IC 0.97-53.63) $p = 0.046$] o con urticaria por frío [63% (95% IC 44,79–81,21) vs. 22,7% (95% IC 5,20–40,20), $P = 0,005$].

Posteriormente se subió la dosis a 450 mg/4semanas en 14 de los 22 no respondedores. De estos 14, 7 obtuvieron control de la enfermedad (completo o parcial). Tras ello se incrementó a 600 mg/4semanas y de los 7 que aún no habían respondido 1 controló la enfermedad. No se reportaron efectos adversos a ninguna dosis.

7) Effectiveness and tolerability of personalized omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria:

Buters T et al. (20) elaboraron un estudio con el objetivo de evaluar la efectividad y tolerabilidad del OMZ a dosis personalizadas en diferentes pacientes con CIIndU. Se estudió a los pacientes durante 1 año.

Se incluyeron 44 pacientes con los siguientes subtipos de urticaria: DPU (n=13), UCOL (n=12), dermatografismo (n=8), urticaria por frío (n=6), urticaria por calor (n=4) y urticaria acuagénica (n=1). Para evaluar la respuesta al tratamiento se usó la escala UCT, esta vez dividiéndose en cuatro categorías: no control (NC) = 0-4, control parcial (NP) = 5-11, buen control (BC) = 12-15 y completo control (CC) = 16.

Se comenzó con dosis de 300 mg/4 semanas y a las 12 semanas, en función del UCT se ajustaban las dosis. Después de esas primeras 12 semanas el 14% (n=6) obtuvo un CC, el 36% (n=16) un BC, el 32% (n=14) un CP y un 18% (n=8) un NC. De los 38 que no alcanzaron un CC en un principio solo a 14 se les subió la dosis de OMZ. De esos 14, 9 (64%) mostraron beneficios según los resultados del UCT.

En 32 de 44 pacientes se observaron efectos secundarios menores tales como fatiga, dolor de cabeza, artralgias y ganancia de peso. De los 14 pacientes a los que se les subió la dosis, 3 experimentaron cefalea como efecto adverso.

8) Omalizumab in chronic inducible urticaria: A retrospective real-life study:

Fialek M et al. (21) llevaron a cabo un estudio retrospectivo que incluía a 29 pacientes con CIndU resistentes a anti-H1 que habían recibido tratamiento con OMZ. El objetivo de este estudio era analizar la eficacia del OMZ en pacientes con CIndU.

De los 29 pacientes tratados con OMZ, 14 presentaban urticaria por frío, 9 DPU y 6 UCOL. La respuesta al tratamiento se evaluó subjetivamente mediante una escala que ellos elaboraron. Se consideró RC en el caso de una completa desaparición de los síntomas, RP si había una persistencia, pero un descenso importante de los síntomas y NR en el caso de que no hubiese mejoría. A continuación, se reflejan los resultados obtenidos por subtipo de CIndU:

- Urticaria por frío (n=14): 9 fueron tratados con OMZ 300mg/4semanas y 5 de estos obtuvieron RC.
- DPU (n=9): De los 9 pacientes 6 obtuvieron RC tras 6 meses de tratamiento.
- UCOL (n=6): Solamente 1 paciente obtuvo una RC.

Finalmente, en el 24% de los pacientes se presentaron efectos secundarios leves tales como reacción en la zona de la inyección, dolor de cabeza y náuseas.

9) Cold urticaria: what we know and what we do not know:

Maltseva N et al. (22) recogen en una revisión sistemática la información que hay sobre la urticaria por frío, incluyendo todo lo relacionado con su tratamiento. No se especifican los métodos de la revisión, por lo que al igual que en la GPC las recomendaciones se plasman en la tabla de extracción de datos.

10) Symtomatic dermatographism-a systematic review of treatment options:

Kulthanan K et al. (23) realizaron esta revisión con el objetivo de analizar las opciones de tratamiento para el dermatografismo. Se incluyen así 23 estudios (n=430), 15 ECA, 6 estudios prospectivos, 1 estudios retrospectivo y 1 informe de un caso. La forma en la que se evaluó la respuesta al tratamiento difiere entre los diferentes artículos. Se utilizó el “visual analog score” (VAS), el CU-Q20I, y muchos no reportaban la forma en la que lo habían hecho. Se analizaron diferentes tratamientos que se dejan reflejados en la siguiente tabla. (*Tabla 6*).

Tabla 6 Respuesta a los diferentes tratamientos aplicados para el dermatografismo

Tratamientos	Resultados
Anti-H1 de 2ª generación	En <u>todos</u> los estudios se obtuvieron <u>buenos resultados</u> . Los perfiles de seguridad son buenos.
Anti-H2	En monoterapia <u>no</u> fueron efectivos.
Combinación anti-H1 2ª generación – anti-H2	Añadir un anti-H2 mejoró la eficacia de los anti-H1.
Combinación anti-H1 1ª generación – ciclofosfamida	En 4 ECA la combinación fue más efectiva que los fármacos por separado.
OMZ	En un ECA de 55 pacientes se <u>mejoró el CU-Q2OI en el 72%</u> .
Ciclosporina	En un estudio observacional (n=6), el <u>16.75%</u> (n=1) obtuvo la <u>remisión</u> , el <u>50%</u> (n=3) una <u>mejoría clínica</u> y en el <u>33.3%</u> (n=2) <u>ausencia de mejoría</u> . 2 pacientes desencadenaron efectos secundarios (dolor de cabeza, náuseas y dolor epigástrico).
Fototerapia con UVA	En un estudio observacional (n=14) <u>ningún paciente mejoró</u> los síntomas tras 4 semanas.
Fototerapia con UVB	En un estudio observacional (n=8) <u>todos los pacientes experimentaron una reducción</u> significativa de los síntomas.
Nifedipino	En un ECA <u>no</u> se observó <u>mejoría</u> .

11) Efficacy and safety of Omalizumab (Xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and opne-label placebo-controlled clinical trial:

Gastaminza G et al. (24) elaboraron un ECA multicéntrico de 12 pacientes con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad del OMZ en pacientes con UCOL no respondedores a dosis dobles de anti-H1.

A los pacientes se les realizaba una prueba de ejercicio físico en cada visita, se evaluaba la respuesta al tratamiento con una escala de 6 puntos que crearon (UCOL score). También se usó el CU-Q2oL y el VAS.

El grupo de intervención recibió OMZ 300 mg/4 semanas durante 4 meses. El placebo era suero salino inyectado de la misma forma que el OMZ. Después de los primeros 4 meses todos los pacientes recibieron OMZ 150 mg/4 semanas durante 8 meses más.

Durante el período doble ciego ambos grupos de intervención disminuyeron el UCOL ($p = 0.4117$, no significativo). Los pacientes mejoraron significativamente tras 4 dosis ($p=0.0125$) o tras 8 dosis ($p=0.0144$) de OMZ.

Durante el periodo doble ciego ambos grupos mostraron una disminución en el CU-Q2oL, siendo esta mejoría mayor en el grupo de intervención activa. Aun así, esta diferencia entre grupos no fue significativa ($p=0.7176$). Después de 8 dosis de OMZ se obtuvo una mejoría significativa ($p=0.0105$).

El VAS también disminuyó durante el período doble ciego en ambos grupos, pero no de manera significativa ($p=0.955$). Tras recibir 4 u 8 dosis de OMZ se observó una mejoría significativa de los síntomas ($p=0.0108$ y $p = 0.0008$ respectivamente).

Se reportaron 13 eventos adversos, 4 en el grupo de placebo y 9 en el grupo de tratamiento activo.

12) How to approach chronic inducible urticaria:

Maurer M et al. (25) elaboraron esta guía de grupo en la que recogen recomendaciones para el tratamiento del dermatografismo, urticaria por frío, UCOL y DPU. En la tabla de extracción de datos se especifican.

6.4. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

A continuación, se procede a describir los resultados obtenidos de la evaluación del sesgo con las diferentes herramientas explicadas en el punto 5.4.

- Herramienta **AGREE II**: En ambas guías se obtiene un RS bajo. En el anexo 8 se deja constancia del proceso (*Anexo 8*).
- Herramienta **MINORS**: Todos los estudios analizados con esta herramienta fueron de RS bajo. En el anexo 9 se muestra cómo se analizó (*Anexo 9*).
- Herramienta **AMSTAR-2**: En el anexo 10 se adjunta la plantilla que se usó para evaluar las revisiones sistemáticas (*Anexo 10*). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:
 1. **Rujitharanawong Ch et al.** (15) → 4 dominios críticos: RS críticamente alto.
 2. **Prosty C et al.** (17) → Ninguna debilidad crítica y 2 no críticas: RS medio.
 3. **Kulthanan K et al.** (23) → Ninguna debilidad crítica: RS bajo.
 4. **Maltseva N et al.** (22) → 4 dominios críticos y 3 no críticos: RS críticamente alto.

- **Herramienta RoB 2:** En el anexo 11 se deja constancia de la evaluación del sesgo del ECA. Todos los dominios resultaron ser de un RS bajo confirmándose así el nivel de sesgo global (*Anexo 11*).

6.5. EVALUACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Como se explica en el apartado 5.5. los estudios parten de un NE a priori, pero mediante una evaluación exhaustiva de cada uno de ellos se obtiene un nivel de evidencia final. Los resultados son los siguientes:

- El estudio de **Hyun Jeong Soo et al.** (14) presenta NE muy bajo. A pesar de que al hacer la valoración del sesgo este no salía alto, había fallos en dominios importantes. La calidad de evidencia desciende en dos puntos debido al riesgo de sesgo comentado y a la inconsistencia de los resultados, puesto que para evaluar los resultados se utilizan escalas no validadas para la CIndU.
- El de **Expósito-Serrano V et al.** (19), sin embargo, a pesar de ser un estudio observacional presentan una calidad de evidencia moderada. Esto se debe a que asciende un punto gracias a la existencia de un gradiente-dosis respuesta claro.
- Los estudios de **Veleiro-Pérez B et al.** (16), **Buters T et al.** (20) y **Fialek M et al.** (21) presentan un NE bajo, ya que no cumplen ninguno de los ítems para subir la calidad de evidencia ni para bajarla.
- El ECA de **Gastaminza G et al.** (24) presenta un NE alto. Esto se debe a que los estudios experimentales parten de una calidad de evidencia alta y este no cumple ningún ítem que baje su calidad.

Para el análisis de la evidencia de las revisiones sistemáticas incluidas en el trabajo se analizó el NE de cada uno de los estudios en los que se basan las recomendaciones que estas recogen. Se hizo lo mismo con la guía de grupo de **Maurer M et al.** (25):

- La revisión sistemática realizada **por Rujitharanawong Ch et al.** (15) presenta un NE muy bajo debido a que está basada en 59 artículos que corresponden a reportes de casos y series de casos.

- Las recomendaciones extraídas por la revisión de **Prosty C et al.** (17) presentan un NE bajo ya que se basan en estudios observacionales.
- Las revisiones de **Maltseva N et al.** (22) y de **Kulthanan K et.** (23) y la guía de grupo de **Maurer M et al.** (25) están basadas en diferentes tipos de estudios, es por ello por lo que cada recomendación realizada presenta un NE diferente. Se deja constancia en la tabla 4.

Por último, el NE de la GPC elaborada por **Zuberbier T et al.** (18) es desarrollado por los propios autores basándose en el sistema GRADE. Se deja constancia en la tabla de extracción de datos.

El GR se plasma en la tabla 4. Siguiendo las directrices del sistema GRADE se indica “F” cuando la recomendación es fuerte, “D” cuando es débil y “-” cuando lo que está descrito no es una recomendación, sino simplemente un resultado obtenido. En el caso de la GPC elaborada por **Zuberbier T et al.** (18), se indica con los símbolos explicados en el anexo 6.

(Anexo 6)

Tabla 4. Extracción de datos de los estudios seleccionados

Autores, fecha y país	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados (Recomendaciones)	NE	GR	RS
Hyun Jeong Soo et al. 2022 Corea del Sur	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar la eficacia de Omalizumab en pacientes con CIndU	<ol style="list-style-type: none"> 1. El <u>Omalizumab</u> es efectivo para la CIndU. 2. El <u>dermografismo</u> fue la CIndU con mejor respuesta al OMZ. 3. <u>Prescribir 150 mg y aumentar a 300 mg si no hay respuesta.</u> 	Muy baja	F - F	13/16 Riesgo de sesgo bajo
Rujitharanawong Ch et al. 2022 Tailandia y Alemania	Revisión sistemática <i>(59 artículos: 47 reportes de casos y 12 series de casos)</i>	Revisar las características, desencadenantes y tratamiento de la AquaU	<ol style="list-style-type: none"> 1. La dosis estándar de AH1 de 2ª generación se recomienda <u>como tratamiento de 1ª línea.</u> 2. Se puede considerar una <u>dosis superior de AH1 de 2ª generación</u> y el OMZ en pacientes no respondedores. 3. La <u>fototerapia se puede usar</u> en casos refractarios. 	Muy baja	F F D	Riesgo de sesgo críticamente alto
Veleiro-Pérez B et al. 2022 España	Estudio observacional ambispectivo	Describir la eficacia y seguridad del OMZ en pacientes con DPU	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se <u>recomienda Omalizumab</u> en los <u>pacientes que no responden</u> a los antihistamínicos a altas dosis. 	Baja	F	14/16 Riesgo de sesgo bajo
Prosty C et al. 2022 Canadá y Brasil	Revisión sistemática <i>(22 artículos: 11 E. retrospectivos, 10 E. prospectivos y 1 E. transversal)</i>	Evaluar el manejo de la urticaria por frío	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los AH1 son la <u>principal estrategia de tratamiento</u> seguida del OMZ. 	Baja	F	Riesgo de sesgo medio

Autores, fecha y país	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados (Recomendaciones)	NE	GR	RS		
Zuberbier T et al. 2021 Alemania	GPC	Actualizar la definición y clasificación de la urticaria y describir los métodos terapéuticos para los diferentes subtipos de urticaria	MANEJO DE LA URTICARIA CRÓNICA INDUCIBLE			6.56/7 Riesgo bajo		
			Antihistamínicos H1 de 2ª generación					
			1. Anti-H1 de 2ª generación <u>como primera línea del tratamiento</u> de todos los tipos de urticaria.	Alta	↑↑			
			2. Deberían <u>tomarse diariamente para prevenir</u> ronchas y angioedema en vez de a demanda.	Alta	↑			
			3. Algunos pacientes con CIndU se pueden beneficiar de la <u>profilaxis</u> con este tratamiento ante de una <u>exposición relevante</u>	Alta	↑			
			4. <u>Aumentar la dosis hasta 4 veces</u> en pacientes que no responden a una dosis estándar.	Alta	↑↑			
			5. No usar dosis superiores a cuatro veces la dosis estándar.	Alta	↓↓			
			6. No usar anti-H1 de 1ª generación como primera línea en el manejo rutinario.	Alta	↓↓			
			7. No deberían usarse <u>diferentes antihistamínicos-H1</u> a la vez.	Moderada	↓			
			Omalizumab (fuera de ficha técnica)					
			1. <u>Añadir OMZ si no respuesta</u> ante altas dosis de anti-H1 de 2ª generación.	Alta	↑↑			
			2. <u>Dosis inicial recomendada 300 mg/4 semanas.</u>	Alta	↑↑			
			Ciclosporina (fuera de ficha técnica)					
			1. <u>Ciclosporina a 3.5-5mg/kg por día</u> se ha de usar en pacientes que no muestren beneficios tras tratamiento con Omalizumab.	Alta	↑			

			Otros tratamientos sintomáticos		14/16 Riesgo de sesgo bajo	
			1. Se debe proporcionar a los pacientes <u>información para reconocer y minimizar la exposición</u> a los desencadenantes.	Alta		↑↑
			2. Los esteroides tópicos no son útiles, a excepción de en DPU en la planta de los pies.	Baja		↓
			3. No usar glucocorticoides sistémicos a largo plazo.	Alta		↓↓
			4. <u>Reevaluar el tratamiento</u> cada 3-6 meses.	Alta		↑↑
			5. <u>UV-B, UV-A y PUVA durante 1-3 meses</u> puede añadirse al tratamiento antihistamínicos en el dermatografismo, pero hay que tener en cuenta las propiedades carcinógenas de la luz ultravioleta.	Baja		0
			6. No usar nifedipino en dermatografismo, ni danazol en UCOL ni colchicina e indometacina en DPU	Baja		↓↓
Expósito-Serrano V et al. 2021 España	Estudio observacional retrospectivo	Comparar la eficacia del Omalizumab en los diferentes tipos de CIndU	1. <u>El OMZ es un tratamiento eficaz para los pacientes con CIndU refractaria</u> a altas dosis de antihistamínicos H1.	Moderada	F	
			2. <u>La mejor</u> respuesta al OMZ se obtuvo en la <u>urticaria solar</u> .		-	
			3. <u>La peor</u> respuesta al OMZ se obtuvo en el <u>dermatografismo</u> .		-	
			4. Con la dosis 300 mg/4 semanas las respuestas más rápidas se obtuvieron en los subtipos urticaria solar y urticaria por frío.		-	

Autores, fecha y país	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados (Recomendaciones)	NE	GR	RS
Buters T et al. 2021 Países Bajos	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar la efectividad y tolerabilidad del tratamiento personalizado con OMZ en varios subtipos de CIndU	<ol style="list-style-type: none"> Se recomiendan <u>realizar más investigaciones</u> para verificar los resultados del estudio en la vida real Se recomienda el <u>uso de OMZ en pacientes que no responden a tratamiento antihistamínico.</u> La administración de <u>una dosis superior a la de Omalizumab puede ser beneficiosa</u> en pacientes que no responden a la dosis estándar. 	B a j a	F F F	15/16 Riesgo de sesgo bajo
Fialek M et al. 2020 Francia	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar la eficacia del OMZ en la vida real en pacientes con CIndU	<ol style="list-style-type: none"> Sugieren que el <u>Omalizumab es prometedor para el control de la CIndU en pacientes con resistencia a los antihistamínicos-H1</u> En pacientes con <u>urticaria por frío el OMZ a 300mg cada 4 semanas tiene tasas de respuestas satisfactorias.</u> <u>La administración discontinua de OMZ</u> (tipo inyecciones durante periodo invernales críticos o antes de nadar en aguas frías) se ha de tener en cuenta en <u>regímenes de tratamiento personalizados</u> para pacientes con urticaria por frío. La eficacia del <u>OMZ fue menor en pacientes con UCOL que en otros subtipos de urticaria.</u> Las dosis óptimas de OMZ y la frecuencia de mantenimiento <u>deben basarse en los perfiles individuales</u> 	B a j a	F F F - F	13/16 Riesgo de sesgo bajo

Maltseva N et al. 2020 Rusia, Eslovenia, Alemania, Tailandia y Dinamarca	Revisión sistemática (No se especifican los artículos incluidos)	Revisar los conocimientos actuales sobre la urticaria por frío y resumir las preguntas sin respuesta acerca de la patología	1. Se debe proporcionar orientación <u>sobre cómo evitar los desencadenantes</u> y tratamientos que prevengan los síntomas y ayuden a controlarlos cuando aparezcan.	Alta	F	Riesgo de sesgo críticamente alto
			2. Se deben <u>medir los umbrales de los desencadenantes antes de iniciar un nuevo tratamiento y durante el transcurso</u> de este para determinar su eficacia.	Alta	F	
			3. Los <u>antihistamínicos H1 en dosis estándar y altas son la primera y segunda línea</u> de tratamiento respectivamente.	Alta	F	
			4. Pacientes que <u>no responde a antihistamínicos pueden beneficiarse del OMZ</u>	Moderada	F	
			5. La dosis de OMZ se puede individualizar en el <u>rango de 150-600 mg/mes.</u>	Moderada	F	
			6. Hay <u>escasos datos sobre la eficacia de la ciclosporina</u> en urticaria por frío.	Muy baja	D	
			7. <u>Los antidepresivos tricíclicos y los inmunosupresores</u> son una opción con un potencial tóxico elevado y bajo nivel de evidencia.	Muy baja	D	
			8. Los <u>protocolos de desensibilización del frío no se usan de forma rutinaria</u> debido al riesgo de angioedema y la poca adherencia de los pacientes.	Alta	F	

Kulthanan K et al. 2020 Tailandia y Alemania	Revisión sistemática (23 artículos: 15 ECA, 6 E. prospectivos, 1 E. retrospectivo y 1 Informe de caso)	Revisar la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento para el dermatografismo sintomático	Antihistamínicos H1			Riesgo de sesgo bajo
			1. Se sugiere que los anti- H1 de 2ª generación de forma diaria <u>debería ser la primera línea</u> de tratamiento.	Alta	F	
			2. El tratamiento con <u>anti-H2 en monoterapia no es eficaz</u> . Combinados con anti-H1 parece aumentar la eficacia de los últimos.	Alta	D	
			3. Se puede considerar el <u>aumento de dosis de los anti-H1 de 2ª generación</u>	Alta	F	
			Omalizumab			
			1. El OMZ <u>se puede añadir</u> en los pacientes en los que el tratamiento de primera línea falle.	Modera- rada	F	
			Otros tratamientos			
			1. <u>No se recomienda el uso de corticoesteroides tópicos</u> debido a sus potenciales efectos secundarios a largo plazo.	Alta	F	
			2. <u>No se recomienda el uso de nifedipino</u> para el tratamiento del dermatografismo sintomático.	Alta	F	
			3. <u>No usar ciclofosfamida</u> debido a que su riesgo es mayor a su beneficio.	Modera- rada	F	
4. No se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de ciclosporina, UVA, UVB para el dermatografismo.	Modera- rada	-				
5. Se precisan nuevos y mejores tratamientos para el dermatografismo sintomático.	Alta	F				

Gastaminza G et al. 2019 España	Ensayo clínico aleatorizado mixto	Estudiar la seguridad y eficacia del Omalizumab en el control de la UCOL	1. El tratamiento con <u>OMZ fue bien tolerado y seguro.</u>	Alta	F	Riesgo de sesgo bajo
			2. Se observó <u>una tasa global de pruebas de provocación negativas</u> en pacientes con UCOL <u>tras recibir OMZ.</u>		-	
			3. No se observan diferencias significativas entre los grupos placebo e intervención activa durante el periodo de doble ciego.		-	
			4. Periodos más largos de doble ciego (> 4 meses) pueden ser necesarios en futuros estudios.		F	
Maurer M et al. 2018 Alemania y EE. UU.	Guía de grupo	Identificar las opciones terapéuticas y profilácticas en los diferentes subtipos de urticaria inducible	DERMOGRAFISMO SINTOMÁTICO			
			1. Todos los pacientes han de <u>ser educados sobre la importancia de evitar los desencadenantes.</u>	Alta	F	6.13/7 Riesgo de sesgo bajo
			2. <u>Usar diariamente antihistamínicos-H1 de 2ª generación a la dosis autorizada</u> como tratamiento de primera línea.	Alta	F	
			3. Se puede <u>aumentar su dosis hasta 4 veces la dosis estándar.</u>	Alta	F	
			4. Los pacientes que <u>no responden a anti-H1 se benefician del Omalizumab.</u>	Moderada	F	
			5. <u>La fototerapia</u> también parece ser efectiva, pero se usa menos.	Baja	D	
			URTICARIA POR FRÍO			
			1. Se debe aconsejar a todos los pacientes <u>que eviten el contacto prolongado de la piel con objetos fríos</u>	Alta	F	
			2. La primera línea de tratamiento son <u>los anti-H1</u>	Alta	F	
			3. <u>Subir la dosis de anti-H1</u> es efectivo en aquellos pacientes que no responden a las dosis estándar.	Alta	F	
			4. Lo pacientes no respondedores <u>se benefician del tratamiento con Omalizumab.</u>	Moderada	F	

		5. El tratamiento <u>con doxiciclina o penicilina durante varias semanas induce la remisión en algunos pacientes</u>	Muy baja	D	
		6. La <u>terapia de desensibilización del frío no es eficaz como terapia a largo plazo</u>	Muy baja	F	
		7. Antagonistas de receptores de leucotrienos, ciclosporina, anakinra, etarnercept y la terapia UVB han sido beneficiosos en algunos casos.	Muy baja	D	
URTICARIA COLINÉRGICA					
		5. Evitar el <u>sobrecalentamiento es esencial</u> , pero es casi imposible.	Alta	F	
		6. El tratamiento sintomático es el de primera elección y se <u>basa en anti-H1 de 2ª generación</u> .	Alta	F	
		7. <u>Subir la dosis</u> es efectivo en algunos pacientes no respondedores.	Alta	F	
		8. El OMZ, la escopolamina, el propranolol combinado con antihistamínicos o montelukast y las inyecciones con toxina botulínica pueden ser eficaces	Muy baja	D	
		9. La <u>desensibilización</u> con ejercicio físico regular o el tratamiento con sudor autólogo es beneficioso en algunos pacientes.	Muy baja	D	
		10. El <u>danazol a altas dosis (600mg/día)</u> es eficaz, pero debido a sus efectos secundarios <u>se restringe su uso</u> .	Muy baja	F	
URTICARIA POR PRESIÓN RETARDADA					
		1. Se recomienda <u>evitar la ropa ajustada y usar zapatos más sueltos</u>	Alta	F	
		2. Deben utilizarse <u>anti-H1 de 2ª generación</u>	Alta	F	
		3. Los corticoides, la dapsona, el montelukast, la sulfasalazina, el escitalopram, el ácido tranexámico, la teofilina, Ig intravenosas, el OMZ y los inhibidores del TNF han demostrado ser eficaces en casos aislados.	Muy baja	D	

7. DISCUSIÓN

Las recomendaciones extraídas de los diferentes artículos estudiados se van a discutir por subapartados.

EVITAR DESENCADENANTES

Son muchos los estudios los que recomiendan como media principal e imprescindible la evitación de los desencadenantes a la hora de manejar las CIndUs. **Maurer M et al.** (25) ya en 2018 elaboraron múltiples pautas que los pacientes debían seguir para evitar algunos subtipos de CIndU, y más tarde con la actualización de la guía europea para el manejo de la urticaria, **Zuberbier T et al.** (18) suscribieron muchas estas recomendaciones.

El NE de esta medida es alta en todos los estudios que la recogen, a excepción de la revisión elaborada por **Prosty C et al.** (17). Aun así, se trata de una fuerte recomendación, ya que los beneficios que se obtienen son muchos si tenemos en cuenta la carencia de un tratamiento farmacológico establecido (17)(18)(22)(23)(25).

ANTIISTAMÍNICOS

Se ha probado a administrar diferentes subtipos de antihistamínicos y a diferentes dosis para tratar la CIndU. Lo más estudiado ha sido el uso de anti-H1 de 2ª generación. Las revisiones de **Maltseva N et al.** (22), **Rujitharanawong Ch et al.** (15) y **Prosty C et al.** (17) recomiendan utilizar estos fármacos como primera línea de tratamiento, aunque esta recomendación esta basada en estudios con un NE de bajo o muy bajo. Además, cabe destacar que estas revisiones presentan un RS críticamente bajo (22)(15) y moderado (17). Sin embargo, es una recomendación apoyada por **Zuberbier T et al.** (18), **Maurer M et al.** (25) y **Kulthanan K et al.** (23). En estos casos está basada en niveles de evidencia altos y son estudios con un riesgo de sesgo bajo.

Estos tres estudios además recomiendan que se tomen de forma diaria y aumentar la dosis hasta 4 veces la dosis estándar en caso de que los pacientes o respondan (NE alta). **Zuberbier T et al.** (18) hacen más hincapié en esta última recomendación manifestando estar muy en contra de recomendar dosis más elevadas que las cuatuplicadas.

En cuanto al uso de antihistamínicos de otros tipos **Zuberbier T et al.** (18) aconsejan no usar anti-H1 de 1ª generación (NE alta). También declaran que el hecho de combinar diferentes anti-H1 podría no ser beneficioso, pero la evidencia de esta recomendación es moderada.

Finalmente, **Kulthanan K et al.** (23) establecen que los anti-H2 no son eficaces en monoterapia para el tratamiento de las CIndU y que en todo caso se podrían dar combinados con anti-H1 para aumentar la eficacia de estos últimos, aunque la fuerza de esta recomendación es débil.

OMALIZUMAB

La mayoría de los artículos incluidos en esta revisión hablan del OMZ como posible tratamiento para las CIndUs. El ECA llevado a cabo por **Gastaminza G et al.** (24) demostró que el OMZ podía ser eficaz para los pacientes con UCOL, ya que en ambos grupos se observó una tasa global de pruebas de provocación negativas tras 8 o 12 meses de tratamiento. Es cierto que ellos declaran que durante el período doble ciego no se observaron diferencias significativas entre grupos e invita a que en próximos ensayos los períodos de intervención sean más largos, ya que han observado que las mejoras son progresivas y el OMZ empieza a hacer efecto a partir de la 4ta dosis de tratamiento.

Zuberbier T et al. (18) también apoyan la idea de usar el OMZ sino se obtiene respuesta a anti-H1, iniciándose el tratamiento a 300mg/4 semanas. A pesar de que esta GPC presenta un RS bajo y un NE alto, hay que tener en cuenta que las recomendaciones que hacen son extrapolando los resultados obtenidos del uso de OMZ en pacientes con CSU, ya que hay que recordar que este fármaco hoy en día no se encuentra en ficha técnica para las CIndUs.

El resto de los estudios, todos recomiendan el OMZ como tratamiento en aquellos pacientes no respondedores a anti-H1, pero son recomendaciones con un nivel de evidencia menor que los comentados previamente en este apartado. (14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(25).

En cuanto a las dosis, la mayoría coinciden con **Zuberbier T et al.** (18) y establecen como dosis estándar la usada para el tratamiento de la CSU (300 mg/4 semanas). Pero **Hyun**

Jeong Soo et al. (14) y **Maltseva N et al.** (22) recomiendan comenzar con 150 mg/4 semanas incluso llegando a 600 mg/4 semanas si fuese necesario (22). (NE Moderada-Baja).

Algunos de los estudios hablan del efecto del OMZ en los diferentes subtipos de CIndU. De esta manera **Hyun Jeong Soo et al.** (14) declaran que el dermatografismo es la CIndU que mejor responde a OMZ, oponiéndose así a los resultados obtenidos por **Expósito-Serrano V et al.** (19) que observaron que las peores respuestas eran en este subtipo. Es importante destacar en este punto que el estudio llevado a cabo por **Hyun Jeong Soo et al.** (14) presenta un RS bajo, pero la herramienta con la que miden la respuesta al tratamiento (UAS) no está validada para las CIndU y eso podría sesgar los resultados que ellos obtienen.

En el estudio llevado a cabo por **Expósito-Serrano V et al.** (19), la CIndU que mejor respondió al OMZ fue urticaria solar seguida de la urticaria por frío. Esta última también presenta una respuesta muy rápida en el estudio de **Fialek M et al.** (21) los cuales proponen que las dosis sigan un perfil individual y que el OMZ se pueda dar de forma discontinúa para prevenir episodios de urticaria por frío. En este caso la CIndU con menor índice de respuesta al OMZ fue la UCOL.

Finalmente, la mayoría de los estudios que evaluaban la eficacia del OMZ aprovecharon para estudiar el nivel de seguridad del fármaco. **Buters T et al.** (20), **Fialek M et al.** (21) y por **Gastaminza G et al.** (24) observaron efectos adversos leves tales como cefalea, fatiga, náuseas y artralgias en algunos pacientes. A diferencia de estos, ni **Veleiro-Pérez B et al.** (16) ni **Expósito-Serrano V et al.** (19) percibieron efectos secundarios.

OTROS TRATAMIENTOS

Hay muchos otros tratamientos que se han probado en las CIndUs. Los más repetidos son la fototerapia, la ciclosporina, los corticoides y las terapias de desensibilización.

Rujitharanawong Ch et al. (15), **Zuberbier T et al.** (18), **Kulthanan K et al.** (23) y **Maurer M et al.** (25) declaran que la fototerapia podría ser útil para algunos subtipos de CIndU como el dermatografismo y la AquaU (NE muy baja). **Rujitharanawong Ch et al.** (15) y **Maurer M et al.** (25) remarcan que esta recomendación es de carácter débil ya que a los beneficios que se obtienen no son suficientes si tenemos en cuenta el efecto carcinógeno de esta terapia. **Zuberbier T et al.** (18) y **Kulthanan K et al.** (23), sin embargo, manifiestan que no pueden

hacer recomendaciones al respecto, ya que en ocasiones especiales en las que los sistemas sanitarios no se puedan permitir fármacos como el OMZ puede que sea la única de las opciones.

En cuanto al uso de la ciclosporina los resultados no son tan unánimes. **Zuberbier T et al. (18)** recomiendan su uso a 3.5-5 mg/kg en aquellos pacientes que no hayan respondido al OMZ. Una vez más extrapolando lo que sucede en los pacientes con CSU que toman este fármaco. **Maltseva N et al. (22)** y **Maurer M et al. (25)** apoyan débilmente esta recomendación debido al bajo NE que esta presenta. **Kulthanan K et al. (23)**, por contra establecen que no se pueden hacer recomendaciones al respecto del uso de este fármaco.

El uso de corticoides a largo plazo no se recomienda en ninguno de los estudios. **Zuberbier T et al. (18)** y **Maurer M et al. (25)** elaboran una recomendación muy débil sobre su uso en casos puntuales como para la DPU y siempre durante períodos cortos de tiempo (NE baja). En uno de los estudios que recoge la revisión de **Rujitharanawong Ch et al. (15)** se probó la combinación corticoide sistémico-anti-H1, pero no se registraron los resultados.

Maltseva N et al. (22) y **Maurer M et al. (25)** estudian protocolos de desensibilización para el tratamiento de la urticaria por frío y UCOL. Ambos afirman que en algunos pacientes funcionan, pero no se recomiendan como terapias a largo plazo (NE Baja). El GR de estas terapias es débil ya que la mayoría de los pacientes no están dispuestos a aceptarlas.

El resto de los tratamientos que se muestran en la tabla 4 todos presenta un NE muy bajo. La mayoría sacados de reportes de casos y con un GR muy débil, ya que los beneficios que aportan no son suficientes si tenemos en cuenta sus riesgos.

7.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión presenta diferentes limitaciones. La primera y principal es que ha sido llevada a cabo por una única persona. Esto puede provocar que tanto el proceso de búsqueda como la elaboración de los criterios de inclusión y exclusión, y la extracción e interpretación de los datos esté sesgada. De hecho, las propias herramientas para evaluar el riesgo de sesgo recomiendan que este proceso sea realizado por dos personas diferentes.

Además, debido a la escasa cantidad de publicaciones con un NE adecuado, los estudios que finalmente se recogen en el trabajo son muy diferentes entre sí. Las diferencias son tales que ha sido necesario utilizar hasta cuatro herramientas de evaluación del sesgo diferentes.

Por otro lado, muchas de las recomendaciones que elaboran los estudios con mayor NE como puede ser la GPC están basadas en la extrapolación de los resultados observados en la CSU. Esto se debe a la lacra de estudios de intervención activa como ECA que investiguen sobre las CIndUs.

Aun teniendo en cuenta estas limitaciones que podrían afectar a las conclusiones, considero que es necesario conocer los tratamientos disponibles y NE en el que se basan.

8. CONCLUSIONES

- La **evitación del desencadenante** es la medida principal a la hora de abordar las CIndUs.
- El primer escalón farmacológico debe ser el uso de **anti-H1 de 2ª generación** de forma diaria.
- Existe la posibilidad de **augmentar la dosis de anti-H1 de 2ª generación hasta 4 veces** la estándar en caso de que los pacientes no respondan.
- Los pacientes no respondedores se pueden beneficiar del uso de **OMZ** a 300 mg / 4 semanas. Este fármaco es seguro, pero hasta que no se apruebe en ficha técnica se usará de forma compasiva.
- El uso de **ciclosporina** es controvertido debido al bajo NE que presentan los estudios que la recomiendan.
- Los **corticoides** no están recomendados para esta patología, debido su duración mínima de 6 semanas.

- Para el uso del **resto de fármacos** hay que establecer un plan individualizado y llegar a un consenso con el paciente para dejar claro el balance riesgo-beneficio de estas terapias.
- Las **terapias de desensibilización** no son la solución para tratar esta enfermedad.
- Se precisan más ECA que estudien la efectividad del OMZ en pacientes con CIndU.
- Esta patología afecta a la calidad de vida de los pacientes de forma muy importante, y es por ello por lo que un algoritmo terapéutico aprobado por las guías internacionales es necesario.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Borges, M., Asero, R., Ansotegui, I. J., Baiardini, I., Bernstein, J. A., Canonica, G. W., Gower, R., Kahn, D. A., Kaplan, A. P., Katelaris, C., Maurer, M., Park, H. S., Potter, P., Saini, S., Tassinari, P., Tedeschi, A., Ye, Y. M., & Zuberbier, T. (2012). Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organization Journal*, 5(11). <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182758d6c>
2. Dávila González, I.J., Jáuregui Presa, I., Olaguibel Rivera, J.M., Zubeldia Ortuño, J.M. (2015). Tratado de alergología (2nda ed.). Madrid: Ergon editorial.
3. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G. W., Church, M. K., Ensina, L. F., Giménez-Arnau, A., Godse, K., Gonçalo, M., Grattan, C., Hebert, J., Hide, M., Kaplan, A., Kapp, A., Abdul Latiff, A. H., Mathelier-Fusade, P., Metz, M., ... Maurer, M. (2014). The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(7). <https://doi.org/10.1111/all.12313>
4. Guevara-Saldaña, L. M., Ospina-Cantillo, J., & Cardona-Villa, R. (2017). Urticaria crónica espontánea: revisión de la literatura. *Medicina y Laboratorio*, 23(7–8). <https://doi.org/10.36384/01232576.32>
5. Amaya, D., Sánchez, A., & Sánchez, J. (2016). Urticaria inducible: Serie de casos y revisión de la literatura. *Biomedica*, 36(1). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2678>
6. Pozderac, I., Lugović-Mihić, L., Artuković, M., Stipić-Marković, A., Kuna, M., & Ferček, I. (2020). Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 29(3). <https://doi.org/10.15570/actaapa.2020.29>
7. Dice, J. P., & Gonzalez-Reyes, E. (2020). Physical (inducible) forms of urticaria - UpToDate. *UpToDate*.
8. Valero, A., Herdman, M., Bartra, J., Ferrer, M., Jáuregui, I., Dávila, I., del Cuvillo, A., Montoro, J., Mullol, J., Sastre, J., Canonica, G. W., & Baiardini, I. (2008). Adaptation and validation of the Spanish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 18(6).
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L, for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *CMAJ* 2010;182: E839-842.
10. Slim, K., Nini, E., Forestier, D., Kwiatkowski, F., Panis, Y., & Chipponi, J. (2003). Methodological index for non-randomized studies (Minors): Development and

validation of a new instrument. *ANZ Journal of Surgery*, 73(9).
<https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>

11. Ciapponi, A. (2018). AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, Actualización En La Práctica Ambulatoria*, 21(1). <https://doi.org/10.51987/evidencia.v21i1.6834>
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
13. Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., & Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92(2). <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
14. Jeong, S. H., Lim, D. J., Chang, S. E., Kim, K. H., Kim, K. J., & Park, E. J. (2022). Omalizumab on Chronic Spontaneous Urticaria and Chronic Inducible Urticaria: A Real-World Study of Efficacy and Predictors of Treatment Outcome. *Journal of Korean Medical Science*, 37(27). <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e211>
15. Rujitharanawong, C., Kulthanan, K., Tuchinda, P., Chularojanamontri, L., Metz, M., & Maurer, M. (2022). A Systematic Review of Aquagenic Urticaria—Subgroups and Treatment Options. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(8). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.033>
16. Veleiro-Pérez, B., Alba-Muñoz, J., Pérez-Quintero, O., Rodríguez, R. L., Calvín-Lamas, M., & Parra-Arrondo, A. (2022). Delayed Pressure Urticaria: Clinical and Diagnostic Features and Response to Omalizumab. *International Archives of Allergy and Immunology*, 183(10). <https://doi.org/10.1159/000524887>
17. Prosty, C., Gabrielli, S., Le, M., Ensina, L. F., Zhang, X., Netchiporouk, E., & Ben-Shoshan, M. (2022). Prevalence, Management, and Anaphylaxis Risk of Cold Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.012>
18. Zuberbier, T., Abdul Latiff, A. H., Abuzakouk, M., Aquilina, S., Asero, R., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bangert, C., Ben-Shoshan, M., Bernstein, J. A., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Brzoza, Z., Chong Neto, H. J., Church, M. K., Criado, P. R., Danilycheva, I. v., Dressler, C., Ensina, L. F., ... Maurer, M. (2022). The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(3). <https://doi.org/10.1111/all.15090>
19. Exposito-Serrano, V., Curto-Barredo, L., Aguilera Peiro, P., Gómez Armayones, S., Serra-Baldrich, E., Spertino, J., Bonfill Ortí, M., Figueras Nart, I., Melé-Ninot, G., Baliu-Piqué, C., Sala Cunill, A., Labrador-Horrillo, M., Guilabert Vidal, A.,

- Fernández Chico, N., & Giménez-Arnau, A. M. (2021). Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. In *British Journal of Dermatology* (Vol. 184, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/bjd.19425>
20. Buters, T. P., van der Velden, W. A. C., Abdisalaam, I., van Maaren, M. S., & van Doorn, M. B. A. (2021). Effectiveness and tolerability of personalized omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(8). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.034>
21. Fialek, M., Dezoteux, F., le Moing, A., Karimova, E., Ramdane, N., Pape, E., Azib-Meftah, S., & Staumont-Sallé, D. (2021). Omalizumab in chronic inducible urticaria: A retrospective, real-life study. In *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.04.010>
22. Maltseva, N., Borzova, E., Fomina, D., Bizjak, M., Terhorst-Molawi, D., Košnik, M., Kulthanan, K., Meshkova, R., Thomsen, S. F., & Maurer, M. (2021). Cold urticaria – What we know and what we do not know. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 76, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/all.14674>
23. Kulthanan, K., Ungprasert, P., Tuchinda, P., Chularojanamontri, L., Rujitharanawong, C., Kiratiwongwan, R., Jantanapornchai, N., Hawro, T., & Maurer, M. (2020). Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of Treatment Options. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(9). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.016>
24. Gastaminza, G., Azofra, J., Nunez-Cordoba, J. M., Baeza, M. L., Echechipía, S., Gaig, P., García, B. E., Labrador-Horrillo, M., Sala-Cunill, A., Brescó, M. S., Beristain, A., Quiñones, D., Donado, C. D., Zubeldia, J. M., & Ferrer, M. (2019). Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) for Cholinergic Urticaria in Patients Unresponsive to a Double Dose of Antihistamines: A Randomized Mixed Double-Blind and Open-Label Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(5). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.025>
25. Maurer, M., Fluhr, J. W., & Khan, D. A. (2018). How to Approach Chronic Inducible Urticaria. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (Vol. 6, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.03.007>

1. ANEXOS

Anexo 1. The Urticaria Activity Score (UAS)

Urticaria activity score (UAS)		
Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/24 h)	Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20-50 wheals/24 h)	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (>50 wheals/24 h or large confluent areas of wheals)	Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

Anexo 2. Herramienta CU-Q2oL versión en castellano

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

1. Picores

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Ronchas

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Hinchazón en los ojos

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Hinchazón en los labios

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

En los últimos 15 días, indique si la urticaria lo ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana:

5. Trabajo

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

6. Actividad física

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

7. Sueño

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

8. Tiempo libre

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

9. Relaciones sociales

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

10. Alimentación

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días):

11. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

12. ¿Se despierta durante la noche?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

13. ¿Durante el día está cansado porque en la noche no duerme bien?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

14. ¿Tiene dificultad para concentrarse?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

15. ¿Se siente nervioso?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

16. ¿Se siente bajo de moral?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

17. ¿Tiene que limitarse al escoger sus alimentos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

18. ¿Le avergüenzan las marcas que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

19. ¿Le avergüenza frecuentar locales públicos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

20. ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo, perfumes, cremas, lociones para baño, maquillaje)?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

21. ¿Se siente condicionado para la elección de su ropa?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

22. ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

23. ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que se administra para el control de la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

(A) Urticaria Control Test

Patient name: _____ Date: (dd mmm yyyy): ____ ____ ____

Date of birth (dd mmm yyyy): ____ ____ ____

Instructions: You have urticaria. The following questions should help us understand your current health situation. Please read through each question carefully and choose an answer from the five options that *best fits* your situation. Please limit yourself to *the last four weeks*. Please *don't think about the questions for a long time*, and do remember to answer *all questions* and to provide *only one answer to each question*.

1. How much have you suffered from the **physical symptoms of the urticaria (itch, hives (welts) and/or swelling)** in the last four weeks?
 very much much somewhat a little not at all
2. How much was your **quality of life** affected by the urticaria in the last 4 weeks?
 very much much somewhat a little not at all
3. How often was the **treatment** for your urticaria in the last 4 weeks **not enough** to control your urticaria symptoms?
 very often often sometimes seldom not at all
4. **Overall**, how well have you had your urticaria **under control** in the last 4 weeks?
 not at all a little somewhat well very well

Dominios críticos de la herramienta AMSTAR-2
1) Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2)
2) Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4)
3) Justificación de los estudios excluidos (ítem 7)
4) Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9)
5) Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11)
6) Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13)
7) Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15)

Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia	
Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión	
CONFIANZA	JUSTIFICACIÓN
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta un no crítica: La RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles.
Críticamente Baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: la RS no es confiable.

Anexo 6. Niveles de evidencia según el sistema GRADE

Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE				
Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo (-1) importante (-2) muy importante	Efecto (+1) grande (+2) muy grande	Alta
		Inconsistencia (-1) importante (-2) muy importante	Dosis-respuesta (+1) gradiente evidente	Moderada
Estudios observacionales	Baja	Nivel de evidencia directa (-1) importante (-2) muy importante	Todos los factores de confusión: (+1) reducirían el efecto observado (+1) sugerirían un efecto espurio sino hay efecto observado	Baja
		Sesgo de publicación (-1) probable (-2) muy probable		Muy baja

Anexo 7. Grado de recomendación elaborado por los autores de la GPC

Fuerza de la recomendación	Expresión	Símbolos	Explicación
Recomendación fuerte a favor del uso de una terapia	“Recomendamos...”	↑↑	Creemos que todas o casi todas las personas estarían a favor de utilizar esta intervención
Recomendación débil a favor del uso de una terapia	“Sugerimos...”	↑	Creemos que la mayoría de las personas estarían a favor de utilizar esta intervención, pero un número considerable no lo haría. Los médicos y otros sanitarios deberán dedicar más tiempo al proceso de toma de decisiones compartida
No recomendación con respecto a una terapia	“No podemos hacer recomendaciones respecto a...”	0	Hoy en día, no se puede realizar una recomendación a favor o en contra de utilizar esta intervención debido a determinadas circunstancias (p.ej. relación riesgo-beneficio poco clara, no hay datos disponibles...)
Recomendación débil en contra de una terapia	“Sugerimos en contra de...”	↓	Creemos que la mayoría de las personas tomaría la decisión de no usar esta terapia, pero un número importante de ellas sí lo haría
Recomendación fuerte en contra de una terapia	“Recomendamos en contra de...”	↓↓	Creemos que todas o casi todas las personas tomarían la decisión de no usar esta terapia.

GPC Zuberbier T et al. 2021 (18)							
ITEMS	1	2	3	4	5	6	7
DOMINIO 1: ALCANCE Y OBJETIVO = 100%							
1. El (los) objetivo (s) de la guía está (n) descrito (s) específicamente.							X
2. El (los) aspecto (s) de salud que cubre la guía está (n) descrito (s) específicamente.							X
3. Se describe específicamente la población (pacientes, público, etc.) a la que se ha de aplicar la guía.							X
DOMINIO 2: PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS = 100%							
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							X
5. Se ha tenido en cuenta las preferencias y puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.)							X Herramientas específicas para el control de enfermedad en CIndU como UCT.

6. Lo usuarios diana de la guía están claramente definidos.							X
DOMINIO 3: RIGOR DEL DESARROLLO = 87.5%							
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.							X
8. Los criterios para la selección de la evidencia están claramente descritos.							X
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							X
10. Los métodos para la formulación de las recomendaciones están claramente descritos.							X
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							X
12. Hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en las que se basan.							X

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de ser publicada.							X
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado						
DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN = 100%							
15. Las recomendaciones son específicas y no ambiguas.							X
16. Las diferentes opciones para el manejo de la condición o problema de salud están claramente presentadas.							X
17. Las recomendaciones clave son fáciles de identificar.							X
DOMINIO 5: APLICABILIDAD = 75 %							
18. La guía describe facilitadores y barreras para su aplicación.							X
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.							X

20. Se han tenido en cuenta las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	X No reportado						
21. La guía ofrece criterios para la monitorización y/o auditoría.							X
DOMINIO 6: INDEPENDENCIA EDITORIAL= 100 %							
22. Las opiniones del organismo financiador no han influido en el contenido de la guía.							X
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.							X
Calidad Global de la GPC	ALTA = 6.56/7						
¿Recomendarías esta GPC? Sí							

Maurer M et al. (2018) (25)							
ITEMS	1	2	3	4	5	6	7
DOMINIO 1: ALCANCE Y OBJETIVO = 100%							
1. El (los) objetivo (s) de la guía está (n) descrito (s) específicamente.							X

2. El (los) aspecto (s) de salud que cubre la guía está (n) descrito (s) específicamente.							X
3. Se describe específicamente la población (pacientes, público, etc.) a la que se ha de aplicar la guía.							X
DOMINIO 2: PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS = 100%							
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							X
5. Se ha tenido en cuenta las preferencias y puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.)							X Explicación de los diferentes tests de provocación para cada subtipo de urticaria y como controlar la actividad.
6. Lo usuarios diana de la guía están claramente definidos.							X
DOMINIO 3: RIGOR DEL DESARROLLO = 37.5%							
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	X No reportado						

8. Los criterios para la selección de la evidencia están claramente descritos.	X No reportado						
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							X
10. Los métodos para la formulación de las recomendaciones están claramente descritos.	X No reportado						
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							X
12. Hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en las que se basan.							X
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de ser publicada.	X No reportado						
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	X No reportado						

DOMINIO 4: CLARIDAD DE PRESENTACIÓN = 88%

15. Las recomendaciones son específicas y no ambiguas.							X
16. Las diferentes opciones para el manejo de la condición o problema de salud están claramente presentadas.							X
17. Las recomendaciones clave son fáciles de identificar.					X		

DOMINIO 5: APLICABILIDAD = 100 %

18. La guía describe facilitadores y barreras para su aplicación.							X
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.							X
20. Se han tenido en cuenta las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.							X Uso de ciertos tratamientos en sectores sanitarios con un nivel económico más bajo que no se puedan permitir el uso de biológicos.

21. La guía ofrece criterios para la monitorización y/o auditoría.							X
DOMINIO 6: INDEPENDENCIA EDITORIAL= 100 %							
22. Las opiniones del organismo financiador no han influido en el contenido de la guía.							X
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.							X
Calidad Global de la GPC	ALTA = 6.13/7						
¿Recomendarías esta GPC? Sí							

Anexo 9. Evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta MINORS

		Response Options		
Major Components		Not reported (0 points)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 points)
Hyun Jeong Soo et al. (14) 2022	1. A clearly stated aim			X
	2. Inclusion of consecutive patients			X
	3. Prospective collection of data		X Retrospectivo	
	4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
	5. Unbiased assessment of the study endpoint		X Se usa la escala UAS7 que solo está validada para la CSU	

	6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X Estudios previos (Gastaminza citar) afirman que los períodos de intervención podrían ser incluso de > 4 meses.	
	7. Loss to follow up less than 5%			X
	8. Prospective calculation of the study size			X
Total = 13/16 Riesgo de sesgo bajo				

	Major Components	Not reported (0 points)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 points)
Veleiro-Pérez B et al. (16) 2022	2. A clearly stated aim			X
	2. Inclusion of consecutive patients			X
	3. Prospective collection of data		X Ambispectivo	
	4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
	5. Unbiased assessment of the study endpoint			X
	6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
	7. Loss to follow up less than 5%			X
	8. Prospective calculation of the study size			X
	Total = 14/16 Riesgo de sesgo bajo			

	Major Components	Not reported (0 points)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 points)
Expósito- Serrano et al. (19) 2021	1. A clearly stated aim			X
	2. Inclusion of consecutive patients			X
	3. Prospective collection of data		X Retrospectivo	
	4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
	5. Unbiased assessment of the study endpoint			X
	6. Follow-up period appropriate to the aim of the study		X Estudios previos recomiendan > 4 meses	
	7. Loss to follow up less than 5%			X
	8. Prospective calculation of the study size			X
	Total = 14/16 Riesgo de sesgo bajo			
	Major Components	Not reported (0 points)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 points)
Buters T et al. (20) 2021	1. A clearly stated aim			X
	2. Inclusion of consecutive patients			X
	3. Prospective collection of data		X Retrospectivo	
	4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
	5. Unbiased assessment of the study endpoint			X

6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
7. Loss to follow up less than 5%			X
8. Prospective calculation of the study size			X
Total = 15/16 Riesgo de sesgo bajo			

	Major Components	Not reported (0 points)	Reported but inadequate (1 point)	Reported and adequate (2 points)
Fialek M et al. (21) 2020	1. A clearly stated aim			X
	2. Inclusion of consecutive patients			X
	3. Prospective collection of data		X Retrospectivo	
	4. Endpoints appropriate to the aim of the study			X
	5. Unbiased assessment of the study endpoint		X Se evaluó de forma subjetiva	
	6. Follow-up period appropriate to the aim of the study			X
	7. Loss to follow up less than 5%			X
	8. Prospective calculation of the study size		X Poca población a estudio	
Total = 13/16 Riesgo de sesgo bajo				

Fig 1. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Sí	Opcional	
<input type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Intervención		
<input type="checkbox"/> Comparación		
<input type="checkbox"/> Resultado (Outcome)		

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Sí Parcial	Sí	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y	
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión / exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA	

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:	
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor	

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:	
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor	

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
<input type="checkbox"/> Poblaciones	<input type="checkbox"/> Población en detalle	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Intervenciones	<input type="checkbox"/> Ámbito del estudio	
<input type="checkbox"/> Comparadores	<input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	
<input type="checkbox"/> Resultados	<input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input type="checkbox"/> Diseños de investigación		

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	
<input type="checkbox"/> cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	
<input type="checkbox"/> sesgo de selección	<input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

Para sí:	
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí:		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y		
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e		
<input type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí:		
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y		
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis
<input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y		
<input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión		

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	<input type="checkbox"/> No Meta-Análisis

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.	

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No Meta-Análisis

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí:	<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	

Anexo 11: Herramienta de evaluación del sesgo RoB-2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Pregunta	Respuesta
1. Was the allocation sequence random?	Sí
2. Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Sí
3. Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No
Risk-of-bias judgement	Riesgo bajo
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions	
Pregunta	Respuesta
1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No
2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No
3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	-

4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	-
5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	-
6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Sí
7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	-
Risk-of-bias judgement	Riesgo bajo
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data	
Pregunta	Respuesta
1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Sí
2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	-
3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	-
4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	-
Risk-of-bias- judgement	Riesgo bajo
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome	
Pregunta	Respuesta
1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	No
2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No
3. If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No
4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	-
5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	-
Risk-of-bias judgement	Riesgo bajo
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result	
Pregunta	Respuesta
1. Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Sí
2. Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No
3. Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible analyses of the data?	No
Risk-of-bias judgement	Riesgo bajo