

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2019;116(4):174-180

Urticaria crónica y factores psicosociales: reconocimiento, diagnóstico y manejo

Jáuregui Ignacio, Segurola Aritza, Seras Yolanda, Sánchez-de-Vicente Javier, Martínez-Antón María-Dolores, Irazábal Begoña, Gamboa Pedro-M

Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Hospital Universitario Cruces, Servicio de Alergia, Barakaldo, Euskadi, España

Recibido el 14 de febrero de 2019; aceptado el 28 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica.
Calidad de vida relacionada con la salud.
Factores psicosociales.
Antihistamínicos.
Omalizumab.
Terapia anti-IgE.

Resumen:

La urticaria crónica es un trastorno de baja morbilidad, pero con un impacto importante en la vida diaria del paciente y un componente psicosomático esencial. El curso desfavorable de la enfermedad se asocia frecuentemente con trastornos de ansiedad o depresión, causando a su vez una mayor afectación clínica, en un círculo vicioso que a menudo requiere un enfoque biopsicosocial y una apropiada valoración psicológica. La interrupción del sueño por el prurito puede ser uno de los mayores impactos funcionales en la urticaria no tratada; con todo, el uso de antihistamínicos sedantes se considera contraindicado en la actualidad, ya que fragmentan el sueño nocturno y solo aumentan la somnolencia diurna. La introducción de terapias biológicas anti-IgE ha cambiado sustancialmente las perspectivas de los pacientes más refractarios a otros tratamientos, disminuyendo también los efectos funcionales de los trastornos psicológicos asociados.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic urticaria.
Health-related quality of life.
Psychosocial factors.
Antihistamines.
Omalizumab.
Anti-IgE therapy.

Chronic urticaria and psychosocial factors: recognition, diagnosis and management

Abstract:

Chronic urticaria is a disease with low mortality, but with a great impact on patient's daily life and a substantial psychosomatic element. A poor outcome in this disease is frequently associated with anxiety or depression disorders, which in turn causes a greater clinical involvement, in a vicious circle that often requires a biopsychosocial approach and an appropriate psychological assessment. The interruption of sleep by pruritus may be one of the greatest functional impacts in untreated urticaria. However, the use of sedating antihistamines is considered contraindicated at present, since they provoke a fragmented nocturnal sleep, increasing only daytime sleepiness. The introduction of anti-IgE biological therapies has substantially changed the perspectives of chronic urticaria patients re-

fractory to other treatments, and has also decreased the functional effects of the associated psychological disorders.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Urtikaria kroniko eta factorea psikosozialak: aitortza, diagnostikoa eta kudeaketa

Laburpena:

Urtikaria kronikoa morbiditate eta hilkortasun baxuko nahaste bat da, baina gaixoaren eguneroko bizitzan eragiten du eta osagai psikosomatiko handia du. Gaixotasuna antisietatearekin edo depresioarekin lotzen da. Horrek, aldi berean, inplikazio kliniko handiagoa eragiten du, ikuspegi biopsikosoziala eta ebaluazio psikologiko egokia eskatzen duen gurpil zirkulua. Hazka-nahia eragindako insomnia arazo handienetako bat izan daiteke; baina antihistaminiko klasikoek ez dira komenigarriak insomnia hobetzeko, eguneko logura sortzen dutelako. Anti-IgE tratamendu biologikoek gaixo larrien pronostikoa aldatu dute, baita nahaste psikologikoekin lotutako ondorio funtzionalak ere.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Urtikaria kronikoa.
Osasunarekin lotutako bizi-kalitatea.
Factorea psikosozialak.
Antihistaminiko.
Omalizumab.
Anti-IgE tratamendu biologikoak.

Introducción

Las patologías cutáneas de origen inmune más habituales, como la dermatitis atópica o la urticaria, no se consideran patologías graves, al estar asociadas con una mortalidad baja o nula. Sin embargo, se trata de enfermedades crónicas con una alta prevalencia e impacto en la vida del paciente afectado, y por tanto un alto coste económico y social. En este tipo de trastornos se hace especialmente importante la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CdV), un concepto subjetivo referido a los efectos funcionales de una enfermedad y su tratamiento, más allá de la simple intensidad de los síntomas¹, y un indicador básico en muchas pato-

logías crónicas y en la eficacia comparada de sus tratamientos.

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad caracterizada por aparición episódica y frecuente de habones pruriginosos, fugaces y evanescentes, no desencadenados por ningún estímulo externo o factor exógeno identificable, y recurrentes por un periodo de al menos seis semanas, con o sin angioedema asociado (figura 1). La UC puede ser espontánea y/o inducible por factores físicos o alérgenos de contacto. La UC espontánea (UCE) se considera en la actualidad un trastorno autoinmune, en el que se produce una activación recurrente de mastocitos y basófilos debida a varios autoantígenos, como el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (FcER-1) o la interleucina (IL)-24². La dificultad en su diagnóstico causal, la falta de marcadores biológicos para su seguimiento y de una terapia definitiva, han hecho necesaria una serie de documentos de consenso sobre su clasificación, diagnóstico y manejo^{3,4,5}.

Todos los médicos que tratan pacientes con UC desde la atención primaria, la dermatología y la alergología suelen estar de acuerdo en que se trata de una enfermedad problemática, que consume más tiempo y más recursos que otras enfermedades comunes en la práctica diaria, con enfermos más demandantes y menos satisfechos con los tratamientos convencionales⁶. Y es que los síntomas de la UC afectan a una amplia gama de actividades diarias, desde el nivel del cuidado personal hasta el rendimiento laboral y las relaciones sociales.

En la valoración de la CdV en la UC se han utilizado diversos índices y cuestionarios genéricos y específicos de enfermedad cutánea, así como cuestionarios específicos de UC y de angioedema (tabla I). Mediante estos instrumentos psicométricos validados, en las últimas dos décadas se ha comparado a los pacientes con UC con controles sanos^{7,8,9}, con otras enfermedades cutáneas¹⁰ o incluso con otros enfermos graves, como cardiópatas pendientes de cirugía cardíaca¹¹ (figura 2), y todos los



Figura 1. Urticaria.

Tabla I
Instrumentos psicométricos de calidad de vida más utilizados en la urticaria crónica¹²

| |
|---|
| Questionarios genéricos |
| Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) |
| Medical Outcomes Survey Short Form-12 (SF-12) |
| Nottingham Health Profile (NHP) |
| Satisfaction Profile (SAT-P) |
| Euro-QoL |
| WHO QoL Assessment-Brief (WHOQOL-BREF) |
| Work Productivity and Activity Inventory (WPAI-AS) |
| Questionarios específicos de enfermedad cutánea |
| Dermatology Quality of Life Index (DQLI) |
| Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) |
| Dermatology Quality Of Life Scales (DQOLS) |
| Dermatology- Specific Quality of Life (DSQL) |
| Skindex-29 |
| Skindex-16 |
| VQ- Dermato |
| Questionarios específicos de urticaria crónica |
| Chronic Urticaria and Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) |
| Urticaria Control Test (UCT) |

estudios coinciden en que los sujetos con UC se ven más afectados en su vida diaria que otros pacientes en aspectos como el sueño, la conducta alimentaria, la actividad laboral y el funcionamiento general físico y psicológico (tabla II)¹².

El estrés y los factores psicosociales en la urticaria

La urticaria y otras enfermedades cutáneas inflamatorias e inmunes se contemplan hoy en día como una conjunción de factores biológicos sobre los que actúa el entorno psicosocial, en un círculo vicioso en el que neuropéptidos, hormonas, citocinas y otros mediadores interactúan entre sí con comunicación bidireccional entre el sistema neuroendocrino y la piel¹³.

Se considera que los factores psicológicos y psiquiátricos juegan un papel muy importante en, al menos, el 30% de las enfermedades cutáneas, especialmente las que cursan con prurito o causan problemas estéticos en áreas visibles¹⁴. En lo que se refiere a la UC, parece evidente que el componente psicosomático está detrás de una gran proporción de los enfermos, aun cuando permanezca en gran parte invisible al clínico¹⁵.

Como ocurre en otras enfermedades cutáneas que cursan con prurito, el estrés psicológico está muy imbricado con los brotes y el curso de la UC y sobre todo, en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud¹⁶.

Por otra parte, es indudable una asociación potente de la urticaria crónica con algunas enfermedades psiquiátricas en estos pacientes, como trastornos de ansiedad o depresión, en un círculo vicioso en el que es difícil dilucidar cuál fue el trastorno originario, lo que algunos autores han venido a llamar el enigma del huevo o la gallina¹⁷.

En este tipo de paciente se consideran especialmente importantes una adecuada valoración psicológica y un enfoque biopsicosocial¹⁵. Y en aquellos enfermos en los que se pueda percibir que el estrés psicológico y/o algún tipo de trastorno mental contribuyen a empeorar el curso de la UC, estaría indicada una valoración psiquiátrica reglada¹⁴, aunque a menudo sea difícil decidir qué pacientes derivar al psiquiatra y qué intervenciones posteriores beneficiarían más a estos enfermos.

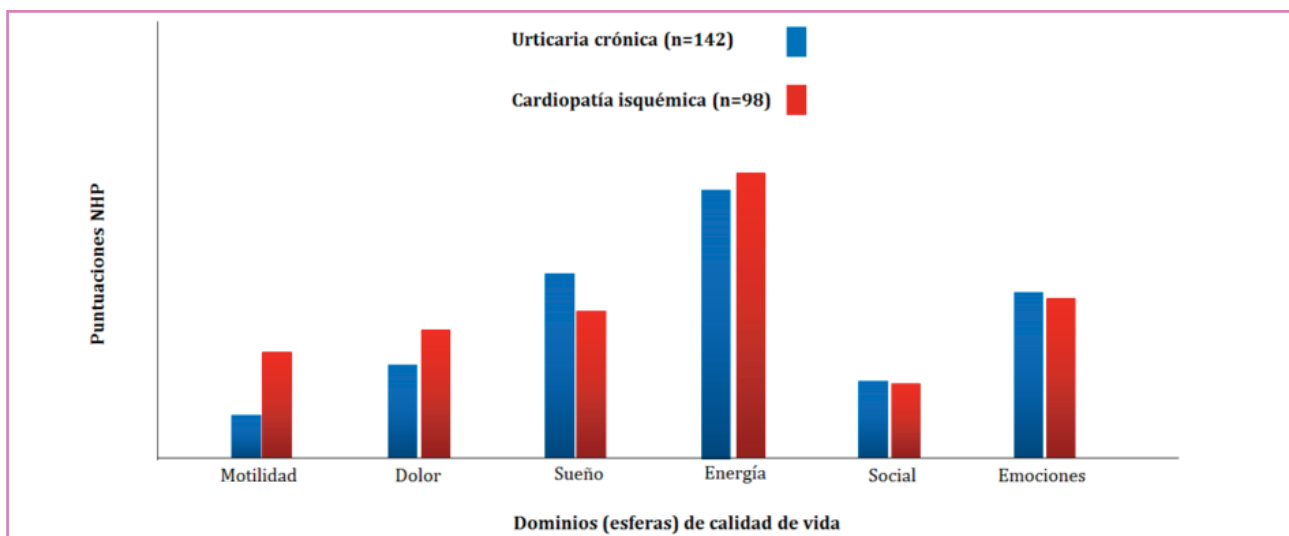


Figura 2. Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud (CdV) mediante el cuestionario genérico Nottingham Health Profile (NHP) en enfermos con urticaria crónica y enfermos con cardiopatía isquémica pendientes de cirugía cardíaca. A mayores puntuaciones NHP corresponde peor calidad de vida (O'Donnell BF et al¹¹).

Tabla II
Estudios de calidad de vida relacionada con la salud (CdV) en urticaria crónica

| Estudio | Ref. | Año | n | Herramientas | Resultados |
|---------------------|------|------|-----------------------------------|--------------|--|
| Grob (Francia) | 10 | 2005 | 466-UC 464-Psoriasis 426-DA | VQ-Dermato | PSO & DA ↓ autopercepción, vida social, ocio UC & DA ↓ actividades diarias UC, DA, PSO = impacto psicológico |
| Staubach (Alemania) | 7 | 2006 | 100-UCE 96-Controles sanos | Skindex-29 | UCE - Peor puntuación en todos los dominios (esferas) de CdV |
| Özkan (Turkey) | 8 | 2007 | 84-UCE 75-Controles sanos | SF-36 | UCE - Peor puntuación en todos los dominios (esferas) de CdV |
| Engin (Turkey) | 9 | 2008 | 73-UCE 34-Controles sanos | WHOQOL-BREF | UCE - Peor puntuación en los subdominios físico y mental |

¿Es la urticaria una enfermedad psicósomática?

Ya en 1940, Stokes describía hipotéticos 'elementos psiconeurógenos anormales' en determinadas enfermedades cutáneas, que aparecían en la mayoría de pacientes con UC, frente a una proporción mucho menor en aquellos con psoriasis o acné¹⁸. A lo largo de la historia se han llevado a cabo cientos de estudios transversales y caso-control que de alguna forma demuestran la presencia de factores psicosociales en la UC, y también se ha intentado asociar a los pacientes con urticaria crónica con determinados rasgos de personalidad: rasgos ansiosos¹⁹, afrontamiento negativo, necesidad de aprobación, dependencia, sumisión, o mayor alexitimia (incapacidad del sujeto para identificar y expresar las emociones propias) que en la población normal²⁰.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 22 estudios escogidos entre 114 considerados válidos

a lo largo de 70 años, el análisis estimó una prevalencia agrupada de psicopatología y/o factores psicosociales de 46% en series de pacientes con UC, a pesar de la gran heterogeneidad de los estudios¹⁷.

Para valorar la presencia o no de factores psicosociales y/o psicopatología en los estudios transversales o caso-control llevados a cabo sobre la cuestión, se han empleado distintas entrevistas clínicas estructuradas de enfermedad mental, en combinación con cuestionarios validados de ansiedad y depresión¹⁷ (tabla III). En algunos casos se han empleado, además, test de personalidad²¹.

Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente descritas en pacientes con UC son los trastornos de ansiedad y depresión, los trastornos somatomorfos o de conversión, las distimias o el síndrome de estrés postraumático^{18,22,23}. Entre los trastornos de ansiedad, es especialmente frecuente la agorafobia, presente en el

Tabla III
Algunos instrumentos de valoración psicológica y psiquiátrica en el enfermo dermatológico¹⁴

Entrevistas clínicas estructuradas

Entrevista Clínica Estructurada del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales – Ejes I y II [DSM-III/IV Axis I & II (SCID-I/SCID-II)]

Mini-Entrevista Diagnóstica Internacional de Enfermedades Mentales [Mini International Diagnostic Interview for Mental Disorders (mini-DIPS)]

Cuestionarios validados de enfermedad mental

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión / Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Inventario Multidimensional de Angustia/ Multidimensional Anger Inventory

Inventarios Beck de Ansiedad y Depresión / Beck Anxiety (BAI) and Depression (BDI) Inventories

Lista de Síntomas-90 Revisada / Symptom Checklist-90 Revisited (SCL-90R)

Despistaje de Síntomas Somatomorfos/ Screening for Somatoform Symptoms (SOMS)

15% de una muestra de 100 enfermos con UC²². Y parece probado que entre estos enfermos con comorbilidad psiquiátrica se dan las peores puntuaciones en los cuestionarios de CdV específicos de enfermedad cutánea⁷.

Por otra parte, existe cierta evidencia de que estos trastornos de ansiedad y depresión podrían ser más frecuentes en el dermatografismo sintomático, en el cual los pacientes atribuyen al estrés psicológico hasta el 44% de los brotes agudos²⁴; y menos frecuentes en la UCE con auto-reactividad cutánea (prueba cutánea positiva al suero propio)²⁵.

Manejo de los enfermos con urticaria crónica y comorbilidad psiquiátrica

En los pacientes en los que sospechamos un potente componente psicosocial, el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders DSM*) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) aconseja para este tipo de pacientes¹⁴:

- Un enfoque biopsicosocial, que tenga en cuenta el papel relativo de distintos factores en cada individuo: por ejemplo, la intensidad de la enfermedad en áreas muy desfigurantes (cara, cuello, senos, genitales...).
- Una valoración psicológica a todos los pacientes, estimando el impacto en su calidad de vida (mediante cuestionarios validados), el papel del estrés en el curso de la enfermedad o la presencia de acontecimientos vitales estresantes.
- Una evaluación psiquiátrica en aquellos pacientes que creamos que puedan necesitarlo (mediante una historia clínica estructurada).

En los pacientes en los que demostramos psicopatología o un componente psicosocial importante, se han demostrado útiles en diversos estudios^{14,26} las psicoterapias de grupo, la terapia familiar en el caso de niños y adolescentes, y la psicoterapia individual. En cuanto al tratamiento psicotropo, en la UC se han empleado antidepressivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, o los antidepressivos tricíclicos, incluyendo la amitriptilina o la doxepina¹⁴; unos y otros actúan sobre el prurito mediante la disminución de la sensibilidad neuronal central²⁷ y los tricíclicos tienen además acción antihistamínica. También se han empleado benzodiacepinas o neurolepticos en función de la psicopatología asociada.

El tratamiento de primera línea recomendado para la UC son los antihistamínicos H1 de segunda generación en dosis licenciadas, dosis que se considera pueden aumentarse hasta cuatro veces en pacientes que no responden²⁸. Pero casi todos los antihistamínicos pueden producir mayor o menor actividad depresora del sistema nervioso central (somnia, letargia, mareo, incoordinación, aumento del tiempo de reacción), ya que la histamina es un neurotransmisor fundamental en los ritmos sueño-vigilia y los antihistamínicos parecen intervenir de forma negativa y positiva, respectivamente, sobre las fases REM (Rapid Eye Movement) y no-REM del sueño²⁹.

En la UC, la somnolencia producida por antihistamínicos sedantes no parece ser un condicionante, ya que los estudios de calidad de vida han mostrado que el sueño puede ser uno de los mayores impactos funcionales para los pacientes no tratados³⁰; de hecho, en la UC se mantiene la costumbre extendida de prescribir antihistamínicos de primera generación en dosis fraccionadas o en dosis única nocturna, sin ningún estudio que lo avale o respalde. Sin embargo, los antihistamínicos sedantes no aumentan en realidad la somnolencia nocturna sino todo lo contrario; al fragmentar el sueño nocturno, producen somnolencia diurna, y se han asociado con menor rendimiento escolar y laboral y más accidentes domésticos y de tráfico que los antihistamínicos de segunda generación, por lo que el uso de antihistamínicos sedantes en la UC se desaconseja expresamente³¹.

Como tratamiento de tercera línea en la UC, la primera recomendación en las guías de manejo de la enfermedad^{3,5} es el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, aprobado como terapia complementaria para UC refractaria a antihistamínicos a altas dosis en pacientes adultos y adolescentes. La introducción de esta terapia biológica (y otras en desarrollo) en el tratamiento de la UC más refractaria ha resultado muy eficaz, cambiando sustancialmente las perspectivas y la calidad de vida de la mayoría de estos pacientes, y disminuyendo también, lógicamente, los efectos y la gravedad de sus comorbilidades psiquiátricas³².

Conclusiones

- La urticaria crónica no se considera una enfermedad grave, al estar asociada con una baja o nula mortalidad, pero la dificultad en su diagnóstico etiológico, la falta de biomarcadores de seguimiento, la persistencia de sus síntomas y la visibilidad de sus signos provocan un gran impacto en la vida del paciente.
- El componente psicosomático está detrás de una gran proporción de los enfermos con urticaria crónica, en la que el estrés psicológico puede desencadenar brotes y suele empeorar el curso de la enfermedad. La enfermedad se asocia además frecuentemente con trastornos de ansiedad o depresión, y en este subgrupo de pacientes se consideran importantes un enfoque biopsicosocial y una apropiada valoración psicológica.
- El sueño puede ser uno de los mayores impactos funcionales en la urticaria no tratada, por lo que la somnolencia producida por antihistamínicos no parece ser un condicionante esencial en estos pacientes. Sin embargo, se desaconseja el uso de antihistamínicos sedantes, ya que fragmentan el sueño nocturno y aumentan la somnolencia diurna, asociándose con un menor rendimiento y más accidentes domésticos y de tráfico.
- La introducción de terapias biológicas anti-IgE en el tratamiento de la UC más refractaria ha cambiado esencialmente las expectativas de estos pacientes y el impacto de la enfermedad en sus actividades cotidianas, disminuyendo también los efectos funcionales de los trastornos psicológicos asociados.

Bibliografía

- 1 Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. En: Spilker B, edits. *Quality of life assessment in clinical trials*. New York: Raven Press, 1990:11-24.
- 2 Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3): 876-82.
- 3 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline on definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-1414.
- 4 Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective.; WAO Journal. 2012;5(11):125-47.
- 5 Bernstein JA, Lang DM, Kahn DA et al. Practice parameter: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
- 6 Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. Cost-intensive, time-consuming, problematic? – How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *JDDG (Berlin)*. 2012; 10:341–347.
- 7 Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Breuer P, Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154:294-8.
- 8 Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyüköztürk S, Ozkan S, Colakoğlu B. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):29-33.
- 9 Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(1):36-40.
- 10 Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *BJD* 2005;152:289–295.
- 11 O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197-201
- 12 Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24 (2):80-6.
- 13 Arck P, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Investig Dermatol*. 2006; 126: 1697–1704.
- 14 Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: Epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4 (12): 833-842.
- 15 Broom BC. A reappraisal of the role of 'mindbody' factors in chronic urticaria. *Postgrad Med J*. 2010;86:365-370.
- 16 O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):89-104.
- 17 Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013; 68: 131–141.
- 18 Stokes JH. The personality factor in psychoneurogenous reactions of the skin. *Arch Derm Syphilol*. 1940; 42:780-801.
- 19 Altınöz AE, Taşkintuna N, Altınöz ST, Ceran S. A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther*. 2014;31(9):1000-7.
- 20 Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008; 47:903–910.
- 21 Anasagasti JI, Peralta V, Harto A, Chinchilla A, Ledo A. Estudio de la personalidad en pacientes con urticaria crónica mediante el cuestionario 16-PF. *Rev Clin Esp*. 1986;178:177–80.
- 22 Staubach P, Dechene M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: 557–561.
- 23 Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): An under-recognized comorbidity. *Clin Dermatol*. 2012;30: 351–354.
- 24 Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 29.doi: 10.1111/jdv.12661
- 25 Weller K, Koti I, Makris M, Maurer M. Anxiety and depression seem less common in patients with autoreactive chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(8):870-3.
- 26 Buffet M. Facteurs psychologiques et urticaire chronique. *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130 :S145-59.
- 27 Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1375-90.
- 28 Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Onotoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
- 29 Unno K, Ozaki T, Mohammad S, Tsuno S, Ikeda-Sagara M, Honda K, Ikeda M. First and second generation H₁ histamine receptor antagonists produce different sleep-inducing profiles in rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;683(1-3):179-85.
- 30 Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment

- usage and doctor-patient relation. *Allergy*. 2009;64:581-8.
- 31 Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 65(4):459-66.
- 32 Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, Weller K. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018; 73(3): 576-84.