

Full English text available at
www.actasdermo.org

DOCUMENTO DE CONSENSO

Revisión de las últimas novedades en el manejo del paciente con urticaria crónica: Consenso multidisciplinar de la comunidad autónoma de Andalucía



M. Alcántara Villar^a, J.C. Armario Hita^b, S. Cimbollek^c, M.D. Fernández Ballesteros^d, M. Galán Gutiérrez^e, C. Hernández Montoya^f, M.Á. Lara-Jiménez^g, J.J. Pereyra Rodríguez^h, J.M. Vega Chicoteⁱ y R. Ruiz-Villaverde^{j,*}

^a Unidad de Alergología, Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Dermatología, Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Alergología, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Sevilla, España

^d Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital de Poniente, Almería, España

^g Unidad de Alergología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^h Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

ⁱ Unidad de Gestión Clínica de Alergología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^j Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 23 de enero de 2019; aceptado el 26 de abril de 2019

Disponible en Internet el 23 de enero de 2020

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica;
Calidad de vida;
Manejo del paciente;
Algoritmo de
tratamiento

Resumen La urticaria crónica es una enfermedad de la piel difícil de tratar que presenta un alto impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. La última actualización de la guía europea para el manejo del paciente con urticaria se publicó en 2018. Con el actual contexto, presentamos un enfoque multidisciplinar para la aplicación del nuevo algoritmo de tratamiento propuesto por la guía en el territorio español, más concretamente, en la comunidad autónoma de Andalucía.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios@hotmail.com (R. Ruiz-Villaverde).

KEYWORDS

Chronic urticaria;
Quality of life;
Patient care
management;
Treatment algorithm.

A Review of the Latest Recommendations on the Management of Chronic Urticaria: A Multidisciplinary Consensus Statement from Andalusia, Spain

Abstract Chronic urticaria is a difficult-to-treat skin disorder that has a major impact on patient quality of life. The latest update of the European guideline on the management of urticaria was published in 2018. In this consensus statement, produced in the autonomous community of Andalusia, Spain, we describe a multidisciplinary approach for applying the new treatment algorithm proposed by the European guideline in our region.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La urticaria crónica (UC) es una afección cutánea grave caracterizada por la aparición espontánea de habones con o sin angioedema y que persiste durante 6 o más semanas¹. Se estima que afecta al 0,5%-1% de la población general, y que la incidencia anual es del 1,4%². En Europa, más de 5 millones de personas sufren de síntomas persistentes de la urticaria³.

La UC se asocia con depresión, estrés y problemas de sueño⁴⁻⁶. Debido al impacto negativo en la calidad de vida del paciente y en los costes sanitarios, es crucial proporcionar a los pacientes con urticaria un rápido y completo control de los síntomas y establecer un tratamiento correcto y precoz^{6,7}.

La gran heterogeneidad regulatoria de la región y el elevado impacto económico y en la calidad de vida que presenta la UC generan la necesidad de que tanto el diagnóstico como el manejo y el tratamiento sean consensuados para evitar diferencias entre centros y entre especialistas. Por esta razón, el objetivo de este trabajo es elaborar un documento de consenso actualizado y adaptado a la práctica clínica sobre el proceso asistencial del paciente con UC en Andalucía, con la finalidad de unificar las líneas de tratamiento y el manejo de estos pacientes en todos los centros de la región y entre los especialistas de dermatología y alergología.

Metodología

Para elaborar el presente documento se revisaron las publicaciones de la base de datos MEDLINE entre los años 2000 y 2018, usando combinaciones de las siguientes palabras clave: «angioedema», «urticaria», «urticaria crónica», «paciente no respondedor», «manejo», «ciclosporina», «actividad», «antihistamínicos», «omalizumab», «urticaria crónica espontánea», «sintomatología», «diagnóstico», «comorbilidades», «herramientas», «guías» y «Andalucía». Posteriormente, se celebró una reunión participativa en Antequera (Andalucía) patrocinada por Novartis Farmacéutica SA con un grupo multidisciplinar de expertos en el manejo y el tratamiento de UC en Andalucía formado por 4 alergólogos y 6 dermatólogos, que discutieron y consensuaron por unanimidad todos los aspectos contenidos en el presente documento mediante la técnica del metaplan. Los resultados se expresan en porcentajes, teniendo en cuenta que el grupo estaba formado por 10 personas.

El metaplan se basa en la interacción y participación de las personas implicadas para la búsqueda colaborativa de mejoras o soluciones a una situación común⁸. Durante la sesión, un moderador acompaña al grupo en la discusión enfocando el proceso para lograr el objetivo establecido. Así, la discusión se genera utilizando tarjetas que se irán colocando en paneles a la vista de todas las personas participantes. De esta manera se llega a consensos, analizando la información de forma colaborativa e *in situ*.

Agentes causantes, agravantes y comorbilidades

Las causas y los agravantes asociados a la UC son diversos y pueden ser desde estímulos físicos, agentes infecciosos y uso de fármacos, hasta estrés físico o emocional¹.

Coincidiendo con la literatura⁹⁻¹⁶, se enumeraron como comorbilidades asociadas a la urticaria crónica espontánea (UCE) la ansiedad, la depresión, la dermatitis atópica, el asma, la rinoconjuntivitis, la asociación con la UC inducible y la disminución del rendimiento laboral. Como factores exacerbantes de la UCE se indicaron: el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el estrés, las infecciones víricas y el consumo de alcohol, entre otros.

Diagnóstico

Según la última actualización de la guía clínica europea de UC¹, el diagnóstico debe ser sencillo, útil, rentable y debe basarse en la anamnesis y la exploración. Como pruebas complementarias la guía incluye exclusivamente el hemograma y uno de los 2 factores de fase aguda: la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva. En cuanto a la anamnesis, se deben resaltar factores clínicos de mal pronóstico, como la asociación con angioedema, las UC inducibles, la asociación o empeoramiento con antiinflamatorios no esteroideos y la respuesta inadecuada o el fracaso terapéutico previo.

Los resultados del presente estudio muestran que el 100% de los expertos consideran la anamnesis y la exploración física como pruebas indispensables de diagnóstico. El 70% de los expertos incluye el hemograma y la proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular como prueba indispensable, mientras que el 90% no considera como indispensable los test de provocación para pacientes con UCE (tabla 1).

Tabla 1 Pruebas rutinarias que considerar en pacientes con UCE

| Pruebas rutinarias indispensables | Resultado del consenso, en % |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Anamnesis | 100 |
| Exploración física | 100 |
| Hemograma | 70 |
| PCR o VSG | 70 |
| Pruebas rutinarias no indispensables | Resultado del consenso |
| Prueba del suero autólogo | 50 |
| Test de provocación específica | 90 |
| Otras (infección parásitos) | 30 |

Como pruebas rutinarias indispensables están la anamnesis, la exploración física, el hemograma y el PCR o VSG. Mientras que las pruebas rutinarias que no se consideran indispensables para el diagnóstico son la prueba del suero autólogo, el test de provocación específica y otras como las pruebas para detectar infección por parásitos.

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Herramientas para medir la urticaria crónica espontánea y la calidad de vida

Diferentes estudios evidencian la demora diagnóstica, la falta de utilización de escalas validadas para calificar a los pacientes y el impacto negativo en la calidad de vida y en las actividades diarias^{17,18}. Por ello, las guías recomiendan el uso de escalas de actividad y calidad de vida en la evaluación clínica inicial del paciente, después de instaurar el tratamiento, tras cambiar la medicación y en pacientes mal controlados¹.

Para evaluar la actividad de la UCE, se recomienda el *Urticaria Activity Score 7* (UAS7)^{1,19}, que permite medir la actividad de la urticaria en los 7 días anteriores²⁰. Las versiones españolas del UAS y UAS7 han sido validadas como herramienta de diagnóstico y seguimiento del paciente con UCE en el estudio EVALUAS²¹.

Para valorar la actividad del angioedema se utiliza el *Angioedema Activity Score*²² y para cuantificar mejor el control de la enfermedad en todos los tipos de UC, es decir, espontánea o inducible, se utiliza el *Urticaria Control Test*^{22,23}.

Como herramientas indispensables para monitorizar la actividad y el control de la UCE, el 90% de los expertos considera indispensable la UAS7, el 50% consideraría la *Angioedema Activity Score* y el 40% considera la *Urticaria Control Test* (anexo, tabla 1).

La cumplimentación del UAS7 la realiza el propio paciente. Este UAS7 se correlaciona bien con el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) empleado para valorar la calidad de vida en dermatología^{24,25}.

Sobre el objetivo del tratamiento y control de la enfermedad, la recomendación de la guía es obtener el completo control de sus signos y síntomas, considerando siempre la seguridad y la calidad de vida de cada paciente¹.

El comité de expertos consensuó que un resultado del UAS7 < 7 se considera un buen control de la enfermedad,

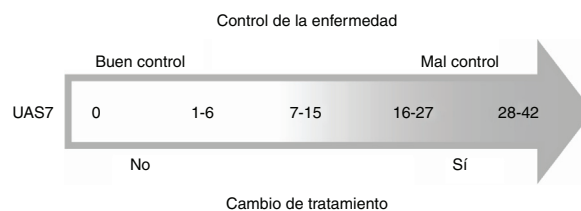


Figura 1 Relación entre el UAS7, el control de la enfermedad y el cambio de tratamiento. El consenso de expertos concluyó que si un paciente obtiene un UAS7 > 7 se debe cambiar de tratamiento debido a un mal control de la enfermedad.

mientras que un UAS7 > 7 se considera mal control y, por consiguiente, se debe cambiar el tratamiento (fig. 1).

Siguiendo las recomendaciones de las guías, la valoración completa del paciente con UCE requiere evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida^{1,20}. Hasta la fecha, el único cuestionario desarrollado específicamente para medir la calidad de vida de los pacientes con UC es el *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL) (fig. 2).

Respecto a la evaluación de la calidad de vida del paciente, el 30% de los expertos considera indispensable la DLQI. El 60% de los expertos consideraría la escala CU-Q2oL en casos puntuales y el 60% no consideraría en ningún caso la escala *Angioedema Quality of Life Questionnaire*.

El 80% de los expertos no considera indispensable evaluar la actividad, el impacto ni el control de la enfermedad en cada visita.

Asociación con otros tipos de urticaria

Diferentes estudios han demostrado la asociación de UC con algún tipo de urticaria inducible, lo que refleja la importancia de los factores desencadenantes de cara al manejo de la enfermedad, puesto que parece haber una peor respuesta al tratamiento en pacientes con UCE que asocien angioedema o urticaria física o inducible^{26,27}.

Los expertos consensúan que el 45% de los pacientes con UCE se asocia con UC inducible, y que es muy común la urticaria retardada por presión. También se indica que hay muchos pacientes con UCE que luego presentan urticaria inducible (brotes de colinérgicas, solares..., etc.). Las urticarias inducibles más frecuentes en las consultas son el dermatografismo, la urticaria solar y las colinérgicas en pacientes con dermatitis atópicas.

Según datos publicados, aproximadamente un 40% de los afectados de UC también presentan angioedema^{26,28}.

Tratamiento

El tratamiento de la UCE consiste en evitar los factores desencadenantes, en el caso de que se hayan identificado, y en administrar fármacos de control sintomático¹. Para el tratamiento sintomático de los pacientes con UCE, las guías recomiendan como primera línea el empleo de antihistamínicos H1 de segunda generación^{1,20}. Sin embargo, dado que, aproximadamente, el 50% de los pacientes se mantienen sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos²², se recomienda como tratamiento de segunda línea el aumento de la dosis, incluso hasta alcanzar 4 veces la dosis autorizada¹.

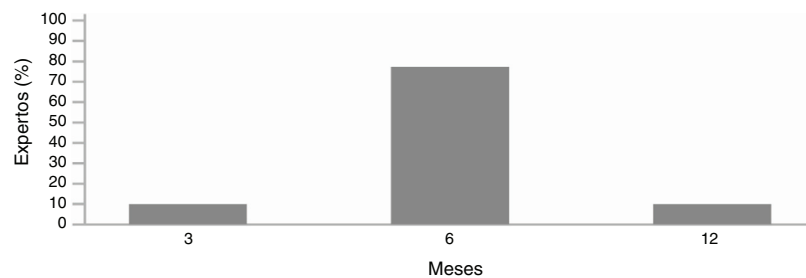


Figura 2 Mantenimiento del tratamiento con omalizumab una vez conseguido el objetivo terapéutico. El 80% de los expertos mantienen el tratamiento 6 meses, un 10% lo mantiene de 3 a 5 meses y el 10% restante llega a mantenerlo de 9 a 12 meses.

Como tratamiento de tercera línea se recomienda añadir a los antihistamínicos omalizumab y, como cuarta línea de tratamiento, ciclosporina A. Por otro lado, en caso de exacerbación, las guías recomiendan el empleo de corticosteroides orales, limitando su uso a ciclos cortos no superiores a 10 días¹.

Al preguntar a los expertos sobre el grado de acuerdo o desacuerdo con el algoritmo de tratamiento de las guías europeas de 2018 para la UC, sobre una escala del 1 al 10 donde 1 corresponde a totalmente desacuerdo y 10 a totalmente de acuerdo, el 50% de los expertos contestó que está totalmente de acuerdo con el algoritmo de tratamiento de las guías europeas para la urticaria (puntuación de 9 sobre 10), el 40% dio una puntuación de 8 sobre 10 y el 10% restante de 7 sobre 10 (anexo, tabla 2).

Antihistamínicos

El uso de los antihistamínicos H1 de 1.ª generación no es recomendable en UC por su baja selectividad, porque penetra la barrera hematoencefálica, así como por su elevado número de efectos adversos²⁹⁻³².

La totalidad de los expertos (100%) considera los antihistamínicos de 2.ª generación como 1.ª línea de tratamiento en pauta continua. Como 2.ª línea de tratamiento, se consideran los antihistamínicos de 2.ª generación, a dosis duplicadas o cuadruplicadas.

Los expertos basan su decisión en las recomendaciones de las guías y en los diferentes estudios publicados que demuestran la eficacia y seguridad de cuadruplicar la dosis de antihistamínicos H1³³⁻³⁶. Los resultados de un estudio español muestran que el 74% de los pacientes responden a antihistamínicos H1 siguiendo las indicaciones de la guía. En este mismo estudio ven que la presencia de angioedema, los anticuerpos antitiroideos y la prueba del suero autógeno son factores que se asocian significativamente a la falta de respuesta a los antihistamínicos³⁷.

El 100% de los expertos coincide en que cambian el antihistamínico H1 ante la no respuesta y en que acortan el periodo de subida de dosis, ya que creen que el algoritmo de la guía es demasiado lento. En un caso ideal, el 70% de los expertos esperaría de 0 a 4 semanas para cambiar la 1.ª línea y el 60% esperaría de 0 a 4 para cambiar la 2.ª línea (anexo, tablas 3 y 4).

Omalizumab

La eficacia y seguridad de omalizumab en el tratamiento del paciente con UCE ha sido constatada en los estudios pivotales fase III, ASTERIA I³⁸, ASTERIA II³⁹ y GLACIAL^{40,41}, en los que se utilizaron como variables de eficacia, entre otras, la puntuación de UAS7 y DLQI.

Omalizumab también ha demostrado eficacia y seguridad en estudios observacionales realizados en vida real en pacientes con UCE⁴²⁻⁴⁶. Entre estos estudios se encuentra un análisis retrospectivo y descriptivo que incluyó a 110 pacientes con UCE tratados con omalizumab en 9 centros españoles⁴⁷. El 81,8% de los pacientes tuvo una respuesta completa o significativa y solo un 7,2% no respondió al tratamiento. Además, el 60% de estos pacientes se mantuvieron asintomáticos tratados únicamente con omalizumab, y no se reportó ningún evento adverso grave. Los autores concluyeron que omalizumab es igualmente eficaz con independencia de los diferentes subtipos de urticaria y que puede ser el fármaco de elección para pacientes refractarios a antihistamínicos⁴⁷.

Además, los resultados recientes del estudio XTEND-CIU⁴⁸ de tratamiento durante más de 6 meses evidencian que el tratamiento continuado con omalizumab previene la aparición de recidivas, mejora la calidad de vida en los pacientes con UCE y disminuye el número de episodios de angioedema asociados a la enfermedad. Los autores concluyen que omalizumab es un fármaco eficaz y seguro utilizado a largo plazo.

Basándose en la evidencia publicada y las recomendaciones de la última actualización de la guía clínica europea de UC¹, todos los expertos (100%) están de acuerdo con la guía en que el tratamiento de elección de 3.ª línea es con omalizumab a dosis de 300 mg/4 semanas por la mayor eficacia, la seguridad demostrada y por tener la indicación.

Según el 80% de los expertos, un paciente es no respondedor a omalizumab si después de 6 meses con 300 mg/4 semanas no tiene control de la enfermedad. El 20% restante considera no respondedor si no hay respuesta a los 6 meses tras escalado de dosis 300-450-600 mg/4 semanas.

En caso de interrupción del tratamiento con omalizumab, el 90% de los expertos considera que es mejor bajar la dosis 150 mg/4 semanas.

En relación con el retratamiento, el estudio de fase IIIb OPTIMA (N***CT 02161562) concluye que casi 2/3 de los pacientes tratados con omalizumab 300 mg durante 6 meses

están bien controlados^{49,50}. Tras interrumpir el tratamiento, los datos demostraron que casi el 90% de los pacientes con UCE bien controlados previamente recuperaban el control efectivo de los síntomas a las 12 semanas de volver a ser tratados con omalizumab.

Los resultados del estudio de Metz et al.⁵¹ muestran una respuesta rápida y completa al reiniciar el tratamiento con omalizumab y retirar los antihistamínicos, sin acontecimientos adversos relevantes.

El 90% de los expertos considera que sí se puede retratar a los pacientes con omalizumab. El 100% de los expertos reintroduce el tratamiento a la misma dosis de inicio.

Ciclosporina

Las últimas guías posicionan la ciclosporina como 4.^a línea de tratamiento en pacientes no respondedores a omalizumab¹. Se debe tener en cuenta que la ciclosporina no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de la UCE: las indicaciones en dermatología son psoriasis y dermatitis atópica⁵². Se utiliza en UCE con base en los resultados de ensayos clínicos controlados versus placebo y en estudios en combinación con antihistamínicos⁵³⁻⁵⁵. Es importante resaltar sus extensos efectos secundarios y su uso con seguridad en un periodo de 2 años. Está absolutamente contraindicada en hipertensión arterial no controlada, deterioro de función renal y en embarazadas.

La mayor parte de los expertos utilizaría ciclosporina a dosis de 2,5-5 mg/kg como tratamiento de la UCE en caso de fracaso de tratamiento con omalizumab. Como controles rutinarios, los expertos eligen todas las opciones: hemograma, bioquímica, función renal y función hepática.

Corticoides

Según las guías, se recomienda la prescripción de corticoides a ciclos cortos y en pautas descendentes en el tratamiento de exacerbaciones severas de la UCE, especialmente cuando se acompaña de angioedema, por el riesgo de dificultad respiratoria secundaria^{1,56,57}.

Para urticaria aguda y exacerbaciones agudas de UCE, un curso corto de corticosteroides orales puede ser de ayuda para reducir la duración o la actividad de la enfermedad^{58,59}.

Los expertos consensúan que utilizarían los corticoides en brotes o en reagudizaciones, los mantendrían ciclos cortos de 10 días y aplicarían alguna pauta de retirada antes del inicio de otra línea de tratamiento.

Conclusiones

En la actualidad los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes con UC tienen a su disposición guías de práctica clínica que proporcionan definiciones, criterios diagnósticos y pautas de tratamiento y seguimiento. El presente documento muestra un alto grado de concordancia entre las recomendaciones formuladas en dichas guías y la práctica clínica del sistema de salud de Andalucía.

El manejo multidisciplinar del paciente con urticaria siguiendo las recomendaciones permitirá optimizar y mejorar la actividad asistencial, aumentar la calidad de vida

y reducir los costes socioeconómicos asociados al manejo subóptimo de esta entidad.

Conflicto de intereses

Todos los autores del presente manuscrito refieren haber recibido honorarios como consultores por Novartis Ph.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2019.04.009.

Bibliografía

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD, Levy S, Franca AT, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016;91:754-9.
- Aguilar-Hinijosa NK, Segura-Medez NH, Lugo-Reyes SO. Correlación de la gravedad de la urticaria crónica y la calidad de vida. *Rev Alerg Méx*. 2012;59:180-6, 14.
- Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronic urticaria - What does the new guideline tell us? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:584-93.
- Giménez-Arnau AM, Vilar Alejo J, Moreno Ramirez D. Manejo diagnóstico y terapéutico de la urticaria crónica por el dermatólogo y papel del servicio de dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:528-32.
- Schnelle E. The metaplan-method: Communication tools for planning and learning groups. Quickborn: Metaplan-GmbH; 1979.
- Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:344-8, e341.
- Barbosa F, Freitas J, Barbosa A. Chronic idiopathic urticaria and anxiety symptoms. *J Health Psychol*. 2011;16, 1038e1047.
- Gregoriou S, Rigopoulos D, Katsambas A, Katsarou A, Papaioannou D, Gkouvi A, et al. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: Nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg*. 2009;13:198-203.
- 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;22:36e40.
- Shiple D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:151-8.
- Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30:19-23.
- Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal

- anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:245–51.
16. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18–22.
 17. Weller K, Maurer M, Grattan C, Nakonechna A, Abuzakouk M, Berard F, et al. ASSURE-CSU: A real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:29.
 18. Thomsen SF, Pritzier EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:1048–55.
 19. Balañá M, Valero A, Giménez Arnau A, Ferrer M, Jauregui I, Ballesteros C. Validation of the Spanish version of The Urticaria Activity Score (UAS) and its use over one week (UAS7). *Value Health*. 2015;18:A426.
 20. Ferrer M, Bartra J, Giménez Arnau A, Jauregui I, Labrador-Horrillo M, Ortiz de Frutos J, et al. Management of urticaria: Not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:731–43.
 21. Valero A, Ferrer M, Giménez-Arnau AM, Jauregui I, Ballesteros C. Utilidad clínica de la versión española de los cuestionarios Urticaria Activity Score y Urticaria Activity Score-7 para evaluar la urticaria crónica espontánea. 44.º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología (AEDV), Zaragoza (España), del 1 al 4 de junio de 2016.
 22. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:43–50.
 23. García-Díez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Cross-cultural adaptation of the Urticaria Control Test from German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:746–52.
 24. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related QoL. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:142–6.
 25. Stull D, McBride D, Houghton K, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, et al. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: Efficient and Informative? European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, Copenhagen (Dinamarca), del 7 al 11 de junio de 2014.
 26. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:460–6.
 27. Kozel M, Mekkes J, Bossuyt P, Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:387–91.
 28. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:869–73.
 29. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA²LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459–66.
 30. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139–50, e4.
 31. Finkle WD, Adams JL, Greenland S, Melmon KL. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:244–50.
 32. Sen A, Akin A, Craft KJ, Canfield DV, Chaturvedi AK. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990-2005. *Aviat Sp Environ Med*. 2007;78(51):514–22.
 33. Staevska M, Popov T, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:676–82.
 34. Kibsgaard L, Lefevre AC, Deleuran M, Vestergaard C. A case series study of eighty-five chronic spontaneous urticarial patients referred to a tertiary care center. *Ann Dermatol*. 2014;26:73–8.
 35. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M, et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: An open study of 21 patients. *Br J Dermatol*. 2007;157:803–4.
 36. Ferrer M, Sastre J, Jauregui I, Dávila I, Montoro J, del Cuvillo A, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 suppl 3:34–9.
 37. Marín-Cabañas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Manejo de la urticaria crónica espontánea en la práctica clínica diaria siguiendo las indicaciones de la Guía EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO. *Actas Dermosifiliogr*. 2017:346–53.
 38. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:67–75.
 39. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924–35.
 40. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101–9.
 41. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:743–50, e1.
 42. Clark JJ, Secrest AM, Hull CM, Eliason MJ, Leiferman KM, Fleich GJ, et al. The effect of omalizumab dosing and frequency in chronic idiopathic urticaria: Retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1274–6.
 43. Giménez-Arnau A, Velasco M, Armario Hita JC, Labrador-Horrillo M, Silvestre-Salvador JF. Omalizumab: What benefits should we expect? *Eur J Dermatol*. 2016 1;26:340–4.
 44. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175:404–6.
 45. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:170–4.
 46. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A systematic review of «real-world» evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:425–48.
 47. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: Analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1225–8.
 48. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141:1138–9, e7.
 49. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Yang WH, Chamberlain O, et al. Design and rationale of the OPTIMA study:

- Retreatment or step-up therapy with omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU). Fall Clinical Dermatology Conference, Las Vegas (EE. UU), del 12 al 15 de octubre de 2017.
50. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: An expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:375–85.
 51. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73:57–62.
 52. Clíclosporina. Ficha técnica. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=60320>.
 53. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic «idiopathic» urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365–72, 39.
 54. Vena G, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Group N-I-S. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:705–9.
 55. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;17:30542–51.
 56. Zuberbier T, Asero R, Bindsley-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy.* 2009;64:1427–43.
 57. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868–87.
 58. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: Clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:295–7.
 59. Asero R, Tedesch A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: A retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:386–90.