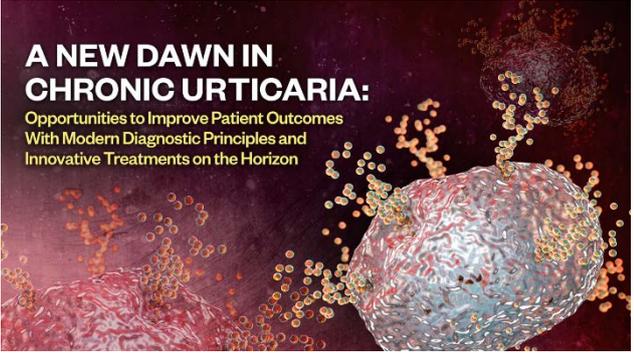
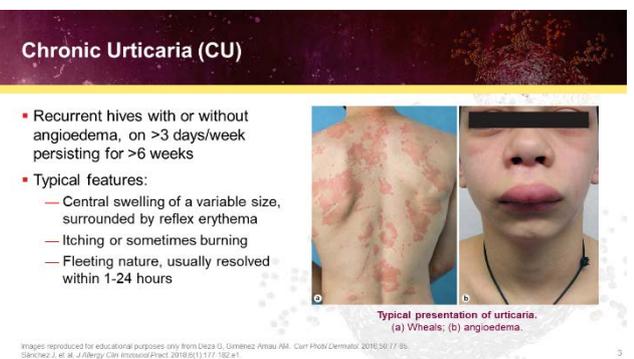


UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

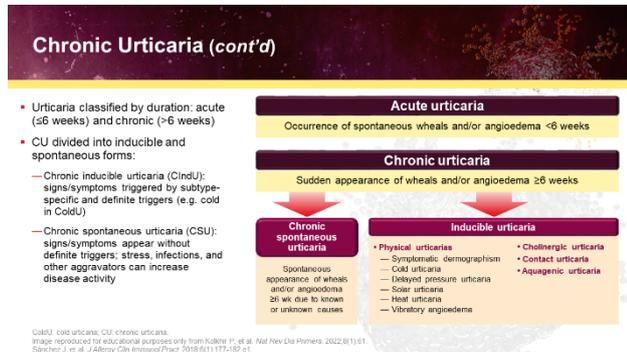
Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<p>1</p>		<p>Bienvenidos a <i>Un nuevo amanecer en la urticaria crónica</i>: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte.</p>
<p>2</p>		<p>Abordaremos los últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?</p>
<p>3</p>	 <p>Chronic Urticaria (CU)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrent hives with or without angioedema, on >3 days/week persisting for >6 weeks ▪ Typical features: <ul style="list-style-type: none"> — Central swelling of a variable size, surrounded by reflex erythema — Itching or sometimes burning — Fleeting nature, usually resolved within 1-24 hours <p>Typical presentation of urticaria. (a) Wheals; (b) angioedema.</p> <p><small>Images reproduced for educational purposes only from Urticaria Q. Ormrod, Jmau AM. Clin Photo Dermatol. 2016;36:77-86. Sánchez J, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):117-162.e1.</small></p>	<p>La urticaria crónica no es una enfermedad potencialmente mortal; sin embargo, implica un impacto muy elevado en la calidad de vida y presenta importantes comorbilidades. En esta actividad, abordaremos este impacto en la calidad de vida. Explicaremos brevemente la epidemiología de las comorbilidades de la urticaria crónica y después nos centraremos en las nuevas dianas de los fármacos que se están desarrollando y que podrían ofrecer una respuesta a aquellos pacientes que no controlan la enfermedad con los tratamientos actuales disponibles.</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

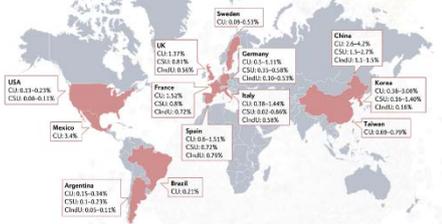
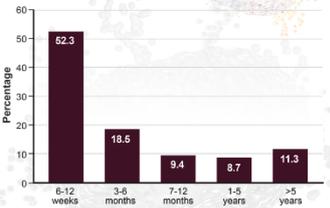
4



Como saben y creo que se explicó en la actividad anterior, la urticaria se clasifica en urticaria aguda (cuando la urticaria dura menos de 6 semanas) y urticaria crónica. La urticaria crónica también se divide en urticaria crónica espontánea, que es el tema central de mi charla. Consiste en la aparición de ronchas con o sin angioedema a diario o casi a diario sin [factor desencadenante] conocido. Mientras que la urticaria inducible son diferentes tipos de urticaria que consisten en la aparición de ronchas en la piel, pero donde el desencadenante o el estímulo ha estado en contacto con la piel. La gran diferencia entre la urticaria crónica espontánea y la urticaria inducible es que las urticarias inducibles están mediadas principalmente por la degranulación de los mastocitos y por la histamina. Entonces, la urticaria solo dura 30 minutos, 1 hora o 2 horas como mucho, y una vez que la histamina se metaboliza, la urticaria desaparece. En cambio, la urticaria crónica espontánea aparece y desaparece cada 24 a 36 horas, pero las ronchas persisten durante más tiempo. Según el estímulo, la urticaria inducible se clasifica en dermatografismo (en la que el estímulo es rascarse la piel), urticaria por frío (por contacto con el frío), urticaria solar, urticaria por presión retardada, que es algo diferente de las demás, porque suele ser en forma de angioedema y la lesión cutánea aparece 6 horas después del estímulo. La urticaria solar (urticaria por calor) y el angioedema vibratorio, en el que el desencadenante es la vibración. Existen otros tipos de urticaria; uno relativamente frecuente es la denominada urticaria colinérgica, en la que el estímulo es el aumento de

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

		<p>la temperatura central del cuerpo. Por eso a estos pacientes les sale urticaria, normalmente en todo el cuerpo, cuando hacen ejercicio o cuando se meten en edificios en los que hace calor, pero una vez que el cuerpo se enfría, desaparece [rápidamente]. Por tanto, el cuadro de la urticaria inducible y el de la urticaria crónica espontánea es completamente diferente.</p>
<p>5</p>	<p>Prevalence</p> <ul style="list-style-type: none"> Global prevalence of CU varies from 0.13% to 4.2% CSU accounts for over two-thirds of CU cases More prevalent in women than men (2-4:1 ratio)  <p><small>ChUd: chronic inducible urticaria; CSU: chronic spontaneous urticaria; CU: chronic urticaria. Image reproduced for educational purposes only from Kohler P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):1. Gagl P, et al. J Invest Allergy Clin Immunol. 2004;14(3):214-220. Sánchez-Engels M, et al. World Allergy Organ J. 2021;14(5):100533. Kohler P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):1. Moller M, et al. Allergy. 2011;66(3):373-380. Sotocoro M, et al. J Natl Dermatol Assoc. 2016;10(5):544-552.</small></p>	<p>La prevalencia es interesante porque, globalmente, todos los estudios encuentran una prevalencia similar en todos los distintos países, que va del 0,2 % al 4 %. Sin embargo, lo más interesante, principalmente en la urticaria crónica espontánea, es que, en todos los estudios, la prevalencia en mujeres es tres veces mayor que en hombres, y esto está en consonancia con la base autoinmunitaria de esta enfermedad que trataremos más adelante.</p>
<p>6</p>	<p>Time to Symptom-Free Recovery</p> <ul style="list-style-type: none"> Approximately 70% of CU patients are expected to experience symptom-free recovery within 6 months For the remaining 30%, achieving symptom relief can be a prolonged and complex process The chance of no remission after 5 years is 11%, highlighting a need for improved interventions for this population  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Gagl P, et al. J Invest Allergy Clin Immunol. 2004;14(3):214-220.</small></p>	<p>¿Cuánto dura la urticaria crónica? Este es un estudio que realizamos en una gran población en España. En el 70 % duró menos de 1 año. Sin embargo, los porcentajes más importantes están relacionados con los pacientes cuya urticaria dura más de 1 año. Concretamente, el 30 % de los pacientes entran en esta categoría, mientras que algunos casos persisten entre 1 y 5 años. Es especialmente importante el 11 % de pacientes cuya urticaria dura más de 5 años. Además, hay que tener en cuenta que la urticaria aparece en algún momento de la vida y al cabo de estos años desaparece por completo. No tenemos ningún biomarcador que pueda predecir cuándo desaparece la urticaria crónica o espontánea, pero eso es una historia en el curso natural de la urticaria. Muchas veces, al cabo de</p>

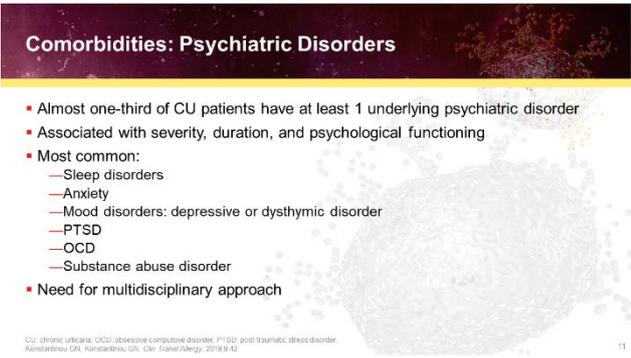
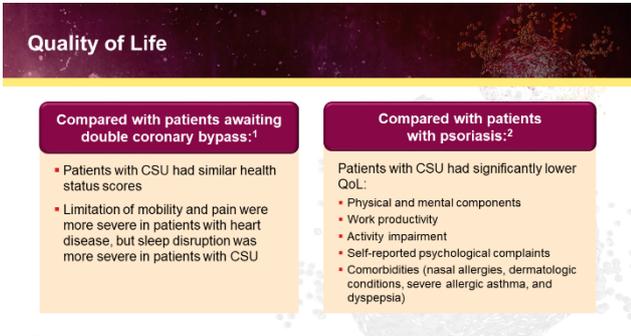
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

		<p>10 o 15 años, vuelve a aparecer y, de nuevo, tan espontáneamente como aparece, desaparece.</p>
<p>7</p>	<div data-bbox="331 472 965 824"> <h3>Physical Burden</h3> <p>Can vary depending on the severity of the condition and the individual</p> <ul style="list-style-type: none"> Severe itching, hives, and swelling on the skin Pain and discomfort Interference with daily activities Fatigue Loss of sleep  <p><small>Images obtained from DermNet New Zealand Graves M. J Allergy Clin Immunol 2000; 15(2):1054-1072</small></p> </div>	<p>La principal carga para los pacientes que padecen urticaria crónica espontánea es el picor. El picor es muy intenso e interfiere especialmente con el sueño nocturno. Esa es la razón por la que muchos médicos recetan a los pacientes que sufren urticaria crónica espontánea antihistamínicos sedantes a la hora de acostarse. Siempre lo señalo, pero lo que sufren los pacientes de urticaria no es insomnio, sino picor. Así que es mucho mejor aumentar los antihistamínicos no sedantes de segunda generación por la noche, aumentar la dosis para controlar el picor en lugar de recetar un antihistamínico sedante porque, además del picor, el paciente tendría somnolencia al día siguiente debido al antihistamínico.</p>
<p>8</p>	<div data-bbox="331 1283 965 1635"> <h3>Comorbidities: Skin Disorders</h3> <ul style="list-style-type: none"> DPU — Up to 36% of patients with CIndU Dermatographism — Up to 35% of patients with CIndU  <p><small>CIndU: chronic inducible urticaria; DPU: delayed pressure urticaria Images obtained from DermNet New Zealand Kwakke P, et al. Allergy Clin Immunol 2022; 15(1):61</small></p> </div>	<p>Existen tres tipos de comorbilidades que debemos tener en cuenta en la urticaria crónica espontánea. La primera es que muchas veces la urticaria crónica espontánea coexiste con una urticaria inducible, especialmente con la urticaria por presión retardada y el dermatografismo. Es frecuente ver que en los pacientes que se controlan con omalizumab, la urticaria espontánea desaparece. Sin embargo, la urticaria física —en el pasado, la urticaria física se conocía como urticaria inducible— permanece y no se controla tan bien como la urticaria crónica espontánea. El hecho de que un paciente presente urticaria crónica espontánea más una urticaria inducible es un marcador clínico de gravedad y de mala respuesta,</p>

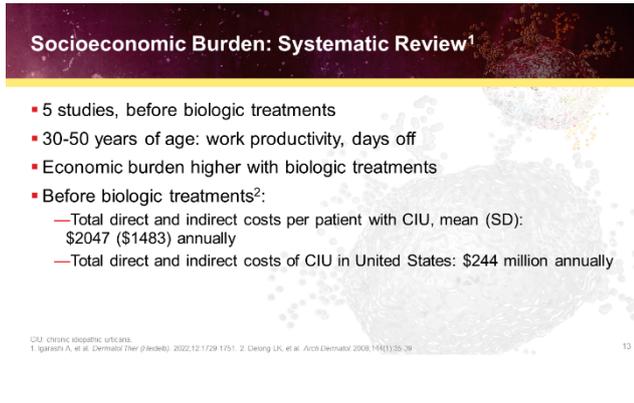
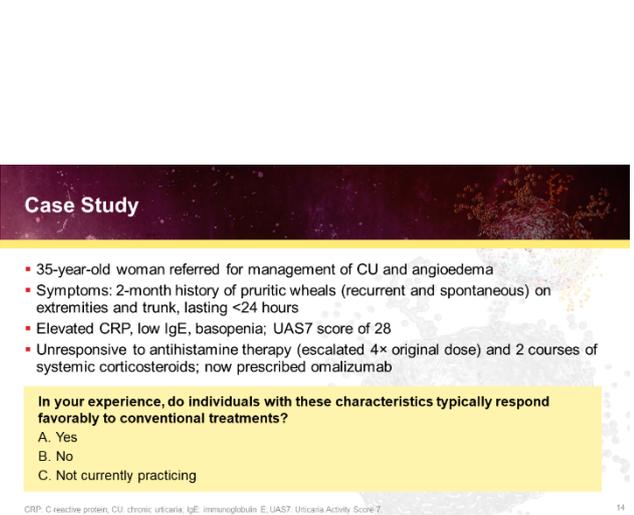
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<p>11</p>	 <p>Comorbidities: Psychiatric Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Almost one-third of CU patients have at least 1 underlying psychiatric disorder ▪ Associated with severity, duration, and psychological functioning ▪ Most common: <ul style="list-style-type: none"> — Sleep disorders — Anxiety — Mood disorders: depressive or dysthymic disorder — PTSD — OCD — Substance abuse disorder ▪ Need for multidisciplinary approach <p><small>CU: chronic urticaria; OCD: obsessive compulsive disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder; Konstantinou GM, Konstantinou GN. Clin Transl Allergy. 2019;9:42</small></p>	<p>El tercer grupo de trastornos que se asocian a la urticaria crónica espontánea son los trastornos psiquiátricos, porque el impacto emocional de esta enfermedad es muy elevado. En la actividad anterior, el profesor explicó el camino de estos pacientes, que visitan a varios especialistas y buscan una causa de esa urticaria y el picor diario, el angioedema. A veces perciben que el tratamiento no funciona, y esto les provoca una gran ansiedad. Además, este paciente duerme y descansa mal. Por tanto, se da la combinación perfecta para que presenten un elevado índice de trastornos psiquiátricos. Realizamos un estudio en España con una amplia población de pacientes con urticaria crónica espontánea en comparación con otras enfermedades alérgicas y descubrimos que los pacientes que padecían urticaria crónica espontánea eran los que tenían un mayor impacto en la calidad de vida psiquiátrica, incluso más que el asma o la dermatitis atópica. No olviden que esos pacientes acumulan muchas visitas y la historia de urticaria espontánea larga es dura para ellos.</p>
<p>12</p>	 <p>Quality of Life</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Compared with patients awaiting double coronary bypass:¹</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients with CSU had similar health status scores ▪ Limitation of mobility and pain were more severe in patients with heart disease, but sleep disruption was more severe in patients with CSU </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Compared with patients with psoriasis:²</p> <p>Patients with CSU had significantly lower QoL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Physical and mental components ▪ Work productivity ▪ Activity impairment ▪ Self-reported psychological complaints ▪ Comorbidities (nasal allergies, dermatologic conditions, severe allergic asthma, and dyspepsia) </div> </div> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria; QoL: quality of life 1. O'Donnell BP, et al. Br J Dermatol 1997;136(2):197-201. 2. Sepp M, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(2):282-286</small></p>	<p>Hay dos estudios que describen la calidad de vida en comparación con otras enfermedades, dado que los médicos, como percibimos que no es una enfermedad potencialmente mortal o podría responder a los antihistamínicos, podríamos pasar por alto la falta de calidad de vida de estos pacientes. El primer estudio es bastante antiguo, realizado en el Reino Unido por O'Donnell, pero arrojó datos muy interesantes y muy llamativos, y es que la calidad de vida es similar en los pacientes que han sufrido un doble baipás coronario. Sin embargo, me gusta</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

		<p>aún más este estudio reciente del equipo de Zuberbier, que compara la calidad de vida de la urticaria crónica espontánea con la de la psoriasis, y descubrió que la calidad de vida es menor en todas estas dimensiones en la urticaria crónica espontánea que en la psoriasis. Creo que estos datos son muy sólidos y muy gráficos para nosotros.</p>
<p>13</p>	 <p>Socioeconomic Burden: Systematic Review¹</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 studies, before biologic treatments 30-50 years of age: work productivity, days off Economic burden higher with biologic treatments Before biologic treatments²: <ul style="list-style-type: none"> Total direct and indirect costs per patient with CIU, mean (SD): \$2047 (\$1483) annually Total direct and indirect costs of CIU in United States: \$244 million annually <p><small>CIU: chronic idiopathic urticaria 1. Igarashi A, et al. Dermatol Ther (Hidelb). 2022;12:1729-1751. 2. Desing UK, et al. Arch Dermatol 2008;144(1):35-39</small></p>	<p>Por último, esta enfermedad también tiene repercusiones en el coste sanitario. Estos son los datos que explico aquí, son los últimos estudios. Sin embargo, ambos se realizaron antes de que tuviéramos biofármacos para la urticaria crónica espontánea o inhibidores de la BTK, que también son caros. Así, creo que si recalculáramos ahora esta carga económica sería mucho mayor.</p>
<p>14</p>	 <p>Case Study</p> <ul style="list-style-type: none"> 35-year-old woman referred for management of CU and angioedema Symptoms: 2-month history of pruritic wheals (recurrent and spontaneous) on extremities and trunk, lasting <24 hours Elevated CRP, low IgE, basopenia; UAS7 score of 28 Unresponsive to antihistamine therapy (escalated 4x original dose) and 2 courses of systemic corticosteroids; now prescribed omalizumab <p>In your experience, do individuals with these characteristics typically respond favorably to conventional treatments?</p> <p>A. Yes B. No C. Not currently practicing</p> <p><small>CRP: C reactive protein; CU: chronic urticaria; IgE: Immunoglobulin E; UAS7: Urticaria Activity Score 7</small></p>	<p>Quiero leer un caso práctico. Se trata de una mujer de 35 años remitida a nuestra consulta, que se queja de urticaria crónica y angioedema. Refiere una historia de 2 meses de ronchas pruriginosas. Son recurrentes y espontáneas en extremidades, tronco y cada una dura menos de 24 horas. En el análisis de sangre, tiene la proteína C reactiva elevada, un valor bajo de IgE con basocitopenia, puntuación UAS de 28 y no responde al tratamiento con antihistamínicos, cuya dosis se ha cuadruplicado desde la dosis ordinaria, ni a dos ciclos de corticoesteroides sistémicos. Ahora le han recetado omalizumab. Según su experiencia, ¿las personas con estas características suelen responder favorablemente al tratamiento convencional? ¿Sí, no, o no ejerce actualmente?</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

15

Limitations of Conventional Treatment

Consider referral to a specialist

Should be performed under the supervision of a specialist

- Start with standard dose 2nd-generation H₁-AH. If needed, increase 2nd-generation H₁-AH dose (up to 4x).
- If inadequate control on high dose¹ after 2-4 weeks or earlier, if symptoms are intolerable:
- Add on to 2nd-generation H₁-AH: omalizumab². If needed: increase dose and/or shorten interval².
- If inadequate control within 6 months or earlier, if symptoms are intolerable:
- Add on to 2nd-generation H₁-AH: cyclosporine³.

Pathophysiology is not well understood, restricting conventional therapies to symptom relief

- Approximately 40%-55% of patients do not respond to antihistamines, even with maximal doses²

Only 40% of patients with CSU in clinical trials achieve complete symptom control with anti-IgE therapy²

- 60% of responders will relapse within 2 months of treatment discontinuation¹

¹Second-line and third-line treatment apply only for CU. *300 mg every 4 weeks. †Up to 500 mg every 2 weeks. ‡Up to 5 mg/kg body weight.

Abb: antihistamine; CSU, chronic spontaneous urticaria; CU, chronic urticaria; H₁, histamine type 1; IgE, immunoglobulin E. 1. Zuberbier T, et al. *Allergy*. 2022; 77(3):39-50. 2. Quillen Aguirre S, et al. *Br J Dermatol*. 2016; 175(6):1152-1165. 3. Kaplan AP. *Allergy Asthma Immunol*. 2017; 5(6):477-482. 4. Marcano AV, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 33(5):916-924.

Estas son las pautas de tratamiento bastante sencillas, que es escalonado. Pasar de la dosis estándar de antihistamínico; si no hay respuesta, aumentar la dosis hasta cuadruplicarla; si no hay respuesta, pasar a omalizumab; y luego, si no hay respuesta, el siguiente paso es la ciclosporina. Hay que decir que es muy sencillo; sin embargo, la tasa real de respuesta con este tratamiento no es del 100 %. En primer lugar, con una dosis estándar de antihistamínicos, la tasa de respuesta se sitúa en torno al 30 %. Subir la dosis del antihistamínico podría aumentar la respuesta hasta un 60 %, y luego omalizumab, por supuesto, también tiene una respuesta muy alta. Sin embargo, está el

16

One in 5 Patients Do Not Achieve Adequate Control With Available Treatments

% of CSU patients

Time Point	n	Approved non-sedative H ₁ -AH	On-demand non-sedative H ₁ -AH	Sedative H ₁ -AH	Combination sedative and non-sedative H ₁ -AH	Omalizumab	Montelukast	Cyclosporine	Other	No treatment
Prior treatment	2727	14.4	19.2	4.3	4.4	3.0	1.9	1.8	27.0	31.0
Baseline	2727	26.1	28.2	4.3	4.4	3.0	1.9	1.8	28.0	28.0
Month 3	2174	16.4	21.5	4.4	4.4	3.4	1.9	1.8	28.8	22.8
Month 12	1647	16.8	17.1	4.4	4.4	3.4	1.9	1.8	25.0	22.4
Month 24	1278	14.2	18.1	4.4	4.4	3.4	1.9	1.8	21.8	22.4
Overall	2727	17.3	20.3	4.4	4.4	3.4	1.9	1.8	26.4	26.4

Numbers (and percentages) of patients receiving different treatments at each visit. n = total number of patients at each visit.

Abb: antihistamine; CSU, chronic spontaneous urticaria; CU, chronic urticaria; H₁, histamine type 1; IgE, immunoglobulin E. Image reproduced for educational purposes only from Maurer M, et al. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(10):1166-1175.

Other third-line treatment options (as defined in 2014 guidelines) were rarely used: Prior to AWARE enrollment, cyclosporine was prescribed in 2.6% (n=71) of patients, which reduced to 0.5% (n=1) at the end of the observational period. Consistently, montelukast was prescribed for 3.9% (n=97) of patients with CU before enrollment, and prescriptions reduced to 1.9% (n=24) at month 24. The non-recommended sedative AHs were similarly rarely prescribed, with 4.1% before enrollment, reduced to 3.9% (n=90) after the 2 years of observational period.

estudio AWARE, que con una muestra muy amplia reunió toda la tasa de respuesta; todavía hay un 15 % de pacientes que no responden al tratamiento disponible y esos pacientes son los que son importantes. Además, hablamos de respuesta parcial o respuesta completa. Los pacientes que sufren urticaria crónica espontánea deben obtener una respuesta completa. No podemos contentarnos con una respuesta parcial, picor parcial, urticaria en algunas partes del cuerpo, algunos días con angioedema, esto se considera una respuesta parcial. Sin embargo, para la calidad de vida de los pacientes, no es nada positiva. Por tanto, aún podemos mejorarla. Seguimos disponiendo de nuevas moléculas para poder ofrecer a nuestros pacientes que padecen urticaria espontánea actual un control completo de la enfermedad.

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

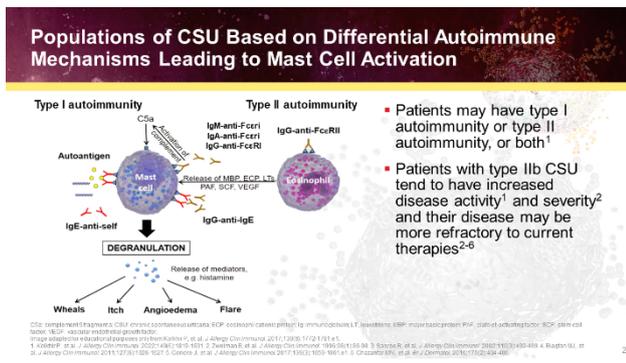
<p>17</p>	<p>Predictors of Treatment Response in CSU</p> <p>1st and 2nd line of therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> High D-dimer High CRP High UAS/UAS7 Nonresponse to sgAHs High QoL scores Concomitant CINDU Previous treatment with steroids <p>3rd line of therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Low total IgE Nonresponse to omalizumab <p>4th line of therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Positive BHRA Response to cyclosporine Low total IgE <p>Legend: ● Strong level of evidence, ● Weak level of evidence</p> <p><small>BHRA: basophil histamine release assay; CINDU: chronic inducible urticaria; CRP: C-reactive protein; CSU: chronic spontaneous urticaria; IgE: immunoglobulin E; QoL: quality of life; sgAH: second-generation H1-antihistamine; UAS7: Urticaria Activity Score 7. Image reproduced for educational purposes only from Fox JS, et al. Allergy. 2021;76(10):2985-2991.</small></p>	<p>¿Disponemos de biomarcadores para predecir la respuesta a los tratamientos actualmente disponibles? Sabemos que los pacientes con una enfermedad muy grave, con una puntuación UAS elevada y valores de proteína C reactiva y dímero D muy elevados, no responden a los antihistamínicos. Sin embargo, lo que es más importante ahora, ha habido una serie de estudios que demuestran que un nivel bajo de IgE basal es un buen predictor de una ausencia respuesta al omalizumab e incluso a la ciclosporina.</p>
<p>18</p>	<p>CSU Pathophysiology: Recognized Components</p> <ul style="list-style-type: none"> Mast Cell Activation: CSU is initiated by improper activation/degranulation of mast cells, leading to histamine release and immune cell recruitment Cell Infiltration: Immune cell infiltration perpetuates the cycle of inflammation and hives Coagulation and Complement Activation: The coagulation and complement systems may also be activated, leading to tissue damage and exacerbation of inflammation <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria. Hsieh M, Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(6):1433-1494.</small></p>	<p>Entonces, y esta es la última parte de esta actividad, pensando en la fisiopatología de la urticaria crónica, ¿cuáles podrían ser las nuevas dianas para controlar a este grupo de pacientes que no responden a los tratamientos actuales? Todo en la urticaria crónica comienza con la activación de los mastocitos. La activación de los mastocitos conduce a la infiltración celular, y la infiltración celular provoca la coagulación y la activación del complemento. Por tanto, a partir de esta vía que también se llama así porque también estimula los mastocitos y atrae a más células. Se nos ocurren muchas dianas posibles.</p>
<p>19</p>	<p>Mast Cell Activation¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Autoimmune mechanisms for initiation: <ul style="list-style-type: none"> Type I immunity: <ul style="list-style-type: none"> IgE autoantibodies against molecules such as dsDNA, TF, IL-24, and TPO Type II immunity: <ul style="list-style-type: none"> Activation of mast cells and basophils by IgG autoantibodies against IgE antibodies and/or FcεRI IgM and/or IgA autoantibodies against FcεRI may also contribute² Subpopulation of CSU patients has both types³ Co-expression of multiple autoantibodies Neuropeptides, complement components, proteases, prostaglandins, and TLR ligands also activate mast cells via corresponding receptors and induce the release of inflammatory mediators <p><small>CSU: activated complement factor 5; CRT-10: chemoattractant receptor homologous expressed on T10 cells; CSU: chronic spontaneous urticaria; dsDNA: double-stranded DNA; H₁: histamine type 1; Ig: immunoglobulin; IL-24: interleukin 24; IL-33: interleukin 33; IL-36: interleukin 36; IL-37: interleukin 37; IL-38: interleukin 38; IL-39: interleukin 39; IL-4: interleukin 4; IL-5: interleukin 5; IL-6: interleukin 6; IL-7: interleukin 7; IL-8: interleukin 8; IL-9: interleukin 9; IL-10: interleukin 10; IL-12: interleukin 12; IL-13: interleukin 13; IL-14: interleukin 14; IL-15: interleukin 15; IL-16: interleukin 16; IL-17: interleukin 17; IL-18: interleukin 18; IL-19: interleukin 19; IL-20: interleukin 20; IL-21: interleukin 21; IL-22: interleukin 22; IL-23: interleukin 23; IL-24: interleukin 24; IL-25: interleukin 25; IL-26: interleukin 26; IL-27: interleukin 27; IL-28: interleukin 28; IL-29: interleukin 29; IL-30: interleukin 30; IL-31: interleukin 31; IL-32: interleukin 32; IL-33: interleukin 33; IL-34: interleukin 34; IL-35: interleukin 35; IL-36: interleukin 36; IL-37: interleukin 37; IL-38: interleukin 38; IL-39: interleukin 39; IL-40: interleukin 40; IL-41: interleukin 41; IL-42: interleukin 42; IL-43: interleukin 43; IL-44: interleukin 44; IL-45: interleukin 45; IL-46: interleukin 46; IL-47: interleukin 47; IL-48: interleukin 48; IL-49: interleukin 49; IL-50: interleukin 50; IL-51: interleukin 51; IL-52: interleukin 52; IL-53: interleukin 53; IL-54: interleukin 54; IL-55: interleukin 55; IL-56: interleukin 56; IL-57: interleukin 57; IL-58: interleukin 58; IL-59: interleukin 59; IL-60: interleukin 60; IL-61: interleukin 61; IL-62: interleukin 62; IL-63: interleukin 63; IL-64: interleukin 64; IL-65: interleukin 65; IL-66: interleukin 66; IL-67: interleukin 67; IL-68: interleukin 68; IL-69: interleukin 69; IL-70: interleukin 70; IL-71: interleukin 71; IL-72: interleukin 72; IL-73: interleukin 73; IL-74: interleukin 74; IL-75: interleukin 75; IL-76: interleukin 76; IL-77: interleukin 77; IL-78: interleukin 78; IL-79: interleukin 79; IL-80: interleukin 80; IL-81: interleukin 81; IL-82: interleukin 82; IL-83: interleukin 83; IL-84: interleukin 84; IL-85: interleukin 85; IL-86: interleukin 86; IL-87: interleukin 87; IL-88: interleukin 88; IL-89: interleukin 89; IL-90: interleukin 90; IL-91: interleukin 91; IL-92: interleukin 92; IL-93: interleukin 93; IL-94: interleukin 94; IL-95: interleukin 95; IL-96: interleukin 96; IL-97: interleukin 97; IL-98: interleukin 98; IL-99: interleukin 99; IL-100: interleukin 100; IL-101: interleukin 101; IL-102: interleukin 102; IL-103: interleukin 103; IL-104: interleukin 104; IL-105: interleukin 105; IL-106: interleukin 106; IL-107: interleukin 107; IL-108: interleukin 108; IL-109: interleukin 109; IL-110: interleukin 110; IL-111: interleukin 111; IL-112: interleukin 112; IL-113: interleukin 113; IL-114: interleukin 114; IL-115: interleukin 115; IL-116: interleukin 116; IL-117: interleukin 117; IL-118: interleukin 118; IL-119: interleukin 119; IL-120: interleukin 120; IL-121: interleukin 121; IL-122: interleukin 122; IL-123: interleukin 123; IL-124: interleukin 124; IL-125: interleukin 125; IL-126: interleukin 126; IL-127: interleukin 127; IL-128: interleukin 128; IL-129: interleukin 129; IL-130: interleukin 130; IL-131: interleukin 131; IL-132: interleukin 132; IL-133: interleukin 133; IL-134: interleukin 134; IL-135: interleukin 135; IL-136: interleukin 136; IL-137: interleukin 137; IL-138: interleukin 138; IL-139: interleukin 139; IL-140: interleukin 140; IL-141: interleukin 141; IL-142: interleukin 142; IL-143: interleukin 143; IL-144: interleukin 144; IL-145: interleukin 145; IL-146: interleukin 146; IL-147: interleukin 147; IL-148: interleukin 148; IL-149: interleukin 149; IL-150: interleukin 150; IL-151: interleukin 151; IL-152: interleukin 152; IL-153: interleukin 153; IL-154: interleukin 154; IL-155: interleukin 155; IL-156: interleukin 156; IL-157: interleukin 157; IL-158: interleukin 158; IL-159: interleukin 159; IL-160: interleukin 160; IL-161: interleukin 161; IL-162: interleukin 162; IL-163: interleukin 163; IL-164: interleukin 164; IL-165: interleukin 165; IL-166: interleukin 166; IL-167: interleukin 167; IL-168: interleukin 168; IL-169: interleukin 169; IL-170: interleukin 170; IL-171: interleukin 171; IL-172: interleukin 172; IL-173: interleukin 173; IL-174: interleukin 174; IL-175: interleukin 175; IL-176: interleukin 176; IL-177: interleukin 177; IL-178: interleukin 178; IL-179: interleukin 179; IL-180: interleukin 180; IL-181: interleukin 181; IL-182: interleukin 182; IL-183: interleukin 183; IL-184: interleukin 184; IL-185: interleukin 185; IL-186: interleukin 186; IL-187: interleukin 187; IL-188: interleukin 188; IL-189: interleukin 189; IL-190: interleukin 190; IL-191: interleukin 191; IL-192: interleukin 192; IL-193: interleukin 193; IL-194: interleukin 194; IL-195: interleukin 195; IL-196: interleukin 196; IL-197: interleukin 197; IL-198: interleukin 198; IL-199: interleukin 199; IL-200: interleukin 200; IL-201: interleukin 201; IL-202: interleukin 202; IL-203: interleukin 203; IL-204: interleukin 204; IL-205: interleukin 205; IL-206: interleukin 206; IL-207: interleukin 207; IL-208: interleukin 208; IL-209: interleukin 209; IL-210: interleukin 210; IL-211: interleukin 211; IL-212: interleukin 212; IL-213: interleukin 213; IL-214: interleukin 214; IL-215: interleukin 215; IL-216: interleukin 216; IL-217: interleukin 217; IL-218: interleukin 218; IL-219: interleukin 219; IL-220: interleukin 220; IL-221: interleukin 221; IL-222: interleukin 222; IL-223: interleukin 223; IL-224: interleukin 224; IL-225: interleukin 225; IL-226: interleukin 226; IL-227: interleukin 227; IL-228: interleukin 228; IL-229: interleukin 229; IL-230: interleukin 230; IL-231: interleukin 231; IL-232: interleukin 232; IL-233: interleukin 233; IL-234: interleukin 234; IL-235: interleukin 235; IL-236: interleukin 236; IL-237: interleukin 237; IL-238: interleukin 238; IL-239: interleukin 239; IL-240: interleukin 240; IL-241: interleukin 241; IL-242: interleukin 242; IL-243: interleukin 243; IL-244: interleukin 244; IL-245: interleukin 245; IL-246: interleukin 246; IL-247: interleukin 247; IL-248: interleukin 248; IL-249: interleukin 249; IL-250: interleukin 250; IL-251: interleukin 251; IL-252: interleukin 252; IL-253: interleukin 253; IL-254: interleukin 254; IL-255: interleukin 255; IL-256: interleukin 256; IL-257: interleukin 257; IL-258: interleukin 258; IL-259: interleukin 259; IL-260: interleukin 260; IL-261: interleukin 261; IL-262: interleukin 262; IL-263: interleukin 263; IL-264: interleukin 264; IL-265: interleukin 265; IL-266: interleukin 266; IL-267: interleukin 267; IL-268: interleukin 268; IL-269: interleukin 269; IL-270: interleukin 270; IL-271: interleukin 271; IL-272: interleukin 272; IL-273: interleukin 273; IL-274: interleukin 274; IL-275: interleukin 275; IL-276: interleukin 276; IL-277: interleukin 277; IL-278: interleukin 278; IL-279: interleukin 279; IL-280: interleukin 280; IL-281: interleukin 281; IL-282: interleukin 282; IL-283: interleukin 283; IL-284: interleukin 284; IL-285: interleukin 285; IL-286: interleukin 286; IL-287: interleukin 287; IL-288: interleukin 288; IL-289: interleukin 289; IL-290: interleukin 290; IL-291: interleukin 291; IL-292: interleukin 292; IL-293: interleukin 293; IL-294: interleukin 294; IL-295: interleukin 295; IL-296: interleukin 296; IL-297: interleukin 297; IL-298: interleukin 298; IL-299: interleukin 299; IL-300: interleukin 300; IL-301: interleukin 301; IL-302: interleukin 302; IL-303: interleukin 303; IL-304: interleukin 304; IL-305: interleukin 305; IL-306: interleukin 306; IL-307: interleukin 307; IL-308: interleukin 308; IL-309: interleukin 309; IL-310: interleukin 310; IL-311: interleukin 311; IL-312: interleukin 312; IL-313: interleukin 313; IL-314: interleukin 314; IL-315: interleukin 315; IL-316: interleukin 316; IL-317: interleukin 317; IL-318: interleukin 318; IL-319: interleukin 319; IL-320: interleukin 320; IL-321: interleukin 321; IL-322: interleukin 322; IL-323: interleukin 323; IL-324: interleukin 324; IL-325: interleukin 325; IL-326: interleukin 326; IL-327: interleukin 327; IL-328: interleukin 328; IL-329: interleukin 329; IL-330: interleukin 330; IL-331: interleukin 331; IL-332: interleukin 332; IL-333: interleukin 333; IL-334: interleukin 334; IL-335: interleukin 335; IL-336: interleukin 336; IL-337: interleukin 337; IL-338: interleukin 338; IL-339: interleukin 339; IL-340: interleukin 340; IL-341: interleukin 341; IL-342: interleukin 342; IL-343: interleukin 343; IL-344: interleukin 344; IL-345: interleukin 345; IL-346: interleukin 346; IL-347: interleukin 347; IL-348: interleukin 348; IL-349: interleukin 349; IL-350: interleukin 350; IL-351: interleukin 351; IL-352: interleukin 352; IL-353: interleukin 353; IL-354: interleukin 354; IL-355: interleukin 355; IL-356: interleukin 356; IL-357: interleukin 357; IL-358: interleukin 358; IL-359: interleukin 359; IL-360: interleukin 360; IL-361: interleukin 361; IL-362: interleukin 362; IL-363: interleukin 363; IL-364: interleukin 364; IL-365: interleukin 365; IL-366: interleukin 366; IL-367: interleukin 367; IL-368: interleukin 368; IL-369: interleukin 369; IL-370: interleukin 370; IL-371: interleukin 371; IL-372: interleukin 372; IL-373: interleukin 373; IL-374: interleukin 374; IL-375: interleukin 375; IL-376: interleukin 376; IL-377: interleukin 377; IL-378: interleukin 378; IL-379: interleukin 379; IL-380: interleukin 380; IL-381: interleukin 381; IL-382: interleukin 382; IL-383: interleukin 383; IL-384: interleukin 384; IL-385: interleukin 385; IL-386: interleukin 386; IL-387: interleukin 387; IL-388: interleukin 388; IL-389: interleukin 389; IL-390: interleukin 390; IL-391: interleukin 391; IL-392: interleukin 392; IL-393: interleukin 393; IL-394: interleukin 394; IL-395: interleukin 395; IL-396: interleukin 396; IL-397: interleukin 397; IL-398: interleukin 398; IL-399: interleukin 399; IL-400: interleukin 400; IL-401: interleukin 401; IL-402: interleukin 402; IL-403: interleukin 403; IL-404: interleukin 404; IL-405: interleukin 405; IL-406: interleukin 406; IL-407: interleukin 407; IL-408: interleukin 408; IL-409: interleukin 409; IL-410: interleukin 410; IL-411: interleukin 411; IL-412: interleukin 412; IL-413: interleukin 413; IL-414: interleukin 414; IL-415: interleukin 415; IL-416: interleukin 416; IL-417: interleukin 417; IL-418: interleukin 418; IL-419: interleukin 419; IL-420: interleukin 420; IL-421: interleukin 421; IL-422: interleukin 422; IL-423: interleukin 423; IL-424: interleukin 424; IL-425: interleukin 425; IL-426: interleukin 426; IL-427: interleukin 427; IL-428: interleukin 428; IL-429: interleukin 429; IL-430: interleukin 430; IL-431: interleukin 431; IL-432: interleukin 432; IL-433: interleukin 433; IL-434: interleukin 434; IL-435: interleukin 435; IL-436: interleukin 436; IL-437: interleukin 437; IL-438: interleukin 438; IL-439: interleukin 439; IL-440: interleukin 440; IL-441: interleukin 441; IL-442: interleukin 442; IL-443: interleukin 443; IL-444: interleukin 444; IL-445: interleukin 445; IL-446: interleukin 446; IL-447: interleukin 447; IL-448: interleukin 448; IL-449: interleukin 449; IL-450: interleukin 450; IL-451: interleukin 451; IL-452: interleukin 452; IL-453: interleukin 453; IL-454: interleukin 454; IL-455: interleukin 455; IL-456: interleukin 456; IL-457: interleukin 457; IL-458: interleukin 458; IL-459: interleukin 459; IL-460: interleukin 460; IL-461: interleukin 461; IL-462: interleukin 462; IL-463: interleukin 463; IL-464: interleukin 464; IL-465: interleukin 465; IL-466: interleukin 466; IL-467: interleukin 467; IL-468: interleukin 468; IL-469: interleukin 469; IL-470: interleukin 470; IL-471: interleukin 471; IL-472: interleukin 472; IL-473: interleukin 473; IL-474: interleukin 474; IL-475: interleukin 475; IL-476: interleukin 476; IL-477: interleukin 477; IL-478: interleukin 478; IL-479: interleukin 479; IL-480: interleukin 480; IL-481: interleukin 481; IL-482: interleukin 482; IL-483: interleukin 483; IL-484: interleukin 484; IL-485: interleukin 485; IL-486: interleukin 486; IL-487: interleukin 487; IL-488: interleukin 488; IL-489: interleukin 489; IL-490: interleukin 490; IL-491: interleukin 491; IL-492: interleukin 492; IL-493: interleukin 493; IL-494: interleukin 494; IL-495: interleukin 495; IL-496: interleukin 496; IL-497: interleukin 497; IL-498: interleukin 498; IL-499: interleukin 499; IL-500: interleukin 500; IL-501: interleukin 501; IL-502: interleukin 502; IL-503: interleukin 503; IL-504: interleukin 504; IL-505: interleukin 505; IL-506: interleukin 506; IL-507: interleukin 507; IL-508: interleukin 508; IL-509: interleukin 509; IL-510: interleukin 510; IL-511: interleukin 511; IL-512: interleukin 512; IL-513: interleukin 513; IL-514: interleukin 514; IL-515: interleukin 515; IL-516: interleukin 516; IL-517: interleukin 517; IL-518: interleukin 518; IL-519: interleukin 519; IL-520: interleukin 520; IL-521: interleukin 521; IL-522: interleukin 522; IL-523: interleukin 523; IL-524: interleukin 524; IL-525: interleukin 525; IL-526: interleukin 526; IL-527: interleukin 527; IL-528: interleukin 528; IL-529: interleukin 529; IL-530: interleukin 530; IL-531: interleukin 531; IL-532: interleukin 532; IL-533: interleukin 533; IL-534: interleukin 534; IL-535: interleukin 535; IL-536: interleukin 536; IL-537: interleukin 537; IL-538: interleukin 538; IL-539: interleukin 539; IL-540: interleukin 540; IL-541: interleukin 541; IL-542: interleukin 542; IL-543: interleukin 543; IL-544: interleukin 544; IL-545: interleukin 545; IL-546: interleukin 546; IL-547: interleukin 547; IL-548: interleukin 548; IL-549: interleukin 549; IL-550: interleukin 550; IL-551: interleukin 551; IL-552: interleukin 552; IL-553: interleukin 553; IL-554: interleukin 554; IL-555: interleukin 555; IL-556: interleukin 556; IL-557: interleukin 557; IL-558: interleukin 558; IL-559: interleukin 559; IL-560: interleukin 560; IL-561: interleukin 561; IL-562: interleukin 562; IL-563: interleukin 563; IL-564: interleukin 564; IL-565: interleukin 565; IL-566: interleukin 566; IL-567: interleukin 567; IL-568: interleukin 568; IL-569: interleukin 569; IL-570: interleukin 570; IL-571: interleukin 571; IL-572: interleukin 572; IL-573: interleukin 573; IL-574: interleukin 574; IL-575: interleukin 575; IL-576: interleukin 576; IL-577: interleukin 577; IL-578: interleukin 578; IL-579: interleukin 579; IL-580: interleukin 580; IL-581: interleukin 581; IL-582: interleukin 582; IL-583: interleukin 583; IL-584: interleukin 584; IL-585: interleukin 585; IL-586: interleukin 586; IL-587: interleukin 587; IL-588: interleukin 588; IL-589: interleukin 589; IL-590: interleukin 590; IL-591: interleukin 591; IL-592: interleukin 592; IL-593: interleukin 593; IL-594: interleukin 594; IL-595: interleukin 595; IL-596: interleukin 596; IL-597: interleukin 597; IL-598: interleukin 598; IL-599: interleukin 599; IL-600: interleukin 600; IL-601: interleukin 601; IL-602: interleukin 602; IL-603: interleukin 603; IL-604: interleukin 604; IL-605: interleukin 605; IL-606: interleukin 606; IL-607: interleukin 607; IL-608: interleukin 608; IL-609: interleukin 609; IL-610: interleukin 610; IL-611: interleukin 611; IL-612: interleukin 612; IL-613: interleukin 613; IL-614: interleukin 614; IL-615: interleukin 615; IL-616: interleukin 616; IL-617: interleukin 617; IL-618: interleukin 618; IL-619: interleukin 619; IL-620: interleukin 620; IL-621: interleukin 621; IL-622: interleukin 622; IL-623: interleukin 623; IL-624: interleukin 624; IL-625: interleukin 625; IL-626: interleukin 626; IL-627: interleukin 627; IL-628: interleukin 628; IL-629: interleukin 629; IL-630: interleukin 630; IL-631: interleukin 631; IL-632: interleukin 632; IL-633: interleukin 633; IL-634: interleukin 634; IL-635: interleukin 635; IL-636: interleukin 636; IL-637: interleukin 637; IL-638: interleukin 638; IL-639: interleukin 639; IL-640: interleukin 640; IL-641: interleukin 641; IL-642: interleukin 642; IL-643: interleukin 643; IL-644: interleukin 644; IL-645: interleukin 645; IL-646: interleukin 646; IL-647: interleukin 647; IL-648: interleukin 648; IL-649: interleukin 649; IL-650: interleukin 650; IL-651: interleukin 651; IL-652: interleukin 652; IL-653: interleukin 653; IL-654: interleukin 654; IL-655: interleukin 655; IL-656: interleukin 656; IL-657: interleukin 657; IL-658: interleukin 658; IL-659: interleukin 659; IL-660: interleukin 660; IL-661: interleukin 661; IL-662: interleukin 662; IL-663: interleukin 663; IL-664: interleukin 664; IL-665: interleukin 665; IL-666: interleukin 666; IL-667: interleukin 667; IL-668: interleukin 668; IL-669: interleukin 669; IL-670: interleukin 670; IL-671: interleukin 671; IL-672: interleukin 672; IL-673: interleukin 673; IL-674: interleukin 674; IL-675: interleukin 675; IL-676: interleukin 676; IL-677: interleukin 677; IL-678: interleukin 678; IL-679: interleukin 679; IL-680: interleukin 680; IL-681: interleukin 681; IL-682: interleukin 682; IL-683: interleukin 683; IL-684: interleukin 684; IL-685: interleukin 685; IL-686: interleukin 686; IL-687: interleukin 687; IL-688: interleukin 688; IL-689: interleukin 689; IL-690: interleukin 690; IL-691: interleukin 691; IL-692: interleukin 692; IL-693: interleukin 693; IL-694: interleukin 694; IL-695: interleukin 695; IL-696: interleukin 696; IL-697: interleukin 697; IL-698: interleukin 698; IL-699: interleukin 699; IL-700: interleukin 700; IL-701: interleukin 701; IL-702: interleukin 702; IL-703: interleukin 703; IL-704: interleukin 704; IL-705: interleukin 705; IL-706: interleukin 706; IL-707: interleukin 707; IL-708: interleukin 708; IL-709: interleukin 709; IL-710: interleukin 710; IL-711: interleukin 711; IL-712: interleukin 712; IL-713: interleukin 713; IL-714: interleukin 714; IL-715: interleukin 715; IL-716: interleukin 716; IL-717: interleukin 717; IL-718: interleukin 718; IL-719: interleukin 719; IL-720: interleukin 720; IL-721: interleukin 721; IL-722: interleukin 722; IL-723: interleukin 723; IL-724: interleukin 724; IL-725: interleukin 725; IL-726: interleukin 726; IL-727: interleukin 727; IL-728: interleukin 728; IL-729: interleukin 729; IL-730: interleukin 730; IL-731: interleukin 731; IL-732: interleukin 732; IL-733: interleukin 733; IL-734: interleukin 734; IL-735: interleukin 735; IL-736: interleukin 736; IL-737: interleukin 737; IL-738: interleukin 738; IL-739: interleukin 739; IL-740: interleukin 740; IL-741: interleukin 741; IL-742: interleukin 742; IL-743: interleukin 743; IL-744: interleukin 744; IL-745: interleukin 745; IL-746: interleukin 746; IL-747: interleukin 747; IL-748: interleukin 748; IL-749: interleukin 749; IL-750: interleukin 750; IL-751: interleukin 751; IL-752: interleukin 752; IL-753: interleukin 753; IL-754: interleukin 754; IL-755: interleukin 755; IL-756: interleukin 756; IL-757: interleukin 757; IL-758: interleukin 758; IL-759: interleukin 759; IL-760: interleukin 760; IL-761: interleukin 761; IL-762: interleukin 762; IL-763: interleukin 763; IL-764: interleukin 764; IL-765: interleukin 765; IL-766: interleukin 766; IL-767: interleukin 767; IL-768: interleukin 768; IL-769: interleukin 769; IL-770: interleukin 770; IL-771: interleukin 771; IL-772: interleukin 772; IL-773: interleukin 773; IL-774: interleukin 774; IL-775: interleukin 775; IL-776: interleukin 776; IL-777: interleukin 777; IL-778: interleukin 778; IL-779: interleukin 779; IL-780: interleukin 780; IL-781: interleukin 781; IL-782: interleukin</small></p>	

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

de tipo IIb). Y ahora, en años más recientes, ha surgido una segunda hipótesis, que es que esos pacientes tendrán IgE contra las autoproteínas (reacción inmunitaria de tipo I). Sin embargo, el problema de esto es que el carácter autoinmunitario [solo] se demuestra en el 40 % de los casos. Todavía hay un 60 % de pacientes que tienen la misma enfermedad con la misma respuesta al tratamiento, [en los que] no hemos podido demostrar el carácter autoinmunitario. Sin embargo, lo importante es que una vez que el mastocito se activa (creo que los basófilos también juegan un papel) produce histamina y la histamina es la responsable del picor, ya que estimula el receptor de histamina en las neuronas, la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad en los vasos de la piel. Lo importante aquí es que los mastocitos no solo producen proteasas o histamina, sino un montón de citocinas o quimiocinas diferentes que serían responsables [de la] infiltración celular. Así que [el] receptor de la IgE sería una de las dianas para desarrollar nuevos fármacos.

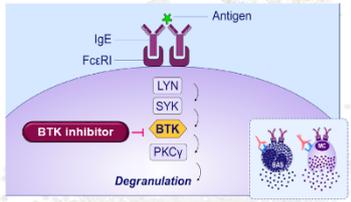
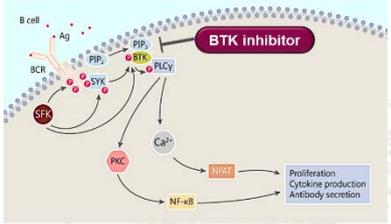
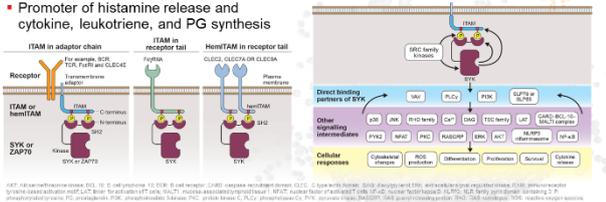
20



Lo siguiente que deberíamos considerar es que podríamos diseñar nuevas moléculas que actúen en todos estos mediadores. ¿Existe alguna diferencia entre este tipo de autoinmunidad y este otro [tipo I y tipo IIb]? ¿Podrían distinguirse clínicamente estos pacientes? Son diferentes. Los pacientes que padecen el tipo IIb por autoanticuerpos contra IgG, realmente tienen más basocitopenia, niveles más bajos de IgE y la urticaria es más grave y más resistente al tratamiento.

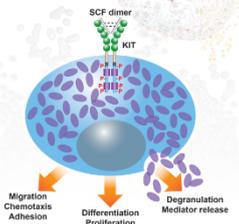
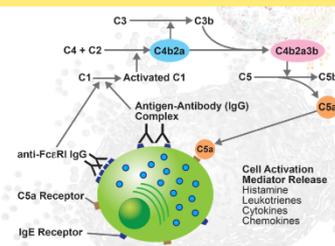
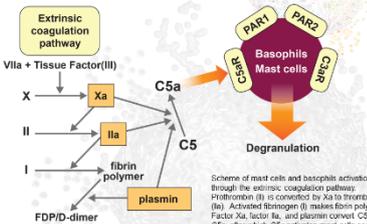
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<p>21</p>	<div data-bbox="336 331 970 683"> <h3>BTK Mediates Mast Cell FcεRI Activation and Signaling</h3> <ul style="list-style-type: none"> BTK plays a crucial role in FcεRI-mediated mast cell activation and B-cell maturation and function BTK inhibitors can prevent IgE-mediated mast cell/basophil degranulation and cytokine generation  <p><small>BAO: basophil; BTK: Bruton tyrosine kinase; IgE: immunoglobulin E; LYN: LYN proto oncogene; MC: mast cell; PKCγ: protein kinase C gamma; SYK: spleen tyrosine kinase. Image adapted for educational purposes only from Cavalari A, et al. Allergy. 2023;78(2):103-105.</small></p> </div>	<p>El siguiente paso al que podríamos dirigir los nuevos fármacos es que una vez que el mastocito se activa a través del receptor de IgE, esta sería nuestra tercera diana. Varias moléculas de señalización, que suelen ser cinasas, se activan. Es una cascada de señalización: se activan en cadena y esto es responsable de la degranulación de los mastocitos. Es de especial interés la tirosina cinasa de Bruton y el bloqueo de estas cinasas, ya que en la actualidad se están estudiando varios inhibidores de la BTK en la urticaria que podrían bloquear la degranulación de los mastocitos.</p>
<p>22</p>	<div data-bbox="336 920 970 1272"> <h3>BTK Mediates B-Cell Antibody Production</h3> <p>BTK inhibitors can also suppress B-cell antibody production</p>  <p><small>Ag: antigen; BCR: B-cell receptor; BTK: Bruton tyrosine kinase; NFAT: nuclear factor of activated T cells; NF-κB: nuclear factor kappa B; PIP2: phosphatidylinositol (3-OH) phosphate; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PLCγ: phospholipase C gamma; PKC: protein kinase C; SYK: spleen tyrosine kinase. Image adapted for educational purposes only from Cavalari A, et al. Allergy. 2023;78(2):103-105.</small></p> </div>	<p>Sin embargo, la importancia de los inhibidores de BTK no solo reside en bloquear la degranulación de los mastocitos, sino que también, al bloquear la BTK, podríamos bloquear también la síntesis de anticuerpos por los linfocitos. Así, estos fármacos podrían actuar en dos mecanismos importantes en la urticaria.</p>
<p>23</p>	<div data-bbox="336 1350 970 1702"> <h3>SYK Mediates FcεRI Activation and Signaling</h3> <ul style="list-style-type: none"> Intracellular tyrosine kinase involved in the downstream signaling events of several immunoreceptors in a variety of cell types—B lymphocytes, mast cells, and macrophages Promoter of histamine release and cytokine, leukotriene, and PG synthesis  <p><small>Ag: antigen; BCR: B-cell receptor; BTK: Bruton tyrosine kinase; NFAT: nuclear factor of activated T cells; NF-κB: nuclear factor kappa B; PIP2: phosphatidylinositol (3-OH) phosphate; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PLCγ: phospholipase C gamma; PKC: protein kinase C; SYK: spleen tyrosine kinase. Image adapted for educational purposes only from Cavalari A, et al. Allergy. 2023;78(2):103-105.</small></p> </div>	<p>La siguiente diana es otra molécula de señalización, SYK, responsable de muchas otras señales y cascadas de señalización, tanto en los linfocitos B como en los mastocitos. Por tanto, esta es otra diana a un nivel más elevado, como se ve aquí, que la BTK. Así, el receptor de IgE, la tirosina cinasa de Bruton y SYK también son posibles dianas.</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<p>24</p>	<h3>c-KIT: Mast Cell Proliferation, Survival, and Differentiation</h3> <ul style="list-style-type: none"> Binding of SCF to c-KIT activates signaling pathways leading to cell proliferation, survival, differentiation, and migration Mast cells express high levels of c-KIT even after differentiation, distinguishing them from other mature immune cells SCF/c-KIT induces mast cell migration and invasion into specific tissues through SCF chemotaxis  <p><small>P. phosphorylated tyrosine; SCF, stem cell factor. Image reproduced for educational purposes only from Tsai H, et al. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(6):1816-1824. Kim KH, et al. Mol Cell Biochem. 2002. doi: 10.1007/s11010-022-04567-3</small></p>	<p>No obstante, los mastocitos, como saben, tienen muchos receptores diferentes. Uno de los receptores más importantes de los mastocitos es el receptor del ligando del factor de células madre, c-KIT, porque este no solo activa la vía de señalización, sino que también es responsable de la proliferación, supervivencia y diferenciación de los mastocitos. Los niveles de c-KIT se correlacionan con muchas acciones de los mastocitos y también provoca su migración, por lo que bloquear este receptor es la cuarta diana posible para tratar la urticaria.</p>
<p>25</p>	<h3>Complement Activation</h3> <ul style="list-style-type: none"> IgE-FcεRI interaction leads to IgG1 and IgG3 activation of the classical complement pathway C5a generated, binds to C5a receptor on cutaneous mast cells and peripheral basophils Cutaneous mast cells express C5a receptor, but mucosal mast cells do not  <p><small>C1, complement 1; C2, complement 2; C3, complement 3; C4, complement 4; C5, complement 5; C3a, C3a; C3b, C3b; C4a, C4a; C4b, C4b; C2a, C2a; C2b, C2b; C5a, C5a; C5b, C5b. Image reproduced for educational purposes only from Kasper DL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(5):468-474. Yanase Y, et al. Clin Exp Allergy. 2002.</small></p>	<p>¿Y el complemento? En la tercera capa, hablamos del complemento. Este es un artículo que publicamos con Kaplan en el que retratamos como estos autoanticuerpos contra IgG son del subtipo IgG1. Al unirse en una distancia cercana, activan el complemento y con ello, forman C5a, que activa los mastocitos. Así que C5a es otra</p>
<p>26</p>	<h3>Activation of Coagulation and Fibrinolysis</h3> <ul style="list-style-type: none"> Occurs despite the absence of thrombosis or bleeding Elevated levels of D-dimer and fibrinogen degradation products and prothrombin I and II, reflecting fibrin formation and digestion by plasmin  <p><small>C5aR, complement 5 fragment a receptor; C5a, complement 5 fragment a; C5aR, C5a receptor; FDP, fibrin degradation product; PAR, protease-activated receptor. Image adapted for educational purposes only from Yanase Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(1):134-137. Yanase Y, Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol. 2002;109(6):1403-1414.</small></p>	<p>posible diana. Como saben, las células endoteliales y los eosinófilos, a través del factor tisular, son responsables de activar la vía extrínseca de la coagulación, y esta es la responsable de los niveles más altos del dímero. Curiosamente, no se contiene por trombosis o hemorragia. También aquí se forma C5a. Por tanto, si bloqueamos C5a, podríamos obtener esta doble acción</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<p>27</p>	<h3>Activation of Coagulation and Fibrinolysis (cont'd)</h3> <ul style="list-style-type: none"> Putatively initiated by high levels of tissue factor via eosinophils, monocytes, or by endothelial cells in response to VEGF Activated coagulation and fibrinolytic factors (factor VIIa, factor Xa, and plasmin) cleave C5 into C5a <p><small>C5aR: complement 1 receptor; C5a: complement 5 fragment; C5aR: C5a receptor; CD41: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MCEP: mast cell eosinophil cationic protein; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M. <i>Clin Transl Allergy</i>. 2015;5:39.</small></p>	<p>Por tanto, si bloqueamos C5a, podríamos obtener esta doble acción.</p>
<p>28</p>	<h3>Cellular Infiltration</h3> <ul style="list-style-type: none"> Reflects inflammatory disease with several players Perivascular infiltrate with CD4+ T lymphocytes, neutrophils, mast cell basophils, and eosinophils Resembles late phase allergic reactions <p><small>C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment; C5aR: C5a receptor; CD41: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MCEP: mast cell eosinophil cationic protein; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M. <i>Clin Transl Allergy</i>. 2015;5:39.</small></p>	<p>Luego está la infiltración celular. Hay varias células que podrían bloquearse y esta es una ilustración que hice para una revisión sobre los cambios inmunológicos en la urticaria crónica espontánea.</p>
<p>29</p>	<h3>Cellular Infiltration: Role of IL-4 and IL-13</h3> <ul style="list-style-type: none"> Play a major role in type 2 inflammation and atopic conditions such as AD Produced by Th2-polarized T cells, granulocytes, and monocytes/macrophages Activate Th2 T-cell differentiation, M2 macrophage polarization, MHCII expression, B-cell and plasma cell differentiation, and amplify IgE production IL-4 levels elevated in patients with CSU compared to controls <p><small>AD: atopic dermatitis; C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment; C5aR: C5a receptor; CD41: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MCEP: mast cell eosinophil cationic protein; PAF: platelet activating factor; SCF: stem cell factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image modified for educational purposes only from Ferrer M. <i>Clin Transl Allergy</i>. 2015;5:39.</small></p>	<p>Sin embargo, aquí quiero señalar que la IL-4 y la IL-13 también desempeñan un papel, ya que activan tanto los mastocitos como los basófilos; esa diana también podría ser interesante.</p>
<p>30</p>	<h3>Cellular Infiltration: Basopenia and Eosinopenia</h3> <ul style="list-style-type: none"> Activated basophils and eosinophils are recruited to skin lesions, lowering peripheral blood counts Correlated with high disease activity and poor response to treatment Siglec-8 – inhibitory receptor found on mast cells, basophils, eosinophils <ul style="list-style-type: none"> Activation on eosinophils leads to apoptosis, while on mast cells, activation leads to inhibition of mediator response <p><small>ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity; Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin. Sanchez-Burgos M, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i>. 2017;31(9):964-971. Galván CE, et al. <i>Clin Exp Allergy</i>. 2003;33(1):137-141. Kolbits P, et al. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i>. 2020;8(1):1318-1324. Ho M, Kaplan AP. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2022;150(6):1403-1418. Schmitt J, et al. <i>Innov Allergy</i>. 2021;14(2):206-216. Image modified for educational purposes only from Richter S, et al. <i>FAVS</i>. 2020 Annual Meeting.</small></p>	<p>Finalmente otra molécula, pensando en el mecanismo de la urticaria crónica, podría ser este receptor inhibitorio Siglec-8. Hasta ahora, hemos hablado de bloquear receptores activadores, receptores Ig, moléculas de señalización, pero ¿qué hay de los inhibidores activadores? Esto se aplica a Siglec-8, que también podría conducir a la apoptosis de eosinófilos. En las biopsias de urticaria crónica espontánea encontramos</p>

UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

		<p>eosinófilos, por lo que dirigirse a Siglec-8, que causa la apoptosis de eosinófilos, podría ser también otra diana.</p>
<p>31</p>		<p>En la próxima actividad, se cubrirán todas estas moléculas, así que aquí solo muestro el resumen y todo lo que hemos explicado hasta ahora: dirigirse al receptor de IgE, C5a, c-KIT, Siglec-8, IL-4, IL-13 y, por supuesto, todas las moléculas de señalización BTK, SYK, tirosina cinasa.</p>
<p>32</p>		<p>Muchas gracias por su atención para esta segunda actividad sobre la urticaria crónica espontánea.</p>