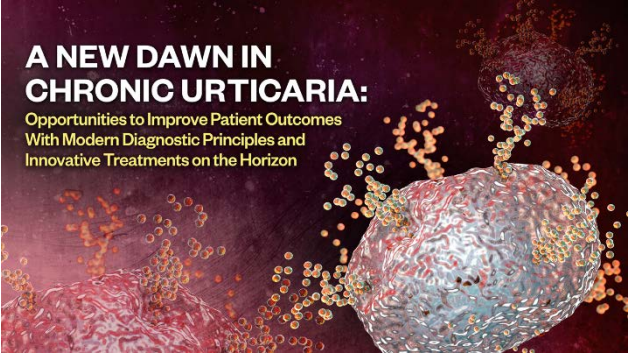
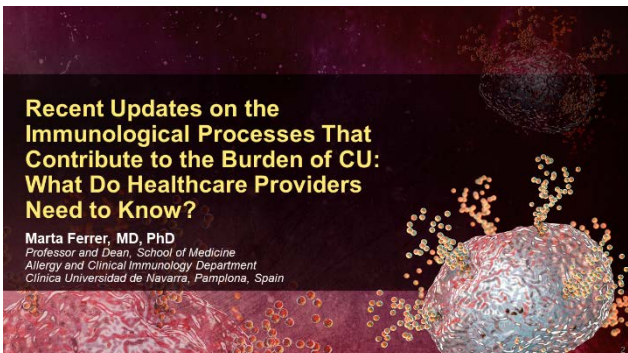
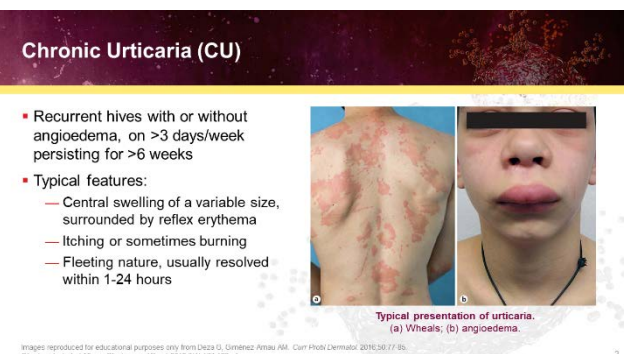


UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

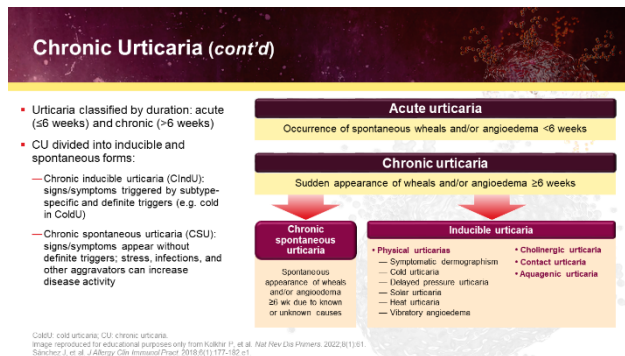
Últimos conocimientos sobre los procesos inmunitarios que contribuyen a la carga de la urticaria crónica: ¿qué deben saber los profesionales sanitarios?

<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?

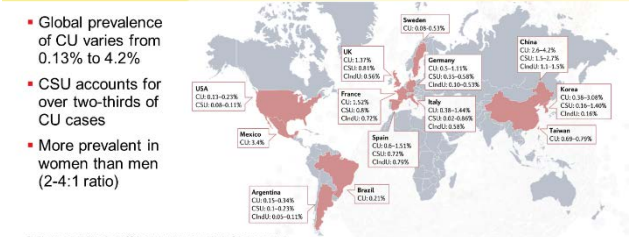
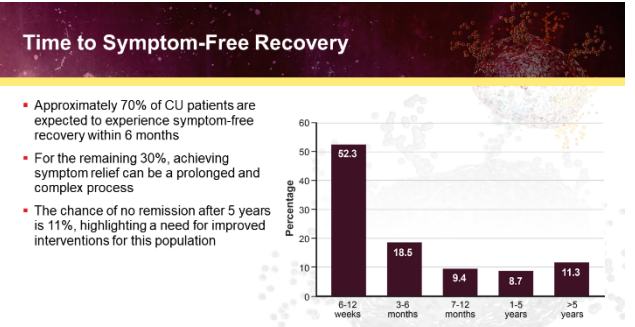
4



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 Allergol Clin Immunol. 2004;14(3):214-20. 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):317-330. Cicconeri M, et al. J Natl Dermatol Assoc. 2016;10:503-504-502.</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 Allergol 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="331 472 967 824"> <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 967 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 2002; 10(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>

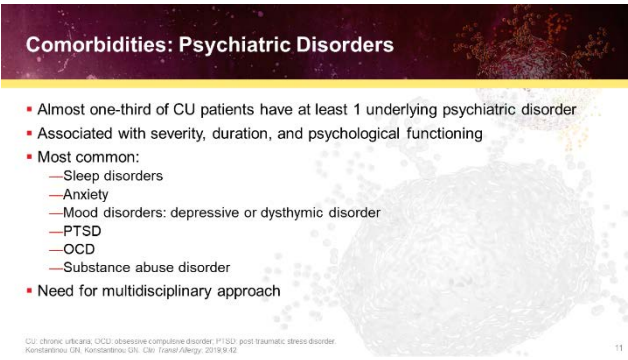
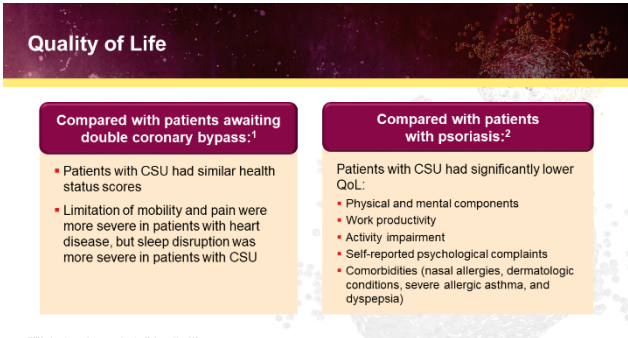
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

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

		<p>especialmente a los antihistamínicos.</p>																																																																																										
<p>9</p>	<div data-bbox="331 421 965 772"> <h3>Comorbidities: Autoimmune Disorders</h3> <ul style="list-style-type: none"> One of the largest studies ever conducted on CU; first to confirm association with autoimmune diseases in a large population Women were affected twice as often as men, in agreement with previous reports <p>12,776 CSU patients 17 years 10,714 controls Odds ratios, female:male:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hyperthyroid: 34.98/19.73 Hypothyroid: 23.07/7.57 Rheumatoid arthritis: 19.88/2.96 Sjögren syndrome: 23.30/2.83 Type 1 diabetes: 12.92/2.34 Celiac disease: 57.83/3.90 </div>	<p>Las segundas comorbilidades que se encuentran en la urticaria crónica espontánea son los trastornos autoinmunitarios, como contaré más adelante. En un porcentaje considerable de pacientes, el 40 %, existe una fisiopatología autoinmunitaria subyacente a la urticaria. Traigo aquí este estudio muy interesante. Es muy amplio, con más de 12 000 pacientes que padecen urticaria crónica espontánea a los que se siguió durante 17 años en una cohorte de Israel, que se comparó con 10 000 controles que no sufrían urticaria crónica espontánea. Como ven aquí, la oportunidad relativa o la probabilidad de desarrollar una enfermedad autoinmunitaria es muy alta. Más en las mujeres que en los hombres. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la artritis reumatoide, la diabetes de tipo 1, la enfermedad de Sjögren y los biomarcadores autoinmunitarios son considerablemente más altos en esta muestra que en los controles.</p>																																																																																										
<p>10</p>	<div data-bbox="331 1456 965 1825"> <h3>Comorbidities: Autoimmune Disorders (cont'd)</h3> <p>Abnormal serologic markers presented as total numbers and percentages of total tests performed</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marker</th> <th>Female Patients With CU (%)^a</th> <th>Female Control Subjects (%)^a</th> <th>p Value</th> <th>Male Patients With CU (%)^a</th> <th>Male Control Subjects (%)^a</th> <th>p Value</th> <th>Total Patients With CU</th> <th>Total Control Subjects</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MPV</td> <td>2052 (31.3)</td> <td>15 (1)</td> <td>< .0005</td> <td>1010 (23.5)</td> <td>144 (1.2)</td> <td>< .0005</td> <td>3062</td> <td>129</td> </tr> <tr> <td>Antithyroid peroxidase antibodies</td> <td>508 (6)</td> <td>5 (0.3)</td> <td>< .0005</td> <td>90 (2.1)</td> <td>49 (0.5)</td> <td>< .0005</td> <td>598</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Antinuclear antibodies</td> <td>208 (2.5)</td> <td>1 (0.1)</td> <td>< .0005</td> <td>40 (9.9)</td> <td>16 (0.2)</td> <td>< .0005</td> <td>248</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Rheumatoid factor</td> <td>180 (2.1)</td> <td>0</td> <td>< .0005</td> <td>53 (1.2)</td> <td>2 (0.02)</td> <td>< .0005</td> <td>233</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Antithyroglobulin antibodies</td> <td>117 (1.4)</td> <td>1 (0.1)</td> <td>< .0005</td> <td>21 (0.5)</td> <td>4 (0.04)</td> <td>< .0005</td> <td>138</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Anti-transglutaminase IgA antibodies</td> <td>29 (0.3)</td> <td>0</td> <td>.03</td> <td>5 (0.1)</td> <td>3 (0.03)</td> <td>.06</td> <td>31</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Anti-parietal cell antibodies</td> <td>23 (0.3)</td> <td>0</td> <td>.04</td> <td>7 (0.2)</td> <td>2 (0.02)</td> <td>.60</td> <td>30</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Anti-double-stranded DNA antibodies</td> <td>15 (0.2)</td> <td>0</td> <td>.10</td> <td>1 (0.02)</td> <td>1 (0.01)</td> <td>.58</td> <td>16</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Anticardiolipin antibodies</td> <td>14 (0.2)</td> <td>0</td> <td>.11</td> <td>0</td> <td>2 (0.02)</td> <td>.33</td> <td>14</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Frequent occurrence of autoantibodies suggests a shared mechanism of disease development Evidence of a chronic inflammatory state present, as shown by elevated mean platelet volume <p>^aPercentage represents positive results of total number of tests performed. Abs, antibodies; ANA, antinuclear antibodies; CU, chronic urticaria; IgA, immunoglobulin A; MPV, mean platelet volume; RF, rheumatoid factor. Corlino-Cohen R, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012;129(5):1307-1313.</p> </div>	Marker	Female Patients With CU (%) ^a	Female Control Subjects (%) ^a	p Value	Male Patients With CU (%) ^a	Male Control Subjects (%) ^a	p Value	Total Patients With CU	Total Control Subjects	MPV	2052 (31.3)	15 (1)	< .0005	1010 (23.5)	144 (1.2)	< .0005	3062	129	Antithyroid peroxidase antibodies	508 (6)	5 (0.3)	< .0005	90 (2.1)	49 (0.5)	< .0005	598	54	Antinuclear antibodies	208 (2.5)	1 (0.1)	< .0005	40 (9.9)	16 (0.2)	< .0005	248	17	Rheumatoid factor	180 (2.1)	0	< .0005	53 (1.2)	2 (0.02)	< .0005	233	2	Antithyroglobulin antibodies	117 (1.4)	1 (0.1)	< .0005	21 (0.5)	4 (0.04)	< .0005	138	5	Anti-transglutaminase IgA antibodies	29 (0.3)	0	.03	5 (0.1)	3 (0.03)	.06	31	3	Anti-parietal cell antibodies	23 (0.3)	0	.04	7 (0.2)	2 (0.02)	.60	30	2	Anti-double-stranded DNA antibodies	15 (0.2)	0	.10	1 (0.02)	1 (0.01)	.58	16	1	Anticardiolipin antibodies	14 (0.2)	0	.11	0	2 (0.02)	.33	14	2	<p>El mensaje que se puede extraer de todo esto es que los pacientes con urticaria crónica espontánea deben someterse a un seguimiento prolongado para detectar enfermedades autoinmunitarias, especialmente en el caso de aquellos que presentan biomarcadores de autoinmunidad.</p>
Marker	Female Patients With CU (%) ^a	Female Control Subjects (%) ^a	p Value	Male Patients With CU (%) ^a	Male Control Subjects (%) ^a	p Value	Total Patients With CU	Total Control Subjects																																																																																				
MPV	2052 (31.3)	15 (1)	< .0005	1010 (23.5)	144 (1.2)	< .0005	3062	129																																																																																				
Antithyroid peroxidase antibodies	508 (6)	5 (0.3)	< .0005	90 (2.1)	49 (0.5)	< .0005	598	54																																																																																				
Antinuclear antibodies	208 (2.5)	1 (0.1)	< .0005	40 (9.9)	16 (0.2)	< .0005	248	17																																																																																				
Rheumatoid factor	180 (2.1)	0	< .0005	53 (1.2)	2 (0.02)	< .0005	233	2																																																																																				
Antithyroglobulin antibodies	117 (1.4)	1 (0.1)	< .0005	21 (0.5)	4 (0.04)	< .0005	138	5																																																																																				
Anti-transglutaminase IgA antibodies	29 (0.3)	0	.03	5 (0.1)	3 (0.03)	.06	31	3																																																																																				
Anti-parietal cell antibodies	23 (0.3)	0	.04	7 (0.2)	2 (0.02)	.60	30	2																																																																																				
Anti-double-stranded DNA antibodies	15 (0.2)	0	.10	1 (0.02)	1 (0.01)	.58	16	1																																																																																				
Anticardiolipin antibodies	14 (0.2)	0	.11	0	2 (0.02)	.33	14	2																																																																																				

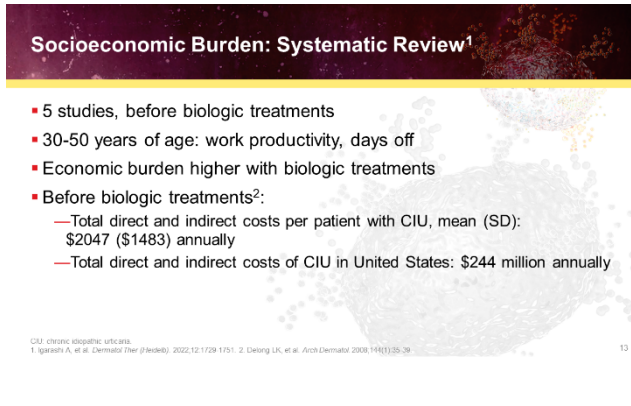
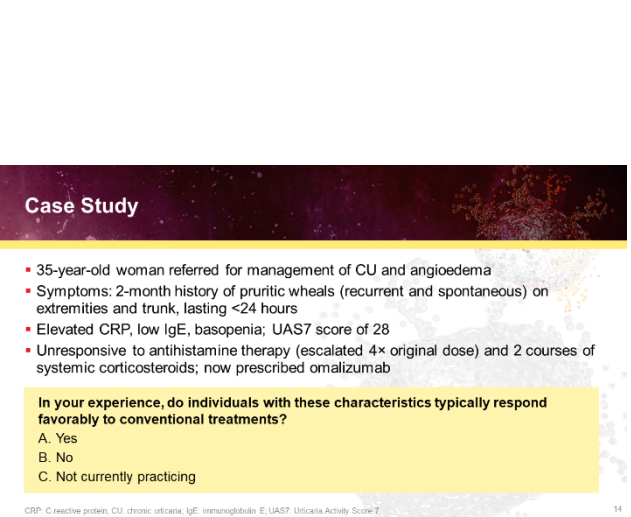
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

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.

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.

²Pathophysiology is not well understood, restricting conventional therapies to symptom relief
—Approximately 40%-55% of patients do not respond to antihistamines, even with maximal doses²

³Only 40% of patients with CSU in clinical trials achieve complete symptom control with anti-IgE therapy³
—60% of responders will relapse within 2 months of treatment discontinuation¹

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	1.9	37.6	22.5
Baseline	2727	26.1	28.2	4.3	4.4	3.0	1.9	1.9	28.0	22.0
Month 3	2174	16.4	21.5	4.4	4.4	3.4	1.9	1.9	28.8	22.0
Month 12	1647	16.8	17.1	4.4	4.4	3.4	1.9	1.9	28.0	22.0
Month 24	1278	14.2	19.1	4.4	4.4	3.4	1.9	1.9	28.0	22.0
Overall	2727	14.4	19.2	4.3	4.4	3.0	1.9	1.9	28.0	22.0

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, montelukast, cyclosporine, and prednisone were 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 nonrecommended 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?

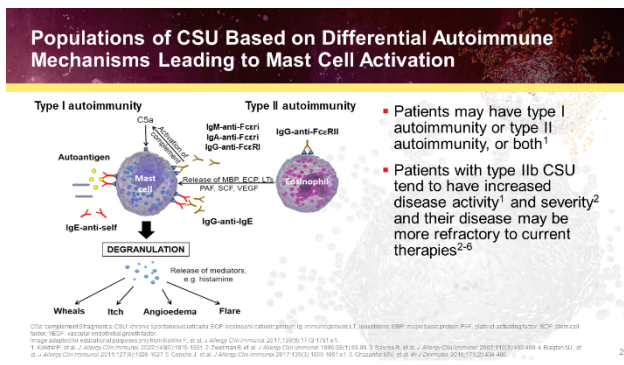
<p>17</p>	<h3>Predictors of Treatment Response in CSU</h3> <p>1st and 2nd line of therapy Nonresponse to sgAHs High D-dimer High CRP High UAS/UAS7 High QoL scores Concomitant CINDU Previous treatment with steroids</p> <p>3rd line of therapy Nonresponse to omalizumab Low total IgE</p> <p>4th line of therapy Response to cyclosporine Positive BHRA Low total IgE</p> <p>Strong level of evidence (Yellow circle) Weak level of evidence (Orange circle)</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; UAS: Urticaria Activity Score.</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 de respuesta al omalizumab e incluso a la ciclosporina.</p>
<p>18</p>	<h3>CSU Pathophysiology: Recognized Components</h3> <p>Mast Cell Activation CSU is initiated by improper activation/degranulation of mast cells, leading to histamine release and immune cell recruitment</p> <p>Cell Infiltration Immune cell infiltration perpetuates the cycle of inflammation and hives</p> <p>Coagulation and Complement Activation The coagulation and complement systems may also be activated, leading to tissue damage and exacerbation of inflammation</p> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria Hsieh M, Kaplan AP. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(6):1433-1491.</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>	<h3>Mast Cell Activation¹</h3> <p>Autoimmune mechanisms for initiation:</p> <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 TPOType II immunity:<ul style="list-style-type: none">Activation of mast cells and basophils by IgG autoantibodies against IgE antibodies and/or FcεR1IgM and/or IgA autoantibodies against FcεR1 may also contribute²Subpopulation of CSU patients has both types³Co-expression of multiple autoantibodies <p>Neuropeptides, complement components, proteases, prostaglandins, and TLR ligands also activate mast cells via corresponding receptors and induce the release of inflammatory mediators</p> <p><small>CSU: chronic spontaneous urticaria; dsDNA: double-stranded DNA; FcεR1: high-affinity IgE receptor; H1-antihistamine: H1-antihistamine; IgE: immunoglobulin E; IL-24: interleukin-24; MDR1: multidrug resistance 1; PDK: phosphoinositide-dependent kinase; PGD2: prostanoid D2; TLR: Toll-like receptor; TF: tissue factor; TPO: thyrotropin receptor.</small></p>	<p>¿Y cómo se activan los mastocitos? Como he mencionado antes, la autoinmunidad es un hecho importante en la urticaria crónica. Hace muchos años, en la década de los 50, Lesnoff refirió que un elevado número de pacientes que padecían urticaria crónica también tenían tiroiditis autoinmunitaria. Eso llevó al grupo de Malcom Greaves en el Reino Unido, y luego a otros grupos, a demostrar que los pacientes que sufrían urticaria tenían anticuerpos IgG contra el receptor IgE o incluso contra la IgE (reacción inmunitaria)</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.

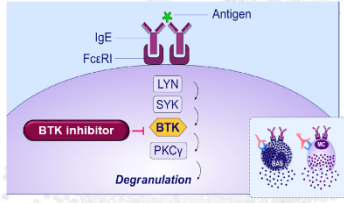
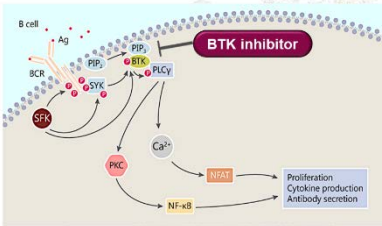
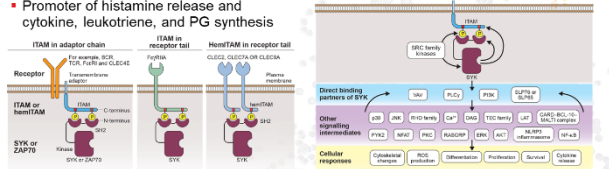
20



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.

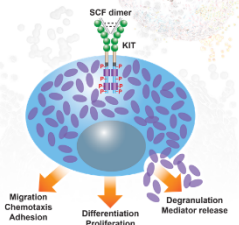
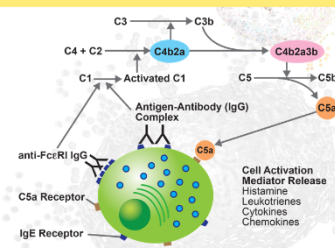
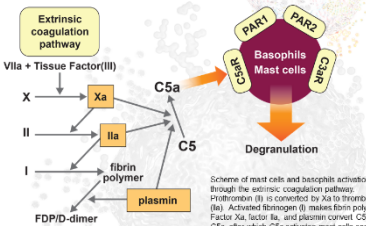
UN NUEVO AMANECER PARA LA URTICARIA CRÓNICA: Oportunidades de mejora de los resultados de los pacientes con principios de diagnóstico modernos y tratamientos innovadores en el horizonte

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="336 331 967 680"> <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="336 920 967 1270"> <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 967 1700"> <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>	<p>c-KIT: Mast Cell Proliferation, Survival, and Differentiation</p> <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. 2022;149(5):1816-1824. Kim KH, et al. Mol Cell Biochem. 2022. 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>	<p>Complement Activation</p> <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>C3, complement 3; C3a, complement 3 fragment a; C3b, complement 3 fragment b; C4, complement 4; C4a, complement 4 fragment a; C4b, complement 4 fragment b; C2, complement 2; C2a, complement 2 fragment a; C2b, complement 2 fragment b; C5, complement 5; C5a, complement 5 fragment a; C5b, complement 5 fragment b. Image reproduced for educational purposes only from Yanase Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1467-1474.</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>	<p>Activation of Coagulation and Fibrinolysis</p> <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>Scheme of mast cells and basophils activation through the extrinsic coagulation pathway. Prothrombin (II) is converted by Xa to thrombin. (IIa) Activated thrombin (IIa) makes from polymer Factor Xa, factor Ia, and plasmin convert C5 to C5a, after which C5a activates mast cells and basophils via PAR1.</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>	<p>Activation of Coagulation and Fibrinolysis (cont'd)</p> <ul style="list-style-type: none">Putatively initiated by high levels of tissue factor via eosinophils, monocytes, or by endothelial cells in response to VEGFActivated coagulation and fibrinolytic factors (factor VIIa, factor Xa, and plasmin) cleave C5 into C5a <p>Scheme of mast cells and basophil activation through the extrinsic coagulation pathway: Hydrolytic (II) is converted by Xa to fibrinogen (II). Activated fibrinogen (II) makes from polymer Factor Xa, factor Va, and plasmin convert C5 to C5a, after which C5a activates mast cells and basophils via C5aR.</p>	<p>Por tanto, si bloqueamos C5a, podríamos obtener esta doble acción.</p>
<p>28</p>	<p>Cellular Infiltration</p> <ul style="list-style-type: none">Reflects inflammatory disease with several playersPerivascular infiltrate with CD4+ T lymphocytes, neutrophils, mast cell basophils, and eosinophilsResembles late phase allergic reactions <p>C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment a; C5aR: C5a receptor; CD4: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MDP: mature dendritic cell; TNF: tumor necrosis factor; VEGF: vascular endothelial growth factor.</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>	<p>Cellular Infiltration: Role of IL-4 and IL-13</p> <ul style="list-style-type: none">Play a major role in type 2 inflammation and atopic conditions such as ADProduced by Th2-polarized T cells, granulocytes, and monocytes/macrophagesActivate Th2 T-cell differentiation, M2 macrophage polarization, MHCII expression, B-cell and plasma cell differentiation, and amplify IgE productionIL-4 levels elevated in patients with CSU compared to controls <p>AD: atopic dermatitis; C1: complement 1; C5a: complement 5 fragment a; C5aR: C5a receptor; CD4: cluster of differentiation 4; IL: interleukin; MBP: major basic protein; MDP: mature dendritic cell; TNF: tumor necrosis factor; VEGF: vascular endothelial growth factor.</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>	<p>Cellular Infiltration: Basopenia and Eosinopenia</p> <ul style="list-style-type: none">Activated basophils and eosinophils are recruited to skin lesions, lowering peripheral blood countsCorrelated with high disease activity and poor response to treatmentSiglec-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>ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity; Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin.</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>Emerging Therapeutic Targets</p> <p>Legend: ■ Molecules under clinical trial for CU ■ Molecules that could be future targets ■ Molecules reported success in case series</p> <p><small>Class: basophil; ETK: Syk tyrosine kinase; C5a: complement 5 fragment; CD: cluster of differentiation; C5aR: chemokine receptor; CU: chronic urticaria; Eos: eosinophil; IgE: immunoglobulin E; IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin; P2Y: purinergic receptor; 3 kinase; R: receptor; SHP-2: Src homology containing protein phosphatase-2; Siglec: sialic acid binding, immunoglobulin-like lectin; Syk: syk tyrosine kinase; TNF: tumor necrosis factor; TSLP: thymic stromal lymphopoietin. Image adapted for educational purposes only from Hochstab E, et al. Clin. Transl Allergy. 2017;7:1.</small></p> <p>To learn more about investigational therapies, please see activity 3</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>Thank You!</p>	<p>Muchas gracias por su atención para esta segunda actividad sobre la urticaria crónica espontánea.</p>