Novedades en el tratamiento de la urticaria crónica



Francisco José Navarro Triviño
Responsable de la Unidad de Eccema de Contacto e Inmunoalergia Cutánea.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea (UCE) ha experimentado una profunda transformación durante la última década. La introducción del omalizumab supuso el primer gran avance terapéutico en la enfermedad; sin embargo, **persisten necesidades no cubiertas**, especialmente, en pacientes con enfermedad difícil de controlar o con recaídas tras la suspensión del tratamiento[1].

Los progresos en el conocimiento de la fisiopatología han comenzado a cuestionar la visión clásica de la UCE basada en la dicotomía entre **mecanismos autoalérgicos (tipo Ia) y autoinmunitarios (tipo IIb)**. La creciente evidencia sobre la participación de mastocitos, basófilos, vías de activación independientes de la inmunoglobulina E (IgE), factores de la coagulación, complemento y receptores como el miembro X2 del receptor acoplado a la proteína G relacionado con el protooncogén Mas (MRGPRX2; del inglés, *Mas-related G protein-coupled receptor member X2*) sugiere que la enfermedad comprende un espectro biológico más complejo de lo inicialmente presumido[2].

La reciente revisión y publicación de la **guía internacional de GA²LEN (Global Allergy and Asthma Excellence Network)** refleja esta evolución conceptual, manteniendo el tratamiento escalonado, pero reconociendo la necesidad de avanzar hacia estrategias más individualizadas[3].

NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

Biosimilares del omalizumab

La llegada de los primeros biosimilares del omalizumab constituye una de las novedades más relevantes para el manejo de la UCE. Los estudios de comparabilidad han demostrado bioequivalencia farmacocinética, eficacia clínica superponible y un perfil de seguridad e inmunogenicidad comparable al del producto de referencia. Además, la experiencia en la práctica clínica confirma que la transición desde el omalizumab original al biosimilar puede realizarse de forma segura, sin impacto clínico relevante sobre el control de la enfermedad[4].

Su principal aportación no es terapéutica, sino **farmacoeconómica**[5]. La reducción de costes asociada a su incorporación puede mejorar el acceso a terapias biológicas y contribuir a la sostenibilidad de

© Editorial Glosa, S.L. Autorizado el uso en el ámbito académico o docente según lo previsto por la Ley de Propiedad Intelectual.

los sistemas sanitarios, especialmente, en pacientes que requieren tratamientos prolongados o estrategias de intensificación.

Dupilumab

La aprobación del dupilumab para la UCE representa otra de las incorporaciones relevantes. El dupilumab bloquea la señalización de las interleucinas IL-4 e IL-13 mediante la inhibición de la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (IL-4Rα; del inglés, *interleukin-4 receptor alpha subunit*), una vía implicada en la inflamación de tipo 2, la activación de mastocitos y basófilos, así como en mecanismos de sensibilización neuronal y prurito[6].

La evidencia clínica procede del programa CUPID[7]. En pacientes sin exposición previa al omalizumab, el dupilumab demostró mejoras significativas en la actividad de la enfermedad y el control de los síntomas frente al placebo. Sin embargo, los resultados fueron menos consistentes en pacientes previamente tratados con omalizumab.

Desde una perspectiva práctica, el dupilumab parece **especialmente atractivo en pacientes con comorbilidad asociada a inflamación de tipo 2**, como la dermatitis atópica, el asma o la rinosinusitis crónica con poliposis nasal[8]. Por el contrario, su papel parece más limitado en pacientes con perfiles autoinmunitarios de tipo IIb, en aquellos que requieren una respuesta rápida o tras el fracaso del omalizumab[9].

Remibrutinib

El remibrutinib es un **inhibidor oral altamente selectivo de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK; del inglés, *Bruton tyrosine kinase*)**, una molécula clave en la señalización intracelular desencadenada tras la activación del receptor épsilon de alta afinidad para la IgE (FcεRI; del inglés, *fragment crystallizable epsilon receptor I*, conocido como *high-affinity IgE receptor*) en mastocitos y basófilos[10]. Al bloquear esta vía, interfiere de forma precoz en la cascada de activación celular responsable de la liberación de histamina y otros mediadores.

Los estudios de fase III REMIX-1 y REMIX-2 demostraron mejoras significativas en la actividad de la enfermedad y la calidad de vida en pacientes con UCE. Además, los beneficios clínicos se observaron **desde las primeras semanas** de tratamiento[11]. La combinación de administración oral, inicio de acción rápido y perfil de seguridad favorable constituye uno de sus principales elementos diferenciales.

URTICARIAS CRÓNICAS INDUCIBLES

Las urticarias crónicas inducibles (UCInd) continúan siendo una de las principales necesidades no cubiertas en el ámbito de la urticaria. Presentes en más de una cuarta parte de los pacientes, con frecuencia coexisten con la UCE y pueden contribuir de forma significativa a la persistencia de síntomas y al mal control de la enfermedad[12]. Sin embargo, **siguen estando infradiagnosticadas en la práctica clínica habitual**, donde la realización de pruebas de provocación muestra ciertas limitaciones fuera de centros especializados.

El **omalizumab** es el tratamiento con mayor experiencia clínica en este contexto, habiendo demostrado eficacia en diversas formas de UCInd, especialmente, en el dermografismo sintomático, la urticaria por frío y la urticaria solar[13]. El **dupilumab** acumula evidencia en forma de casos clínicos y pequeñas series, particularmente, en el dermografismo sintomático y la urticaria colinérgica[14].

Sin embargo, la estrategia más prometedora podría venir del bloqueo de la BTK. Los resultados preliminares del **remibrutinib** en distintas formas de UCInd, incluida la urticaria solar[15], han mostrado señales alentadoras de eficacia. Los estudios, actualmente en desarrollo, permitirán determinar si esta aproximación puede consolidarse como una estrategia terapéutica común para distintas UCInd.

Más Dermatol. 2026;56:17-21
doi:10.5538/1887-5181.2026.56.17
© Editorial Glosa, S.L. Autorizado el uso en el ámbito académico o docente según lo previsto por la Ley de Propiedad Intelectual.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN DESARROLLO

Más allá de las terapias ya disponibles, varias dianas emergentes se encuentran actualmente en desarrollo para la UCE. Entre ellas, destacan los **inhibidores de las JAK** (JAKi; del inglés, *Janus kinase inhibitors*)[16], capaces de modular múltiples vías inflamatorias; el **MRGPRX2**, un receptor mastocitario implicado en mecanismos de activación independientes de IgE[17]; y el receptor o protooncogén **c-KIT**[18], una diana clave para regular la supervivencia y activación mastocitaria.

Aunque la mayoría de estas estrategias se encuentran todavía en desarrollo, ponen de manifiesto la complejidad de la fisiopatología de la UCE y el papel fundamental de la investigación traslacional para conectar los hallazgos biológicos con nuevas opciones terapéuticas. En este contexto, el futuro de la enfermedad avanza hacia una medicina cada vez más personalizada, basada en la identificación de mecanismos fisiopatológicos específicos y en la selección de tratamientos adaptados a las características de cada paciente.

PERSPECTIVAS FUTURAS: ¿ES POSIBLE MODIFICAR LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD?

Uno de los principales retos actuales en la UCE es la **ausencia de biomarcadores** capaces de predecir la respuesta a los tratamientos disponibles. A pesar de los importantes avances terapéuticos, la selección del tratamiento continúa basándose en gran medida en un modelo de ensayo y error. La identificación de biomarcadores que permitan reconocer endotipos específicos de enfermedad y anticipar la respuesta a terapias como el omalizumab, el dupilumab o el remibrutinib constituye probablemente una de las prioridades de investigación más relevantes para los próximos años.

La creciente heterogeneidad terapéutica disponible hace cada vez menos razonable asumir que todos los pacientes deben seguir el mismo recorrido terapéutico. El verdadero desafío ya no es únicamente disponer de más tratamientos, sino identificar qué tratamiento necesita cada paciente y en qué momento de la enfermedad debe utilizarse. En este escenario, la selección terapéutica podría evolucionar progresivamente desde algoritmos uniformes hacia modelos de **medicina de precisión** basados en características clínicas, comorbilidad y mecanismos fisiopatológicos predominantes (fig. 1).

Más ambicioso aún es el concepto de **modificación de la enfermedad**. Tradicionalmente, el objetivo terapéutico en la UCE se ha limitado al control de los síntomas. Sin embargo, la observación de remisiones prolongadas tras determinados tratamientos y los avances en la comprensión de los mecanismos que regulan la activación mastocitaria han abierto un nuevo debate: ¿es posible alterar de forma duradera la evolución natural de la enfermedad?

Aunque todavía estamos lejos de poder hablar de curación, la posibilidad de inducir **remisiones sostenidas libres de tratamiento** representa uno de los objetivos más atractivos de la investigación actual. En este sentido, el futuro de la UCE probablemente no dependerá solo de desarrollar nuevas moléculas, sino de comprender mejor la biología de la enfermedad para avanzar hacia una auténtica medicina de precisión y, eventualmente, hacia estrategias capaces de modificar su curso natural.

CONCLUSIONES

La principal novedad en urticaria ya no es la llegada de nuevos tratamientos, sino la posibilidad de empezar a aprovechar mejor las opciones disponibles. Comprender mejor la biología de la enfermedad, identificar biomarcadores predictivos y avanzar hacia una medicina de precisión serán seguramente los próximos grandes retos de una especialidad que, por fin, comienza a mirar más allá del simple control de los síntomas.

© Editorial Glosa, S.L. Autorizado el uso en el ámbito académico o docente según lo previsto por la Ley de Propiedad Intelectual.

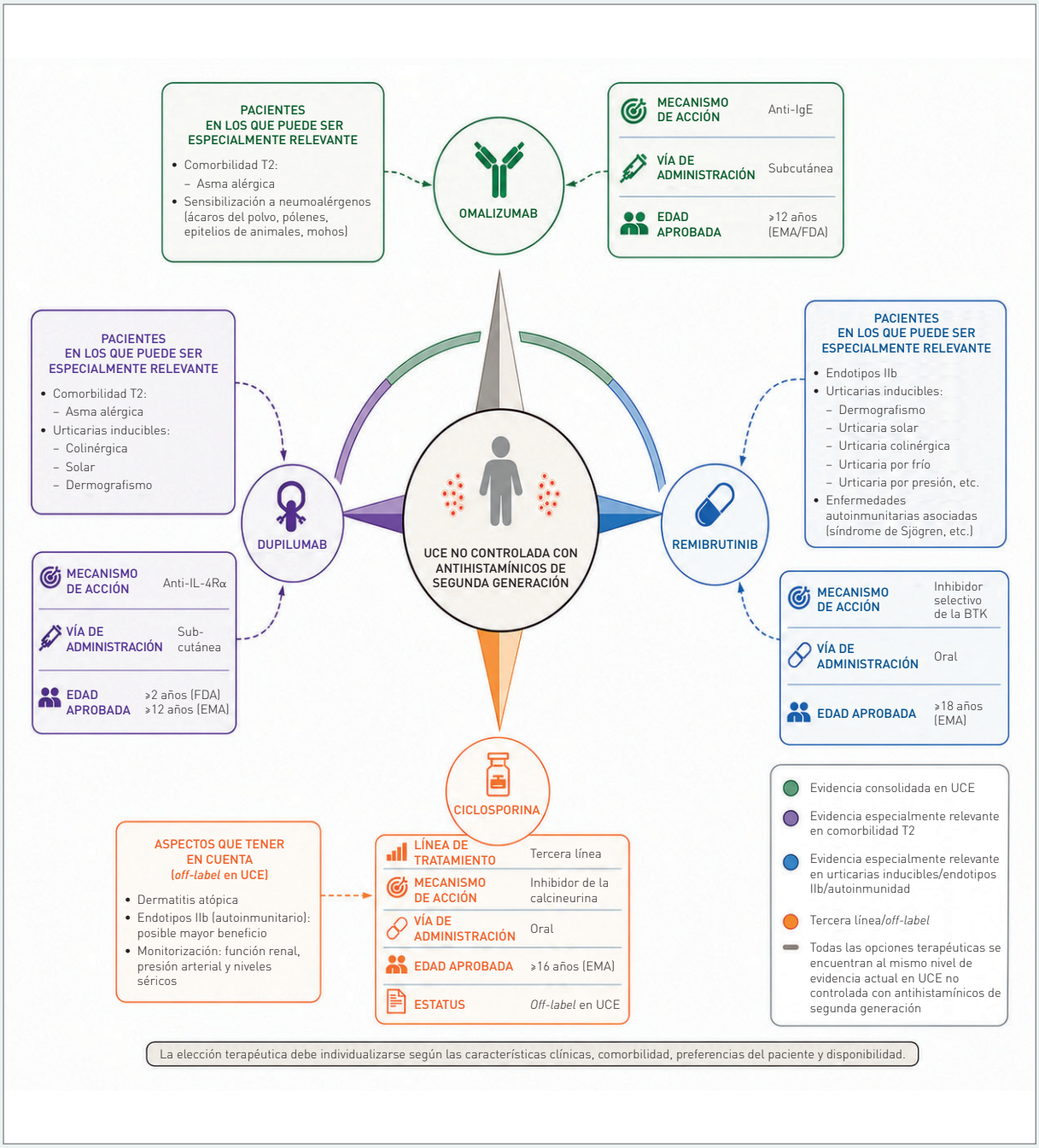


FIGURA 1. Posibles escenarios clínicos para la individualización del tratamiento en pacientes con urticaria crónica espontánea no controlada con antihistamínicos de segunda generación. La elección terapéutica puede verse influida por la presencia de comorbilidad de tipo 2, urticarias inducibles, características autoinmunitarias o preferencias del paciente. La figura representa posibles perfiles clínicos en los que determinadas opciones terapéuticas podrían resultar especialmente relevantes, sin establecer una jerarquía de eficacia entre ellas.

BTK: tirosina-cinasa de Bruton (del inglés, *Bruton tyrosine kinase*); EMA: Agencia Europea de Medicamentos (del inglés, *European Medicines Agency*); FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (de los Estados Unidos) (del inglés, Food and Drug Administration); IgE: inmunoglobulina E; IL-4Rα: subunidad alfa del receptor de la interleucina 4 (del inglés, *interleukin-4 receptor alpha subunit*); *off-label*: fuera de ficha técnica; T2: de tipo 2; UCE: urticaria crónica espontánea.

Más Dermatol. 2026;56:17-21
doi:10.5538/1887-5181.2026.56.17
© Editorial Glosa, S.L. Autorizado el uso en el ámbito académico o docente según lo previsto por la Ley de Propiedad Intelectual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolkhir P, Salameh P, Zajac M, Kasperska-Zajac A, Giménez-Arnau A, Puértolas M, et al. Unmet needs in treatment escalation for chronic spontaneous urticaria: findings from the CURE Registry. Allergy. 2026. [En prensa].
2. Kaplan AP, Ferrer Puga M, Sabaté-Brescó M. Endotypes in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2026;S0091-6749(26)00338-6.
3. Zuberbier T, Ansari ZAH, Latiff AHA, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesús MS, Agondi RC, et al. The international guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2026. [En prensa].
4. Grattan C, Dytyatkovska Y, Springer M, Ratkova M, Krusheva B, Krupa-Borek I, et al. Efficacy and safety of CT-P39, an omalizumab biosimilar, in chronic spontaneous urticaria: 16-week follow-up study. Clin Transl Allergy. 2025;15(6): e70069.
5. Jang M, Lee J, Yi S, Kwon TS. Budget impact of introducing an omalizumab biosimilar in 23 European countries. J Med Econ. 2025;28(1):1639-50.
6. Jia F, Zhao Q, Shi P, Liu H, Zhang F. Dupilumab: advances in the off-label usage of IL4/IL13 antagonist in dermatoses. Dermatol Ther. 2022;35(12):e15924.
7. Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, Hayama K, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria: phase 3 LIBERTY-CSU CUPID randomized clinical trials. JAMA Dermatol. 2026;162(4):350-8.
8. Naassan S, Søndergaard MB, Porsbjerg C, Lorentsen RD, Thomsen SF. Dupilumab for chronic spontaneous urticaria with comorbid type 2 inflammatory conditions: case report and systematic review of the literature. Case Rep Dermatol. 2026;18(1):160-9.
9. Tsuchiya T, Takahashi T, Ikuno Y, Yamada M, Yamaguchi A, Arakawa A, et al. Type IIb chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab and dupilumab successfully and rapidly treated with cyclosporine. J Dermatol. 2026;53(3): e197-8.
10. Khan SA, Qadir A, Khan A, Kour S, Husain A. Chemistry, pharmacology and spotlight on the clinical trials of remibrutinib: a first in class, oral Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor for chronic spontaneous urticaria. Mol Divers. 2026. [En prensa].
11. Labrador-Horrillo M, Cenni B, Ferrer Puga M. A new drug target in allergic diseases: Bruton tyrosine kinase. J Investig Allergol Clin Immunol. 2026;36(3):170-84.
12. Muñoz M, Kiefer LA, Pereira MP, Bizjak M, Maurer M. New insights into chronic inducible urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2024;24(8):457-69.
13. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):638-49.
14. Meara EM, Antaya RJ. Resolution of refractory cholinergic urticaria in a child treated with dupilumab. Pediatr Dermatol. 2026;43(2):479-80.
15. Sher M, Mimouni D, Levi A. Solar urticaria successfully treated with remibrutinib. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;S2213-2198(26)00416-2.
16. Zhu Y, Zhang W, Wang D, Chen S, Shao Y, Peng L, et al. Real-world outcomes and tolerability of Janus kinase inhibitors in chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria: a single-center retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2026;95(1):166-9.
17. Wu K, Liu J. The MRGPRX2 paradigm shift: redefining mast cell activation pathways in chronic urticaria. Allergol Select. 2026;10(1):52-62.
18. Maurer M, Metz M, Anderson J, Talreja N, Young D, Crowley E, et al. Anti-KIT barzolvolimab for chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2025;80(8):2178-86.

© Editorial Glosa, S.L. Autorizado el uso en el ámbito académico o docente según lo previsto por la Ley de Propiedad Intelectual.