



**Biomarcadores para el diagnóstico de pacientes con Urticaria Crónica
Espontánea. Revisión sistemática de la literatura 2010-2022**

Anyela Pérez Salazar
Maira Yadira Mallama Usama
Natalia Herrera Rivera

Trabajo de grado presentado para optar al título de Microbiólogas y Bioanalistas

Asesor

Julián Camilo Arango Rincón, Doctor (PhD) en Ciencias básicas Biomédicas

Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología
Microbiología y Bioanálisis
Medellín, Antioquia, Colombia
2023

Cita	Pérez Salazar et al. (1)
Referencia	(1) Pérez Salazar A, Mallama Usama MY, Herrera Rivera N. Biomarcadores para el diagnóstico de pacientes con Urticaria Crónica Espontánea. Revisión sistemática de la literatura 2010-2022 [Trabajo de grado profesional]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2023.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Resumen

Introducción: La Urticaria Crónica Espontánea (UCE) es una enfermedad caracterizada por la aparición de ronchas o angioedemas por más de 6 semanas. Los avances en el estudio de la patogenia aportan evidencia sobre la implicación de células, vías para su activación y con ello moléculas que podrían servir como dianas para tratamientos y/o para diagnóstico. Sin embargo, existen muy pocas fuentes de información están dispersas y sólo algunas son revisiones sistemáticas.

El objetivo de esta revisión es describir algunos biomarcadores útiles para el diagnóstico de pacientes con UCE, sintetizar la información disponible, recopilar las principales características de los artículos y evaluar su calidad metodológica.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura. Se realizó una extensa búsqueda de investigaciones publicadas en las bases de datos ScienceDirect, Pubmed y Scielo entre los años 2010-2022. Primero se utilizaron los términos amplios “in vitro diagnosis of Urticaria”, “Diagnosis of chronic spontaneous urticaria” y posteriormente se utilizó un operador booleano para la combinación de términos de búsqueda: “Urticaria AND biomarkers”, “Chronic spontaneous urticaria AND biomarkers”, “Urticaria Chronic Spontaneous AND Elisa” y sus equivalentes en español.

Resultados: Se evaluaron 26 artículos, todos en inglés y de diferentes países. Se identificaron 34 posibles biomarcadores, de los cuales 8 fueron descritos junto con las pruebas de laboratorio empleadas para su detección.

Conclusiones: Existe evidencia de moléculas que pueden ser utilizadas como biomarcadores de la UCE y la prueba diagnóstica por elección sigue siendo la Elisa. Todos los artículos se encuentran en inglés y muy pocos estudios se han realizado en Latinoamérica.

Palabras clave: Biomarcadores. Diagnóstico. Urticaria. Urticaria Crónica Espontánea.

Abstract

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU), is a disease characterized by wheals appearance or angioedema for more than 6 weeks. Advances in the study of pathogenesis provide evidence on the involvement of cells, pathways for their activation and with it molecules that could serve as targets for treatment and/or diagnosis. However, there are very few sources of information, they are scattered and only some are systematic reviews.

The objective of this review is to describe some useful biomarkers for the diagnosis of patients with CSU, to synthesize the available information, to compile the main characteristics of the articles, and to assess their methodological quality.

Methodology: Systematic review of the literature. An extensive search of research published in the ScienceDirect, Pubmed and Scielo databases between the years 2010-2022 was carried out.

First, the broad terms “in vitro diagnosis of Urticaria”, “Diagnosis of chronic spontaneous urticaria” were used and later a Boolean operator was used for the combination of search terms: “Urticaria AND biomarkers”, “Chronic spontaneous urticaria AND biomarkers”, “Urticaria Chronic Spontaneous and Elisa” and its equivalents in Spanish.

Results: 26 articles were evaluated, all in English and from different countries. 34 possible biomarkers were identified, of which 8 were described together with the laboratory tests used for their detection.

Conclusions: There is evidence of molecules that can be used as CSU biomarkers and the diagnostic test of choice continues to be the Elisa. All articles are in English and very few studies have been conducted in Latin America.

Keywords: Biomarkers. Diagnosis. Urticaria. Spontaneous Chronic Urticaria.

Introducción

La urticaria se define como una afección clínica de la piel caracterizada por la aparición de ronchas o angioedemas (1) de forma simultánea o por separado y pueden ir acompañados de prurito (2). La urticaria al ser una enfermedad que afecta la rutina diaria y calidad de vida de los individuos que la padecen debido a sus síntomas debilitantes e impredecibles se relacionan también con comorbilidades tanto físicas como psicológicas entre las que se encuentran la ansiedad y la depresión (2). Además, se ha observado que la urticaria crónica ha tenido un gran impacto a nivel de la economía ya que conlleva a altos costos en medicamentos y por ausencia laboral. Se ha calculado por ejemplo según datos obtenidos en 2008, que, en países como Estados Unidos, esta afección cuesta más de 200 millones de dólares anuales (3). Se estima que el 20% de la población mundial podría presentar un cuadro de urticaria en su vida, siendo la prevalencia de 0.5 a 5 % a nivel mundial para 2019 (4). En cuanto a estudios realizados en diferentes países, se ha encontrado que para Estados Unidos la prevalencia de urticaria crónica es de 0,53 %, para Europa del 0,63 % y del 0,41 % para Brasil (5).

En el caso de Colombia son pocos los estudios que se han realizado, sin embargo, se llevó a cabo un estudio en Cartagena en el año 2015, donde se encontró que la prevalencia de urticaria en los centros de atención seleccionados de la ciudad fue de 7.1% (niños 4.0% y adultos 3.1%) y se estimó una prevalencia de 3.4% de urticaria aguda y de 3.6% de urticaria crónica (6). Se ha evidenciado además que existe un predominio en el sexo femenino a razón de 2:1 y una mayor incidencia entre los 20 y 40 años, con una duración promedio de dos a cinco años en gran parte de los casos de acuerdo a datos expuestos en la guía chilena de urticaria crónica espontánea (7). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la urticaria se puede presentar independientemente de la edad, la ocupación, el sexo, la localización geográfica y la estación del año.

La urticaria se clasifica de acuerdo con el tiempo que dure la afección en aguda cuando se presenta en menos de 6 semanas y Crónica cuando el tiempo de duración es mayor a las 6 semanas. La urticaria crónica (UC) se clasifica a su vez en Urticaria Crónica Inducible (UCI), de la que hacen parte un grupo diverso de trastornos cutáneos que se caracterizan por la aparición de habones, prurito o angioedema y también la presencia de síntomas sistémicos causados por diferentes estímulos como el frío, el calor, la

presión, etc. que son inocuos para la mayoría de la población, pero afecta a los individuos con UCI (8). También está la Urticaria Papular (UP), una enfermedad inflamatoria crónica causada por la exposición a la picadura de artrópodos como mosquitos y pulgas principalmente, manifestándose con formación de pápulas, ronchas, vesículas, ampollas y costras (9); y la Urticaria Crónica Espontánea (UCE), una enfermedad común e incapacitante que se caracteriza por la presencia de ronchas pruriginosas recurrentes y / o angioedema durante más de 6 semanas en donde no hay un activador evidente y cuyos síntomas son consecuencia de la degranulación de los mastocitos cutáneos con liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos (10) además de que se tiene conocimiento de su asociación con autoinmunidad en 30 a 45% de los casos (11).

La fisiopatología de la urticaria se basa en la degranulación de mastocitos, donde se han visto involucradas principalmente células como eosinófilos, linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales y células endoteliales (12) que pueden activarse por desencadenantes inmunológicos o no inmunológicos y por diversas vías, que finalmente conllevan a la liberación de las moléculas preformadas en los gránulos (histamina, leucotrieno C4, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas), éstas posteriormente dan origen al prurito, eritema y edema que son los principales signos de la enfermedad(4). Para el caso de la UCE no se conocen con exactitud los desencadenantes, pero se sabe que el trastorno es fundamentalmente autoinmune, en donde de forma cruzada el anticuerpo IgG puede reaccionar con el receptor de alta afinidad de IgE ($Fc\epsilon R1\alpha$) en un 30% - 45% de los casos o con la propia IgE en un 5% - 10% (12), para posteriormente activar el mastocito o fijar el complemento a través de la vía clásica y lograr una mayor activación.

El diagnóstico se obtiene principalmente por medio de anamnesis y un examen físico exhaustivo que incluye inspección y palpación en el paciente, además de la realización de preguntas sobre posibles factores desencadenantes y eliminadores, duración y frecuencia de la enfermedad, duración de las lesiones, etc. (13) en conjunto con la evaluación por medio de la herramienta Urticaria Activity Score (UAS) que clasifica a la urticaria que presentan los pacientes en categoría leve, moderado y grave, lo que permite no sólo llevar un control de la enfermedad sino también valorar un tratamiento.

Planteamiento del problema

Se realiza como prueba de laboratorio para la confirmación de la urticaria crónica espontánea la prueba cutánea de suero autólogo o ASST por sus siglas en inglés; en un artículo publicado en 2009 Ghosh y col. (14) mencionan que, aproximadamente un tercio de los pacientes de urticaria crónica, tienen autoanticuerpos inductores de la liberación de histamina mediante el receptor IgE de alta afinidad, o contra la IgE de baja afinidad en algunos casos, por esto se han utilizado como moléculas de diagnóstico en diferentes pruebas, como la prueba ASST, basada en una inyección intradérmica de suero autólogo que en algunos pacientes puede inducir una respuesta de inflamación y brote, ayudando así al reconocimiento de autoanticuerpos circulantes con una sensibilidad y especificidad de hasta un 80%. Sin embargo, sólo un tercio de los pacientes con urticaria crónica presentan autoanticuerpos liberadores de histamina funcionales circulantes contra el receptor de IgE de alta afinidad, o menos comúnmente contra IgE (14), lo que dificulta el diagnóstico de la mayoría de los pacientes que presentan la enfermedad, pero en ella intervienen otro tipo de moléculas. Para el caso de la Urticaria Crónica Espontánea, la prueba cutánea de suero autólogo sólo se encuentra positiva en algunos de los casos, como se demostró en un estudio realizado en Egipto donde la frecuencia de positividad de ASST en pacientes con UCE es del 45% (15). Dadas las limitaciones del conocimiento sobre UCE se ha buscado dar enfoque a esta problemática, los avances que se han logrado en los últimos años con el estudio de la patogenia de la enfermedad han aportado evidencia sobre la implicación de diversas células, vías para la activación y con ello moléculas que podrían servir como dianas para posibles tratamientos y/o para diagnóstico se ha relacionado la presencia de autoanticuerpos de tipo IgE contra diversas moléculas en la patogenia de la UCE, entre estas moléculas se encuentra la IL-24, la cual se ha comprobado mediante ensayos in vitro que es capaz de liberar histamina de los mastocitos humanos sensibilizados con IgE purificada de pacientes con UCE (16). Así como ésta, la peroxidasa tiroidea (TPO), las proteínas de choque térmico (Hsp70) y muchas otras se encuentran en estudio para comprender su papel en la fisiopatología de la UCE.

Justificación

Estudios recientes también se han enfocado en la búsqueda de biomarcadores para conocer el grado de afectación de la enfermedad, como es el caso de la vitamina D, ya que se ha observado que pacientes con UCE tienen niveles séricos de esta vitamina más bajos (17). Incluso se han estudiado marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva, cuyos niveles plasmáticos se han visto aumentados en casos activos de UCE, los cuales descienden con la remisión de la enfermedad y se han usado para la evaluación y seguimiento de tratamientos (18). Estos y otros biomarcadores mencionados en la literatura, aunque no son específicos de la UCE, también pueden ser prometedores y útiles como biomarcadores diagnósticos y de seguimiento. Al revisar la literatura se encuentra que existen muy pocas referencias en América Latina sobre los biomarcadores para el diagnóstico de la UCE y sus respectivas pruebas diagnósticas, no existe un estudio reciente que recopile información acerca de los potenciales biomarcadores que se han descrito en estudios publicados en los últimos años.

Objetivos

Objetivo general

Describir los biomarcadores útiles para el diagnóstico de pacientes con urticaria crónica espontánea documentados en la literatura entre los años 2010-2022.

Objetivos específicos

- Evaluar la calidad metodológica de cada uno de los artículos seleccionados sobre los biomarcadores útiles para el diagnóstico de pacientes con urticaria crónica espontánea
- Recopilar las características principales de los artículos y determinar frecuencias de los datos obtenidos.
- Sintetizar la información disponible en la literatura sobre los biomarcadores y las técnicas usadas para su identificación en el diagnóstico de pacientes con urticaria crónica espontánea.

Metodología

El tipo de estudio es una revisión sistemática de la literatura. La cual consistió en una búsqueda, revisión y síntesis de la información disponible sobre los biomarcadores documentados, que servían para el diagnóstico de la urticaria crónica espontánea y las pruebas diagnósticas utilizadas para tal fin. Además, se hizo una revisión de aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios con el objetivo de resumir y extraer la información más representativa que existe respecto a nuestro tema en particular (19).

Para la identificación se realizó una búsqueda con términos amplios para obtener información general del tema a tratar, los términos utilizados fueron: “*in vitro diagnosis of Urticaria*”, “*Diagnosis of chronic spontaneous urticaria*”. Al tener una visión global del tema se hace una búsqueda por sensibilidad (es decir sin limitarnos sólo a la utilización de descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o las cabeceras del Medical Subject Headings (MeSH)) de los artículos de investigaciones publicadas en las bases de datos ScienceDirect, Pubmed y Scielo. Se utilizó un operador booleano para la combinación de términos de búsqueda: “*Urticaria AND biomarkers*”, “*Chronic spontaneous urticaria AND biomarkers*”, “*Urticaria Chronic Spontaneous AND Elisa*” y sus equivalentes en español. Para la tamización se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: Artículos cuya población a evaluar presentara urticaria crónica espontánea, artículos de pruebas diagnósticas e investigaciones originales, artículos con los términos de búsqueda en el título y/o resumen (criterios conceptuales), en idioma: inglés y español, artículos publicados entre el 2010 y el 2022 (criterios operativos). Posteriormente se exportaron los resultados de la búsqueda a Zotero (software de licencia abierta) como fuente común que permitió la eliminación de los artículos duplicados.

En las fases de elección e inclusión se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: artículos donde la población o muestra evaluada fueran personas sin diagnóstico previo de Urticaria Crónica Espontánea, artículos donde se evidenciaron otros problemas relacionados a anormalidades del sistema inmune, artículos donde no se especificó la prueba diagnóstica empleada.

La recolección de la información se desarrolló por las tres integrantes y asesor del trabajo de investigación de forma independiente para garantizar la reproducibilidad de la búsqueda y selección de los artículos.

Para la extracción de la información de los estudios incluidos se utilizó una plantilla en Excel que contenía las variables a extraer de cada uno, la cual fue diligenciada de forma independiente por cada investigador en dos ocasiones diferentes con una diferencia de dos semanas para garantizar la reproducibilidad intra e interobservador de la extracción de la información y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Análisis de la información

Posterior a la selección de los artículos, se realizó una lectura completa de los mismos, a los cuales se les evaluó la calidad metodológica a través de la guía QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) evaluando cuatro dominios: 1) selección de los pacientes, 2) prueba índice, 3) prueba de referencia, 4) flujo y tiempos. Cada dominio evaluado en términos de su riesgo de sesgos y los primeros tres dominios también evaluados por su aplicabilidad.

Para la identificación de variables y extracción de datos: Se utilizaron tablas en excel con variables bibliométricas y variables cualitativas que recogieron la información del contenido del artículo como el título del estudio, la base de datos de la cual se extrajo la información, año de publicación, apellido del primer autor, país, idioma, biomarcador, prueba diagnóstica, sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica para los artículos que aplicaran y referencia (DOI o URL) para su posterior análisis.

Se recopiló y describió los biomarcadores más utilizados en los estudios y la técnica de laboratorio empleada. Se realizó estimación de frecuencias de los datos obtenidos como porcentaje de artículos por región, porcentaje de individuos que participaron en los estudios, porcentaje de artículos para cada molécula y prueba diagnóstica.

Resultados

Después de la búsqueda en todas las fuentes de información mencionadas anteriormente se presenta el algoritmo prisma en el que se especifica, el número de artículos utilizados en cada proceso o etapa de la revisión, el número de artículos excluidos con su respectivo criterio de rechazo y el número de artículos objeto de la revisión. Se identificaron 6001 artículos, de los cuales 5584 se eliminaron por no contener los términos de búsqueda en su título o resumen, por tiempo, idioma inglés y español y tipo de estudio. Adicionalmente se eliminaron 313 artículos duplicados con el gestor de referencias Zotero y se tamizaron 104 artículos a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión para finalmente obtener 26 estudios para la síntesis cualitativa (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo de selección de los artículos

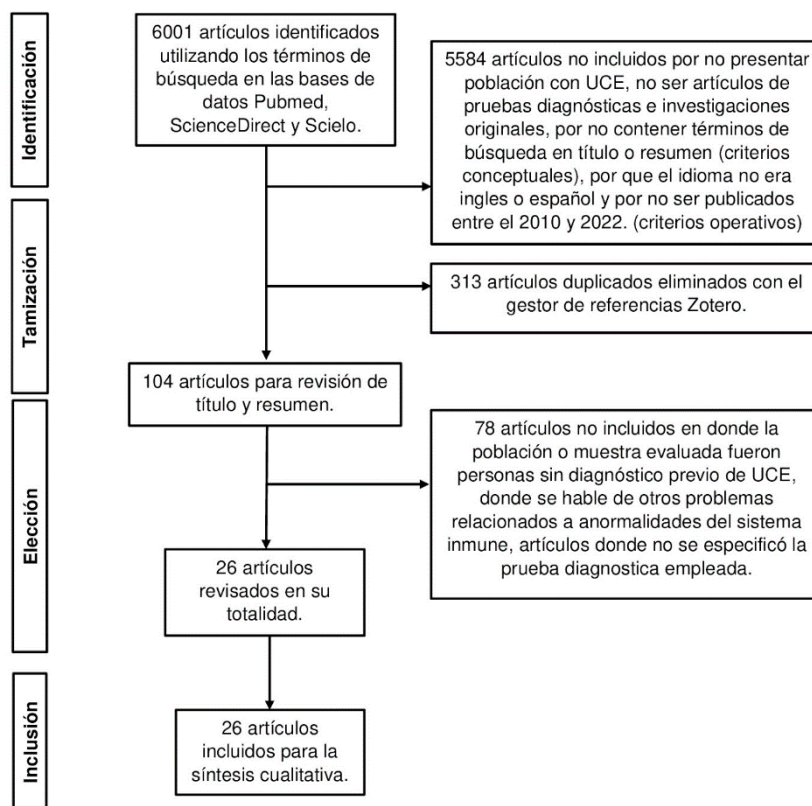


Figura 1. Algoritmo prisma. se describen los pasos que se siguieron para desarrollar cada uno de los criterios de la guía PRISMA, identificación, Tamización, elección, e Inclusión de los artículos.

Posteriormente se aplicó la guía QUADAS-2 a los 26 artículos, donde la mayoría de ellos generan poca o ninguna preocupación sobre sus riesgos de sesgos o sobre la aplicabilidad de sus resultados, a excepción de algunos en el que los riesgos fueron mayores con relación a los dominios; selección de los individuos, flujos y tiempos debido a que no describen sus características. Sin embargo, se tienen en cuenta porque las condiciones generales y los resultados obtenidos aportan a esta investigación (**Tabla 1, Figura 2**).

Tabla 1. Resultados QUADAS-2

N° Art.	Nombre Artículo	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados		
		Selección de individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Selección de Pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
1	A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
2	Development and Evaluation of an In-House ELISA to Detect Anti-FcεR1α IgG Autoantibodies in Chronic Spontaneous Urticaria Patients	PB	PB	PB	?	?	PB	PB
3	Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU)	PB	PB	PB	?	?	PB	PB
4	Serum level of hemokinin-1 is significantly lower in patients with chronic spontaneous urticaria than in healthy subjects	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
5	Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity	PB	PB	PB	PA	PB	PB	PB

6	Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
7	Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
8	Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
9	Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels	PB	PB	?	PB	PB	PB	?
10	Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AAbs) to induce Fc ϵ RI crosslinking, as compared to anti-Fc ϵ RI α AAbs.	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
11	Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria	?	PB	PB	?	PB	PB	PA
12	Dimerized, Monomeric, Translationally Controlled Tumor Protein Induces Basophil Activation and Mast Cell	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB

Degranulation in Chronic Urticaria								
13	Assessment of circulating FCεR1a in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables.	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PA
14	Plasma lipoxin a4 levels in childhood chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
15	Circulating soluble LIGHT/TNFSF14 is increased and associated with IL-8 concentration in chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
16	Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
17	Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor-β1, interferon-γ, interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test	PB	PB	?	PB	PB	PB	PA
18	Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria	PB	PB	PB	PA	PB	PB	PB
19	Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis	PA	PB	PB	?	PA	PB	PB

20	IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
21	A Rapid Method of Detecting Autoantibody against FcεR1α for Chronic Spontaneous Urticaria:	PB	PB	PB	PB	PB	PB	?
22	The Association between Platelet Count and Acute Phase Response in Chronic Spontaneous Urticaria	PA	PB	PB	PB	PB	PB	PB
23	Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
24	CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in Chronic Spontaneous Urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
25	Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration:	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB
26	Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB

Tabla 1. Resultados QUADAS-2. PB: Probabilidad Baja, **PA:** Probabilidad Alta, **?:** Probabilidad incierta.

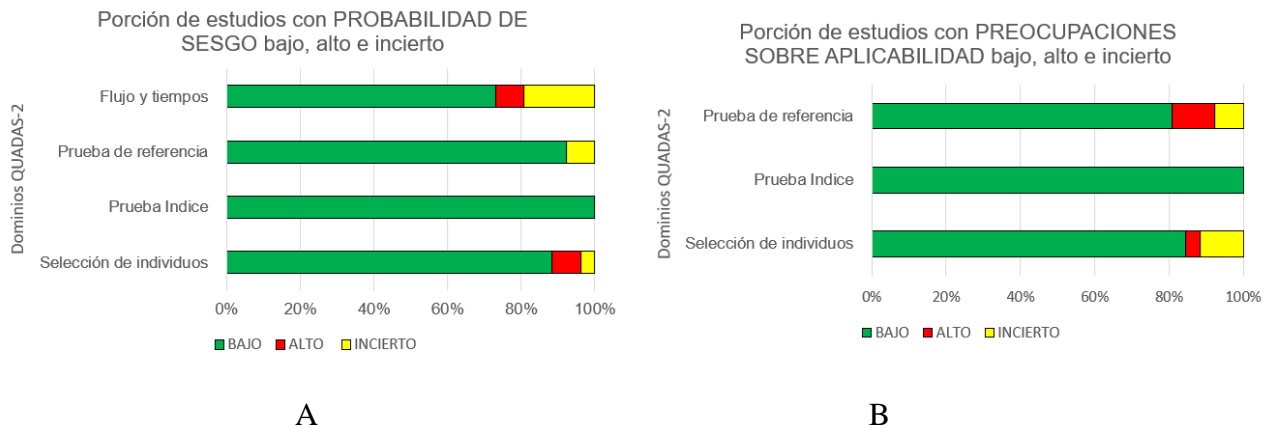
Figura 2. Gráfica Resultados QUADAS-2

Figura 2. Gráfica Resultados. A. Porcentaje de estudios con probabilidad de riesgo bajo, alto e incierto de acuerdo a los dominios QUADAS-2. B. Porcentaje de estudios que pueden generar preocupaciones sobre la aplicabilidad de los resultados.

Al terminar la extracción de la información, se obtuvo que los artículos incluidos en el análisis fueron publicados en un rango de años entre el 2013 hasta el 2022, con un predominio de publicaciones en los años 2018 y 2019 con cuatro artículos en cada uno, observándose un mayor número de publicaciones en la base de datos PubMed con 24 de ellos, en ScienceDirect se encontraron 2 y en la base de datos Scielo no se encontró ninguna publicación sobre el tema en cuestión. 12 de estas investigaciones fueron realizadas en países asiáticos, seguido por 11 realizados en países europeos, 2 en América y 1 en África. De los estudios americanos 1 de ellos se realizó en Colombia en el año 2019. El idioma predominante en todos los artículos es el inglés (**Tabla 2**).

Las 26 investigaciones incluyeron un total de 3.364 individuos, dentro de los cuales 155 (4,6%) eran niños, 2528 (75,14%) fueron personas diagnosticadas con UCE y 836 (24,85%) personas sanas como controles de los estudios (**Tabla 3**).

Tabla 2. Descripción de los estudios

Título del estudio	Bases de datos bibliográficas	Año de publicación	Apellido del primer autor	País	Idioma	Biomarcador	Prueba diagnóstica	Sensibilidad de la prueba diagnóstica	Referencia (DOI o URL)
A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria (20)	Pubmed	2022 Enero.	Koga	Japón	Inglés	AAbs anti-FcεR1α y anti-IgE funcionales y Abs IgE en la superficie de mastocitos y basófilos.	Ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alpha).	N/A	10.1016/j.a lit.2021.08. 007
Development and Evaluation of an In-House ELISA to Detect Anti-FcεR1α IgG Autoantibodies in Chronic Spontaneous Urticaria Patients (21)	Pubmed	2022 Febrero	Sripatumtong	Tailandia	Inglés	autoanticuerpos IgG anti-Fc ε R1 α	ELISA modificado	98.28%	10.1155/20 22/686368 2
Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) (22)	Pubmed	2022 Febrero	Jae – Hyuk	Corea del sur	Inglés	IgE libre en suero	ELISA	72,7%	10.1016/j. waojou.20 22.100629
Serum level of hemokinin-1 is significantly lower in patients with chronic spontaneous urticaria than in healthy subjects(23)	Pubmed	2021 Octubre.	Nishimori	Japón	Inglés	Niveles séricos de hemoquinina -1 (HK-1)	Kit HK-1 ELISA (Peninsula Laboratories International).	N/A	10.1016/j.a lit.2021.05. 002
Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity (24)	Pubmed	2021 Mayo.	Sauer	Alemania	Inglés	Niveles de IgA e IgE	ELISA comercial	N/A	10.3389/fi mmu.2021. 657211
Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in	Pubmed	2021 Enero.	Cao	Corea	Inglés	Receptor X2 acoplado a proteína G relacionado con	ELISA (MyBioSource Inc, San Diego, CA, EE. UU.)	N/A	10.4168/aa ir.2021.13. 3.498

Patients With Chronic Spontaneous Urticaria(25)							Mastocitos (MRGPRX2)			
Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1α pathway in chronic spontaneous urticaria (26)	Pubmed	2020 Junio.	Zhao	China	Inglés	Proteína de unión a la vitamina D (VDBP) en suero.	Kit ELISA adquirido de CUSABIO.	N/A	10.1016/j.clim.2020.108444	
Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria(27)	Pubmed	2020 Enero.	Hofman	Países Bajos	Inglés	Cinínógeno de alto peso molecular (CHK)	ELISA	N/A	10.1111/cea.13558	
Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels (28)	Pubmed	2019 Diciembre.	Sánchez	Colombia	Inglés	IgE anti-TPO	ELISA	N/A	10.1155/2019/4202145	
Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AAbs) to induce FcϵRI crosslinking, as compared to anti-FcϵRIα AAbs (29)	Pubmed	2019 Julio.	Izaki	Japón	Inglés	Autoanticuerpos IgG anti-IgE y anti-Fc ϵ RI α	ELISA	76,2%	10.1016/j.alit.2019.01.003	
Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria. (30)	Pubmed	2019 Abril.	Grzanka	Polonia	Inglés	concentraciones circulantes de TNF- α , receptor de TNF- α soluble tipo 1 y tipo 2 (sTNF-R1 y sTNF-R2), Fas soluble (sFas) y	Kits de ELISA (todos los kits de R&D Systems, MN, EE. UU)	N/A	10.1186/s13223-019-0332-7	

FasL
(sFasL)

Dimerized, Not Monomeric, Translationally Controlled Tumor Protein Induces Basophil Activation and Mast Cell Degranulation in Chronic Urticaria. (31)	Pubmed	2019 Abril.	Ulambayar	Corea	Inglés	Proteína tumoral controlada por traducción (TCTP) o factor liberador de histamina	ELISA (MyBioSource Ltd, San Diego, CA, EE. UU.)	N/A	10.4110/in.2019.19.e20
Assessment of circulating FcεR1a in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. (32)	Science Direct	2018 Diciembre.	Baioumy	Egipto	Inglés	Ig E anti-FcεR1a	ELISA interno	N/A	10.1016/j.imbio.2018.08.009
Plasma lipoxin a4 levels in childhood chronic spontaneous urticaria. (33)	Pubmed	2018 Septiembre	Dilek	Turquía	Inglés	LXA4	ELISA (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Shanghai, China).	N/A	10.24953/urkped.2018.05.009
Circulating soluble LIGHT/TNFSF14 is increased and associated with IL-8 concentration in chronic spontaneous urticaria. (34)	Pubmed	2018 Junio.	Kasperska-Zajac	Polonia	Inglés	LIGHT o factor de necrosis tumoral 14 (TNFSF14) soluble circulante.	ELISA comercial (Quantikine Human LIGHT/TNFSF14 ELISA kit; R&D Systems, MN, EE. UU.)	N/A	10.1177/2058738418784431

Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria (35)	Pubmed	2018 Enero.	Kasperska-Zajac	Polonia	Inglés	Anticuerpos Hsp70 y anti-Hsp70	ELISA, utilizando kits disponibles comercialmente (kit ELISA de alta sensibilidad Hsp70 y kit ELISA anti-Hsp70 IgG/A/M de Enzo Life Sciences, Inc., NY, EE. UU.).	N/A	10.1177/0394632017750440
Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor-β1, 21nterferón-γ, interleukin-17^a and -23 by autologous serum skin test. (36)	Pubmed	2017 Febrero	Degirmenci	Turquía	inglés	(IL)-4, IL-10, factor de crecimiento transformante (TGF- β 1), interferón (IFN)- γ , IL-17 ^a e IL-23	ELISA	N/A	10.5114/pdia.2016.57679
Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. (37)	Pubmed	2016 Noviembre.	Dilek	Turquía	Inglés	MMP-9	ELISA comercial (Bender Med Systems, Viena, Austria)	N/A	10.4168/air.2016.8.6.522
Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis (38)	Science Direct	2016 Septiembre	Hong	Corea	Inglés	Transglutaminasa 2 (TG2) en suero o sobrenadante de mastocitos	ELISA kit TGCovtest (Covalab, Villeurbanne, Francia)	N/A	10.1016/j.janai.2016.06.026
IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. (39)	Pubmed	2015 Diciembre.	Kasperska	Polonia	Inglés	IL-6, receptor soluble de interleucina 6 (IL-6 sR) y gp130 soluble (sgp130) y PCR	ELISA.	N/A	10.1371/journal.pone.0145751
A Rapid Method of Detecting Autoantibody against FcϵR1α for Chronic	Pubmed	2014 Octubre.	Lee	Estados Unidos	Inglés	Autoantígeno recombinante Fc ϵ R1 α (rFc ϵ R1 α)	ELISA y prueba rápida de inmunoDot	70 %	10.1371/journal.pone.0109565

Spontaneous Urticaria. (40)									
The Association between Platelet Count and Acute Phase Response in Chronic Spontaneous Urticaria. (41)	Pubmed	2014 Junio.	Kasperska-Zajac	Polonia	Inglés	Volumen plaquetario medio (MPV), ancho de distribución de las plaquetas (PDW), recuento de plaquetas, concentración sérica de PCR	PCR: analizador Cobas 6000 con módulo c501 (Roche, Suiza). Recuento de plaquetas, MPV y PDW: analizador de hematología automatizado Sysmex XT 2000i (Sysmex, Japón).	N/A	10.1155/2014/650913
Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. (42)	Pubmed	2014 Febrero	Grzanka	Polonia	Inglés	Concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]	inmunoensayo de electroquimioluminiscencia directa automatizado (Elecsys, Roche Diagnostic, Mannheim Alemania)	N/A	10.1186/1476-9255-11-2
CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in Chronic Spontaneous Urticaria. (43)	Pubmed	2013 Octubre.	Puxeddu	Italia	Inglés	CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, sVCAM-1 y sICAM-1	ELISA comercial (R&D Systems, Inc., Minneapolis, Minn., EE.UU.)	N/A	10.1159/000354922
Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration (44)	Pubmed	2013 Mayo.	Kasperska	Polonia	Inglés	Proteínas C3, C4 y la proteína C reactiva CRP	Método inmunoturbidimétrico en sistemas Roche/Hitachi cobas c (C3 y C4). Aglutinación de látex turbidimétrico (CRP-Látex, BioSystems SA, Barcelona, España) (PCR)	N/A	10.1186/1476-9255-10-22
Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. (45)	Pubmed	2013 Marzo.	Kasperska	Polonia	Inglés	Proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT)	Agglutinación de látex turbidimétrico (PCR) Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (PCT)	N/A	10.1007/s00111-012-0580-1

Tabla 3. Población participante de los estudios

N° Art	Nombre Artículo	Pacientes con UCE	Sujetos sanos	Edad	
				Adultos	Niños
1	A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria	14	9	23	0
2	Development and Evaluation of an In-House ELISA to Detect Anti-FcεR1α IgG Autoantibodies in Chronic Spontaneous Urticaria Patients	233	25	258	0
3	Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU)	88	76	164	0
4	Serum level of hemokinin-1 is significantly lower in patients with chronic spontaneous urticaria than in healthy subjects	151	N/A	151	0
5	Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity	606	N/A	606	0
6	Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	116	50	166	0

7	Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria	77	60	137	0
8	Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria	100	28	128	0
9	Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels	100	100	200	0
10	Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AAbs) to induce Fc ϵ RI crosslinking, as compared to anti-Fc ϵ RI α AAbs.	134	55	189	0
11	Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria	58	22	80	0
12	Dimerized, Not Monomeric, Translationally Controlled Tumor Protein Induces Basophil Activation and Mast Cell Degranulation in Chronic Urticaria	116	70	186	0
13	Assessment of circulating FC ϵ RI α in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables.	40	40	80	0

14	Plasma lipoxin a4 levels in childhood chronic spontaneous urticaria	42	25	0	67
15	Circulating soluble LIGHT/TNFSF14 is increased and associated with IL-8 concentration in chronic spontaneous urticaria	52	21	73	0
16	Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria	58	N/A	58	0
17	Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test	40	20	60	0
18	Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria	54	34	0	88
19	Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis	72	51	123	0
20	IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria	58	22	80	0
21	A Rapid Method of Detecting Autoantibody against Fc ϵ RI α for Chronic Spontaneous Urticaria:	40	20	60	0

22	The Association between Platelet Count and Acute Phase Response in Chronic Spontaneous Urticaria	66	N/A	66	0
23	Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria	35	N/A	35	0
24	CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in Chronic Spontaneous Urticaria	87	61	148	0
25	Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration	70	33	103	0
26	Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria	21	14	35	0
Total		2528	836	3209	155
Total individuos participantes en el estudio				3364	

Población participante de los estudios. N/A: No aplica

De los 26 artículos obtenidos se evaluaron 34 biomarcadores para el diagnóstico de la UCE (**Figura 3**) de los cuales cobran mayor importancia los siguientes, no solo por su frecuencia en los diferentes artículos sino también por concluir en sus respectivos resultados que el biomarcador es de utilidad al servir como indicador de la presencia de la enfermedad y su posible uso para clasificar los fenotipos de acuerdo a la gravedad, además de poder ser medible a nivel de laboratorio: Autoanticuerpos anti Inmunoglobulina E (AAbs anti-IgE), Anticuerpos anti la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad (Abbs anti-FcεRIα), Inmunoglobulina E contra la Peroxidasa tiroidea (IgE

anti-TPO), marcadores periféricos de la activación de la respuesta de fase aguda (APR), la proteína C reactiva (PCR), la IL-6, La Procalcitonina (PCT), el recuento plaquetario, la Proteína de unión a la Vitamina D (VDBP por sus siglas en inglés), la vitamina D, Anticuerpos contra la Proteína de Choque térmico 70 (Acs Hsp70), Autoanticuerpos anti Proteína de Choque térmico 70 (AAbs anti-Hsp70) y el Complemento.

Figura 3. Gráfica Biomarcadores

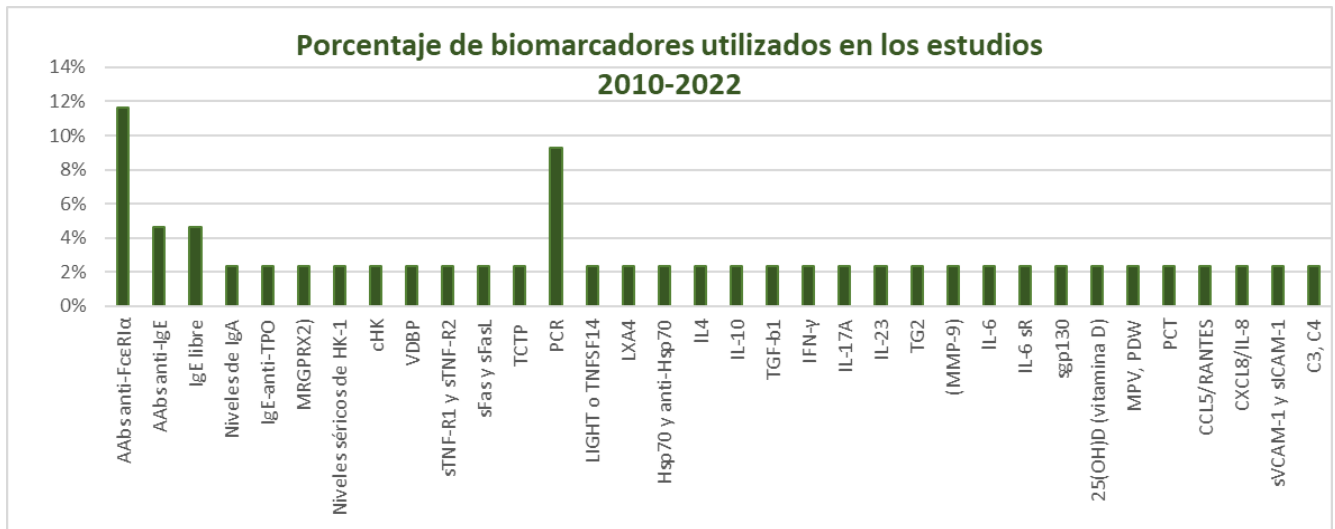


Figura 3. Nota Biomarcadores utilizados en los estudios. AAbs anti-FcεR1α (Autoanticuerpos anti-FcεR1α). AAbs anti-IgE (Autoanticuerpos anti-IgE). IgE libre en suero. Niveles de IgA. IgE-anti-peroxidasa tiroidea (IgE-anti-TPO). Receptor X2 acoplado a proteína G relacionado con Mastocitos (MRGPRX2). Niveles séricos de hemoquinina-1 (HK-1). Ciniógeno de alto peso molecular (cHK). Proteína de unión a la vitamina D (VDBP). Concentraciones circulantes de receptor de TNF-α soluble tipo 1 y tipo 2 (sTNF-R1 y sTNF-R2). Concentraciones circulantes de Fas soluble (sFas) y FasL (sFasL). Proteína tumoral controlada por traducción (TCTP) o factor liberador de histamina. Proteína C reactiva (PCR). LIGHT o factor de necrosis tumoral 14 (TNFSF14) soluble circulante. Lipoxina A4 (LXA4). Proteína de choque térmico 70 (Hsp70) y anti-proteína de choque térmico 70 (anti-Hsp70). Interleucina 4 (IL-4). Interleucina 10 (IL-10). Factor de crecimiento transformante (TGF-b1). Interferón (IFN)-γ. Interleucina 17A (IL-17A). Interleucina 23 (IL-23). Transglutaminasa 2 (TG2) en suero. Metaloproteasa de Matriz-9 (MMP-9). Interleucina-6 (IL-6). Receptor soluble de Interleucina-6 (IL-6 sR). Glucoproteína 130 soluble (sgp130). 25(OH)D (vitamina D). Volumen plaquetario medio (MPV), ancho de distribución de las plaquetas (PDW), recuento de plaquetas. Procalcitonina (PCT). Quimiocina CCL5/RANTES. Quimioquina CXCL8/IL-8. Molécula de adhesión celular vascular sVCAM-1 y molécula de adhesión celular vascular soluble sICAM-1. Proteínas C3, C4 (Complemento).

Biomarcadores

AAbs anti-IgE y Abs anti-FcεRIα

La UCE causada por una reacción mediada por autoanticuerpos (AAb) se define como UCE autoinmune (aiCSU). La aiCSU se ha dividido en dos tipos (I y IIb), en la tipo I, los pacientes tienen AAbs de inmunoglobulina E (IgE) contra autoantígenos y los pacientes con aiCSU tipo IIb poseen AAb IgG unidos a anticuerpos IgE (Abs) y/o a la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad (FcεRIα) en la superficie de los mastocitos y de los basófilos. La degranulación de los mastocitos y los basófilos causada por autoanticuerpos (AAb) son un factor clave en la urticaria crónica espontánea, puesto que el entrecruzamiento de múltiples moléculas FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos con autoantígenos, anti-IgE y/o AAb anti-FcεRIα pueden ser los causantes de los síntomas de la UCE. En el estudio de Yuki Koga y col; se habla de buscar AAbs anti-FcεRIα y/o anti-IgE funcionales en suero como cribado para la aiCSU de tipo IIb. Generalmente se realiza la prueba cutánea de suero autólogo (ASST) con frecuencia en la clínica para detectar estos autoanticuerpos en pacientes con aiCSU tipo IIb ya que es más simple, sin embargo, esta prueba puede generar falsos positivos debido a la presencia de factores inductores de histamina como lo son la bradicinina y C5, además de factores activadores de mastocitos de bajo peso molecular. La prueba de liberación de histamina (TRH) y la prueba de activación de basófilos también son utilizadas en la detección de AAbs funcionales contra FcεRIα y/o IgE Abs. Sin embargo, se necesitan basófilos de donantes sanos y el grado de activación de basófilos mediada por IgE o FcεRIα varía entre los donantes (20).

IgE Anti TPO

La IgE anti-TPO es un biomarcador útil para diferenciar fenotipos clínicos de pacientes con UCE. La UCE es una enfermedad heterogénea con diversas características clínicas, por ello se considera importante identificar biomarcadores capaces de clasificar a los pacientes según su fenotipo, además ayudaría a clasificar a los pacientes según su pronóstico clínico.

La asociación entre la autoinmunidad tiroidea y la UCE se ha evaluado en múltiples estudios. Los anticuerpos IgE contra antígenos tiroideos como la peroxidasa tiroidea (anti-TPO IgE) son más frecuentes en pacientes con UCE que en individuos sanos. Además, la activación de los basófilos por la IgE anti-TPO sugiere que esta inmunoglobulina podría estar participando en las exacerbaciones de la urticaria, y los resultados *in vivo* muestran que la IgE anti-TPO puede inducir ronchas en la piel de los pacientes con UCE; estos resultados sugieren un papel para la IgE anti-TPO en la urticaria CE. En el estudio Sánchez por ejemplo se evidenció la elevación de IgE anti-TPO durante los períodos de exacerbación de los pacientes, demostrando que existe una asociación entre este autoanticuerpo y la patogenia de la urticaria (28).

VDBP y Vitamina D

En el estudio realizado por Zhao y col; 2020, se identificaron 31 tipos de proteínas expresadas diferencialmente en UCE, entre ellas la Proteína de unión a la Vitamina D (VDBP), cuyos niveles en sueros de pacientes con UCE eran más altos que en los controles sanos. La VDBP es una proteína producida en el hígado que tiene efectos inmunomoduladores y es la principal portadora de vitamina D en el cuerpo humano. Se menciona que la VDBP puede aumentar de forma compensatoria debido a la deficiencia de vitamina D en la UCE, y que podría ser un biomarcador sanguíneo potencial en su diagnóstico. Por otro lado, en la práctica clínica, el estado de la vitamina D se evalúa midiendo el nivel circulante de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], considerado como el mejor indicador del estado de la vitamina D. En el estudio realizado por Grzanka y col; la concentración sérica de 25(OH)D fue significativamente menor en el grupo con UCE en comparación con los sujetos control, es decir que en este caso se trata de una regulación a la baja. También se ha demostrado que la vitamina D puede regular negativamente la expresión de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en mastocitos a través del eje PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α de forma dependiente de IgE, permitiendo a los autores sugerir que la terapia con vitamina D puede ser de gran utilidad para el tratamiento de la UCE (26,42).

Marcadores periféricos de la activación de la respuesta de fase aguda (APR), la proteína C reactiva (PCR), la IL-6, La Procalcitonina (PCT) y el recuento plaquetario.

En la UCE además de una inflamación cutánea local que se da dependiente de mastocitos y basófilos, se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica, esta respuesta de fase aguda (APR) se manifiesta por un aumento de la IL-6 circulante, que varía junto con las concentraciones de PCR y puede estar relacionado con la actividad y la gravedad de la urticaria, esto evidenciado en estudios que demuestran una correlación significativa entre PCR con IL-6, se evidencia además que cuando se presentan estas concentraciones elevadas de estos marcadores, puede reflejar la activación del sistema de transeñalización de IL-6 y pueden ir acompañadas de una mayor activación de la respuesta de fase aguda y la actividad de la enfermedad, también correlacionan significativamente la PCR con PCT y posteriormente especifican que de forma indirecta en casos en los que es difícil la diferenciación de una infección, a una exacerbación de la enfermedad o una APR secundaria asociada únicamente a las concentraciones séricas de PCR, la PCT puede tener una utilidad potencial como marcador ya que ofrece mejor especificidad. Se observa también en un estudio realizado por Kasperska-Zajac y col; 2014 una correlación de PCR con el recuento de plaquetas, relacionándolo con la actividad de la enfermedad sugiriendo asimismo que la respuesta de fase aguda en la UCE se asocia con el aumento del número de plaquetas circulantes en pacientes con síntomas más graves. Siendo así entonces que la alta concentración de marcadores APR puede considerarse como característico del aumento de la inflamación sistémica y uno de los principales Indicaciones de terapia antiinflamatoria(39,41).

Acs Hsp70 y AAbs anti-Hsp70

Las proteínas de choque térmico (Hsp) son moléculas citoprotectoras e inmunomoduladoras altamente conservadas, que pueden liberarse de las células viables en respuesta a varios factores estresantes, incluido el estrés mental y fisiológico, la infección, la inflamación u otros desafíos ambientales. Cumplen un rol importante y complejo en la inflamación y función del sistema inmunológico ya que promueven la producción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión, para activar la

respuesta inmune humoral y celular. La Hsp de 70 kDa (Hsp70) es la que más se ha estudiado dentro de la familia Hsp y está regulada al alza en el tejido inflamado presentándose como un indicador muy sensible del estrés celular. En el estudio realizado por Kasperska-Zajac y col; 2018 se midieron las concentraciones de Hsp70 en plasma y anticuerpos anti-Hsp70 en suero, así como la proteína C reactiva (PCR) en suero en pacientes con UCE y en los controles. Las concentraciones plasmáticas de Hsp70 fueron significativamente más altas en pacientes tanto en UCE grave como leve en comparación con los controles. Se observó también asociación entre anticuerpos anti-Hsp70 y aumento de la concentración de PCR, por lo que pueden ser considerados como potenciales biomarcadores de la enfermedad (35).

C3 y C4

En la UCE una de las vías de activación de los mastocitos depende de algunas fracciones del complemento. Este sistema está compuesto por muchas proteínas proinflamatorias, entre las que se encuentran, C3 que participa en activación de todas las vías del sistema del complemento y C4 la proteína que está más presente en la vía clásica. En el estudio realizado por Kasperska-Zajac y col; se menciona que las concentraciones séricas de C3 y C4 medidas por un método inmunturbidimétrico fueron significativamente más altas en pacientes con UCE en comparación con los controles sanos, donde hubo diferencias significativas entre los pacientes que mostraron grados leves y más severos en la urticaria, lo que lleva a pensar en que tal asociación podría indicar un papel potencial de los componentes del complemento como biomarcador de la gravedad de la inflamación de la urticaria (44).

También se mencionan las respectivas pruebas diagnósticas, en donde hay una mayor frecuencia en la utilización de ELISA, se encontró que en 21 de los 26 artículos se utilizó como prueba índice para detectar la molécula objeto de estudio, es decir, fue la técnica que predomina en un 80,76% entre los estudios realizados. Muchas de estas pruebas eran kits comerciales adquiridos dependiendo del analito a evaluar y otras fueron desarrolladas en el laboratorio con algunas modificaciones. Seguimiento de pruebas como Aglutinación de látex turbidimétrico, Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

(ECLIA), Ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alpha) e InmunoDot (**Figura 4**).

Figura 4. Gráfica pruebas diagnósticas

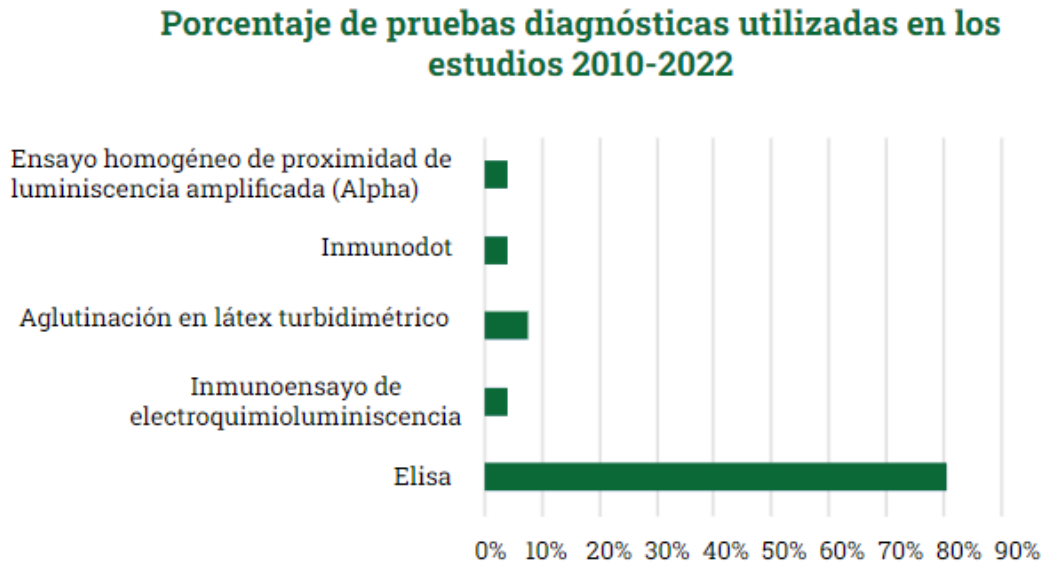


Figura 4. Resultados de los porcentajes de las pruebas diagnósticas utilizadas en los estudios. Elisa 81% (21 estudios), Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia 4% (1 estudios), aglutinación en látex 8% (2 estudios), inmunodot 4% (1 estudio), Ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada 4% (1 estudio).

Pruebas de laboratorio empleadas

ELISA

Es una técnica inmunoenzimática que emplea enzimas como sustancias marcadoras para la detección de un diverso número de antígenos y anticuerpos. Estos ensayos se apoyan en tres características biológicas fundamentales: la especificidad de los anticuerpos, el poder catalítico y la alta especificidad de las enzimas. Esta técnica permite detectar: hormonas, fármacos, péptidos y proteínas, vitaminas, agentes patógenos, otros analitos y también anticuerpos dirigidos contra los propios constituyentes del organismo (autoanticuerpos), contra microorganismos o contra inmunógenos vacunales. La reacción antígeno-anticuerpo se detecta generalmente

mediante un cambio de color o la emisión de luz, producidos por la interacción de la enzima y su sustrato. Ambos efectos son cuantificables y proporcionales a la intensidad de la interacción (46).

Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA)

Es una técnica que se ha desarrollado gradualmente en los últimos años, combina la electroquimioluminiscencia y el inmunoensayo para detectar de forma automática y rápida anticuerpos o antígenos en suero o plasma a través de una reacción química que es detectada por electrones. El ECLIA es utilizado principalmente tamizajes serológicos por los altos valores de sensibilidad y especificidad y por su completa automatización. Este método se ha utilizado como prueba base para medir concentraciones de biomarcadores de importancia en la UCE, por ejemplo, la concentración de 25(OH)D en suero con un límite de detección de 3,0 ng/ml o la concentración sérica de procalcitonina con un límite de detección de 0,02 ng/ml (45).

Agglutinación de látex turbidimétrico

Esta prueba se basa en reacciones inmunológicas de antígeno-anticuerpo en las cuales las partículas de látex, que están sensibilizadas con anticuerpos específicos, al unirse con los antígenos correspondientes, causan una reacción de aglutinación que se evidencia por la formación de malla o grumos que son visibles macroscópicamente. Esta prueba se ha utilizado para medir Proteína C Reactiva (PCR) en el que la concentración sérica de PCR se mide mediante un método de aglutinación de látex turbidimétrico con un límite de detección de 1,0 mg/L (45,47)

Ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alpha).

Este es un ensayo de proximidad basado en perlas que se utiliza para detectar una interacción intermolecular con alta sensibilidad y especificidad que se da en una muestra biológica. En el estudio realizado por Yuki Koga y col; 2022 se desarrolló un método de ensayo in vitro simple, altamente específico y práctico para detectar AAbs en UCE basado en Alpha que involucra el entrecruzamiento (AlphaCL) de IgE Abs y receptores. Cuando las perlas donantes yceptoras conjugadas con FcεR1α o IgE se

acercan mediante la reticulación con el AAb respectivo, se libera oxígeno singlete de las perlas donantes mediante excitación a 680 nm. El oxígeno singlete liberado desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, lo que da como resultado un pico de emisión pronunciado a 615 nm (20).

InmunoDot.

El inmunoDot determina la presencia de los anticuerpos presentes en sueros de pacientes que manifiestan una enfermedad autoinmune sistémica, como en el estudio realizado por Lee y col; 2014 donde se utilizó este método para detectar autoanticuerpos anti-FcεRIα, se esparcieron alícuotas de proteínas FcεRIα recombinantes en una membrana de nitrocelulosa, para posteriormente se agregar el suero del paciente individual diluyéndose 1: 4 e incubando durante 10 min. La IgG unida se detecta usando IgG antihumana de cabra conjugada con peroxidasa. La reacción se evidencia al utilizar una solución de sustrato quimioluminiscente y las señales se registran mediante exposición a una película de rayos X. Los resultados de la prueba son de carácter cuantitativo y se realiza mediante densitómetro de video (40).

Discusión y Conclusiones

La Urticaria crónica espontánea es un trastorno que en los últimos años ha venido cobrando importancia debido al número de casos que se presentan, los costes en tratamientos y ausentismo laboral, adicional a esto, el avance en las tecnologías y la ciencia han permitido desarrollar herramientas para conocer la fisiopatología y con ello moléculas que participan o juegan un papel importante en la enfermedad las cuales pueden ser usadas como biomarcadores ayudando a un diagnóstico más preciso.

Al realizar la búsqueda en las bases de datos mencionadas anteriormente y aplicarles todos los filtros, sólo veintiséis artículos entraron a la evaluación para la obtención de la información, lo cual indica la poca información sobre el tema a pesar de realizarse dentro de una ventana de tiempo amplia, además se puede evidenciar también la nula existencia de artículos en idioma español, principalmente reflejado en la búsqueda de información en la base de datos Scielo principal fuente de información de población hispanohablante, ya que esta trabaja en países de Latinoamérica, el caribe, España y Portugal. Sin embargo, se observó un notable aumento en la publicación de estudios en las demás bases de datos a partir del año 2013 con un pico entre 2018 y 2019, la mayoría realizados en Asia y Europa lo que permitiría sugerir la relación con los avances de los últimos años en el conocimiento de la enfermedad.

Se encontraron treinta y cuatro posibles biomarcadores para el diagnóstico de la UCE con diferentes características, algunos de ellos más específicos ya que estaban implicados en la patogenia, otros menos específicos que se deberían correlacionar con otros marcadores y/o con la clínica, pero que serían de utilidad a la hora de realizar el diagnóstico oportuno. La medición de la IgE anti TPO por ejemplo, es útil para diferenciar el fenotipo de UCE grave de la UCE leve, ya que en la grave los niveles se encuentran aumentados. En cuanto a la Proteína de unión a la vitamina D, se presentan niveles más altos en UCE, mientras que la vitamina D se encontraría disminuida en esta enfermedad por lo que servirían como biomarcadores potenciales para el diagnóstico y además se resalta la idea de que esta vitamina administrada a los pacientes podría servir como tratamiento, pero se necesitan más estudios para corroborarlo. El aumento de marcadores de la respuesta de fase aguda (APR) aunque no sean específicos, como IL-

6, PCR y el aumento de plaquetas se pueden asociar a UCE grave al tratarse de un trastorno de inflamación más sistémico, que además sumados a la medición de la procalcitonina permiten hacer el diagnóstico diferencial con la infección sistémica. La proteína de choque térmico Hsp70 y autoanticuerpos contra la Hsp70 se encuentran elevadas en pacientes con UCE tanto grave como leve al igual que las proteínas C3 y C4 del complemento por lo que sería un buen marcador de UCE, pero no permitiría la diferenciación de fenotipos clínicos.

Entre las técnicas más utilizadas para la identificación o medición de los biomarcadores para el diagnóstico de la UCE está la prueba de Elisa, la cual evidencia el predominio en los artículos evaluados, esto puede deberse en gran medida a la accesibilidad de la prueba, costos y conocimiento operativo, lo que la hace una buena candidata para el diagnóstico de rutina de la UCE si se compara por ejemplo con las otras técnicas también mencionadas como el ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada (Alpha) o el Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), que son más específicas pero que no podrían implementarse de rutina en los diferentes centros asistenciales por los costos y los equipos.

Para resaltar se observó que, al realizar la evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión, hay una baja probabilidad de sesgos, al igual que bajo riesgo de preocupación sobre la aplicabilidad de sus resultados, lo que asegura que la información suministrada es útil y confiable. Las frecuencias de los datos obtenidos en los diferentes artículos indican un mayor predominio en la utilización de ELISA, ya que en 21 de los 26 artículos se utilizó como prueba índice para detectar la molécula objeto de estudio, lo que correspondió al 80,76%. En cuanto a los biomarcadores, los más frecuentes fueron AAbs anti-FcεR1α (12%), PCR(9%), AAbs anti-IgE(5%) e IgE libre (5%) al ser los más utilizados y conocidos, sin embargo, también se observó el uso de múltiples biomarcadores nuevos que son prometedores para el diagnóstico de la UCE por sus diferentes características, desde los más inespecíficos como la PCR o el aumento de plaquetas que correlacionados con otras moléculas y/o con la clínica permiten hacer diagnóstico; moléculas cuyo aumento se relaciona con la UCE pero no diferencian la gravedad; hasta los más específicos como la IgE anti TPO que permiten además clasificar los fenotipos de la enfermedad en grave, moderado y leve.

Referencias

1. Dabija D, Tadi P, Danosos G. Chronic Urticaria. StatPearls [Internet]. 5 de enero de 2022 [citado 3 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/43025>
2. Criado PR, Maruta CW, Alchorne A de O de A, Ramos AMC, Gontijo B, Santos JB dos, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 3 de junio de 2019;94:56-66.
3. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J*. 1 de junio de 2021;14(6):100546.
4. O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ, O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea. *Rev Alerg México*. diciembre de 2019;66(4):403-8.
5. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. junio de 2019;19(3):193-7.
6. Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez B de la C, Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez B de la C. Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia. *Rev Alerg México*. junio de 2017;64(2):163-70.
7. Aguilera-Insunza R, Correa H, Díaz C, Marinovic MA, Valenzuela F, Aguilera-Insunza R, et al. Guía clínica chilena de urticaria crónica espontánea. *Rev Médica Chile*. noviembre de 2018;146(11):1334-42.
8. Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Inducible urticaria: Case series and literature review. *Biomédica*. 1 de marzo de 2016;36(1):10-21.
9. Lozano AM, López JF, Zakzuk J, García E. Papular urticaria: A review of causal agents in Colombia. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2016;36(4):632-45.
10. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125-47.
11. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100101.
12. Giménez-Arnau AM MD, de Montjoye L MD, PhD, Asero R MD, Cugno M MD, Kulthanan K MD, Yanase Y PhD, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous

- Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 de junio de 2021;9(6):2195-208.
13. Research C for U, Dermatology* CS of. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria: 2018 Update. *Int J Dermatol Venereol.* marzo de 2020;3(1):8-13.
 14. Ghosh SK, Ghosh S. AUTOLOGOUS SERUM SKIN TEST. *Indian J Dermatol.* 2009;54(1):86-7.
 15. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA. Assessment of circulating FCεR1a in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. *Immunobiology.* 2018;223(12):807-11.
 16. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de septiembre de 2018;142(3):876-82.
 17. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 4 de diciembre de 2018;8(1):51.
 18. Magen E, Mishal J, Feldman V, Zeldin Y, Schlesinger M, Kidon M, et al. Increased Mean Platelet Volume and C-Reactive Protein Levels in Patients With Chronic Urticaria With a Positive Autologous Serum Skin Test. *Am J Med Sci.* 1 de junio de 2010;339(6):504-8.
 19. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp.* 1 de marzo de 2013;91(3):149-55.
 20. Koga Y, Yokooji T, Ogino R, Taogoshi T, Takahagi S, Ishii K, et al. A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int.* 2022;71(1):94-102.
 21. Sripatumtong C, Tansit T, Tuchinda P, Kanistanon D, Kulthanan K, Srinoulprasert Y. Development and Evaluation of an In-House ELISA to Detect Anti-FcεR1α IgG Autoantibodies in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *J Immunol Res.* 25 de febrero de 2022;2022:e6863682.
 22. Jang JH, Yang EM, Lee Y, Ye YM, Moon J, Ryu MS, et al. Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU)☆. *World Allergy Organ J.* 2022;15(2):100629.
 23. Nishimori N, Toyoshima S, Sasaki-Sakamoto T, Hayama K, Terui T, Okayama Y. Serum level of hemokinin-1 is significantly lower in patients with chronic spontaneous urticaria than in healthy subjects. *Allergol Int.* 2021;70(4):480-8.

24. Sauer M, Scheffel J, Frischbutter S, Kolkhir P, Xiang YK, Siebenhaar F, et al. Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 3 de mayo de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.657211>
25. Cao TBT, Cha HY, Yang EM, Ye YM. Elevated MRGPRX2 Levels Related to Disease Severity in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. mayo de 2021;13(3):498-506.
26. Zhao JW, Ping JD, Wang YF, Liu XN, Li N, Hu ZL, et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria. *Clin Immunol*. 2020;215:108444.
27. Hofman ZLM, van den Elzen MT, Kuijpers J, de Maat S, Hack CE, Knulst AC, et al. Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(3):343-51.
28. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels. *J Immunol Res*. 7 de diciembre de 2019;2019:e4202145.
29. Izaki S, Toyoshima S, Endo T, Kanegae K, Nunomura S, Kashiwakura J ichi, et al. Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AABs) to induce Fc ϵ RI crosslinking, as compared to anti-Fc ϵ RI α AABs. *Allergol Int*. 2019;68(3):342-51.
30. Grzanka R, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 14 de marzo de 2019;15(1):15.
31. Ulambayar B, Lee H, Yang EM, Park HS, Lee K, Ye YM. Dimerized, Not Monomeric, Translationally Controlled Tumor Protein Induces Basophil Activation and Mast Cell Degranulation in Chronic Urticaria. *Immune Netw* [Internet]. junio de 2019;19(3). Disponible en: <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e20>
32. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA. Assessment of circulating FC ϵ RIa in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. *Immunobiology*. 1 de diciembre de 2018;223(12):807-11.
33. Dilek F, Özçeker D, Güler EM, Özkaya E, Yazıcı M, Tamay Z, et al. Plasma lipoxin a4 levels in childhood chronic spontaneous urticaria. *Turk J Pediatr*. 2018;60(5):527.
34. Kasperska-Zajac A, Damasiewicz-Bodzek A, Grzanka R, Skrzypulec-Frankel A, Bieniek K, Sikora-Żydek A, et al. Circulating soluble LIGHT/TNFSF14 is increased and associated with IL-8 concentration in chronic spontaneous urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 de enero de 2018;32:2058738418784431.

35. Kasperska-Zajac A, Damasiewicz-Bodzek A, Bieniek K, Skrzypulec-Frankel A, Tyrpien-Golder K, Grzanka A. Proteína de choque térmico circulante elevada 70 y sus concentraciones de anticuerpos en la urticaria espontánea crónica. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 de enero de 2018;31:0394632017750440.
36. Degirmenci PB, Kirmaz C, Vatansever S, Onur E, Nal E, Erdin S, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2017;34(1):70-6.
37. Dilek F, Ozceker D, Ozkaya E, Tamay Z, Yazici M, Kesgin S, et al. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 1 de noviembre de 2016;8(6):522-6.
38. Hong GU, Ro JY, Bae Y, Kwon IH, Park GH, Choi YH, et al. Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 de septiembre de 2016;117(3):290-7.
39. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A. IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *PLOS ONE*. 23 de diciembre de 2015;10(12):e0145751.
40. Lee MF, Lin TM, Liu SW, Chen YH. A Rapid Method of Detecting Autoantibody against Fc ϵ R1 α for Chronic Spontaneous Urticaria. *PLOS ONE*. 15 de octubre de 2014;9(10):e109565.
41. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, Misiólek M, Wyszynska-Chłap M, Kasperski J, et al. The Association between Platelet Count and Acute Phase Response in Chronic Spontaneous Urticaria. *BioMed Res Int*. 16 de junio de 2014;2014:e650913.
42. Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiólek M, Jochem J, Kasperski J, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm*. 3 de febrero de 2014;11(1):2.
43. Puxeddu I, Panza F, Pratesi F, Bartaloni D, Rabl SC, Rocchi V, et al. CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(4):330-4.
44. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiólek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm*. 24 de mayo de 2013;10(1):22.
45. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiólek M, Czecior E, et al. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflamm Res*. 1 de marzo de 2013;62(3):309-12.

46. Ochoa Azze RF. Técnicas inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios epidemiológicos [Internet]. Finlay; 2012. Disponible en: <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/PubFINLAY-LIBROTeclnInmunoParaEClinVacunas2012.pdf>
47. González-Losada C, Victoria-García M, Dorta-Contreras AJ. Método de aglutinación en látex para el diagnóstico rápido del síndrome de Guillain-Barré. *Vaccimonitor*. agosto de 2018;27(2):67-75.