

Urticaria crónica espontánea y autoanticuerpos, una revisión narrativa

Verónica Castellanos-Molina¹; Carolina Cortés-Correa²



RESUMEN

Introducción: la urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad inflamatoria de la piel que tiene una etiología compleja. Se han identificado diferentes mecanismos, que incluyen procesos autoinmunes. **Métodos:** revisión narrativa con una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science y SciELO. **Resultados y discusión:** se resumen los anticuerpos y los endotipos autoinmunes. La autoinmunidad tipo IIb, mediada por autoanticuerpos IgG o IgM contra la subunidad alfa de los receptores de IgE de membrana (FcεRI) o contra la IgE de los basófilos y mastocitos; y la autoinmunidad tipo I, también conocida como *autoalergia*, mediada por autoanticuerpos IgE contra diversos antígenos, como la peroxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina e interleucina 24 (IL-24). La presencia de estos autoanticuerpos activa mastocitos y basófilos, lo que contribuye a la inflamación crónica y los síntomas característicos de la UCE. El diagnóstico de los endotipos autoinmunes es complejo y requiere el uso de pruebas especializadas, como la prueba de activación de basófilos (BAT) y el ensayo de liberación de histamina de basófilos (BHRA). Sin embargo, estas pruebas presentan limitaciones y su interpretación debe realizarse en conjunto con la clínica del paciente y otras pruebas diagnósticas. La identificación de los endotipos autoinmunes permite una mejor comprensión de la enfermedad y facilita la personalización del tratamiento. El omalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IgE, ha demostrado eficacia en algunos subgrupos de pacientes, especialmente aquellos con niveles elevados de IgE. Sin embargo, se necesitan más estudios para desarrollar nuevas terapias dirigidas a las vías inmunológicas específicas involucradas en cada endotipo.

PALABRAS CLAVE: Antagonistas de los receptores histamínicos; Autoinmunidad; Inmunoglobulina E; Omalizumab; Urticaria crónica.

- Residente de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3366-915X>
- Dermatóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-482X>

Correspondencia: Verónica Castellanos-Molina; **email:** veronica-molina@hotmail.com

Recibido: 29/7/2024; **aceptado:** 3/3/2025; **publicado:** 11/07/2025

Cómo citar: Castellanos-Molina V, Cortés-Correa C. Urticaria crónica espontánea y autoanticuerpos, una revisión narrativa. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol.

[https://doi.org/10.29176/2590843X.2000.2025;33\(e2000\)](https://doi.org/10.29176/2590843X.2000.2025;33(e2000)).

DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.2000>

Financiación: ninguna

Conflictos de interés: ninguno

SPONTANEOUS CHRONIC URTICARIA AND AUTOANTIBODIES: A NARRATIVE REVIEW

SUMMARY

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is an inflammatory skin disease with a complex etiology. Various mechanisms have been identified, including autoimmune processes. **Methods:** A narrative review was conducted based on a search of the PubMed, Web of Science, and SciELO databases. **Results and Discussion:** This review summarizes the current knowledge regarding autoantibodies and autoimmune endotypes in chronic spontaneous urticaria. Type IIb autoimmunity is mediated by IgG or IgM autoantibodies targeting the alpha subunit of the high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) or IgE on basophils and mast cells. Type I autoimmunity, also referred as *autoallergy*, is mediated by IgE autoantibodies against antigens such as thyroid peroxidase (TPO), thyroglobulin, and interleukin-24 (IL-24). The presence of these autoantibodies activates mast cells and basophils, contributing to chronic inflammation and the characteristic symptoms of CSU. Diagnosing autoimmune endotypes is complex and requires specialized tests, including the basophil activation test (BAT) and the basophil histamine release assay (BHRA). These tests, however, have limitations, and their results should be interpreted in the context of the patient's clinical presentation and other diagnostic findings. Identifying autoimmune endotypes enhances the understanding of the disease and enables personalized treatment approaches. Omalizumab, a monoclonal antibody targeting IgE, has demonstrated efficacy in certain patient subgroups, particularly those with elevated IgE levels. Nonetheless, further research is required to develop therapies that specifically target the immunological pathways involved in each endotype.

KEY WORDS: Autoimmunity; Chronic urticaria; Histamine H₁ antagonists; Immunoglobulin E; Omalizumab..

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una enfermedad inflamatoria que se presenta con angioedema o habones. La urticaria crónica se define como la *aparición de habones, angioedema o ambos durante más de seis semanas*⁽¹⁾. Se clasifica en inducible y espontánea. La inducible se desencadena por determinados estímulos, como el frío, el ejercicio, el agua, entre otros; la espontánea (UCE) es la que no tiene un estímulo específico que desencadene las lesiones y es la más común⁽²⁾.

Según cálculos de DeLong y colaboradores en 2008, la UCE genera costos de hasta 2050 dólares al año por paciente en Estados Unidos⁽³⁾. Además de los costos económicos, esta enfermedad impacta la calidad de vida de los pacientes y compromete su salud mental (con mayor incidencia de ansiedad y depresión), su percepción física, alterando su sueño y generando interrupciones laborales^(4, 5). El diagnóstico temprano podría reducir estos costos y mejorar la calidad de vida, ya que per-

mite un manejo más efectivo y dirigido. La detección de autoanticuerpos podría facilitar la identificación de formas autoinmunes de la enfermedad, que pueden responder de manera diferente a los tratamientos. Esto puede ayudar a personalizar el tratamiento, optimizar la terapia y, potencialmente, reducir la duración y frecuencia de los episodios, disminuyendo así los costos.

METODOLOGÍA

Revisión narrativa a partir de una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science y SciELO con términos de búsqueda abiertos acerca de la urticaria crónica espontánea y los autoanticuerpos, desde el 2001 hasta el 2023.

Generalidades de la urticaria crónica

La UCE es más frecuente en mujeres, con una prevalencia aproximada del 1%, y con una incidencia máxima alrededor de la cuarta década de la vida⁽⁶⁾. En el 80% de los pacientes, el cuadro se resuelve dentro del primer año desde el inicio de los síntomas; sin embargo, hasta en el 10% de los casos, los síntomas persisten por más de cinco años. Su etiología todavía no es clara. Por mucho tiempo se consideró que muchas eran idiopáticas; sin embargo, se han descrito otras causas como la autoinmunidad, la pseudoalergia o las infecciones^(7, 8).

Asimismo, se han descrito asociaciones con otras patologías. Se ha observado que los pacientes con UCE, comparados con los pacientes sin UCE, tienen un riesgo hasta cinco veces mayor de tener anticuerpos positivos contra peroxidasa tiroidea (TPO) y desarrollar patología tiroidea⁽⁹⁻¹¹⁾. Aunque hay positividad en casos de tiroiditis subaguda y otros escenarios clínicos, esta relación resalta la necesidad de estudiar la función tiroidea y la presencia de anticuerpos anti-TPO en pacientes con UCE⁽¹²⁾. Otras patologías relacionadas son el vitíligo, la diabetes *mellitus* de tipo 1 y la artritis reumatoide. Estas asociaciones refuerzan la relación de la enfermedad con una fisiopatología autoinmune, la cual es cada vez más estudiada⁽¹³⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Inicialmente se pensó que su fisiopatología era mediada casi exclusivamente por el mastocito, pero se ha demostrado que su fisiopatología es compleja. Aunque no está completamente dilucidada, participan otras células, como basófilos, eosinófilos, células epiteliales y linfocitos T y B, y componentes no celulares⁽¹⁴⁾. Además, se ha encontrado que la activación del mastocito es mediada por IgE y por otros mediadores y estímulos, como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), las proteasas, los neuropéptidos y la cascada de la coagulación, entre otros⁽¹⁵⁾. Con el avance en el conocimiento, se han identificado distintos endotipos (vías moleculares) que de manera independiente pueden llevar a diferentes manifestaciones clínicas⁽¹⁶⁾:

- Alérgico
- Cascada de la coagulación

- Inflamación
- Neurogénico
- Infección
- Autoinmune
- Autoalérgico

En cuanto a los hallazgos, destacan los autoanticuerpos contra el receptor IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) o la IgE, pero estos se han encontrado en una minoría de pacientes⁽¹⁷⁾. En los últimos años, se han detectado también autoanticuerpos de clase IgE contra la peroxidasa tiroidea, tiroglobulina (TG), factor tisular (TF), entre otros⁽¹⁸⁾. Estos autoanticuerpos desempeñan un papel en la activación de los mastocitos y su detección podría servir para el diagnóstico y tratamiento de la UCE.

El conocimiento de estas vías ha impulsado innovaciones en la terapéutica, y desde la introducción del omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, la historia de la enfermedad cambió. La mayoría de los pacientes responden rápidamente al omalizumab (respondedores rápidos), pero se ha observado que existen grupos de pacientes diferentes: algunos responden luego de varios meses de tratamiento (respondedores tardíos) y una minoría son completamente refractarios al tratamiento (no respondedores)⁽¹⁹⁾. Las diferentes respuestas podrían explicarse por la posible variación en las vías fisiopatológicas en cada grupo.

Autoinmunidad tipo I o la autoalergia

Este endotipo se caracteriza por una enfermedad mediada por autoanticuerpos IgE⁽²⁰⁾. En esta, los anticuerpos IgE unidos a los mastocitos son capaces de reaccionar a un amplio espectro de autoalérgenos, más de 200⁽²⁰⁾. Uno de los autoalérgenos más estudiados es la TPO, detectada en el 54% al 61% de los pacientes con UCE⁽¹⁸⁾. Además, otros autoalérgenos descritos son la TG, el TF, el ADN de doble cadena (dsDNA) o la interleucina 24 (IL-24)^(13, 20, 21).

La descripción de este endotipo se dio tras la realización del primer ensayo aleatorizado y controlado en UCE con omalizumab, en pacientes que además de UCE tenían autoanticuerpos IgE contra la TPO, que mostraron una respuesta rápida y completa en el 70% de los casos tratados⁽²²⁾. En estos pacientes también se han observado mayores tasas de habones al aplicar TPO intradérmica⁽²³⁾.

Para realizar el diagnóstico, deben medirse los autoanticuerpos IgE; sin embargo, todavía no existen pruebas estandarizadas o comerciales para ello, aunque en algunos centros especializados sí se realiza la medición de IgE-anti-TPO o IgE-anti-IL-24⁽²⁴⁾. Un desafío adicional al cuantificar los IgE-anti-TPO es la presencia concomitante de anticuerpos IgG-anti-TPO, que puede interferir con la detección de IgE y afectar el resultado de acuerdo con la prueba utilizada⁽²⁵⁾.

La IL-24 es una citocina multifuncional que regula la respuesta inmune mediante su acción en una variedad de células, y su alteración cada vez más está implicada en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias⁽²⁶⁾. Específicamente, se ha sugerido que la presencia de anticuerpos IgE contra IL-24 puede ser un marcador útil de UCE, dado que se ha descrito que pacientes con estos anticuerpos parecen tener casi cuatro veces más probabilidad de presentar UCE en comparación con aquellos que no los tienen. Sin embargo, no ha sido confirmado por nuevos estudios, ya que autores han reportado la presencia de IgE-anti-IL-24 en controles sanos⁽²⁷⁾.

El TF desempeña un papel a través de su interacción con el sistema de coagulación y la respuesta autoinmune. En la UCE, se ha observado que la cascada de la coagulación se activa debido a la sobreexpresión de TF en los eosinófilos activados de la piel, que activa las células inmunitarias a través de la IgE unida a mastocitos^(28, 29). Este proceso puede inducir la liberación de leucotrieno C4 (LTC4), un mediador inflamatorio clave en la UCE, y contribuir a la manifestación de los síntomas. Además, se ha detectado la presencia de IgE específica contra el TF en pacientes con UCE grave, lo que apoya la fisiopatología autoalérgica, donde la IgE anti-TF puede inducir la degranulación de los mastocitos y basófilos, exacerbando la inflamación y los síntomas⁽³⁰⁾.

Con respecto a los anticuerpos IgE-anti-dsDNA, se ha observado que los niveles de IgE específicos contra el dsDNA están significativamente elevados en pacientes con UCE en comparación con sujetos sanos⁽³¹⁾. Aunque este efecto no es uniforme en todos los pacientes, los datos sugieren que el anti-dsDNA IgE podría unirse a receptores Fc ε RI en los basófilos, desencadenando la expresión de CD63, un marcador de activación de basófilos, y conduciendo a la degranulación en algunos casos, lo que contribuiría a la exacerbación⁽³¹⁾. Su capacidad para activar basófilos directamente indica que podría ser un marcador importante en la identificación de pacientes con una forma más activa y resistente de UCE.

En la UCE, los niveles de autoanticuerpos IgE dirigidos contra la peroxidasa eosinofílica (EPX) y la proteína catiónica eosinofílica (ECP) parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Estos autoanticuerpos inducen la degranulación de los mastocitos y la activación de las células inflamatorias en la piel, lo que contribuye a la persistencia de la inflamación crónica⁽³²⁾. Aunque la prevalencia de estos autoanticuerpos es mayor en la dermatitis atópica que en la UCE, su presencia en pacientes con UCE sugiere una posible sensibilización a proteínas eosinofílicas, lo que podría explicar la relación entre eosinófilos y la cronicidad de esta enfermedad^(33, 34).

Un hallazgo relevante es la identificación de la reacción cruzada entre la EPX y la TPO en pacientes con UCE. Se ha observado que la sensibilización a EPX precede a la de TPO, lo que sugiere que la activación del sistema inmune contra estas proteínas eosinofílicas puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad tiroidea. EPX inhibe significativamente la unión de IgE a TPO, lo que refuerza la hipótesis de que podría actuar como el sensibilizador primario⁽³⁴⁾. Esta reactividad cruzada indica que la inflamación crónica en la piel puede desencadenar respuestas autoinmunes sistémicas y favorecer así la aparición de comorbilidades tiroideas.

La ECP también es un marcador de inflamación eosinofílica en la UCE. Los niveles elevados de ECP indican una activación de eosinófilos, lo que puede contribuir al daño tisular y exacerbar los síntomas de la enfermedad⁽³⁵⁾. Aunque no se ha relacionado directamente con la respuesta a tratamientos específicos, su elevación sugiere un componente inflamatorio persistente que

podría influir en la selección de terapias más agresivas, como inmunomoduladores.

Además, se ha descrito que la coexistencia de autoanticuerpos IgE e IgG dirigidos al mismo antígeno, como en el caso de la TPO, puede influir en la respuesta al tratamiento con omalizumab en pacientes con UCE⁽³⁰⁾. frente a la TPO tienden a mostrar una respuesta más lenta al tratamiento, lo que podría deberse a la interferencia de los anticuerpos IgG en la neutralización de IgE-anti-TPO⁽²⁵⁾. Este fenómeno sugiere que es fundamental mejorar la caracterización de los autoantígenos en estos pacientes, dado que la coexistencia de ambas inmunoglobulinas contra el mismo antígeno puede estar relacionada con la variabilidad en la respuesta clínica. Por lo tanto, es esencial estandarizar las pruebas diagnósticas para detectar tanto los IgE como los IgG contra los autoantígenos, lo que permitiría personalizar el tratamiento y optimizar la respuesta a omalizumab.

Autoinmunidad tipo IIb

La autoinmunidad tipo IIb se identificó tras observar que los pacientes con UCE tenían niveles más altos de anticuerpos contra los Fc ϵ RI en comparación con los controles⁽³⁶⁾.

A través de este mecanismo, se desarrollan autoanticuerpos, generalmente IgG, contra la subunidad alfa de los Fc ϵ RI o contra la IgE de los basófilos y mastocitos, lo que genera la activación de estos y la liberación de histamina⁽³⁷⁾. Aunque también se ha descrito la presencia de anticuerpos IgM; sin embargo, hasta el momento, no existe un estándar para detectar los autoanticuerpos en suero y se han reportado diferentes métodos, lo que puede generar variaciones en los resultados⁽³⁸⁾.

Se ha observado que el 22%-52% de los pacientes pueden tener autoanticuerpos IgG contra Fc ϵ RI, siendo más común cuando la prueba cutánea con suero autólogo (ASST) es positiva^(39, 40). La presencia de IgM se ha asociado a basopenia y eosinopenia periférica, mientras que la IgA se ha relacionado con infecciones gastrointestinales o de mucosas⁽⁴¹⁾.

Se ha descrito que los pacientes con urticaria autoinmune suelen presentar más anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, con una prevalencia del 15% al 29% en pacientes con UCE^(40, 42, 43). En presencia de ANA positivos, es más probable que los pacientes presenten angioedema, niveles más bajos de IgE en sangre y comorbilidades con enfermedades reumatólicas, particularmente síndrome de Sjögren y artritis reumatoide⁽⁴²⁾.

Dentro de este endotipo, aunque generalmente se ha planteado la presencia de niveles bajos de IgE, otras investigaciones indican que este hallazgo no es generalizable a todas las poblaciones⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Además, se ha observado frecuentemente la presencia de tiroiditis de etiología autoinmune⁽⁴⁴⁾.

Para el diagnóstico de la autoinmunidad tipo IIB, se han descrito diferentes pruebas que aún no se utilizan de manera rutinaria a nivel mundial. La ASST es una prueba que se usa para evaluar la reactividad, donde se inyecta suero autólogo con una aguja de insulina. Se administran aproximadamente 50 µL de suero, y la lectura se realiza a los 30 minutos, considerándose positiva si se induce un habón de 1,5 mm o mayor en comparación con un control con solución salina⁽⁴⁸⁾.

Si la ASST es positiva, sugiere la presencia de una respuesta autoinmune, pero no permite determinar de manera específica si está mediada por autoanticuerpos IgG contra IgE o contra el receptor Fc ϵ RI. Aunque un estudio reportó una sensibilidad y especificidad del 80% en comparación con ensayos de liberación de histamina en basófilos (BAT) *in vitro*, este hallazgo no ha sido consistentemente replicado en otros estudios y, en ese caso, la estimulación se realizó con suero total, sin poderse identificar el tipo de autoanticuerpo involucrado^(49, 50). La prueba suele ser positiva en alrededor del 36% al 43% de los pacientes con UCE, sin que esto necesariamente refleje el verdadero fenotipo subyacente⁽⁵¹⁾. Es importante aclarar que una prueba ASST positiva sugiere una reactividad autoinmune, pero no permite definir si se trata de autoinmunidad tipo I, tipo IIb u otro mecanismo.

Así mismo, se ha visto que la positividad de la ASST se asocia a niveles bajos de IgE en sangre, peor respuesta a los tratamientos, mayor actividad de la enfermedad y mayor riesgo de presentar angioedema^(48, 50). Por otro lado, cuando es negativa, se asocia a una remisión a los dos años⁽⁴⁸⁾. Si es positiva en presencia de angioedema, IgE baja o anticuerpos antitiroideos, predice positividad en las pruebas de basófilos en el 100% de los casos⁽⁴⁸⁾.

Uno de los problemas de esta prueba es que su lectura es subjetiva y puede verse afectada por la toma de anti-histamínicos, que son la primera línea de tratamiento en UCE. Esto dificulta la suspensión de estos fármacos antes de realizar la prueba, especialmente en pacientes con UCE severa⁽⁵²⁾.

En comparación, la prueba cutánea con plasma autólogo (APST) involucra la inyección intradérmica de plasma autólogo. La principal diferencia entre estas dos pruebas es la presencia de factores de coagulación en el plasma, lo que aumenta significativamente la permeabilidad vascular al inyectarse plasma en lugar de suero⁽⁵³⁾. Sin embargo, la ASST es más utilizada. Se ha observado que la positividad en ambas pruebas está relacionada con la degranulación y permeabilidad vascular frente a los mastocitos⁽⁵⁴⁾.

También existen pruebas de activación de basófilos *in vitro* en suero de pacientes con UCE, como la prueba de activación de basófilos (BAT) o el ensayo de liberación de histamina de basófilos (BHRA). En el BAT, se mide el porcentaje de basófilos que se activan en contacto con el antígeno. La diferenciación entre basófilos activados y no activados se realiza mediante el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen proteínas en la membrana de los gránulos del basófilo, como CD63. La activación de los basófilos provoca expresión de CD63 en su membrana⁽⁴⁸⁾. Otros marcadores, como el CD203, pueden utilizarse para identificar la activación de los basófilos. Posteriormente, la citometría de flujo permite analizar y contar el porcentaje de células activadas en comparación con las no activadas^(48, 55).

En el BHRA, se mide la liberación basal de histamina por los basófilos y luego la cantidad liberada tras la exposición al suero del paciente. Si el suero contiene au-

toanticuerpos, se observa un aumento en la liberación de histamina en comparación con el nivel basal⁽⁴⁸⁾.

La positividad en cualquiera de estas pruebas ha demostrado ser un buen indicador de autoinmunidad subyacente, alta actividad de la enfermedad y se relaciona con otros marcadores de autoinmunidad, como niveles bajos de IgE total y basopenia^(48, 50, 56). De ser positivos, el BAT o el BHRA predicen una urticaria autoinmune en un 69% y 88%, respectivamente⁽⁵⁰⁾.

Hasta el momento, dado que la ASST por sí sola no es un buen predictor de los resultados de las pruebas de basófilos, se han propuesto tres criterios para diagnosticar la autoinmunidad tipo IIb en la UCE^(48, 54):

1. ASST positivo.
2. BHRA o BAT positivos.
3. Presencia de autoanticuerpos IgG contra Fc ϵ RI o IgE medidos por ELISA o Western Blot.

Sin embargo, en la práctica clínica no es fácil realizar estas pruebas, especialmente el BAT y el BHRA, debido a su dificultad técnica, costo y disponibilidad.

RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS

Para comprender mejor la respuesta a los tratamientos en pacientes con UCE autoinmune, es fundamental considerar las tasas de eficacia de los diferentes enfoques terapéuticos. Se estima que menos del 50% de los pacientes con UCE responden de manera efectiva a los antihistamínicos⁽⁵⁷⁾. En contraste, el tratamiento con omalizumab muestra una respuesta positiva hasta en el 80% de los pacientes⁽⁵⁸⁾.

La respuesta a los tratamientos está influenciada por diversos factores relacionados con el endotipo del paciente. Se ha observado que particularmente en los pacientes con autoinmunidad tipo IIb y tipo I existen diferentes características y respuestas al tratamiento. Se ha

sugerido que los pacientes con un endotipo autoinmune tipo IIb presentan una enfermedad más activa, un curso más prolongado y más comorbilidades.

Hasta el momento, uno de los marcadores más claros de respuesta al uso de omalizumab han sido los niveles de IgE. Se ha descrito que a mayores niveles de IgE hay mejor respuesta, especialmente en autoinmunidad tipo I^(46, 59, 60).

La presencia de IgE anti-TF y antitiroglobulina puede tener implicaciones diagnósticas importantes en la UCE, ya que permite identificar un subgrupo de pacientes con mecanismos autoalérgicos específicos que parecen beneficiarse del tratamiento con omalizumab. Se ha observado que la administración de omalizumab reduce los niveles de IgE anti-TF y antitiroglobulina, que se correlaciona con mejoría clínica significativa en los pacientes con UCE grave⁽²¹⁾.

La presencia de IgE anti-EPX y anti-ECP en pacientes con UCE podría influir en la respuesta al omalizumab, que se dirige a la IgE. Este tratamiento podría ser más efectivo en aquellos pacientes que presentan estos autoanticuerpos, ya que neutralizaría la IgE implicada en la activación de las células inflamatorias. Sin embargo, la heterogeneidad en los niveles de estos autoanticuerpos entre los pacientes sugiere que podrían existir subgrupos con diferentes respuestas al tratamiento⁽³⁴⁾.

Se ha evidenciado que, además de presentar niveles bajos de IgE en sangre, la autoinmunidad tipo IIb parece ser un predictor de mala respuesta al omalizumab^(46, 61, 62).

En consecuencia, dado que la positividad en pruebas como el BAT o BHRA o la presencia de ANA se consideran marcadores de autoinmunidad, la positividad en alguna de estas tres pruebas se ha asociado con ser un respondedor tardío o no respondedor al omalizumab^(42, 50, 62, 63). Por otro lado, aunque la enfermedad tiroidea autoinmune es característica de la autoinmunidad IIb, no se ha comprobado que la presencia de tiroiditis por sí sola sea un factor de mal pronóstico^(19, 64).

Se ha descrito la coexistencia de los dos endotipos en pacientes respondedores tardíos y no respondedores, lo que sugiere que la presencia de ambos endotipos en un mismo paciente puede ser un factor de riesgo de pobre respuesta al omalizumab⁽³⁶⁾.

En cuanto al uso de antihistamínicos, se ha observado que la presencia de ANA y anti-TPO positivos también se asocian con una mala respuesta a estos^(65, 66). Además, una BAT o BHRA positivos indican una pobre respuesta tanto a antihistamínicos como a omalizumab, pero con mejor respuesta a tratamientos inmunosupresores como la ciclosporina y el fenebrutinib⁽⁴⁸⁾.

De acuerdo con lo anterior, se sugiere que varios factores pueden contribuir a que un paciente no responda al omalizumab (**Tabla 1**). Estos factores sugieren que la respuesta al tratamiento puede verse significativamente afectada por el perfil autoinmune del paciente.

Factores asociados con la respuesta deficiente al omalizumab	
Autoinmunidad tipo IIb	Los pacientes con este endotipo parecen tener una mala respuesta al omalizumab. Esta forma de autoinmunidad se asocia con una enfermedad más activa, un curso más prolongado y más comorbilidades autoinmunes (como tiroiditis autoinmune o artritis reumatoide).
Bajos niveles de IgE	Aunque niveles elevados de IgE son generalmente un marcador de buena respuesta al omalizumab, los pacientes con niveles bajos de IgE tienen menos probabilidades de responder positivamente al tratamiento.
Coexistencia de IgG e IgE anti-TPO	La presencia simultánea de IgE y IgG anti-TPO se relaciona con una respuesta deficiente al omalizumab, posiblemente debido a la interferencia de los anticuerpos IgG en la neutralización de IgE.
Positividad en las pruebas de marcadores autoinmunes	La presencia de ANA, BAT o BHRA se ha asociado con una respuesta tardía o nula al omalizumab.
Coexistencia de endotipos	La presencia simultánea de los endotipos autoinmune y autoalérgico en un paciente también puede aumentar el riesgo de una respuesta deficiente al omalizumab.

Tabla 1. Factores asociados con la respuesta deficiente al omalizumab

CONCLUSIÓN

La UCE es una enfermedad inflamatoria compleja que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes y representa una carga económica. Su heterogeneidad clínica, en parte atribuible a la diversidad de mecanismos inmunológicos subyacentes, subraya la importancia de un diagnóstico preciso y personalizado.

La detección de autoanticuerpos, especialmente aquellos dirigidos contra la TPO, la IL-24 y el TF, ha revolucionado nuestra comprensión de la UCE, identificando subgrupos de pacientes con un claro componente autoinmune. Estos hallazgos no solo permiten un diagnóstico más preciso, sino que también ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas.

El omalizumab ha demostrado ser eficaz en muchos pacientes; sin embargo, la variabilidad en la respuesta

al tratamiento resalta la necesidad de una mayor investigación para identificar biomarcadores predictivos de respuesta y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo terapias dirigidas a las vías inmunológicas específicas involucradas en cada endotipo de la UCE.

Es fundamental avanzar en la estandarización de las pruebas diagnósticas para autoanticuerpos, así como en el desarrollo de algoritmos de diagnóstico que integren los datos clínicos y pruebas diagnósticas. Esto permitirá una identificación temprana de los pacientes con UCE autoinmune, optimizando el manejo de la enfermedad y mejorando la calidad de vida y los costos.

Puntos clave

- La UCE es una enfermedad compleja caracterizada por múltiples mecanismos fisiopatológicos en la que los autoanticuerpos, como los dirigidos contra la IgE, el receptor de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI), la peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina y el factor tisular, desempeñan un papel crucial en la activación de mastocitos y basófilos, contribuyendo así a la inflamación crónica y los síntomas asociados a la enfermedad.
- La UCE se clasifica en diferentes endotipos según los mecanismos inmunológicos subyacentes, donde destaca el endotipo autoinmune tipo I, que presenta autoanticuerpos IgE contra diversos autoantígenos, y el endotipo autoinmune tipo IIb, que se caracteriza por autoanticuerpos IgG contra el Fc ϵ RI o la IgE.
- La respuesta al tratamiento con omalizumab varía según el perfil autoinmune del paciente. Los pacientes con autoinmunidad tipo I suelen responder mejor al omalizumab que aquellos con autoinmunidad tipo IIb. La presencia de ciertos autoanticuerpos podría predecir una respuesta más lenta o nula al omalizumab.
- El diagnóstico de la UCE enfrenta desafíos debido a la falta de pruebas estandarizadas para detectar todos los autoanticuerpos relevantes y la complejidad en la interpretación de los resultados, que se ve afectada por la heterogeneidad de la enfermedad y la presencia de múltiples autoanticuerpos.
- El futuro de la UCE se centra en una comprensión más profunda de los mecanismos inmunológicos subyacentes, lo que facilitará el desarrollo de terapias más específicas y eficaces, así como la identificación de nuevos biomarcadores y la estandarización de pruebas diagnósticas para mejorar el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAA-CI/GA^{LEN}/EuroGuiDerm/APAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni. Dermatología. 4.^a edición. Elsevier; 2019.
3. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):35-9.
4. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):294-8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2005.06976.x>
5. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* [Internet]. 2003;58(7):621-3. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2003.00091.x>
6. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2010;35(8):869-73. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x>
7. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* [Internet]. 2004;59(8):869-73. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x?sid=nlm%3Apubmed>
8. Sánchez J, Sánchez C, López M, Velásquez-Lopera MM. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontá-

- nea. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica [Internet]. 2021;29(1):14-28. <https://doi.org/10.29176/2590843X.1588>
9. Tienforti D, Giulio FD, Spagnolo L, Castellini C, Totaro M, Muselli M, et al. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies. J Endocrinol Invest [Internet]. 2022;45(7):1317. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01761-2>
 10. Hurtado-Avilés MG, Martínez-Reculez MGC, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI, Hurtado-Avilés MG, Martínez-Reculez MGC, et al. Autoinmunidad en urticaria crónica. Perspectiva histórica y actual. Rev Alerg México [Internet]. 2022;69:69-80. <https://doi.org/10.29262/ram.v69isupl1.1037>
 11. Çildağ S, Yenisey Ç, Ünübol M, Şentürk T. Comparison of immunoglobulin E anti-thyroid peroxidase antibodies in patients with Hashimoto thyroiditis and chronic spontaneous urticaria. Med Pharm Rep [Internet]. 2021;94(1):53-7. <https://doi.org/10.15386/mpr-1598>
 12. Fernández Romero DS, Malbrán A. Urticaria crónica con alteraciones de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Med B Aires [Internet]. 2005;65(3):231-4.
 13. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Autoimmun Rev [Internet]. 2017;16(12):1196-208. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.003>
 14. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017;47(1):19-36. <https://doi.org/10.1111/cea.12870>
 15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy [Internet]. 2014;69(7):868-87. <https://doi.org/10.1111/all.12313>
 16. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. World Allergy Organ J [Internet]. 2016;71(8):1210. <https://doi.org/10.1111/all.12901>
 - 2021;14(6):100533. <https://doi.org/10.1016/j.wao-jou.2021.100533>
 17. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(3):492-9.
 18. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PloS One [Internet]. 2011;6(4):e14794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014794>
 19. Asero R, Ferrucci SM, Calzari P, Consonni D, Cugno M. Thyroid Autoimmunity in CSU: A Potential Marker of Omalizumab Response? Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(8):7491. <https://doi.org/10.3390/ijms24087491>
 20. 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 [Internet]. 2018;142(3):876-82.
 21. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, Lorini M, Carboneilli V, Tedeschi A, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Allergy [Internet]. 2018;73(12):2408-11. <https://doi.org/10.1111/all.13587>
 22. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011;128(1):202-209.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.038>
 23. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo Tests. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2018;11(1):29. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.1.29>
 24. Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. Allergy [Internet]. 2016;71(8):1210. <https://doi.org/10.1111/all.12901>

25. Sanz ML, Prieto I, García BE, Oehling A. Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 1996;6(3):152-61.
26. Zhong Y, Zhang X, Chong W. Interleukin-24 Immunobiology and Its Roles in Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(2):627. <https://doi.org/10.3390/ijms23020627>
27. Sabaté-Brescó M, Rodriguez-Garijo N, Azofra J, Baeza ML, Donado CD, Gaig P, et al. A Comparative Study of Sex Distribution, Autoimmunity, Blood, and Inflammatory Parameters in Chronic Spontaneous Urticaria with Angioedema and Chronic Histaminergic Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(6):2284-92. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.038>
28. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of Tissue Factor by Eosinophils in Patients with Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2008;148(2):170-4. <https://doi.org/10.1159/000155748>
29. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy*. 2014;69(6):683-91.
30. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2020;200(3):242-9.
31. Hatada Y, Kashiwakura JI, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin e in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:154-8.
32. Kim TY, Park HJ, Kim CW. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci*. 1997;15(2):89-94.
33. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2001;56(8):780-4.
34. Sánchez J, Sánchez A, Munera M, García E, Lopez JF, Velásquez-Lopera M, et al. Presence of IgE Au-
- toantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2021;13(5):746-61. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.5.746>
35. Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2015;30(6):705-9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.6.705>
36. Maronese CA, Ferrucci SM, Moltrasio C, Lorini M, Carbonelli V, Asero R, et al. IgG and IgE Autoantibodies to IgE Receptors in Chronic Spontaneous Urticaria and Their Role in the Response to Omalizumab. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(1):378. <https://doi.org/10.3390/jcm12010378>
37. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilon RI/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005;35(12):1599-607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02380.x>
38. Jang JH, Moon J, Yang EM, Ryu MS, Lee Y, Ye YM, et al. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεRIα by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLOS ONE* [Internet]. 2022;17(8):e0273415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273415>
39. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA. Assessment of circulating FCεRIα in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. *Immunobiology* [Internet]. 2018;223(12):807-11. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.08.009>
40. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020;53(1):141-7.
41. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* [Internet]. 2020;75(12):3208-15. <https://doi.org/10.1111/all.14412>

42. Ertaş R, Hawro T, Altrichter S, Özyurt K, Erol K, Kefteni Ertaş Ş, et al. Antinuclear antibodies are common and linked to poor response to omalizumab treatment in patients with CSU. *Allergy* [Internet]. 2020;75(2):468-70. <https://doi.org/10.1111/all.14033>
43. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;16(1):97.
44. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022;149(6):1819-31.
45. Gao YX, Han Y, Yao X. Elevated Serum Total IgE Levels in Patients with Chronic Urticaria Indicate Insensitivity to Antihistamine Treatment. *Int J Dermatol Venereol* [Internet]. 2019;2(3):145. <https://doi.org/10.1097/JDV.0000000000000007>
46. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels. *J Immunol Res* [Internet]. 2019;2019:4202145. <https://doi.org/10.1155/2019/4202145>
47. 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* [Internet]. 2022;15(2):100629. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100629>
48. Marcelino J, Baumann K, Skov PS, Pereira Santos MC, Wyrosdak I, Scheffel J, et al. What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients - Results of the CORSA Study. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:742470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742470>
49. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006;154(5):813-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07183.x>
50. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, E. H. Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy* [Internet]. 2019;74(12):2427-36. <https://doi.org/10.1111/all.13949>
51. Maheshwari A, Garg T, Chander R, Debnath E. Chronic spontaneous urticaria: An etiopathogenic study. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2022;67(1):92.
52. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* [Internet]. 2009;64(9):1256-68. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x>
53. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006;117(5):1113-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1343>
54. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* [Internet]. 2013;68(1):27-36. <https://doi.org/10.1111/all.12056>
55. Lötzsch B, Dölle S, Vieths S, Worm M. Exploratory analysis of CD63 and CD203c expression in basophils from hazelnut sensitized and allergic individuals. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2016;6(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0134-7>
56. Moñino-Romero S, Hackler Y, Okas TL, Grekowitz EM, Fluhr JW, Hultsch V, et al. Positive Basophil Tests Are Linked to High Disease Activity and Other Features of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2411-6.
57. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* [Internet]. 2011;66(3):317-30. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>
58. Vestergaard C, Touibi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol EJD*. 2017;27(1):10-9.
59. Chen Y, Yu M, Huang X, Tu P, Shi P, Maurer M, et al. Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria,

- chronic inducible urticaria, or both. World Allergy Organ J [Internet]. 2021;14(1):100501. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100501>
60. Marzano A, Genovese G, Casazza G, Fierro M t., Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2019;33(5):918-24. <https://doi.org/10.1111/jdv.15350>
 61. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2003;112(1):218.
 62. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017;139(3):1059-1061.e1.
 63. Endo T, Toyoshima S, Hayama K, Tagui M, Niwa Y, Ito M, et al. Relationship between changes in the 7-day urticaria activity score after treatment with omalizumab and the responsiveness of basophils to Fc ϵ RI stimulation in patients with chronic spontaneous urticaria. Asia Pac Allergy [Internet]. 2020;10(2):e12. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e12>
 64. Asero R. Clinical variables of severe chronic spontaneous urticaria from total IgE standpoint: a retrospective study. Eur Ann Allergy Clin Immunol [Internet]. 2022;54(1):30-3. <https://doi.org/10.23822/eurannaci.1764-1489.191>
 65. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2015;36(2):138-44. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3829>
 66. Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Wang H, Qi R, et al. IgE and IgG Anti-Thyroid Autoantibodies in Chinese Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and a Literature Review. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2022;14(1):131-42. <https://doi.org/10.4168/aaair.2022.14.1.131>