

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

Latindex
Periódica-Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias
CICH-UNAM en sus formas
impresa, en línea y CD-ROM

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)



COMPEDIA
Comité Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



nuevo

Levante®

Furoato de Mometasona *Destape el alivio*

Tratamiento de 1a línea en pacientes con **RINITIS ALÉRGICA**¹



EFICACIA Y TOLERABILIDAD²

Alta potencia

Efecto rápido y efectivo*

Menor riesgo de efectos adversos por su baja concentración sistémica



Código QR IPP LEVANTE

*Inicio del efecto de 12h a 3d



Mesa Directiva
2020-2021

Presidente

Dr. Francisco J Espinosa Rosales

Vicepresidente

Dr. Guillermo H Wakida Kusunoki

Primer Secretario

Dr. Federico Saracho Weber

Segundo Secretario

Dr. Aristóteles Álvarez Cardona

Primer Tesorero

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Segundo Tesorero

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Órgano Oficial de:



**Asociación Latino Americana
de Pediatría**

Graphimedic, S.A. de C.V.

Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

D.C.G. Diego Lozano Saavedra



**Alergia, Asma e Inmunología
Pediátricas**

Editor:

Dr. José G Huerta López

Coeditores:

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dr. Gerardo T López Pérez

Editores Asociados:

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Dr. José Antonio Ortega

Comité Editorial:

Amyra Ali Azamar Jacome

Dra. Sandra G Bautista García

Dr. Alberto Contreras Verduzco

Rodolfo García Caballero

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dra. Socorro Orozco Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Francisco E Rivas Larrauri

Monica Rodríguez González

Dr. Guillermo Wakida Kusunoki

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Editores Asociados

Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, *Uruguay*

Dr. Alejandro F Castellanos, *EUA*

Dr. Eduardo Egea, *Colombia*

Dr. Leonardo Greidinger, *Argentina*

Dr. Manuel E Isart Fagundo, *El Salvador*

Dr. Lyndon Mansfield, *EUA*

Dr. Charles Naspits, *Brasil*

Dr. Rafael Oriol, *Francia*

Dr. Carlos Palma, *Portugal*

Dr. Olive Pérez, *España*

Dr. Gil Rodríguez, *EUA*

Dr. Natalio Salmón, *Argentina*

Dr. Juan F Schul, *Uruguay*

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas es el Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Los artículos y fotografías publicados son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción total o parcial de este número sólo podrá hacerse previa aprobación del Editor de la revista.

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas: Publicación cuatrimestral, un volumen (tres números) al año. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título núm. 7340. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5294. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2540-93. Registro Postal PP-PROV-020-93; Autorizado por SEPOMEX. Toda correspondencia deberá dirigirse al Editor de la revista. Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, SA de CV**. Tel: 8589-8527 al 32.
E-mail: graphimedic@medigraphic.com **Impreso en México.**

Disponible en versión completa en internet: www.medigraphic.org.mx

Editorial

Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2/
COVID-19: un enfoque inmunológico
Dr. José Antonio Ortega Martell

3

Editorial

*SARS-CoV-2/COVID-19 coronavirus
pandemic: an immunological approach*
José Antonio Ortega Martell, MD

3

Artículos de revisión

Participantes de la respuesta inmunológica
ante la infección por SARS-CoV-2
Dr. Gerardo T López Pérez,
Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval,
Dra. Mayra S Torres Altamirano

5

*Participants in the immunological
response to SARS-CoV-2 infection*
Gerardo T López Pérez, MD,
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, MD,
Mayra S Torres Altamirano, MD

5

Urticaria crónica en niños.
Revisión sistemática
Dr. Enrique López Valentín,
Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,
Dr. José Guadalupe Huerta López

16

*Chronic urticaria in children.
Systematic review*
Enrique López Valentín, MD,
Álvaro Pedroza Meléndez, MD,
José Guadalupe Huerta López, MD

16

Diagnóstico de alergia a alimentos
Dr. José Antonio Ortega Martell,
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

31

Food allergy diagnosis
José Antonio Ortega Martell, MD,
Rosa Elena Huerta Hernández, MD

31

Caso clínico

Inmunodeficiencia combinada grave:
informe de caso
Dr. José Guillermo Murguía Pérez,
Dr. Giordano Pérez-Gaxiola,
Dr. Miguel García-Domínguez

37

Clinical case

*Severe combined immunodeficiency:
case report*
José Guillermo Murguía Pérez, MD,
Giordano Pérez-Gaxiola, MD,
Miguel García-Domínguez, MD

37



Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2/ COVID-19: un enfoque inmunológico

Dr. José Antonio Ortega Martell*

VIRUS: UNA BREVE HISTORIA DE LA VIDA

Los seres humanos hemos luchado grandes batallas con los virus desde hace miles de años, nos han acompañado en la evolución de la especie humana y seguramente han participado también en la evolución de todos los seres vivos que han habitado este planeta. Los virus se encuentran, literalmente, en la frontera entre la vida y la muerte, entre las moléculas autorreplicables como los priones y las células mejor organizadas como procariotas y eucariotas.

Aún no sabemos su origen, ¿son fragmentos endosimbióticos que eliminaron los genes que ya no necesitaban para nutrirse o relacionarse con sus hospederos?, ¿son fragmentos de ácidos nucleicos que escaparon de una célula para parasitar a otra?, ¿son moléculas de proteínas y ácidos nucleicos que coevolucionaron con las primeras células? Quizá sean un poco de cada una de estas teorías o tal vez el conjunto de todas ellas, pero no hay duda de que los virus son increíblemente antiguos y de gran importancia en la evolución de la vida en este planeta.

Su relación con las células es crucial para poder replicarse en su interior, por lo que utilizan proteínas en las membranas celulares para poder entrar a su nuevo hábitat. Esto puede afectar la función de diferentes células en los tejidos de órganos vitales, lo cual compromete gravemente la viabilidad del individuo y la preservación de su especie. Nuestro sistema inmunológico ha evolucionado también en la manera de detener su disseminación y evitar el daño potencial a los tejidos: desde una respuesta inespecífica al bloquear su entrada y replicación dentro de las células ya infectadas y las vecinas (como lo hacen las citocinas y los interferones tipo I [alfa y beta]) hasta respuestas citotóxicas con linfocitos NK (*natural killer*) que reconocen moléculas de estrés en las células infectadas o la ausencia de moléculas de his-

tocompatibilidad en ellas, o bien con linfocitos T citotóxicos que tengan receptores altamente específicos para encontrar proteínas virales expresadas en la membrana de la célula ya invadida para inducir su eliminación por apoptosis. El sistema inmunológico mantiene linfocitos T y B como células preactivadas de memoria, así como anticuerpos IgG neutralizantes y opsonizantes de vida media muy prolongada, para hacer respuestas más rápidas y más intensas la próxima vez que nos encontremos afectados por el mismo virus. Estas respuestas inmunológicas son el resultado de múltiples experimentos naturales en la evolución de las especies manteniendo siempre un objetivo primordial: preservar la vida.

En la historia de la humanidad han existido muchos virus que han amenazado la supervivencia de nuestra especie por su citopatogenicidad, por su contagiosidad o por la respuesta exagerada de nuestro sistema inmunológico hacia ellos. Enfermedades virales como la viruela, el sarampión, la influenza, el dengue y el ébola, sólo por mencionar algunos, han tenido efectos devastadores en millones de seres humanos. De todos éstos, sólo el virus de la viruela se ha logrado erradicar del mapa mundial de las pandemias que aún nos siguen afectando. La lucha contra el virus de la viruela inició desde hace varios siglos con los intentos de inmunizar a los aún no contagiados a través de la exposición hacia formas atenuadas del virus, primero con la variolización y después, gracias a Edward Jenner, con la vacunación. Pero fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando gracias a las campañas intensivas de vacunación mundial, así como a los avances epidemiológicos para la detección y el aislamiento de contactos, cuando finalmente se logró erradicar esta amenaza mundial. Quizá podamos aprender de la historia de la viruela para enfrentarnos a esta nueva pandemia ocasionada por este nuevo coronavirus: SARS-CoV-2.

* Profesor de Inmunología. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

SARS-COV-2 (SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME, CORONAVIRUS, TYPE 2)

Los coronavirus son una extensa familia de virus tipo ARN que infectan a diversos tipos de animales, algunos han mutado lo suficiente para invadir a células humanas y poderse transmitir de humano a humano. Pueden causar infecciones respiratorias agudas leves como resfriados o graves como los síndromes respiratorios agudos graves conocidos como SARS en 2002, MERS (*middle east respiratory syndrome*) en 2012, o este SARS-CoV-2 que inició su diseminación en 2019 (*COVID-19: coronavirus disease 2019*). El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de 50-200 nanómetros de diámetro, con un material genético ARN de una sola cadena de 30,000 bases y cuatro proteínas estructurales: N (nucleocápside asociada al genoma viral), M (membrana), E (envoltura) y S (espiga [*spike*]). La proteína S tiene afinidad muy alta por la enzima tipo 2 convertidora de angiotensina (ACE2: *angiotensin converting enzyme type 2*) que se encuentra en células endoteliales de la vasculatura sistémica, renal, pulmonar y en los neumocitos tipo II. La enzima ACE2 cambia la angiotensina I y la angiotensina II a péptidos con efectos vasodilatadores que protegen la circulación vascular pulmonar. El SARS-CoV-2 disminuye el efecto protector de esta enzima, lo cual favorece el daño pulmonar. Los medicamentos antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA o ACE) como el lisinopril o el enalapril no afectan el funcionamiento de la enzima ACE2 y los medicamentos antihipertensivos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (AT1R) como el losartán o el telmisartán, usados también en la nefropatía diabética, aumentan los niveles de la proteína ACE2, lo que favorece la entrada del virus a las células.

La unión de la proteína S de la envoltura viral a la proteína ACE2 de las células humanas activa a la serinoproteasa transmembrana (TMPRSS2) que rompe a la proteína S para que se exponga el péptido de la envoltura que favorece la fusión con la membrana de la célula,

lo cual permite la entrada del genoma viral a través de los endosomas. El pH endolisosomal es crucial para la estabilidad del ARN viral y la acción de algunos medicamentos como la cloroquina puede afectar este equilibrio ácido-base en el endolisosoma. Ya en el citoplasma el ARN viral de una sola cadena utiliza a los ribosomas de la célula para producir a la enzima ARN polimerasa y así seguir sintetizando material genético y proteínas virales para el ensamblaje y la liberación de nuevos viriones.

Aún nos falta mucho por entender la citopatogenia del SARS-CoV-2 en nuestras diferentes células, así como los polimorfismos genéticos en moléculas clave para la entrada y diseminación del virus para poder dirigir mejores tratamientos y sobre todo diseñar una vacuna que sea altamente efectiva para inducir respuestas inmunológicas mejor dirigidas contra este virus. Mientras tanto debemos seguir atentos a los datos clínicos de laboratorio y gabinete que nos ayuden a saber cuáles son los factores de riesgo que pueda tener un paciente para una mala evolución de la enfermedad, y así actuar lo más oportunamente posible.

En la actualidad, nuestra mejor estrategia está en las medidas epidemiológicas de prevención recomendadas para mitigar la curva de dispersión de contagios durante la infección por este virus y junto con el descubrimiento de una vacuna efectiva seguir el ejemplo de la batalla contra el virus de la viruela y algún día poder erradicar también a este SARS-CoV-2 y la COVID-19 del mapa de las pandemias que afectan a la humanidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
3. <https://www.gob.mx/salud/documentos/nuevo-coronavirus>

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Ortega Martell
E-mail: drortegamartell@prodigy.net.mx



Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2

Dr. Gerardo T López Pérez,* Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval,‡
Dra. Mayra S Torres Altamirano§

RESUMEN

Se presenta una recopilación de lo informado en la literatura sobre la respuesta inmunológica en la infección por SARS-CoV-2. Se analizan los elementos de la respuesta inmunológica no específica, la desencadenada por Linfocitos T y la mediada por anticuerpos. Se enlistan los factores de riesgo involucrados con mayor frecuencia a mala evolución y finalmente se describe brevemente las posibilidades terapéuticas.

Palabras clave: Infección por SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmunológica a SARS-CoV-2, factores de riesgo en la infección por SARS-CoV-2.

ABSTRACT

A compilation of what is reported in the literature on the immune response in SARS-CoV-2 infection is presented. The elements of the non-specific immune response, that triggered by T lymphocytes and that mediated by antibodies, are analyzed. The risk factors most frequently involved with poor evolution are listed and finally the therapeutic possibilities are briefly described.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, immune response to SARS-CoV-2, risk factors in SARS-CoV-2 infection.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud dio a conocer la existencia de la enfermedad infecciosa denominada COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, tras suscitarse un brote en Wuhan, China; posteriormente, se declaró pandemia por COVID-19 el 11 de marzo de 2020. Hasta el día 27 de abril de 2020, de acuerdo con la Universidad Johns Hopkins, se han notificado a nivel mundial 3,029,452 millones de personas que se han contagiado y 210,374 han fallecido. Los países que encabezan esta lista de contagiados son:

USA con 983,848 casos, España con 229,422 e Italia con 194,414 casos, en México hay 14,677 casos. Con lo que respecta a las muertes: Italia con 24,114, España con 20,852, Reino Unido con 16,509 y New York con 14,604, México tiene por el momento 1,351 muertes.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 denominado COVID-19 es un nuevo virus para el que no hay vacuna ni tratamiento específico, lo único que puede hacer el sistema inmune es luchar contra el virus. Para los que están entre la edad de la adolescencia y los 40 años podrán presentar manifestaciones clínicas similares a un resfriado leve y se podrán recuperar; sin

* Alergólogo-Infectólogo-Pediatra. Jefe del Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría. Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría.

† Pediatra e Infectóloga, adscrita a HGZ32 del IMSS. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología.

§ Odontopediatra. Directora Médica. Asistencia Pediátrica Integral.

embargo, pueden propagar el virus. Lo que sucede con las personas de más de 60 años es que su sistema inmunológico se deteriora, a esto se le conoce como inmunosenescencia, sobre todo si el huésped tiene más de 80 años, a efectos de comparación este proceso es justo como un paciente con cáncer: el sistema inmune empieza a deteriorarse rápidamente. Por lo tanto, si se infectan las personas de más de 70 años el virus es demasiado fuerte y no pueden luchar contra él, como el virus puede causar neumonía e inflamación por todo el cuerpo, éste puede dejar a las personas mayores en estado crítico y aumentar las posibilidades de morir. Además de los sujetos que tienen comorbilidades (edad, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad, patología pulmonar crónica, VIH, cáncer, embarazo, pediatría, inmunosenescencia) y otras ambientales como es la contaminación, tabaquismo y el estrés o si están medicados con fármacos esteroideos, inmuno-supresores o anticancerígenos) aumenta el riesgo de llevarlos a la muerte.

Lo conveniente sería mejorar el sistema inmune a través de una sana alimentación y suplementos estimulantes de la inmunidad.¹

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

RESPUESTA INMUNOLÓGICA NO ESPECÍFICA

Al tomar como modelo a la infección causada por el SARS-CoV y que comparte 79% de similitud con SARS-CoV-2, se pueden obtener algunos datos interesantes para entender el cuadro clínico y diseñar estrategias de intervención² (*Figura 1*).

Este virus tiene la posibilidad de infectar al ser humano a través de la unión a la glicoproteína Spike (S) de SARS-CoV-2 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La detección sistemática de los receptores β-CoV mostró que las células humanas que expresan ACE2 promueven la entrada de SARS-CoV-2; además, se reconoce que la unión de la proteína S y

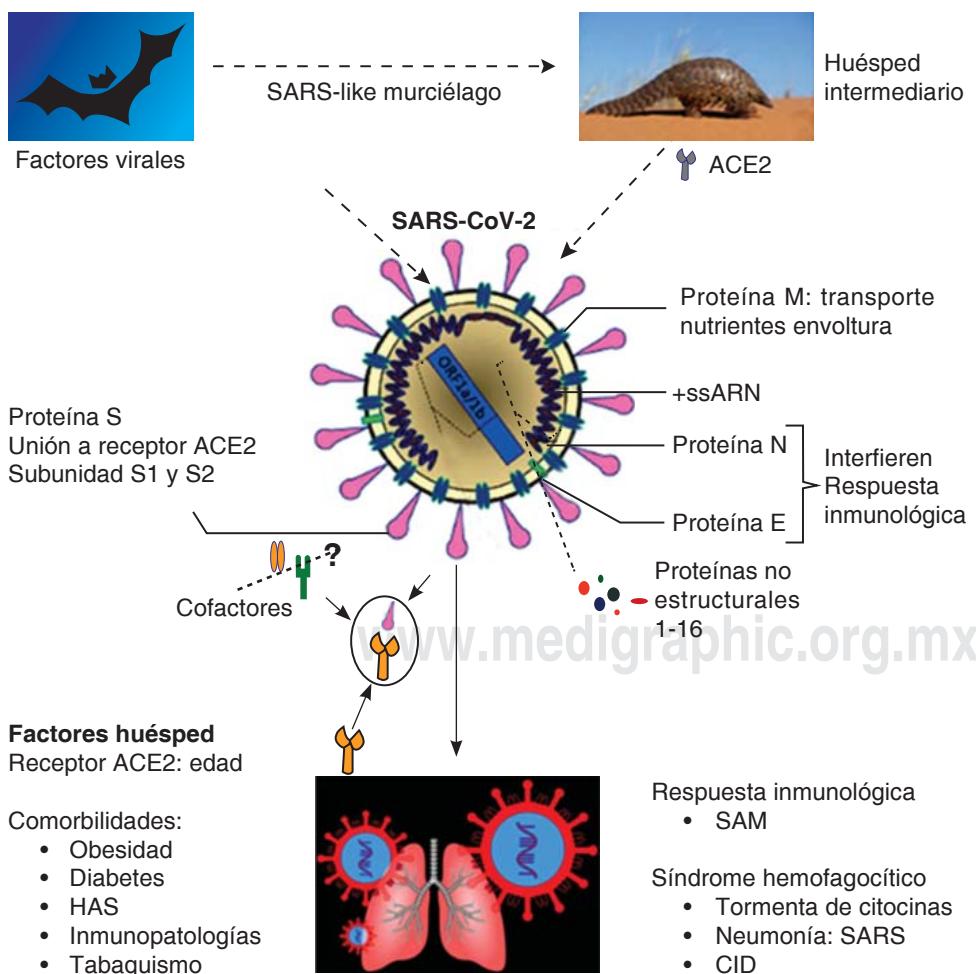


Figura 1:

Factores virales y del huésped que influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2.

Modificada de: Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak—an update on the Status*. *Mil Med Res.* 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.²

ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la observada con SARS-CoV.^{3,4} El ácido ribonucleico (ARN) genómico, incluido el ARN de doble cadena (ARNds) del SARS-CoV dentro de la célula, funcionan como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) del ARN endosómico, y en los que destacan los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7) y RIG-I/MDA5. Este evento de reconocimiento conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) y factor regulador de interferón 3 (IRF3). En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión del IFN (interferón) tipo I y otras citocinas proinflamatorias. Estas respuestas iniciales comprenden la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada.⁵ Es muy probable que el SARS-CoV-2 utilice estrategias similares para modular la respuesta inmune innata del huésped, especialmente en la amortiguación de la respuesta del IFN tipo I. En la enfermedad del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) aproximadamente 25% fueron diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la tasa de mortalidad excedió 50%.⁶ La edad mayor de 65 años avanzada cotejó con un pronóstico desfavorable alcanzando mortalidad hasta de 50%.⁷ El IFN no sólo actúa para controlar las infecciones virales, sino también para programar la respuesta inmune adaptativa.⁸ En pacientes con enfermedad grave se observaron respuestas aberrantes del IFN, de los genes estimulados con interferón (ISG) y también de algunas citoquinas en comparación con individuos sanos.⁹ El SARS-CoV-2 induce el IFN tipo I tardíamente, lo cual ocasiona pérdida de control viral en una fase temprana de la infección hasta 48 horas después de la infección, condicionando la aparición de edema pulmonar, hipoxia severa y la acumulación de células inflamatorias en los pulmones; se ha observado progresión a fibrosis de fase tardía del SDRA, respuestas de inflamación sistémica y falla orgánica múltiple. De acuerdo con la progresión del SDRA, los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo II.¹⁰ El SDRA también está asociado con la inducción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10 y TNF α , muchas de las cuales se expresan altamente en los pulmones de pacientes con SARS.¹¹

RESPUESTA INMUNE DE LAS CÉLULAS T

MERS-CoV y SARS-CoV son betacoronavirus que pueden causar infecciones fatales del tracto respiratorio inferior con manifestaciones extrapulmonares.¹²⁻¹⁴

Los linfocitos T, en particular los T CD4+ y los T CD8+, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar

el combate contra los patógenos con riesgo de desarrollar autoinmunidad o inflamación abrumadora.¹⁵

Los T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes. Los linfocitos T CD8+ son citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por el virus; estos representan aproximadamente 80% del total de células inflamatorias infiltrativas en el intersticio pulmonar en pacientes infectados con SARS-CoV y desempeñan un papel vital en la eliminación del coronavirus en las células infectadas, induciendo lesiones inmunológicas graves.¹⁶

La neumonitis intersticial mediada por el sistema inmune y la eliminación retardada del SARS-CoV de los pulmones resulta del agotamiento de reclutamiento pulmonar de linfocitos T CD4+ y la producción de anticuerpos neutralizantes.¹⁷ La caída de células T CD8+ no afecta ni retrasa la replicación viral en el momento de la infección con SARS-CoV.^{18,19}

Por otro lado, las células T cooperadoras producen citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización de NF-κB; así las citocinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β y MCP-1.^{20,21}

En la infección por MERS-CoV se observa inducción a la apoptosis por vías intrínseca y extrínseca de células T.²² Los resultados de la investigación actual muestran que la respuesta de las células T a la proteína S y otras proteínas estructurales (incluidas las proteínas M y N) es duradera y persistente. Esto proporciona evidencia para el diseño de la vacuna contra el SARS compuesta de proteínas virales que pueden inducir respuestas celulares dominantes, efectivas y de memoria a largo plazo contra el virus.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA POR ANTICUERPOS

En un estudio realizado con 173 pacientes con infección por SARS-CoV-2, se observó que la tasa de seroconversión y los niveles de anticuerpos aumentaron rápidamente durante las primeras dos semanas, la tasa de seropositividad acumulada alcanzó 50% en el día 11 y 100% en el día 39. El tiempo de seroconversión de los anticuerpos totales, IgM e IgG apareció consecuentemente ($p < 0.05$) con una media de un día de seroconversión a los 11, 12 y 14 días, respectivamente.

Debido a la falta de muestras de sangre recolectadas de pacientes en la etapa posterior de la enfermedad, se desconoce cuánto tiempo podrían durar los anticuerpos. Por lo que se concluyó que, incluso en las primeras etapas de la enfermedad dentro de una semana, algunos pacientes con ARN indetectable podrían ser examinados a través de la prueba de anticuerpos. La combinación de pruebas PCR y anticuerpos aumentó significa-

tivamente la sensibilidad para detectar pacientes ($p < 0.001$). Estos hallazgos indican que la prueba serológica es un complemento importante para la detección del ARN durante el curso de la enfermedad.

El diagnóstico oportuno y preciso de la infección por SARS-CoV-2 es la piedra angular de los esfuerzos para proporcionar un tratamiento adecuado a los pacientes, limitar la propagación del virus y, en última instancia, eliminar la presencia del virus en la humanidad. Hoy en día, la detección del ARN viral basada en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es casi la única forma de confirmar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, casos vinculados epidemiológicamente a la exposición al SARS-CoV-2 y hallazgos radiológicos pulmonares típicos fueron negativos para el ARN en muestras del tracto respiratorio superior. La sensibilidad de RT-PCR depende de muchos factores, como los tipos de muestra, las diferentes etapas de la infección en los pacientes, la habilidad de la recolección de muestras y la calidad y consistencia de los ensayos de PCR que se utilizan. Esto puede llevar a un retraso notable del diagnóstico precoz y generar un serio problema para brindar un tratamiento oportuno de soporte vital y sobre todo una cuarentena preventiva.²²

En otro estudio dentro de esta pandemia se evaluaron niveles de IgM e IgG y se encontró que de un total de 34 pacientes hospitalizados durante la semana tres después del inicio de los síntomas, todos los pacientes dieron positivo para IgM e IgG; en la semana cuatro, todos los resultados fueron positivos para IgM e IgG, aunque la IgM disminuyó mientras que IgG continuó subiendo. En la semana cinco todos los pacientes fueron positivos para IgG, mientras que dos pacientes (16.7%) obtuvieron resultados negativos para IgM. El nivel de IgM siguió bajando y los niveles de IgG continuaron hasta el final de las siete semanas en las que dos pacientes (33.3%) obtuvieron resultados negativos para IgM.

La detección y el perfil de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 proporcionará valiosa información para la detección rápida de sospechosos, ayudar

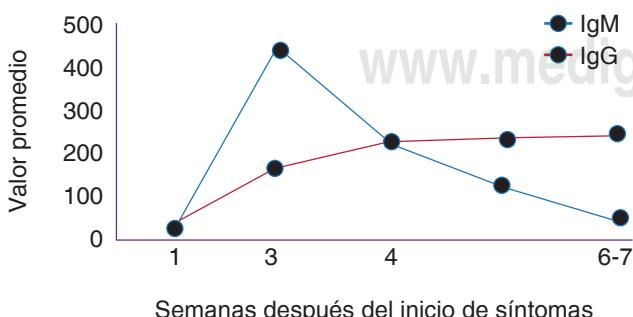


Figura 2: Cronología del nivel de anticuerpos IgM e IgG para el SARS-CoV-2 desde el inicio de síntomas.

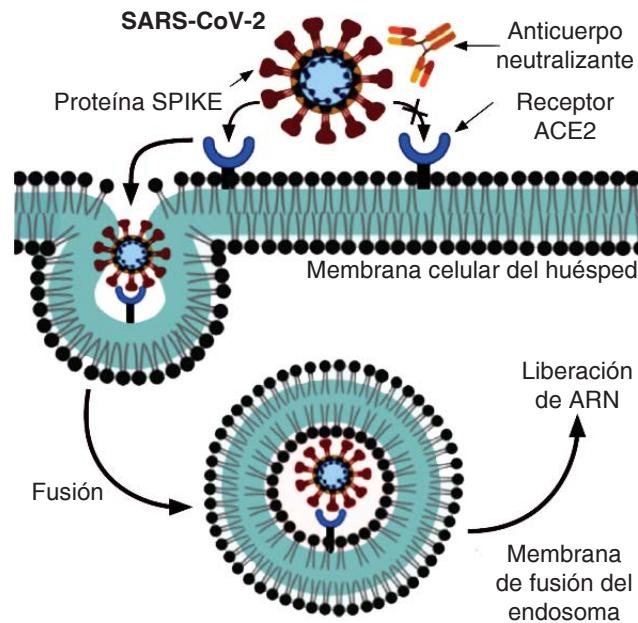


Figura 3: Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Interacción de la proteína espiga y el receptor celular para la fusión de la membrana y la entrada en la célula objetivo. Los anticuerpos monoclonales vs proteína de espiga podrían inhibir la unión del virus a su receptor.²⁶
Modificado de: Shanmugaraj B, Siri Wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38: 10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.

al diagnóstico y evaluar el curso de la enfermedad²³ (Figura 2).

Hay evidencia de que algunas células no tienen los receptores habituales ACE2 en sus superficies que usan los virus para entrar. No obstante, puede ocurrir una infección por otro tipo de coronavirus, produciendo *anticuerpos antivirales* neutralizantes poco eficaces. Estos pueden facilitar la entrada del virus a las células huésped conduciendo a una mayor *infectividad*, mecanismo conocido como ADE (*Antibody Dependent Enhancement*) o facilitación de la infección por anticuerpos. Las cepas previamente infectantes pudieron ser coronavirus humanos causales de resfriado común (229E)²⁴ o varias cepas de coronavirus de murciélagos o por SARS-CoV que comparte aproximadamente 79% de homología.²⁵

La disponibilidad de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 ofrecerá beneficios para el control de la pandemia actual y es de alta prioridad. Sin embargo, existe el antecedente de un paciente que murió de SARS y que mostró fuertes respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) y acumulación proinflamatoria pulmonar, sugiriendo que los NAb intervinieron en ello²⁶ (Figura 3).

TORMENTA DE CITOQUINAS EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGO (SAM) SECUNDARIA A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

El síndrome de activación de macrófago (SAM) o linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3.7-4.3% de los casos de sepsis. Se caracteriza clínicamente por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente 50%, conduce a edema pulmonar y daños en hígado, corazón y riñones. Estos síntomas están asociados con una tormenta de citoquinas, manifestando niveles séricos elevados de IL-1 β , IL-2, IL-7,

IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNF α , IP10, MCP1, MIP1A y MIP1B. Los pacientes con mayor gravedad tienen niveles aún más altos de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α .^{27,28}

La infección por COVID-19 con SAM se relacionó con la elevación sostenida de IL-6 e IL-1. Los parámetros clínicos y de laboratorio en el fenotipo SAM/sHLH son similares a los de la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (HLH), pero esta última es invariablemente autosómica recesiva, se presenta en la infancia y se debe típicamente a mutaciones que afectan la función de las células T citotóxicas NK y CD8+. Los parámetros de laboratorio que incluyen proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia son clave para el diagnóstico de SAM/HLH y están elevados en COVID-19 con neumonía. Otras características como coagulopatía y función hepática anormal pueden ser evi-

Figura 4:

Superposiciones hipercitocénicas entre SDRA y MAS. Modificado de: Wu D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19: Un objetivo emergente del inhibidor de JAK2 Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.³⁰

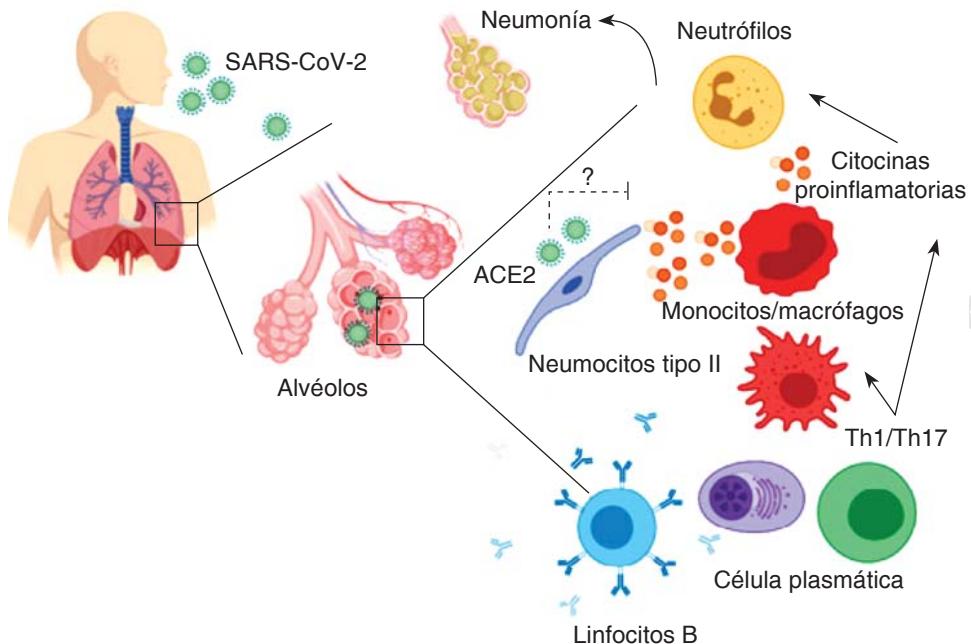
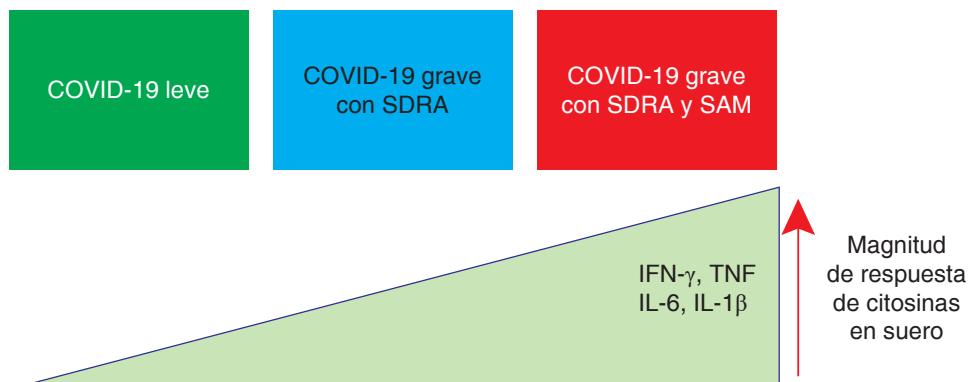


Figura 5:

Fisiopatología de la interacción de SARS-CoV-2, daño pulmonar y respuesta inmunitaria. La respuesta del IFN tipo I retrasada o suprimida durante la infección inicial. La replicación viral desencadena condiciones hiperinflamatorias. Afluencia de neutrófilos activados e inflamatorios. Monocitos/macrófagos y respuesta Th1/Th17 inducida. Modificado de: Eakachai Prompetchara E, Ketloy E, Palaga T. *Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol.* doi: 10.12932/AP-200220-0772.³¹

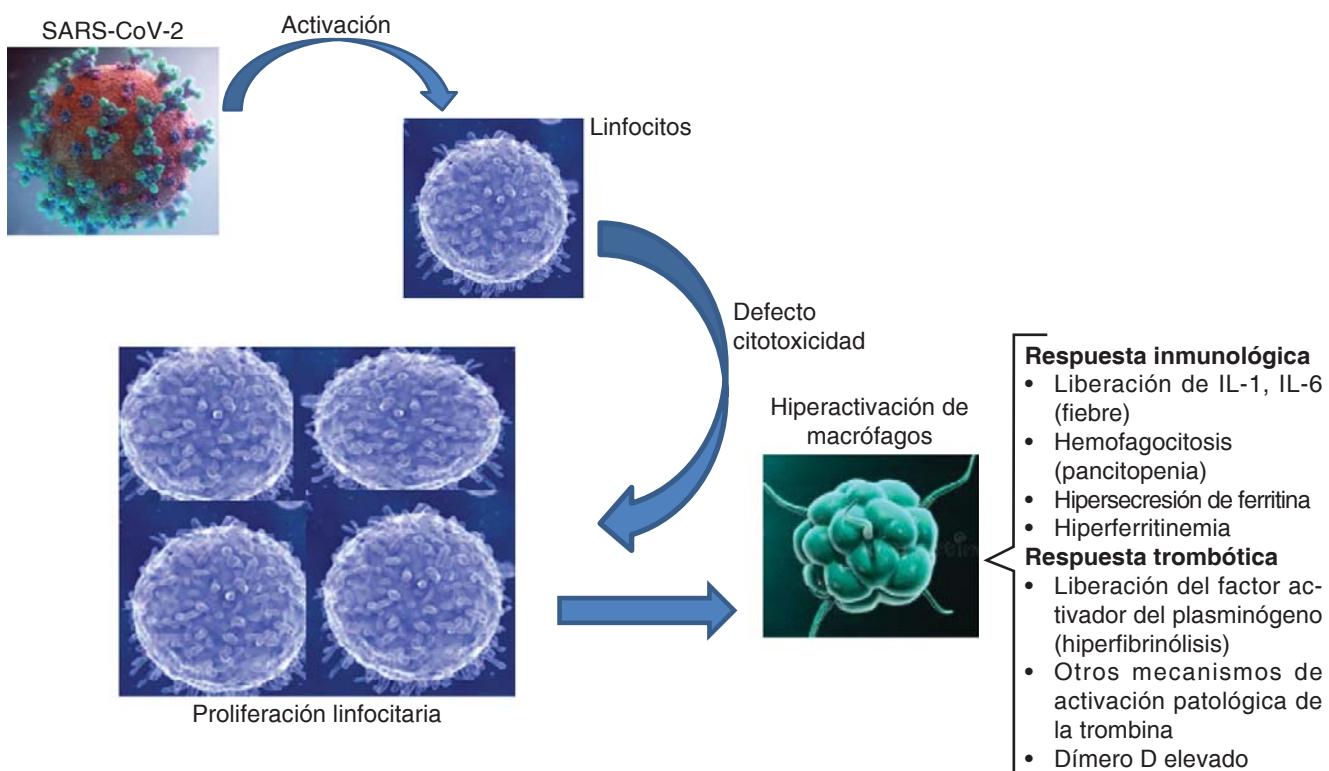


Figura 6: Respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19.

dentes, lo que sugiere un traslape con SAM/sHLH. La coagulación intravascular diseminada (CID) asociada con SAM/HLH presenta elevación del nivel de dímero D que podría representar una extensión de esta nueva inmunopatología pulmonar hiperinflamatoria inducida por virus a la microcirculación adyacente con activación fibrinolítica secundaria extensa. Por lo tanto, COVID-19 podría estar asociada con una microtrombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que generalmente ocurre con la SAM avanzada. Un rasgo característico de la HLH primaria, pero no de la SAM/sHLH es la función NK defectuosa, que también se informa en la infección por COVID-19, pero por diferentes mecanismos. En la actualidad, no está claro si los niveles elevados de IL-6 son perjudiciales o beneficiosos en la neumonía por COVID-19. En sistemas de modelos experimentales, la IL-6 puede suprimir o facilitar la replicación viral, las consideraciones sobre la terapia anti-IL-6 son clave. El uso temprano de estrategias de terapia antirretroviral para reducir la carga viral es crucial para prevenir la inmunosupresión relativa que podría contribuir al desarrollo de SAM. Los pacientes con neumonía por COVID-19 no sólo tienen marcadores serológicos asociados con el desarrollo de SAM, incluyendo hiperferritinemia y pruebas de función hepática

alteradas con coagulopatía, sino que también los ensayos preliminares demuestran evidencia de eficacia para el bloqueo anti-IL-6R con tocilizumab.²⁹

La hipercitoquinemia, que incluye a la IL-6, está asociada con infección por SARS-CoV-2 y puede encontrarse en SAM y sepsis. Las coinfecciones virales o bacterianas aumentan las respuestas sistémicas a las citocinas³⁰ (*Figura 4*).

Por otro lado, la participación de células TH17 y TH1 que expresan TNF α y producen IL-17, tienen amplios efectos proinflamatorios, ya que inducen: a) citocinas G-CSF (responsable de la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos), IL-1 β , IL-6, TNF α (causan síntomas inflamatorios sistémicos, incluida la fiebre); b) quimicinas KC, MIP2A, IL-8, IP10, MIP3A (atraen y reclutan infiltrados inmunes); y c) metaloproteinasas de matriz (que participan en el daño tisular y la remodelación)³¹ (Figura 5).

En resumen, en la fisiopatología del SAM se observa proliferación incontrolada de las células T y activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-6, IFN y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Acompañando a la respuesta macrofágica descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trom-

bina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID)³² (*Figura 6*).

FASES CLÍNICAS

Se puede considerar que la evolución cursa con las siguientes fases clínicas:

Fase de viremia, en la que el virus puede pasar las membranas mucosas (especialmente la nasal y la de laringe) e ingresa también a los pulmones a través de las vías respiratorias. Los síntomas más comunes son

fiebre y tos.³³ Fase aguda o de neumonía, donde el virus atacaría, además del pulmón, a otros órganos objetivo (corazón y riñón) que expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).³⁴ En esta fase se puede perder el control de la eliminación viral y caer en una catástrofe inmunológica que agrava el cuadro clínico y condiciona la muerte. El virus también puede llegar al tubo digestivo, lo cual explica algunos síntomas y el porqué el SARS-CoV-2 es detectado en las heces hasta por 30 días.

Después, ocurre una fase de recuperación, en la que la función inmune es efectiva en la fase aguda (fase de neumonía)³⁵ (*Figura 7*).

En un estado inmunocomprometido como la vejez o combinado con otras enfermedades como hipertensión arterial sistémica, diabetes o neumopatías crónicas, el sistema inmunológico no controla con eficacia al virus en la fase aguda (fase de neumonía) y evoluciona a un estado grave o crítico. La aparición de síntomas del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es de aproximadamente ocho días.³⁶

Las complicaciones entonces pueden incluir SDRA en 29%, anemia en 15%, falla cardíaca aguda en 12%, infección secundaria en 10% y muerte en 15%.

Luego, el virus comienza un segundo ataque, haciendo que la condición del paciente empeore alrededor de siete a 14 días después del inicio. Los datos de mal pronóstico son la leucopenia y linfopenia en etapa temprana de la enfermedad. Asimismo, se asocia a mal pronóstico que la IL-6 incremente significativamente.³⁷ Además, los no supervivientes tuvieron niveles más altos de neutrófilos, dímero D, nitrógeno ureico y creatinina que los supervivientes.³⁶

Finalmente el daño alveolar difuso (DAD) es un hallazgo frecuente de autopsia y describe trombosis microvascular pulmonar, afecta también a vasos pequeños en múltiples órganos generando necrosis en ganglios linfáticos mediastínicos y bazo. No está claro si la cascada de coagulación es activada directamente por el virus o si es el resultado de una inflamación local o sistémica. Como se describió antes, hay desarrollo de altos niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias (interleucina-2, interleucina-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, IP10, MCP1, MIP1A y factor de necrosis tumoral- α) en pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se le ha denominado a esto «tormenta de citoquinas» con el desarrollo secundario de una linfohistiocitosis hemofagocítica. El dímero D aumenta 10 veces más que la IL-6 en el día 13 en que ésta se detecta, lo que traduce que no sólo es secundario a la inflamación sistémica, sino que también refleja una verdadera enfermedad trombótica, posiblemente inducida por la activación celular que se desencadena por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) que facilita la endotelitis.^{38,39}

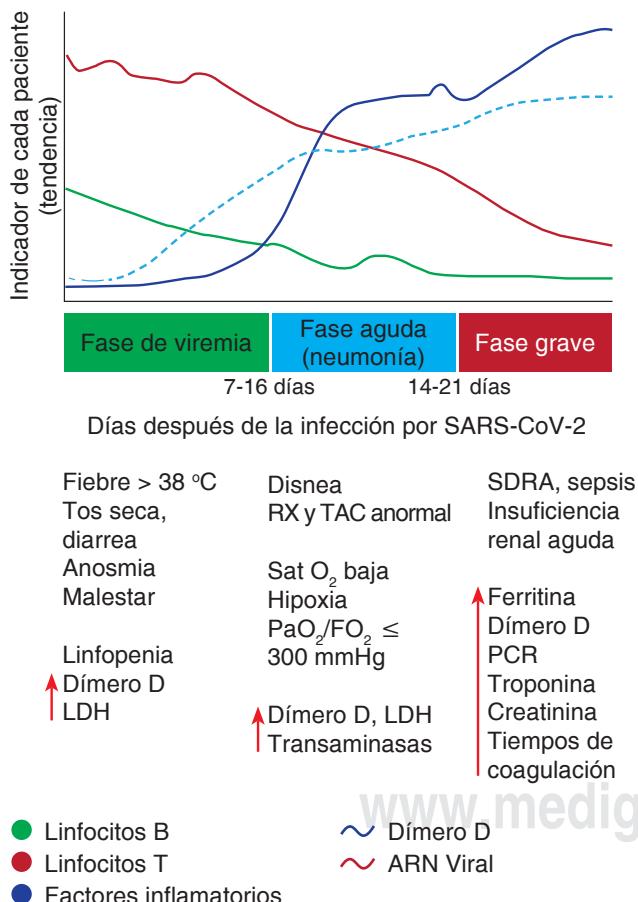
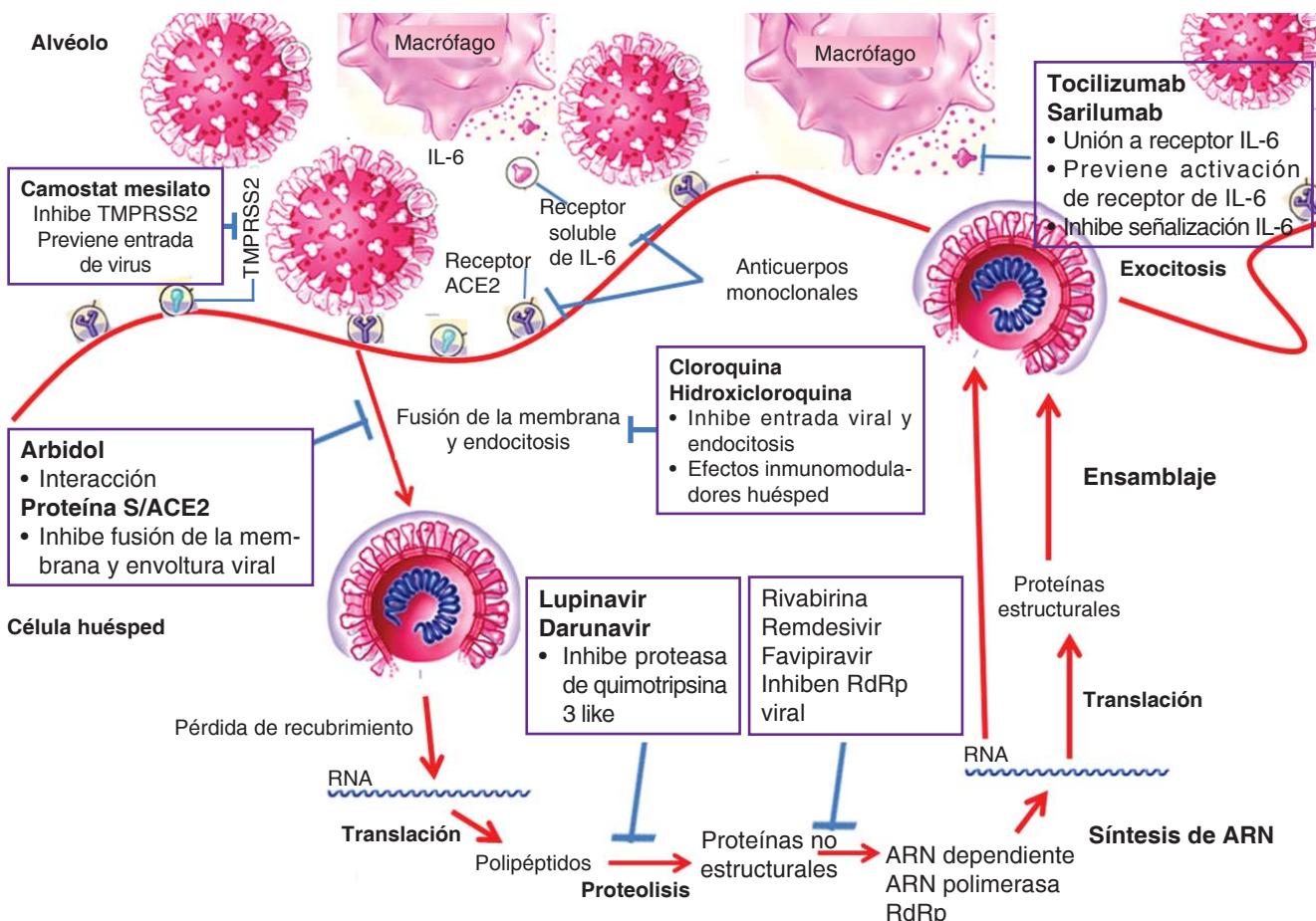


Figura 7: Patogénesis de COVID-19. Correlación entre las fases clínicas de la infección y los marcadores inmunológicos y clínicos.

Modificado de: Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9: 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.³⁵



ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; proteína S: proteína espiga;

TMPRSS2: serina proteasa transmembrana tipo 2.

Figura 8: Oportunidad de intervención terapéutica basada en la respuesta del sistema inmunitario del huésped inducida por virus y el procesamiento viral dentro de las células diana.

Modificado de: Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for corona virus disease 2019 (COVID-19) a review. JAMA. Publicado en línea el 13 de abril de 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.⁴⁴

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

Dentro de los factores de riesgo para tener un peor pronóstico en caso de infección por el virus SARS-CoV-2 se encuentran los siguientes: tabaquismo, edad mayor a 60 años (debido al fenómeno conocido como inmuno-senescencia), enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades pulmonares, cáncer y obesidad. Se conoce también que estas enfermedades mencionadas se relacionan entre sí porque comparten un origen común en desarreglos metabólicos a los que subyace la resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Esta resistencia a la acción de la insulina ha sido identificada como un factor condicionante de la respuesta inmunológica necesaria para combatir las infecciones.

Otros factores ambientales como la contaminación y el tabaquismo también deben ser considerados.⁴⁰⁻⁴³

TRATAMIENTO

El mundo ha experimentado el brote de MERS-CoV, SARS-CoV y ahora el SARS-CoV-2. Todos estos emergen de forma periódica e impredecible, se propagan rápidamente, inducen enfermedades infecciosas graves y se convierten en una amenaza continua para la salud humana. Esto es especialmente cierto cuando no hay vacunas o medicamentos aprobados para el tratamiento de infecciones por coronavirus. Aunque una vacuna universal ampliamente protectora se considera la máxima protección contra la propagación del virus, el desarrollo de la vacuna puede llevar mucho tiempo.

Se han propuesto medidas terapéuticas efectivas utilizando el conocimiento de la respuesta inmune innata. La inmunoterapia dirigida es una buena alternativa a algunos antivirales que tienen ventanas de tratamiento estrechas y se encuentran fácilmente con la resistencia a los medicamentos.

Es importante controlar la producción de citocinas y la respuesta inflamatoria, dado que son responsables de la acumulación de células y líquidos. Esta estrategia es muy desafiante, ya que aún no hay algún sitio de la respuesta inmune que pueda inhibirse específicamente sin comprometer la defensa beneficiosa del huésped. Además, se han conseguido logros notables en el análisis de mecanismos perjudiciales y protectores. Por ejemplo, bloquear completamente un evento proximal en la respuesta inmune, otro es la activación de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) relacionadas con la respuesta de interferón, esto último parece imprudente considerando su papel general en la regulación de la defensa del huésped. Es probablemente un objetivo más viable controlar la producción de radicales de oxígeno, la formación de NET o de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-21 (Figura 8).

RECOMENDACIONES EN EPIDEMIAS

Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas indican que en las epidemias la mejor manera de tratar las infecciones respiratorias graves es controlar la fuente de infección, proporcionar un diagnóstico temprano, informar, aislar, generar tratamientos de apoyo y publicar oportunamente información epidémica para evitar el pánico innecesario. En cuanto a las personas, se recomienda una buena higiene personal, una máscara ajustada cuando se prescribe y evitar lugares con mucha gente para prevenir la infección, en este caso por SARS-CoV-2.

Además de todas las medidas adoptadas con respecto a las recomendaciones de la OMS, debería ser obligatorio fortalecer el sistema inmunitario tanto de las personas no afectadas por la infección viral (como medida de prevención de primera línea) como de las personas afectadas (para prevenir la aparición de complicaciones).

Esta estrategia debe adoptarse especialmente en sujetos frágiles como personas de edad avanzada, debido a la «inmunosenescencia» y en aquéllas con posibles comorbilidades. El uso de medicamentos inmunoestimulantes aumentó constantemente en los últimos años, obteniendo hoy en día mayor importancia y visibilidad para prevenir la aparición y reducir la duración de las infecciones de las vías respiratorias.

CONCLUSIONES

La llegada de este nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 y que es el productor de la pandemia de

COVID-19, ha generado en la humanidad un desafordado empleo de recursos epidemiológicos para contenerlo; sin embargo, esto resultará imposible si no conocemos los factores de riesgo de la población que más se infecta y las condiciones de la respuesta inmunológica que se desencadena como respuesta ante la misma. De tal manera que las medidas poblacionales e individuales fármaco-inmunológicas resultarán poco efectivas ante la no integración de toda esta información. El comportamiento ha ido cambiando a medida que afecta a diversas poblaciones, teniendo en un inicio en China un índice de letalidad muy bajo, pero que al llegar a América éste se ha incrementado; esto se debe obviamente a las características poblaciones y al conjunto de comorbilidades que imperan en este lado del mundo. El aspecto nutricional, la contaminación y la adicción al tabaco propician una muy mala evolución ante este virus, por lo que esto nos debe hacer reflexionar que la humanidad en su totalidad (y en especial la población perteneciente a este hemisferio) debe cambiar su estilo de vida de manera contundente, buscando a como dé lugar abatir las comorbilidades que exponen a la población a la muerte ante cualquier nueva pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. In: *Inmunología celular y molecular*. Capítulo 1, 8ta ed. Elsevier, 2015, pp. 9-20.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak-an update on the Status. *Mil Med Res*. 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
4. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (8): e1007236.
5. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014; 59: 118-128.
6. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003; 290: 374-380.
7. Organización Mundial de la Salud: Índice de letalidad de casos de SRAS, periodo de incubación en la URL de la World. Wide Web: http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/.
8. Cervantes B, Kalinke U, Kizis Z, Lopez-Macias C, Thiel BV. Type I IFN-mediated protection of macrophages and dendritic cells secures control of murine coronavirus infection. *J Immunol*. 2009; 182: 1099-1106.
9. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol*. 2007; 81: 8692-8706.

42. Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res*. 2016; 119 (11): 1204-1214.
43. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.02.05.20020107 (preprint).
44. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for corona virus disease 2019

(COVID-19) a review. *JAMA*. Publicado en línea el 13 de abril de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.6019.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gerardo T López Pérez
Av. Canal de Miramontes Núm. 2044,
Col. Educación, 04400,
Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.
E-mail: apiger3@gmail.com



Urticaria crónica en niños. Revisión sistemática

Dr. Enrique López Valentín,* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,‡
Dr. José Guadalupe Huerta López§

RESUMEN

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas más comunes con la presencia de ronchas, habones, angioedema o ambas, se calcula que aproximadamente una quinta parte de la población en algún momento de su vida la presentará. Dentro de los agentes etiológicos descritos para la urticaria crónica (UC) se deben considerar algunos factores de riesgo como agentes infecciosos, genéticos ligados a HLA, alimentarios, a medicamentos, atopia y enfermedades autoinmunes. La clasificación de la urticaria de acuerdo al tiempo de evolución es aguda (menos de seis semanas) y crónica (de seis semanas o más) y ésta a su vez se subdivide en urticaria crónica espontánea y urticaria inducible. La UC se ha explorado en varios aspectos, ya sea en cuanto a su patogénesis, su condición de enfermedad autoinmune o autorreactiva, o su interrelación con la coagulación y sistema de fibrinólisis. Existen herramientas, basadas en la percepción del paciente, para evaluar la actividad de la enfermedad, entre ellas la escala de actividad de la urticaria (UAS), escala de actividad de la urticaria-7 (UAS-7) y la prueba de control de urticaria (UCT). Para realizar el diagnóstico hay que identificar el tipo y el subtipo de urticaria, así como las causas subyacentes (sólo en la urticaria espontánea crónica de larga evolución o grave), apoyándose en una historia clínica detallada del paciente, un examen físico y también algunos estudios de laboratorios para descartar cualquier asociación de enfermedad autoinmune o autoinflamatoria sistémica. La piedra angular del tratamiento de la UC son los antihistamínicos de segunda generación, seguidos de otros medicamentos como omalizumab, ciclosporina A, inmunosupresores, y corticosteroides como rescate con un ciclo corto. Se deben realizar más estudios de UC en pacientes pediátricos, ya que la mayoría de éstos se han efectuado en pacientes adultos.

Palabras clave: Urticaria crónica, mastocito, antihistamínicos, omalizumab, inmunosupresores.

ABSTRACT

Urticaria is one of the most common skin diseases with the presence of hives, angioedema or both, calculating that approximately one-fifth of the population at some time in their lives will present it. Within the etiologic agents described for chronic urticaria (UC) some risk factors such as infectious agents, genetic linked to HLA, food, medicines, atopy, autoimmune diseases. The classification of urticaria according to the time of evolution is acute (less than six weeks) and chronic (six weeks or more) and this in turn is subdivided into spontaneous chronic urticaria and inducible urticaria. The UC has explored in several aspects, either in terms of its pathogenesis, its autoimmune or autoreactive disease condition, or its interrelation with coagulation and fibrinolysis system. There are tools, based on patient's perception, to evaluate disease activity, among them are the urticaria activity scale (UAS), urticaria-7 activity scale (UAS-7) and the urticaria control test (UCT). To make the diagnosis it is necessary to identify the type and subtype of urticaria, as well as identify the underlying causes (only in long-term or severe chronic spontaneous urticaria), supported by

* Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM. Toluca de Lerdo, México.

‡ Médico adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. México.

§ Jefe del servicio de Inmunología y Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. México.

a detailed clinical history of the patient, a physical examination and also some laboratory studies to rule out any association of autoimmune or systemic autoinflammatory disease. The cornerstone of UC treatment are second-generation antihistamines, followed by other medications such as omalizumab, cyclosporine A, immunosuppressants, and short-cycle corticosteroids. More UC studies should be performed in pediatric patients, since most of these have been performed in adult patients.

Keywords: Chronic urticaria, mast cell, antihistamines, omalizumab, immunosuppressants.

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas más comunes en nuestro medio y se define según las últimas directrices internacionales EAACI/GA'LEN/EDF/WAO y de acuerdo con la Guía Mexicana de Urticaria como la presencia de ronchas, angioedema o ambos; las ronchas consisten en tres características típicas: una roncha central de tamaño variable, casi siempre rodeada de eritema fijo y asociada con prurito intenso o en ocasiones ardor. Estas erupciones tienden a ser migratorias alrededor del cuerpo, con picos entre ocho y 12 horas y por lo regular antes de 24 horas la piel vuelve a su estado normal.^{1,2}

La incidencia estimada de todas las variantes de urticaria infantil se encuentra entre 3 y 6%, algunos estudios calculan que aproximadamente entre 15 y 23% de la población general presentará un episodio de urticaria en algún momento de su vida.³ La prevalencia de la urticaria crónica en adultos es bien conocida y se encuentra entre 0.5 y 5%.⁴ Sin embargo, para los casos pediátricos existen pocos reportes, algunos trabajos como el de Zuberbier y colaboradores describen una prevalencia próxima entre 1 y 14.5%.^{3,5-8}

La urticaria se puede clasificar como aguda, que es aquélla con duración de menos de seis semanas o urticaria crónica definida por una duración de seis o más semanas. A su vez la UC se divide en dos subtipos diferentes, la urticaria crónica espontánea (anteriormente denominada urticaria idiopática crónica) y la urticaria crónica inducible (también llamada urticaria física).⁴

Pese a los avances logrados en el estudio de la UC en relación con su patogénesis, su condición de enfermedad autoinmune o autorreactiva así como la identificación de factores genéticos ligados a HLA, especialmente con la clase II o su interrelación con la coagulación y sistemas de fibrinólisis, aún hoy en día se calcula que hasta 50% de los casos sigue siendo de causa desconocida.⁹ En cuanto al tratamiento los antihistamínicos de segunda generación han demostrado su eficacia como tratamiento de primera línea y en algunos casos el uso con omalizumab y ciclosporina.¹⁰

ETIOLOGÍA

Dentro de los agentes etiológicos descritos para la UC se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

INFECCIOSO

La evidencia sobre el papel de los virus, bacterias o parásitos en la inducción de UC es escasa y se limita a algunas series o casos únicos. La evidencia ha descrito algunos pacientes pediátricos con UC e infestaciones parasitarias que mejoraron después de la erradicación de estos parásitos. Esta correlación se ha informado ocasionalmente en otras infecciones.¹¹

Se ha sugerido que las infecciones desempeñan cierto papel en la causa de urticaria en niños, ya que las infecciones se identifican en más de la mitad de los casos de urticaria aguda, y parece ser un factor exacerbador durante el curso de la urticaria crónica.¹²

Las bacterias son las más estudiadas, en particular *Helicobacter pylori*. Los componentes proteicos de *H. pylori* pueden activar los mastocitos *in vitro* provocando la liberación de histamina, TNF-alfa, IL-3, IFN-gamma y LTB4.¹³ Son escasos los estudios en los niños y una revisión sistemática concluyó que la posibilidad de remisión de UC es significativamente mayor después de administrar el tratamiento para *H. pylori* que en aquellos pacientes que no recibieron una terapia de erradicación.¹² Por último, trabajos como el de Yilmaz y colaboradores quienes analizaron los agentes desencadenantes en una serie de 222 niños, se observó que los agentes parasitarios sólo representaban 4.8% de los casos, y como agentes causales, además del mencionado *H. pylori*, también se detectó *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* y *Dientamoeba fragilis*.

FACTORES GENÉTICOS

En los estudios de análisis genéticos realizados en pacientes con urticaria crónica se han propuesto varios polimorfismos en genes relacionados con la activación de mastocitos y del metabolismo de histamina, incluyendo FcεRI, HNMT, HRH1, HRH2, TNF-α, TGFβ1, ADORA3 y IL-10. Asimismo, se han descrito polimorfismos en genes relacionados con las vías bioquímicas de leucotrienos y del ácido araquidónico como ALOX5, LTC4S, y del receptor de prostaglandina E2 (PTGER4), los cuales se considera que participan con un aumento en la síntesis de leucotrienos como mecanismo patogénico.

Finalmente, otros genes estudiados y reportados con participación en la génesis de la urticaria crónica son

polimorfismos en UGT1A6 (uridina difosfato [UDP] glucuroniltransferasa), CYP2C9 (citocromo P450), NAT2 (N-acetiltransferasa), los cuales son enzimas que participan en hidroxilación y glucuronidación del ácido acetilsalicílico, el gen de ACE (enzima convertidora de angiotensina), y dentro de los mecanismos autoinmunes un gen candidato es el de la proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22), la cual se considera un inhibidor de la respuesta inmunológica tanto de linfocitos T como B.¹⁴

ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Se ha demostrado una asociación entre los alimentos y la urticaria aguda, pero su relación con UC es controvertida.¹⁵ Las alergias a los aditivos alimentarios se consideran una pseudoalergia en lugar de una reacción alérgica y se han sugerido como una causa rara de UC.¹⁶

Los alimentos que causan UC en niños se han reportado escasamente.¹⁷ En el trabajo de Yilmaz y su equipo se describió una relación de UC con alimentos de sólo 0.9%, esto asociado con leche de vaca y huevo. Además, se conoce la relación con algunas semillas o frutos como en el trabajo realizado por Choi y colaboradores donde se reporta que hasta 7% pueden tener una relación con alimentos, ya que en algunos pacientes se observó remisión de los síntomas eliminando algunos alimentos.¹⁴ Sin embargo, en la gran mayoría de los casos de pacientes pediátricos con UC no se logró confirmar ninguna alergia a medicamentos ni tampoco a alimentos.¹⁸

Dentro de los medicamentos los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los que representan los grupos más frecuentes relacionados con la presencia de UC, pero su uso como parte del tratamiento durante procesos infecciosos dificultan su identificación como agentes detonantes de la UC.¹⁹ No obstante, estudios recientes sugieren una relación entre AINEs y UC en niños, en los que se observó que de 10 a 24% en pacientes con UC tienen hipersensibilidad a la aspirina.²⁰ Por lo tanto, es aconsejable no administrar AINEs a niños con UC a menos que sea necesario.^{21,22}

ATOPIA

No hay evidencia de que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE desempeñen un papel patogénico en UC en niños, la atopia no es predictiva de la gravedad o la mayor duración de UC en niños.¹⁸

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Los trastornos autoinmunes como el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la enfermedad celíaca, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 1 se observan con mayor

Tabla 1: Clasificación de subtipos de urticaria crónica.

Urticaria crónica espontánea	Aparición espontánea de habones, angioedema o ambos por ≥ 6 semanas sin causa conocida	
Urticaria inducible	Subgrupo	Desencadenante
	Dermografismo sintomático	Frotación mecánica
	Urticaria por frío	Contacto con agua, aire o sólidos fríos
	Urticaria por calor	Contacto con aire, agua o sólidos calientes
	Urticaria por presión retardada	Presión vertical sostenida
	Angioedema vibratorio	Vibración
	Urticaria solar	Radiación UV y/o luz visible
	Urticaria por contacto	Contacto con o sin un estímulo alergénico
	Urticaria colinérgica	Incremento de la temperatura corporal central
	Urticaria acuagénica	Contacto con agua a cualquier temperatura

frecuencia en pacientes con UC¹³ y tienen riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune (particularmente tiroiditis de Hashimoto). Levy y colaboradores muestran que la prevalencia de la tiroiditis autoinmune en niños con UC es de 10 a 30 veces mayor que en una población general.²²

CLASIFICACIÓN

La UC se clasifica en dos subgrupos: crónica espontánea e inducible (Tabla 1). Los factores desencadenantes de la urticaria inducible crónica incluyen estímulos físicos, estrés y medicamentos antiinflamatorios.^{11,13} Por el contrario, en los casos de la urticaria crónica espontánea en niños no se ha logrado identificar un desencadenante externo entre 20 y 50% de los casos.⁹

FISIOPATOLOGÍA

La roncha y el angioedema asociados con UC son causados por mastocitos y con la liberación de histamina, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrienos, eosinófilos, factores quimiotácticos, factor activador de plaquetas y citocinas. Los mediadores de mastocitos conducen a la vasodilatación y a un aumento de la permeabilidad vascular con la formación resultante de urticaria. La autoinmunidad desempeña un papel importante y es el principal mecanismo subyacente y la UC puede ser causada por autoanticuerpos IgE contra autoalérgenos o autoanticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de alta afinidad de los mastocitos FcεRI y/o IgE.^{23,24} Se ha demostrado que

aproximadamente 50% de los pacientes con UC tienen autoanticuerpos dirigidos contra la subunidad del receptor de IgE, lo que conduce a la degranulación de los mastocitos.²⁵ Los autoanticuerpos, en especial los autoanticuerpos activadores de mastocitos, se pueden encontrar en un número significativo de pacientes con UC.²⁶

La interleucina 3 (IL-3) también es relevante para la patogénesis de la urticaria. Hay evidencia que sugiere la regulación positiva de la expresión de IL-3 y TNF-alfa en UC.^{27,28} Las citocinas están involucradas en la patología de la urticaria, posiblemente al inducir inflamación por debajo del umbral en las células endoteliales de la piel no afectada. La activación de los basófilos en la UC conduce a la hiperreactividad de IL-3 y al aumento de la liberación de histamina.

Las ronchas en la UC parecen implicar la degranulación de los mastocitos de la piel que liberan histamina, proteasas y citocinas con la generación de factor activador de plaquetas y otros metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina D2, leucotrienos C4, D4 y E4). Estos mediadores inducen vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan las termi-

naciones nerviosas sensoriales que provocan edema, enrojecimiento y prurito.²⁹ Un sitio de la lesión que se caracteriza por edema, la degranulación de mastocitos, y un infiltrado perivascular de CD4+ linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos y tiene similitudes con el infiltrado visto en la reacción de la fase tardía.^{30,31} Aunque existen varias teorías sobre la patogénesis de la urticaria crónica, ninguna se ha establecido de manera concluyente.³²

MASTOCITOS

Los mastocitos activados desencadenan la liberación de citocinas (es decir, interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa) en una fase posterior, entre seis y 24 horas después de la estimulación. Estas citocinas activan el endotelio, lo que a su vez permite la infiltración de leucocitos en la dermis, en particular los eosinófilos, esta reacción de fase tardía induce el mantenimiento de la inflamación de la piel, expresada clínicamente como eritema indurado. Los mastocitos activados también inducen la infiltración de células T en la dermis, lo que con-

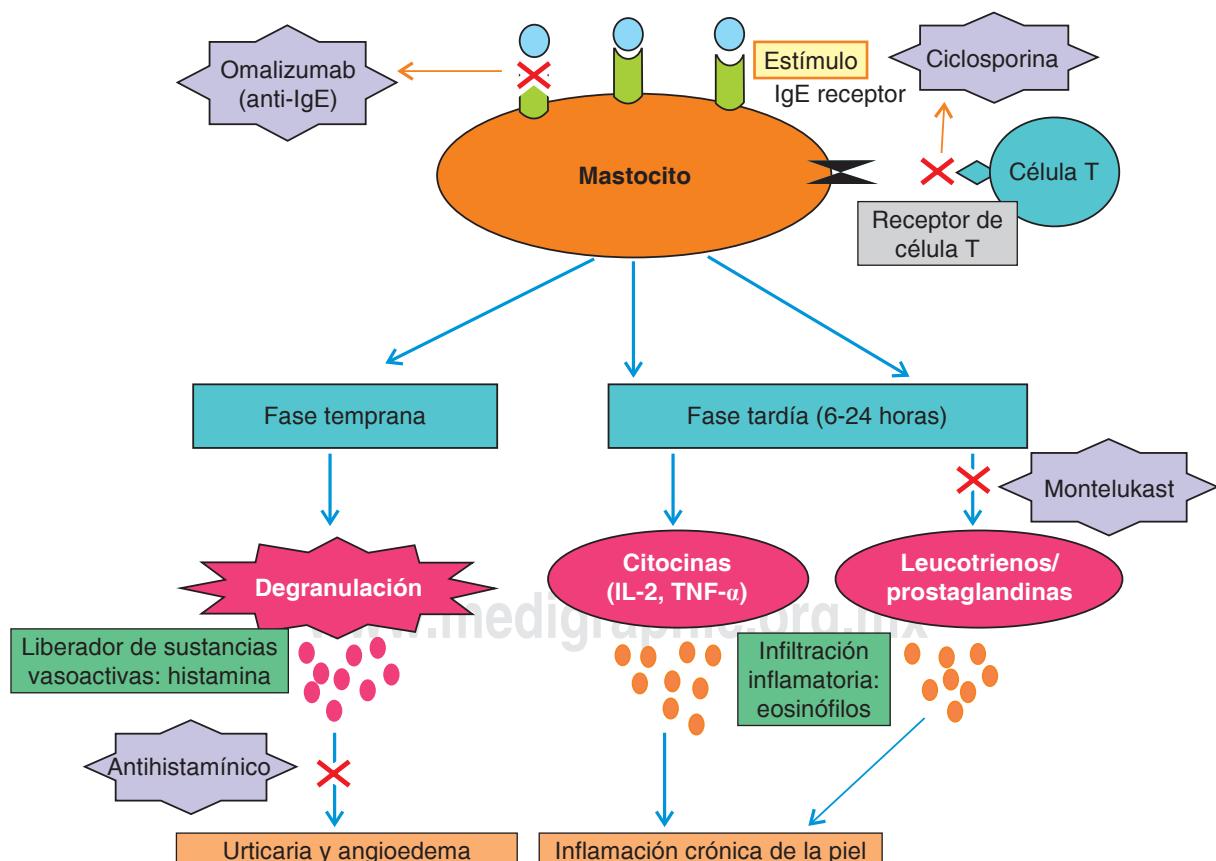


Figura 1: Activación de los mastocitos. Imagen tomada de: Lee R, Michaelis L, Mahadevan J. Chronic urticaria in childhood. InnovAiT. 2019; 12 (5): 264-270.³³

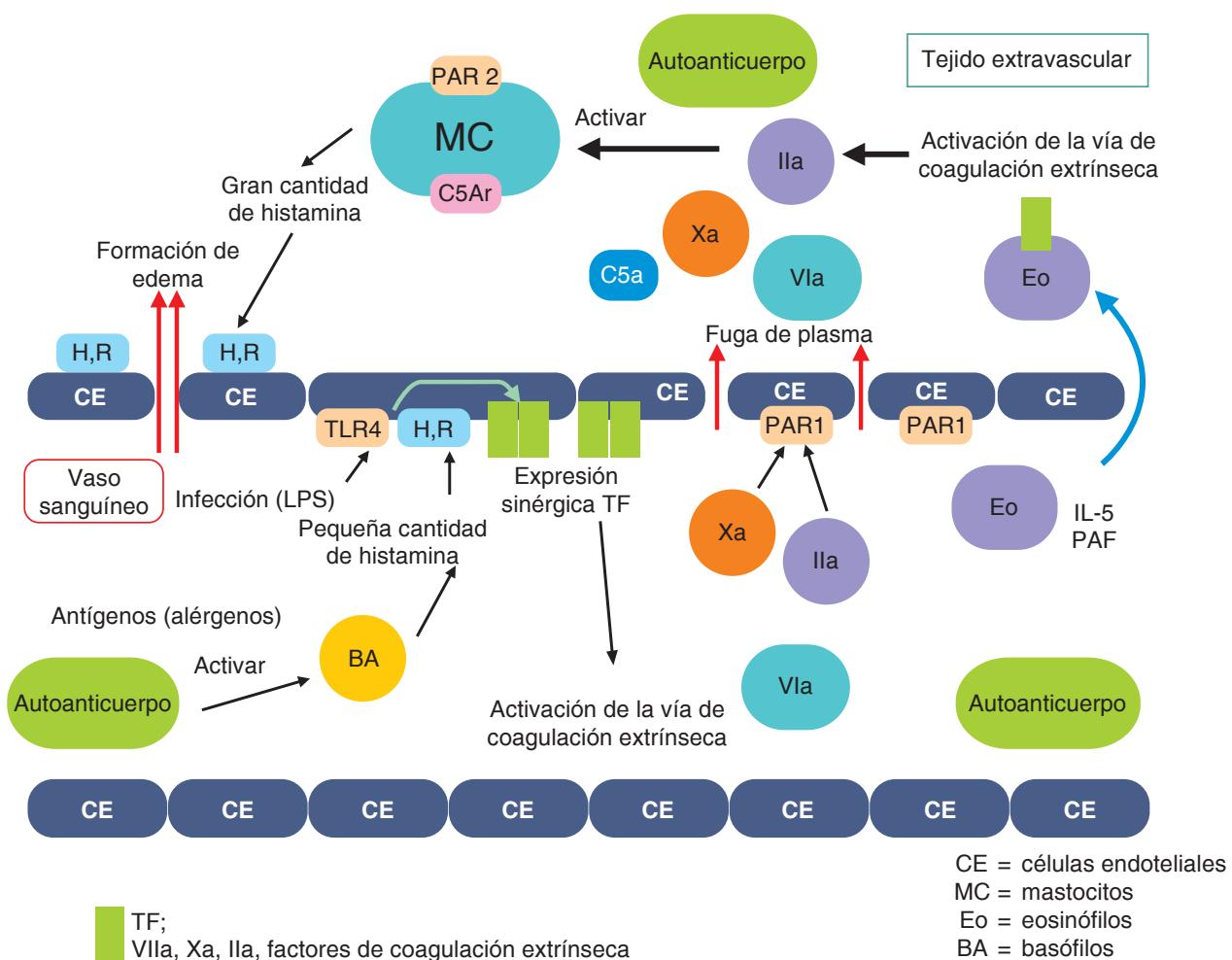


Figura 2: Resumen de las vías involucradas de el Factor Tisular (FT) sugeridas en la patogénesis de la Urticaria Crónica. El FT expresado en las células endoteliales y los eosinófilos activan la vía de coagulación extrínseca seguida de una fuga de plasma desde los vasos sanguíneos y la activación de los mastocitos. Imagen tomada de la referencia 34.

tribuye a la cronicidad de las lesiones. Este mecanismo está respaldado por la excelente eficacia clínica de la ciclosporina al suprimir la actividad de las células T. En ciertos grupos de pacientes, la activación de mastocitos inicia la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, que desempeñan un papel en el reclutamiento temprano y selectivo de leucocitos, extendiendo la cronicidad de la afección (*Figura 1*).³³

En su trabajo Yanase y colaboradores proponen una nueva vía para la activación de mastocitos tisulares al reconocer la evidencia de la activación del sistema de coagulación, y demuestran que la liberación intravascular de histamina junto con un estímulo de infección que produce la activación de TLR (a través de TLR 3, 4, 5 o 6) puede hacer sinergia para estimular las células endoteliales para expresar el factor tisular (TF) y por lo tanto, proporcionar un estímulo para la activación del sistema

de coagulación.^{33,34} Además proponen que esto puede proporcionar la extravasación de plasma y la activación de los mastocitos de la piel a través de receptores activados por proteasa (PAR). Esta vía podría explicar la rápida aparición de lesiones de urticaria en asociación con infecciones bacterianas y otras infecciones virales (Figura 2).

CASCADA DE COAGULACIÓN

Como se mencionó anteriormente, hay evidencia de la activación de cascada de la coagulación en sujetos con UC. El daño a los vasos sanguíneos puede exponer el factor tisular y desencadenar la cascada extrínseca, varios elementos activados de esta cascada de coagulación pueden activar los receptores PAR en múltiples tipos de células creando una amplificación de mediadores.

res proinflamatorios. Asero y colaboradores demostraron que en pacientes con UC los niveles plasmáticos del fragmento de protrombina 1 fl 2 (PF1fl2), y el dímero D son más elevados que los de los controles normales y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta a las terapias.³⁵ El factor tisular también se ha observado en el tejido extravascular y en eosinófilos.^{36,37} Estas observaciones son consistentes con los mecanismos representados en la *Figura 2*.

BASÓFILOS

Se ha ido investigando la evidencia sobre el papel de los basófilos en la patogénesis de UC. Los basófilos portan receptores de IgE y son capaces de producir histamina, citocinas como IL-4, IL-13 e IL-31 en respuesta a la activación del receptor de IgE.³⁸ La basopenia es el resultado de la migración de basófilos desde la circulación hacia la piel, se observa una mejoría tanto clínica como en los niveles de basófilos cuando se utilizó tratamiento con omalizumab en la UC.^{39,40}

El papel de la IgG anti-Fc ϵ RI alfa en la patogénesis de la UC requiere aún más estudios; sin embargo, se ha observado su participación en la liberación de histamina en quienes está presente. Futuros estudios enfocados en la patogénesis de la enfermedad y su tratamiento incluyendo el uso de antagonistas de interleucina 5 (dirigidos a eosinófilos), dupilumab, antagonistas del receptor CRTH2, bloqueo de receptores PAR o anticoagulación podrán permitir una mejor comprensión de la patogénesis de la UC y su tratamiento.⁴¹

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA URTICARIA CRÓNICA

Existen distintas herramientas basadas en la percepción del paciente para evaluar la actividad de la enfermedad.

Escala de actividad de la urticaria (UAS): esta escala se basa en una puntuación individual respecto al número de habones e intensidad del prurito durante las últimas 24 horas, se emplea para medir la actividad de la enfermedad y así evaluar la respuesta al tratamiento.⁴²

Escala de actividad de la urticaria-7 (UAS-7): se calcula sumando el puntaje diario de UAS durante una semana, fluctuando el puntaje entre 0 y 42. Un puntaje ≤ 6 de UAS-7 refleja una urticaria crónica espontánea (UCE) controlada.⁴² Se basa en la evaluación de los signos y síntomas clave de la urticaria (ronchas y prurito) que están documentados por el paciente, lo que hace que este puntaje sea especialmente valioso (*Tabla 2*).²

Prueba de control de urticaria (UCT): es una herramienta validada y confiable para valorar el nivel de control de la enfermedad, siendo de gran ayuda en las

decisiones terapéuticas.⁴³ Se basa en preguntas que evalúan el control de signos y síntomas de la enfermedad, así como mejoría de la calidad de vida, eficacia del tratamiento y control general de la sintomatología. El puntaje va entre 0 (sin ninguna mejoría) y 16 (control total del cuadro).⁴³

Se debe evaluar a los pacientes para determinar la actividad, el impacto y el control de la enfermedad en la primera y en cada visita de seguimiento, reconociendo que algunas herramientas, por ejemplo el UAS, sólo se pueden utilizar de forma prospectiva y otras, por ejemplo la UCT, permiten la evaluación retrospectiva.

DIAGNÓSTICO

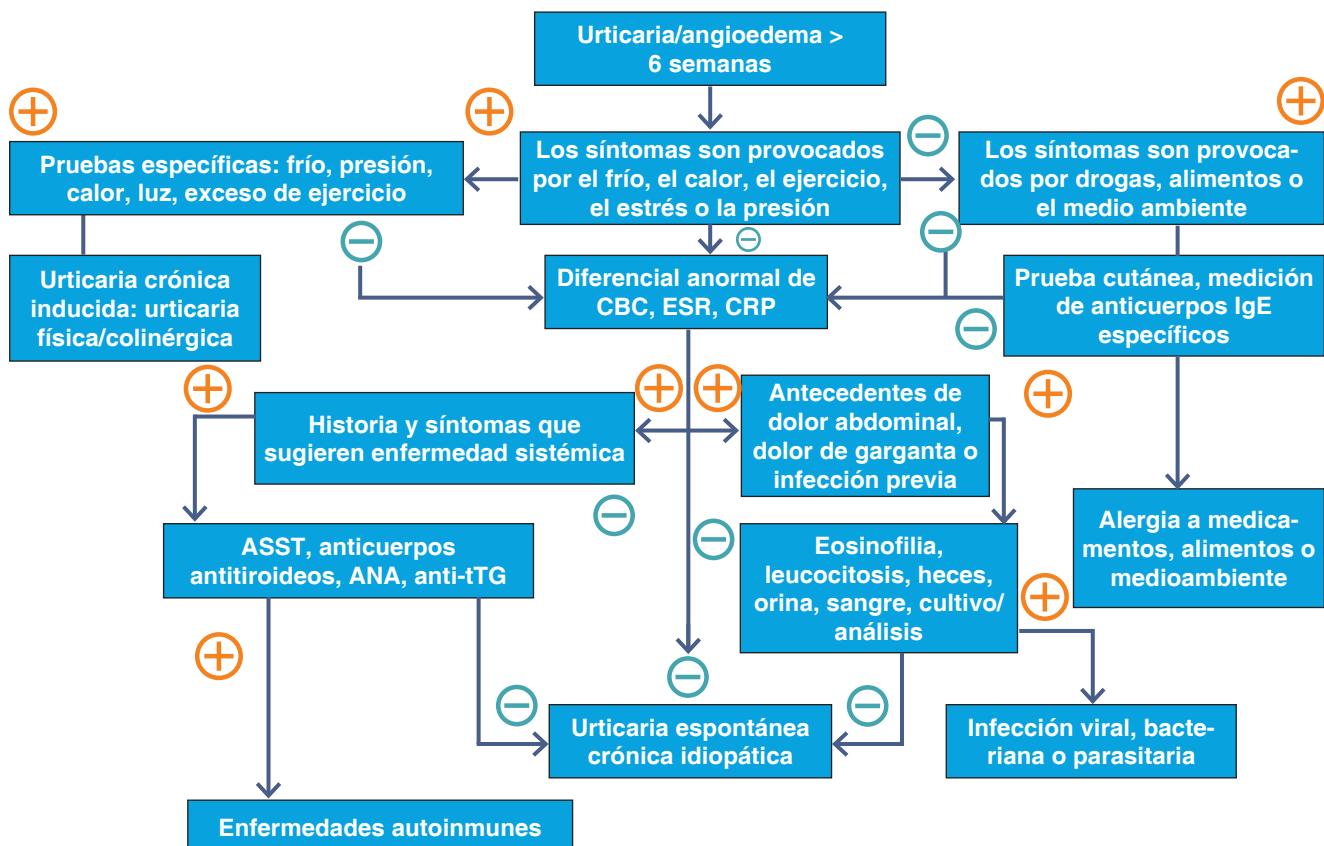
El objetivo del diagnóstico se basa en: 1) identificar el tipo y el subtipo de urticaria y 2) identificar las causas subyacentes (sólo en la urticaria espontánea crónica de larga evolución o grave).⁴⁴ Por lo tanto, esto se realiza mediante una historia clínica detallada, un examen físico completo y estudios de laboratorio complementarios con la finalidad de descartar enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias sistémicas.^{1,45-47} La historia clínica es el primer paso en el proceso de diagnóstico de UC.⁴⁷⁻⁵⁴

Los clínicos deben investigar:

- Frecuencia y duración de las lesiones cutáneas. Las ronchas que duran más de 24 horas conducen a una urticaria por presión y vasculítica. Por el contrario, las ronchas que duran menos de una hora son comunes en la urticaria física (a excepción de la urticaria inducida por presión).
- Forma, dimensión, distribución de ronchas.

Tabla 2: Puntuación de actividad de urticaria (UAS7) para evaluar la actividad de la enfermedad en la urticaria crónica espontánea.²

Puntuación	Ronchas	Prurito
0	Ninguna	Ninguna
1	Leve (< 20 ronchas/24 h)	Leve (presente, pero no molesto o problemático)
2	Moderado (20-50 ronchas/24 h)	Moderado (problemático, pero no interfiere con la actividad diaria normal o el sueño)
3	Intenso (> 50 ronchas/24 h) grandes áreas confluentes	Intenso (prurito severo que es lo suficientemente problemático para interferir con la actividad diaria normal o el sueño)



CBC = biometría hemática completa; ESR = velocidad de sedimentación globular; CRP = proteína C reactiva; ASST = prueba cutánea de suero autólogo; ANA = anticuerpo antinuclear; Anti-Ttg = anticuerpo anti-transglutaminasa tisular; IgE = inmunoglobulina E.

Figura 3: Diagnóstico de la urticaria crónica. Imagen tomada y modificada de: Del Pozzo-Magaña BR. *Chronic urticaria in children*. EMJ Dermatol. 2017; 5 (1): 74-82.⁹³

- Presencia de angioedema aislado o asociado.
- Antecedentes familiares de atopía, urticaria, trastornos sistémicos.
- Edad al inicio de los síntomas.
- Factores desencadenantes y agravantes, particularmente hábitos alimenticios, medicamentos, ejercicio físico o factores físicos, intervalo entre la exposición y la aparición de ronchas.
- Circunstancias y lugares donde ocurren los síntomas (noche/día, adentro/afuera, tiempo libre...).
- Signos y síntomas sistémicos que sugieren enfermedades orgánicas o sistémicas como la enfermedad celíaca, la urticaria vasculítica o afecciones autoinflamatorias como los síndromes periódicos asociados con la criopirina.
- Síntomas subjetivos como dolor, ardor, prurito.
- Calidad de vida.
- Pruebas de laboratorio realizadas anteriormente.
- Efectividad del tratamiento presente o pasado.

Cualquier prueba de laboratorio debe realizarse cuando la historia y los datos clínicos sugieren un factor desencadenante o una enfermedad sistémica para confirmar su papel en la patogénesis.⁵⁵⁻⁵⁹

La velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y una biometría hemática completa (BHC) son pruebas de detección que pueden usarse para descartar un trastorno subyacente.^{60,61} Los pacientes con UC generalmente tienen un resultado normal en la BHC. Un recuento elevado de eosinófilos sugiere atopía o infestación parasitaria. Las elevaciones significativas en la VSG y en la PCR sugieren una enfermedad sistémica subyacente como enfermedad autoinmune, reumatólogica, infecciosa o neoplásica.^{62,63}

Actualmente, las únicas pruebas por lo general disponibles para detectar autoanticuerpos contra IgE o Fc ϵ R1 (el receptor de IgE de alta afinidad) son las pruebas cutáneas de suero autólogo (ASST) y las pruebas de activación de basófilos (BATs) (Figura 3).⁹

La ASST es una prueba de detección inespecífica que evalúa la presencia de factores de liberación de histamina en suero de cualquier tipo, no sólo los autoanticuerpos liberadores de histamina. La ASST debe realizarse con sumo cuidado, ya que las infecciones pueden transmitirse si por error, los pacientes fueron inyectados con el suero de otra persona.^{1,64,65}

Las BATs evalúan la liberación de histamina o la regulación positiva de los marcadores de activación de los basófilos en respuesta a la estimulación con el suero de pacientes con UC. Las BATs pueden ayudar a evaluar conjuntamente la actividad de la enfermedad en pacientes con urticaria, así como a diagnosticar la urticaria autoinmune. Además, las BATs se pueden utilizar como marcador de la capacidad de respuesta a la ciclosporina u omalizumab.⁶⁶⁻⁷⁰

La biopsia de piel debe realizarse si hay sospecha de vasculitis o urticaria vasculítica que por lo general persiste durante más de 24 horas en el mismo lugar y puede dejar lesiones residuales hipocrómicas o violáceas, aunque eso no siempre ocurre. La biopsia cutánea también está indicada en casos que son refractarios al tratamiento con antihistamínicos.^{15,71} La biopsia cutánea no es necesaria de manera rutinaria para el diagnóstico de UC; sin embargo, cuando se realice una biopsia, debe ser con lesión de una roncha recién formada (preferiblemente < 24 horas) y enviarla para tinción con hematoxilina y eosina e inmunofluorescencia si se sospecha de urticaria vasculítica. Los hallazgos histológicos en lesiones tempranas muestran un infiltrado neutrofílico perivascular que involucra vénulas postcapilares con depósito de fibrina y extravasación de glóbulos rojos, los eosinófilos pueden notarse en las primeras horas. La inmunofluorescencia puede mostrar depósito de complemento y fibrina en los vasos sanguíneos y ocasionalmente IgM, IgA, IgG a lo largo de la zona de la membrana basal de la piel.⁷²

TRATAMIENTO

EDUCACIÓN AL PACIENTE

La UC causa angustia a los pacientes porque físicamente es incómodo, aumenta y disminuye de forma impredecible, interfiere con el trabajo, la escuela y el sueño, y a menudo es difícil de tratar.^{3,73} La duración de los síntomas varía entre los individuos, y la causa subyacente no se conoce en la mayoría de los casos. Además, los pacientes pueden malinterpretarlo como un problema infeccioso, así que prefieren quedarse en casa para evitar la vergüenza, y todos estos factores contribuyen a la frustración y ansiedad del paciente.⁷⁴ Por lo que hay varios conceptos importantes que deben transmitirse a los pacientes con UC:

- La UC rara vez es un signo de otra enfermedad subyacente, y cuando es así, la urticaria suele ir acompañada de otros síntomas sistémicos que son notables para el paciente y/o el médico.
- La UC en casi 50% de los pacientes experimenta remisión dentro de un año.⁷⁵ Sin embargo, para quienes el trastorno persiste más de un año, aproximadamente 14% todavía tendrá síntomas más allá de los cinco años.^{76,77}
- La UC no es una reacción alérgica y no suele presentar un riesgo agudo para el paciente.

Es útil explicar a los pacientes que los tratamientos para la UC están destinados a reducir o eliminar los síntomas durante el tiempo que dure la afección mediante uno o más medicamentos que no causen efectos secundarios significativos. No se ha demostrado que la mayoría de las terapias disponibles curen la UC (aunque los síntomas pueden eliminarse) o afecten la duración del trastorno subyacente. En la mayoría de los pacientes, la UC se resuelve espontáneamente en dos a cinco años, aunque puede reaparecer o persistir en una minoría significativa.

La base de la terapia es la tranquilidad, la educación del paciente, la evitación de factores desencadenantes conocidos y la farmacoterapia. Los antihistamínicos H1 de segunda generación son los fármacos de elección para la terapia inicial debido a su perfil de seguridad y eficacia.

La versión 2018 de la guía basada en la evidencia y el consenso desarrollado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), la red de excelencia fundada en la Unión Europea, la Red Europea de Alergia y Asma Global (GA¹ LEN), el Fórum de Dermatología Europea (EDF) y la Organización Mundial de Alergia (WAO), con la participación de 48 delegados de 42 sociedades nacionales e internacionales recomiendan que los antihistamínicos H1 de segunda generación sean el fármaco de elección para el tratamiento de UC y que se prefieran en lugar de los antihistamínicos de primera generación H1.² Si no se produce una mejora suficiente después de dos a cuatro semanas o antes si los síntomas son intolerables, la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación se puede aumentar hasta cuatro veces la dosis recomendada.² Si no se produce una mejora suficiente después de dos a cuatro semanas o antes, y si los síntomas son intolerables después del aumento cuádruple en la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación, se debe agregar omalizumab.² Si no se produce una mejoría suficiente después de seis meses o antes, y si los síntomas son intolerables después de la adición de omalizumab, se recomienda el tratamiento con ciclosporina y antihistamínicos H1 de segunda generación. El uso de un ciclo corto (máximo

10 días) de corticosteroides sistémicos puede considerarse para la UC.⁷⁸

DIFERENCIAS ENTRE LAS GUÍAS EAACI/WAO Y AAAI/ACAAI

Paso 1: para la terapia inicial se administra un antihistamínico de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, loratadina, desloratadina bilastina, ebastina y rupatadina) a la dosis terapéutica estándar. También se debe aconsejar a los pacientes que eviten los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Paso 2: si el paso 1 no controla los síntomas de manera adecuada dentro de una a dos semanas, la terapia se puede aumentar al hacer uno o más de los cambios que se describen a continuación. No hay estudios controlados que comparan directamente estas diferentes intervenciones:

Aumentar la dosis del antihistamínico de segunda generación. Éste es el enfoque preferido por las guías internacionales de 2018.² En una revisión sistemática se demostró que la dosificación de hasta cuatro veces las dosis estándar con desloratadina o levocetirizina es útil con el prurito, aunque las dosis más altas no redujeron de manera constante el número de ronchas.⁷⁹

Las guías internacionales de 2018 usan un solo antihistamínico para la dosificación.⁸⁰ En contraste, las guías estadounidenses del 2014 sugieren combinar dos antihistamínicos de segunda generación diferentes cuando se dosifican dosis elevadas. No se han realizado estudios comparativos, aunque un estudio retrospectivo sugirió que se podrían controlar más pacientes combinando dosis altas de dos antihistamínicos en comparación con dosis altas de antihistamínicos únicos.⁸¹

Si el aumento de la dosis en el transcurso de unas pocas semanas no controla los síntomas, las guías internacionales de 2018 sugieren el omalizumab como el siguiente paso basado en la eficacia claramente demostrada.²

Las guías estadounidenses de 2014 sugieren que los agentes descritos a continuación también se pueden probar antes de utilizar omalizumab y pueden ser más prácticos.

- Agregar un antihistamínico de segunda generación diferente. Esto puede ser particularmente útil para pacientes que se encuentran con cetirizina.
- Agregar un antihistamínico H2 como ranitidina, famotidina o cimetidina.
- Agregar un antagonista del receptor de leucotrienos: montelukast, zafirlukast, aunque por lo regular se agrega montelukast y se permite al menos cuatro semanas para evaluar el impacto.

- Agregar un antihistamínico H1 de primera generación a la hora de acostarse como:

Hidroxicina en niños de hasta 12 años, se comienza con una dosis de 0.5 mg/kg. Para niños > 12 años de edad se pueden administrar inicialmente 10 mg.

Doxepin por lo general se evita en niños < 12 años debido a la limitada experiencia clínica.

Ciproheptadina puede ser útil para los niños, comenzando con una dosis de 2 mg para niños de seis años o menos, 4 mg para niños mayores y aumentando a 8 mg antes de acostarse.

Paso 3: si las medidas del paso 2 no dan como resultado un control adecuado de los síntomas, la dosis del antihistamínico H1 de primera generación puede avanzar gradualmente. También es importante suspender los medicamentos que se agregaron en el paso 2 que no parecieron beneficiar al paciente.

Las guías internacionales de 2018 no recomiendan el uso de antihistamínicos sedantes, a menos que no haya otras opciones² y considera que estos medicamentos son convenientes y útiles en algunos pacientes, pero hay que evitarlos en pacientes pediátricos y adultos mayores.

Paso 4: Para los pacientes cuyos síntomas no están controlados por las terapias del paso 3 o que son intolerantes al avance de la dosis de los antihistamínicos H1 de primera generación, existen varias terapias que pueden considerarse para tales pacientes, incluyendo omalizumab, ciclosporina y varios agentes antiinflamatorios e inmunosupresores (*Tabla 3*).

ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

La base de las opciones terapéuticas se dirige al alivio sintomático de la urticaria al antagonizar las acciones específicas de las acciones de histamina mediadas por el receptor H1 sobre las células endoteliales (roncha) y los nervios sensoriales (prurito). Se informa que los antihistamínicos de primera generación tienen potentes efectos anticolinérgicos y acciones sedantes en el sistema nervioso central que duran más de 12 horas, con acciones terapéuticas sólo durante 4-6 horas. La mayoría de ellos atraviesan la barrera hematoencefálica e interactúan con el receptor H1 del cerebro, lo que provoca alteraciones en el movimiento rápido del sueño y funciones cognitivas.⁸² Por lo tanto, los antihistamínicos de primera generación ya no son la opción en el tratamiento actual de la UC, puesto que actualmente existe una amplia gama de antihistamínicos de bajo costo de segunda generación con efectos secundarios menores, sin efecto anticolinérgico (sin sedación y disfunción cognitiva) y también con mayor eficacia y duración de la acción, así como un mejor cumplimiento.

Tabla 3: Se compara el enfoque de la directriz internacional de 2018 (lado izquierdo) y el parámetro de práctica estadounidense (lado derecho).

	La directriz EAACI/WAO	La guía AAAAI/ACAAI
Tratamiento básico	Evitar los desencadenantes y los factores físicos relevantes si hay urticaria/angioedema físico	Evitar los desencadenantes y los factores físicos relevantes si hay urticaria/ angioedema físico
Paso 1	Monoterapia con sgAH Si el control es inadecuado: después de 2 a 4 semanas o antes, si los síntomas son intolerables	Monoterapia con sgAH Evaluar la tolerancia y eficacia del paciente
Paso 2	Aumente la dosis de sgAH (hasta 4 veces) Si el control es inadecuado: después de 2 a 4 semanas o antes, si los síntomas son intolerables	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Avance de dosis de sgAH usado en el paso 1 • Agregue otro sgAH • Agregue antagonista de H_2 • Agregue LTRA • Agregue sgAG para tomar antes de acostarse Evaluar la tolerancia y eficacia del paciente
Paso 3	Agregue sgAH: omalizumab Si el control es inadecuado: dentro de los 6 meses o antes, si los síntomas son intolerables	Avance de dosis de antihistamínico patente (p. Ej., hidracina o doxepina) según lo tolerado Evaluar la tolerancia y eficacia del paciente
Paso 4	Anuncio sobre sgAH: ciclosporina	Agregue un agente alternativo: <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab o ciclosporina • Otros agentes antiinflamatorios, inmunosupresores o productos biológicos

EAACI = Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica; WAO = Organización Mundial de Alergia; AAAAI = Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología; ACAAI = Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología; sgAH = antihistamínico de segunda generación; LTRA = antagonista del receptor de leucotrienos; fgAH = antihistamínico de primera generación.

El desarrollo de los antihistamínicos de segunda generación, como la cetirizina, la loratadina y la fexofenadina, logró un mayor progreso con respecto a la seguridad. Posteriormente, llegó una gran cantidad de medicamentos de segunda generación como azelastina, desloratadina (el metabolito activo de loratadina), ebastina, levocetirizina (el enantiómero activo de cetirizina) y rupatadina. Dos medicamentos de segunda generación, el astemizol y la terfenadina fueron prohibidos por varios informes de efectos cardiotóxicos como prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular y torsades de pointes e interacción metabólica con ketoconazol o eritromicina; y los antihistamínicos que sí son autorizados para pacientes pediátricos de dos a 11 años son: cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina y rupatadina.⁸³

Otro antihistamínico autorizado en pacientes pediátricos es la rupatadina, que es efectiva y bien tolerada en el alivio de los síntomas, mejora la calidad de vida durante seis semanas en pacientes con UC.⁸⁴ Se encontró que la levocetirizina es más eficaz que la rupatadina en pacientes con UC, pero ambos fármacos causaron sedación leve.⁸⁵ En resumen, los antihistamínicos de segunda generación siempre deben considerarse como el tratamiento sintomático de primera línea para la urticaria debido a su buen perfil general de seguridad y eficacia comprobada.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une a la región constante de la molécula de IgE, evita la interacción entre la IgE libre con los receptores de IgE de alta y baja afinidad.^{86,87} Esto conduce a una regulación negativa de la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en las células inflamatorias.⁸⁸ Últimamente, el interés en el omalizumab como terapia de segunda línea para pacientes con UC ha aumentado de manera significativa después de varios estudios que demuestran su efectividad y seguridad tanto en adultos como en niños.⁸⁹ En la actualidad el omalizumab está aprobado en niños para el asma alérgica no controlada de moderada a severa y la UC (≥ 12 años).^{87,90} Se necesitan al menos cinco dosis para prevenir la recurrencia y obtener una remisión completa de UC.⁸⁹ En un estudio para el tratamiento de la UC, el omalizumab disminuyó los síntomas clínicos en pacientes que habían permanecido sintomáticos a pesar del uso de dosis aprobadas de antihistamínicos H1.^{10,73}

La ciclosporina tiene propiedades inmunosupresoras con alta selectividad para los linfocitos T. Inhibe la actividad de la calcineurina uniéndose al receptor de la ciclofilina, en los linfocitos T activados impide así la migración del factor nuclear AT (NFAT) y sus factores de transcripción desde el citoplasma hacia el núcleo. El factor nuclear AT es necesario para la expresión del gen de IL-2, una interleucina que activa las células T y

la secreción de IFN-gamma y GM-CSF. La ciclosporina, por ende, reduce la expresión de todos ellos en los linfocitos activados. En la UC la ciclosporina A es más efectiva en pacientes con ASST positiva que no han respondido a antihistamínicos. Las dosis y la duración óptima del tratamiento no se han definido claramente en esta enfermedad y no existen parámetros que puedan predecir una respuesta favorable. Se indica a dosis de 3-5 mg/kg/día por lo menos durante dos a tres meses, o a dosis muy bajas de 1-2 mg/kg/día por períodos más largos.

El antagonista de leucotrienos montelukast fue eficaz para el tratamiento de UC tanto en monoterapia como en combinación con antihistamínicos H1, aunque el efecto del tratamiento observado fue pequeño. Kiran y colaboradores sugirieron que no hay una ventaja adicional de montelukast sobre los antihistamínicos con dosis estándar y por lo tanto, no debe considerarse una opción terapéutica de forma regular y sólo debe reservarse como un adyuvante en casos refractarios seleccionados.⁴

Los corticosteroides presentan efectos antiinflamatorios y antialérgicos, su administración terapéutica posee varios mecanismos de acción. Al unirse a su receptor en el citosol de las células reduce la actividad del NF κ B (*Nuclear Factor kappa B*), una proteína intracelular proinflamatoria. Sin embargo, los corticosteroides generan su principal acción al unirse con el GRE (elemento de respuesta a glucocorticoide), un grupo de receptores ubicados en el ADN. Los GREs negativos causan la inhibición y los positivos la activación de la expresión de los genes codificados. Como este efecto genómico se da modificando la transcripción en el ADN, su efecto es muy amplio; así reduce la producción de múltiples citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, IL2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha), interferón gamma (IFN-gamma) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Asimismo, los corticosteroides reducen la acumulación de células en los focos inflamatorios, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y síntesis del activador de plasminógeno y de enzimas lisosomales. También reprimen la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.

Sin embargo, en vista de los efectos adversos graves asociados a la terapia con corticosteroides a largo plazo se recomienda el uso de esteroides sistémicos con moderación sólo por un periodo corto para controlar las exacerbaciones agudas cuando todas las otras terapias han fallado o hay una emergencia.

Algunos estudios de casos y series apoyan el metotrexato para aliviar los síntomas de la urticaria crónica dependiente de corticosteroides, el metotrexato puede considerarse como una alternativa en casos selecciona-

dos de urticaria refractaria, especialmente por su bajo costo, fácil disponibilidad, dosificación y amplia aceptación.

Un estudio retrospectivo en el Hospital de Niños en Newcastle ha demostrado una relación potencial entre UC y ciertas deficiencias nutricionales, en particular hierro y vitamina D. El estudio reveló que optimizar la dieta de los niños con deficiencia nutricional (vitamina D y hierro) podría ser útil para conducir a la resolución de los síntomas de la UC en algunos pacientes.⁹¹

Los conceptos clave del manejo de la urticaria en niños son:

1. Eliminación de causas subyacentes y/o desencadenantes siempre que sea posible.
2. Los antihistamínicos H1 de segunda generación son la base del tratamiento destinado a proporcionar alivio de los síntomas. La seguridad de la dosificación no ha sido validada en niños. Se deben evitar los antihistamínicos H1 de primera generación.
3. Los casos difíciles pueden requerir otras intervenciones terapéuticas como omalizumab, ciclosporina, metotrexato, incluso otros inmunosupresores e inmunoglobulina humana, analizándose con sumo cuidado la relación riesgo-beneficio, ya que hay poca evidencia de apoyo.
4. Deben evitarse los corticosteroides y si se usan, deben limitarse estrictamente sólo por períodos cortos (5-7 días).⁹²

DISCUSIÓN

La UC es una afección cutánea común que tiene un impacto adverso en la calidad de vida, la mayoría de los pacientes pediátricos con UC logran una mejoría o control de sus síntomas dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico; sin embargo, entre los estudios realizados en niños hay controversias, se presentan resultados diferentes, ya que algunos autores informan una tasa de remisión de 84%, y otros informan sólo 16 % durante el mismo periodo de años. La etiología en muchas ocasiones no se identifica. El diagnóstico de la UC se basa en las características clínicas de los síntomas, rara vez se necesita un trabajo exhaustivo, pero una detallada historia clínica puede confirmar el diagnóstico en muchos pacientes.

En múltiples revisiones y guías se destaca la eficacia de los antihistamínicos de segunda generación para el tratamiento de la UC en pediatría a dosis convencionales; sin embargo, se requieren estudios para establecer el efecto benéfico de altas dosis de antihistamínicos de segunda generación en casos más severos/ refractarios, ya que hasta el momento se han reportado algunos estudios con la administración de los antihistamínicos al

doble de la dosis convencional con leve mejoría clínica así como recaídas.

El uso de omalizumab ha sido aprobado como una terapia complementaria con dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación en pacientes mayores de 12 años, pero todavía hay evidencia muy limitada del uso de omalizumab en lactantes y niños, particularmente en cuanto a su eficacia clínica y seguridad. El montelukast es controversial, ya que estudios respaldan su uso en monoterapia o en combinación con antihistamínicos y otros estudios sugieren que no debe considerarse una opción terapéutica de forma regular, por lo que el montelukast ya no se recomienda como tratamiento de segunda línea.

Existen métodos alternativos para controlar la UC refractaria como sulfasalazina, metotrexato, dapsona, micofenolato de mofetilo, fototerapia, inmunoglobulina intravenosa; se sabe muy poco acerca de la eficacia clínica de estos medicamentos y por lo tanto, se requiere una cuidadosa consideración por parte de especialistas antes del uso de estos medicamentos.

Consideramos que existen varios puntos importantes en los que hay que hacer investigaciones adicionales como la epidemiología en pacientes pediátricos, sus consecuencias socioeconómicas, aclarar el papel de los factores de coagulación, así como la identificación de factores de activación de mastocitos/basófilos en la UC, realizar ensayos de control comparando diferentes antihistamínicos de segunda generación en dosis más elevadas en UC, así como el perfil de seguridad de los tratamientos disponibles y la farmacovigilancia a largo plazo.

Creemos que la principal estrategia del tratamiento consiste en identificar y tratar la causa, garantizar el cumplimiento de los antihistamínicos H1 de segunda generación y corregir las deficiencias nutricionales. Todos estos pasos son efectivos para abordar la UC de acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento.

CONCLUSIONES

La UC puede ocurrir en todos los grupos de edad, y en pediatría es poco común, pero representa un desafío para muchos médicos y aunque los datos de la UC en la infancia aún son escasos, las investigaciones recientes indican que la prevalencia y sus causas en niños son muy similares a las de los adultos.

La UC es una enfermedad que causa un grave impacto en los pacientes y altos costos directos e indirectos para el sistema de salud, así como amplias implicaciones socioeconómicas, ya que retrasa en aproximadamente entre 20 y 30% el regreso a la escuela o al trabajo. Para realizar el diagnóstico se debe incluir una buena historia clínica, un buen examen físico, búsquedas de información sobre posibles factores causales y datos importantes sobre la naturaleza de la urticaria.

Alrededor de un tercio de los pacientes con UC continuará experimentando síntomas después de cinco años de seguimiento. En consecuencia, es importante proporcionar un tratamiento temprano para mejorar la calidad de vida del paciente. Los antihistamínicos de segunda generación a dosis habituales se recomiendan actualmente como terapia de primera línea para pacientes con UC. Los tratamientos alternativos incluyen antagonistas H2, corticosteroides, antagonistas de los receptores de leucotrienos, otros medicamentos antiinflamatorios, inmunosupresores, omalizumab e inmunoglobulina intravenosa. El tratamiento con corticosteroides sólo debe utilizarse de manera de rescate con ciclos cortos de cinco a siete días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014; 61 Suppl 2: S117-S193.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA^{LEN}/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018; 73 (7): 1393-1414.
3. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Urticaria espontánea crónica en niños: picazón por perspicacia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 1-8.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiología de la urticaria: una encuesta representativa de población transversal. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869-873.
5. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1767-1772.
6. Brüske I, Standl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 36-42.
7. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 363-366.
8. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29 (6): 630-636.
9. Choi SY, Park HY, Ahn YM. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr.* 2015; 58 (5): 159-164.
10. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (1): 74-89.
11. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019; 45 (1): 101.
12. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria e infecciones. *Alergia Asma Clin Immunol.* 2009; 5: 10.
13. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic urticaria: an overview of treatment and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019; 13 (1): 27-37.
14. Losol P, Yoo HS, Park HS. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6 (1): 13-21.

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*. 2014; 69: 868-887.
16. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 168-171.
17. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C et al. Urticaria crónica: etiología y curso natural en niños. *Int Arch Alergia Immunol*. 2011; 156: 224-230.
18. Arik-Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38 (2): 136-142.
19. Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34: 117-139.
20. Cavkaytar O, Arik-Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015; 70: 153-160.
21. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27: 743-748.
22. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Urticaria crónica: asociación con autoinmunidad tiroidea. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 517.
23. Beck L, Bernstein J, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2008; 97 (2): 149-158.
24. Maurer M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Krause K. Chronic urticaria-What does the new guideline tell us? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16 (5): 584-593.
25. Awosika O, Qureshi A, Ehrlich A, Fonacier L. Chronic urticaria; recommendations from an allergist and immunologist. *Dermat Contact, Atopic, Occup Drug*. 2018; 29 (5): 292-293.
26. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children: still itching for insight. *JAMA Dermatology*. 2017; 153 (12): 1221-1222.
27. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103 (2 Pt 1): 307-314.
28. Lourenço FD, Azor MH, Santos JC, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol*. 2008; 158 (5): 979-986.
29. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1978; 61: 350-354.
30. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 360-364.
31. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 484-493.
32. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34: 33-52.
33. Lee R, Michaelis L, Mahadevan J. Chronic urticaria childhood. *InnovAiT*. 2019; 12 (5): 264-270.
34. Yanase Y, Morioke S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T et al. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (3): 1115-1118.e7.
35. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (3): 705-710.
36. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1740-1742.
37. 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*. 2009; 148: 170-174.
38. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 499-508.
39. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015; 70: 601-603.
40. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM et al. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 958-961.
41. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: The devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (4): 1097-1106.
42. Mlynář A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008; 63: 777-780.
43. García-Diez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Cross-cultural adaptation of the urticaria control test from German to Castilian Spanish. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 746-52.
44. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012; 5 (11): 125-147.
45. Charlesworth EN. The spectrum of urticaria: all that urticates may not be urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1995; 15: 641.
46. Beltrani VS. Urticaria: reassessed. *Allergy Asthma Proc*. 2004; 25: 143.
47. Godse K, De A, Zawar V, Shah B, Girdhar M, Rajagopalan M et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of urticaria: a 2017 update. *Indian J Dermatol*. 2018; 63 (1): 2-15.
48. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79 (4): 599-614.
49. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 403.
50. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (3): 547-565.
51. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1270-1277.
52. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CHE, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias-the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71: 780-802.

53. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93 (3): 268-272.
54. Azkur D, Civelek E, Toyran M et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37: 450-457.
55. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012; 67: 1465-1474.
56. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy.* 2013; 68: 816-819.
57. Youssef MJ, Chiu YE. Eczema and urticaria as manifestations of undiagnosed and rare diseases. *Pediatr Clin.* 2017; 64: 39-56.
58. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1575-1580.
59. Thomas P, Perkin MR, Rayner N, Cox H, Fox AT, Leech S et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: ¿which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1061-1062.
60. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017; 49 (4): 189-192.
61. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2018; 73 (4): 940-948.
62. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, Sánchez-Pérez J, Merino EO, García-Diez A. Urticaria with inflammatory infiltrate predominantly neutrophilic or neutrophilic urticaria. Study of its clinical and histopathological characteristics and its possible association with rheumatologic disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103 (6): 511-519.
63. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy.* 2003; 58 (12): 1224-1234.
64. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA (2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009; 64: 1256-1268.
65. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013; 68: 27-36.
66. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil activation test identifies the patients with chronic spontaneous urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis.* 2016; 4: 441-445.
67. Netchiporuk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 basophil activation tests are common in children with chronic spontaneous urticaria and linked to high disease activity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 171: 81-88.
68. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med.* 2016; 36: 28-35.
69. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2012; 2: 19.
70. Gericke J, Metz M, Ohanyan T et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1059-1061.
71. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 217-221.
72. Grebas M. Urticaria crónica. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (4): 664-672.
73. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy.* 2017; 72 (12): 2005-2016.
74. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol.* 2016; 174 (4): 892.
75. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (3): 387.
76. 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.* 2004; 59 (8): 869.
77. Gaig P, Olona M, Muñoz-Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14 (3): 214.
78. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria guidelines: consensus and controversies in the European and American guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (6): 30.
79. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui-Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175 (6): 1153.
80. Zuberbier T, Bernstein JA. A comparison of the united states and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (4): 1144.
81. Van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, van den Hurk K, Kouznetsova OI, Lokin ASHJ et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7: 4.
82. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J et al. Risk of first-generation H (1)-antihistamines: A GA (2)LEN position paper. *Allergy.* 2010; 65: 459-466.
83. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, Du TG, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100: 122-131.
84. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (1): 55-61.
85. Johnson M, Kwatra G, Badyal DK, Thomas EA. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol.* 2015; 54 (10): 1199-1204.
86. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 924-935.
87. Cordeiro-Moreira AS, Rosmaninho Lopes de Soares E Silva MI, Pereira-Guilherme MA, da Silva-Ferreira JA, Fonseca-Moreira da Silva JP. Use of omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016; 48 (6): 242-246.
88. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J, Djukanović R, Casale T et al. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: An update on anti-

- inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (4): 408-416.
89. Labrador-Horillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4909.
90. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foiadelli T, Barberi S et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs*. 2014; 16 (6): 491-502.
91. Mahadevan J, Ajtai SS, Vance G et al. Vitamin D and iron deficiency; suboptimal nutrition, a trigger for chronic idiopathic urticaria in children. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 6-10 June 2015, Barcelona, Spain. *Allergy*. 2015; 70 (S101): 398.
92. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: Current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93: 500-508.
93. Del Pozzo-Magaña BR. Chronic urticaria in children. *EMJ Dermatol*. 2017; 5 (1): 74-82.

Dirección para correspondencia:
Dr. Enrique López Valentín
Paseo Cristóbal Colón S/N,
Isidro Fabela Primera Sección, 50170.
Toluca de Lerdo, Méx.
E-mail: elv_consul09@yahoo.com.mx



Diagnóstico de alergia a alimentos

Dr. José Antonio Ortega Martell,*
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández†

RESUMEN

La alergia a un alimento es una reacción adversa que ocurre por un mecanismo inmunológico específico hacia un antígeno de ese alimento. Existen varias hipótesis que intentan explicar las causas del incremento reciente en la aparición de alergias alimentarias en la población; sin embargo, ninguna ha demostrado ser la única que pueda explicar irrefutadamente este aumento. El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas por IgE y no mediadas por IgE, se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento. Actualmente, los métodos diagnósticos aprobados son la historia clínica, la determinación de IgE específica y la prueba de reto oral. Existen otros métodos en investigación que pueden ayudar a un diagnóstico más oportuno y efectivo de la enfermedad.

Palabras clave: Alergia a alimentos, diagnóstico, tolerancia.

ABSTRACT

Food allergy is an adverse reaction that occurs through a specific immune mechanism to a food antigen. There are several hypotheses that attempt to explain the causes of the recent increase in the emergence of food allergies in the population; however, none has been shown to be the only one that can irrefutably explain this increase. The common pathophysiological mechanism between IgE-mediated and non-IgE-mediated forms of food allergy relays in the failure of clinical and immunological tolerance to that food. Currently the approved diagnostic methods are the medical history, the specific IgE determination and the oral challenge test. There are other research methods that can help a more timely and effective diagnosis of the disease.

Keyword: Food allergy, diagnostic, tolerance.

CONCEPTOS CLAVE

- El diagnóstico de la alergia a un alimento inicia con una definición adecuada y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que la ocasionan.
- La alergia a alimentos puede ser causada por mecanismos mediados por IgE, o por mecanismos no mediados por IgE, o por ambos.

- El estudio de los mecanismos naturales de tolerancia hacia los alimentos es clave para entender la fisiopatología.
- Actualmente los métodos diagnósticos aprobados son la historia clínica, la determinación de IgE específica y la prueba de reto oral.
- Existen otros métodos en investigación que pueden ayudar a un diagnóstico más oportuno y efectivo de la enfermedad.

* Profesor de Inmunología. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

† Alergólogo Pediátrico. Directora de Clínica de Alergia Pediátrica, Pachuca, Hidalgo.

INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es un problema de salud mundial que se ha incrementado importantemente en los últimos 30 años y que parece ir de la mano con los cambios en el estilo de vida y la forma de alimentación de los seres humanos en diferentes comunidades, tanto urbanas como rurales. Para poder hacer un diagnóstico adecuado de alergia a alimentos es necesario establecer la definición y conocer la fisiopatología de la enfermedad, ya que sólo así se podrá tener un lenguaje común y una guía que dirija las acciones no sólo para el diagnóstico sino también para el tratamiento y para la prevención. El objetivo de este capítulo es resumir el conocimiento actual que se tiene sobre la alergia alimentaria y en especial sobre la forma correcta de hacer el diagnóstico.

DEFINICIÓN

La alergia a un alimento es una reacción adversa que ocurre por un mecanismo inmunológico específico hacia un antígeno de ese alimento.¹ El mecanismo inmunológico más frecuente es mediado por anticuerpos IgE específicos que activan una respuesta rápida en la primera hora después de la exposición a ese alimento. Sin embargo, también hay formas de alergia a alimentos que no ocurren por mecanismos mediados por IgE sino por células inmunológicas (linfocitos) con receptores específicos hacia un antígeno de ese alimento y que ocurren en forma más tardía. En algunas formas de alergia a alimentos también se pueden encontrar evidencias de ambos mecanismos por lo que se han considerado como formas mixtas. En la *tabla 1* se resumen estos tipos de alergia a alimentos y se enlistan algunos ejemplos de cada uno de ellos.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe gran variación en la incidencia y prevalencia de alergia a alimentos en los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo en diferentes países y esta diferencia se debe en gran medida a la variabilidad en la definición de alergia alimentaria que se establece en cada estudio, así como en los métodos para confirmarla. Actualmente varios estudios con metodología similar han encontrado una frecuencia de pacientes con cuadro clínico compatible con alergia alimentaria de hasta 10% en la población general, aunque al confirmarse con pruebas de IgE específica (sérica o pruebas cutáneas) y con reto oral controlado, la frecuencia puede disminuir hasta llegar a sólo 1-2%. En las últimas tres décadas el incremento en la aparición de alergia alimentaria se ha presentado predominantemente en países más industrializados, más en niños que en adultos y los alimentos que más frecuentemente se reportan como causantes

Tabla 1: Definición y formas clínico-patológicas descritas en alergia a alimentos.

Alergia a alimentos, Reacción mediada por un mecanismo inmunológico específico hacia un antígeno alimentario		
Mediada por IgE	Mixta	No mediada por IgE
Inicio < 1 hora, agudo	Inicio > 1 hora, crónico	Inicio > 1 hora, crónico
<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Urticaria y angioedema • Síndrome de alergia oral • Síndrome gastrointestinal inmediato • Rinitis, asma • Anafilaxia por α-Gal • Anafilaxia inducida por ejercicio-alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Gastroenteropatías eosinofílicas: <ul style="list-style-type: none"> — Esofagitis — Gastritis — Enteritis — Colitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) • Proctocolitis inducida por proteínas (FPIAP) • Síndrome de Heiner • Dermatitis alérgica por contacto

son: leche, huevo, cacahuetes, nueces, trigo, soya, pescado, mariscos y soya.^{1,2}

FISIOPATOLOGÍA

Existen varias hipótesis que intentan explicar las causas de este incremento reciente en la aparición de alergias alimentarias en la población; sin embargo, ninguna ha demostrado ser la única que pueda explicar irrefutablemente este incremento. Es muy probable que la explicación se encuentre en una combinación de varias, o tal vez de todas, estas hipótesis. En la *tabla 2* se describen algunas de las hipótesis que actualmente presentan mayor evidencia científica sólida.

El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas por IgE y no mediadas por IgE, se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento.³ Tanto la inducción como el mantenimiento de esta tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (por ejemplo los genes FOXP3) y también por factores epigenéticos condicionados por el medio ambiente (por ejemplo, dieta, microbiota y sus productos). La sensibilización hacia una antígeno alimentario puede ocurrir por la exposición al mismo tanto por la vía digestiva, como por la vía cutánea o inclusive la vía respiratoria, en especial cuando existe una falla en los mecanismos de protección al estar inflamadas y dañadas estas barreras. Las células dendríticas CD103+ en las mucosas y CD11b+ en la piel normalmente son las encargadas

Tabla 2: Hipótesis y comentarios acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de alergia a alimentos.

Hipótesis	Descripción	Comentarios
Exposición microbiana (higiene)	Exposición reducida afecta regulación inmunológica	Evidencia limitada en cambios de microbiota, uso de pre-/probióticos, cesárea, antibióticos, mascotas
Exposición alimentaria (retaso en introducción)	Exposición temprana reduce o favorece alergia	Evidencia limitada en dieta materna durante el embarazo o lactancia, fórmulas hipoalergénicas (pH o eH)
Exposición dual (vía cutánea versus vía oral)	Exposición cutánea evita tolerancia oral al alimento	Fuerte evidencia con cacahuate en niños de alto riesgo, evidencia limitada en otros alimentos
Inmunomodulación nutricional	Factores reguladores en alimentos	Evidencia limitada con vitamina D, omega 3, folatos y antioxidantes
Otros factores (obesidad, aditivos, modificación genética)	Obesidad = inflamación, aditivos = tóxicos, genética = nuevos alérgenos	Datos muy limitados y sólo especulativos sobre los efectos en la regulación inmunológica y en los posibles cambios epigenéticos

de atrapar, procesar y presentar estos antígenos alimentarios a los linfocitos T en las zonas linfoideas favoreciendo su diferenciación hacia células T reguladoras específicas para estos antígenos. Se ha demostrado que la producción de citocinas de alarma como la IL-33, IL-25 y la TSLP por el epitelio dañado activa la expresión de OX40 ligando en las células dendríticas y así puede favorecer la diferenciación de linfocitos T hacia linfocitos Th2 en vez de T reguladores, cambiando la respuesta de tolerancia hacia una respuesta inflamatoria mediada por Th2, eosinófilos, células cebadas y linfocitos B productores de IgE específica para ese antígeno alimentario (alérgeno). La IL-33 también puede activar las células innatas linfoideas tipo 2 (ILC2) las cuales pueden producir citocinas similares al patrón Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 favorece la síntesis de IgE e inhibe la diferenciación de células T reguladoras, la IL-5 atrae y activa a los eosinófilos, la IL-9 activa a las células cebadas y la IL-13 favorece la producción de moco y el remodelado tisular. En las formas de alergia a alimentos no mediada por IgE se ha demostrado la participación de linfocitos Th2 y tal vez de células ILC2, pero ambas con baja producción de IL-4 y mayor producción de IL-5, IL-9 e IL-13, probablemente en respuesta a diferentes citocinas y mediadores producidos por el epitelio, favoreciendo una reacción inflamatoria sin la participación de anticuerpos IgE (*Figura 1*).

DIAGNÓSTICO

Habiendo ya definido la alergia a alimentos y entendido los mecanismos que la originan, podemos utilizar mejor los métodos más útiles para el diagnóstico. En esta sección describiremos cuáles son actualmente los métodos diagnósticos aprobados, así como los métodos no aprobados y los métodos que se encuentran en investigación.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS APROBADOS

- Historia clínica.
- Determinación de IgE específica.
- Prueba de reto oral.

La historia clínica detallada y bien dirigida sigue siendo la «prueba» que mejor orienta al clínico hacia el diagnóstico de alergia a alimentos.² Interrogar los antecedentes familiares de atopía, buscar antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas en el paciente, conocer los detalles de cómo ocurrió la reacción después de la ingesta del alimento y qué otros factores pueden estar asociados, el tipo de signos y síntomas que se presentan, la intensidad y duración de los síntomas, la respuesta al tratamiento y la recurrencia en la presentación del cuadro, puede ser suficiente para descartar una alergia a alimentos o para justificar las pruebas que confirmen el diagnóstico (*Figura 2*). Si la historia clínica no revela datos consistentes con alergia a alimentos, se deben investigar otros mecanismos que hayan ocasionado esa reacción, como la contaminación del alimento con toxinas o inclusive histamina o precursores de ella, o una intolerancia metabólica como la intolerancia a la lactosa, por ejemplo, o algunas otras reacciones no dependientes de mecanismos inmunológicos específicos. En cambio, si la historia clínica es consistente con una respuesta de alergia a alimentos, se debe ahora investigar con más detalle sobre la velocidad y el tipo de la reacción para conocer si hay o no datos relacionados con un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE (*Tabla 1*). Si la historia clínica sugiere un mecanismo mediado por IgE entonces se deben hacer pruebas que confirmen la presencia de IgE específica hacia el alérgeno sospechoso. Esta investigación se puede hacer *in vivo* mediante las pruebas cutáneas por el método de Prick o se puede hacer *in vitro* buscando IgE sérica

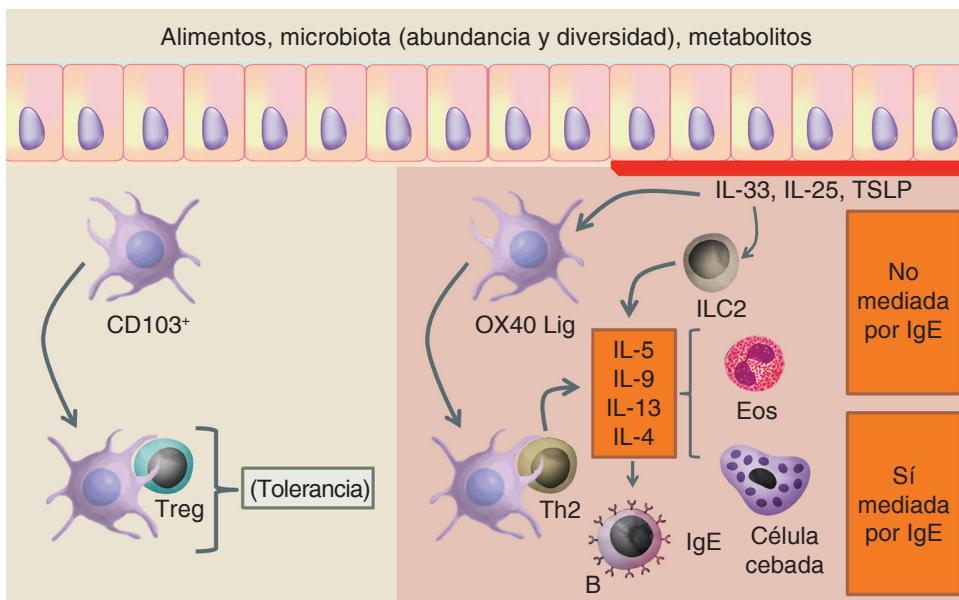


Figura 1:

Mecanismo fisiopatológico en alergia a alimentos.

específica hacia el alérgeno sospechoso por métodos de quimioluminiscencia. En general ambas pruebas son útiles, demostrando en las investigaciones mayor sensibilidad que especificidad hacia los diferentes alérgenos alimentarios; sin embargo, la interpretación adecuada de los resultados en ambos casos depende de la experiencia del especialista que las solicita y evalúa. Los resultados positivos de ambas pruebas son útiles siempre y cuando haya una correlación clínica con los síntomas del paciente cuando se expone al alimento. Si hay una prueba que demuestre la presencia de IgE específica hacia el alimento pero sin correlación clínica al consumirlo, sólo se puede concluir que existe sensibilización pero no una respuesta alérgica. Esto ocurre frecuentemente cuando los niveles de IgE sérica específica se encuentran en rangos bajos o la positividad en la prueba cutánea no es muy intensa comparada con los controles positivo y negativo.

Si la búsqueda de IgE específica para el alérgeno es negativa entonces debe realizarse una prueba de reto oral controlado con el alimento sospechoso. Esta prueba de reto oral debe hacerse bajo supervisión estrecha del médico y con todos los medicamentos y recursos necesarios para tratar una reacción que pudiera presentarse durante el reto. La prueba de reto oral puede ser positiva tanto en mecanismos mediados por IgE, como en mecanismos no mediados por IgE, ya que se trata de una exposición directa del sistema inmunológico gastrointestinal al alimento, por lo que para diferenciarlos se requiere la evaluación previa descrita también en el algoritmo de la figura 2.

Cuando no hay datos sugestivos de un mecanismo mediado por IgE, es útil saber si la manifestación pri-

maria del paciente es una forma clínica sugestiva de un mecanismo mixto (por ejemplo, dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica) ya que en este caso se pueden hacer tanto las pruebas de búsqueda de IgE específica hacia el alérgeno como la prueba de reto oral. En las formas clínicas con mecanismos mixtos, la prueba de reto oral frecuentemente es la que determina el diagnóstico y especialmente en la esofagitis eosinofílica el número de eosinófilos que se encuentren en una biopsia esofágica también puede ser clave para el diagnóstico. Si no hay dermatitis atópica ni esofagitis eosinofílica o alguna otra forma mixta, entonces se trata de una manifestación clínica no mediada por IgE (como FPIES, por ejemplo) y la prueba de eliminación del alimento (con mejoría de los síntomas en los siguientes días) seguida de la prueba de reto oral controlado puede confirmar el diagnóstico.⁴

Después de confirmarse el diagnóstico de alergia al alimento sospechoso, es importante hacer reevaluaciones periódicas para saber la evolución del padecimiento, incluyendo la resolución de la alergia. El tiempo para reevaluar al paciente dependerá de su edad, el tipo de alimento alergénico y la forma clínico-patológica que presente.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO APROBADOS

Existe una serie de exámenes que no han demostrado ser útiles para el diagnóstico de alergia a alimentos y que por lo tanto no deben realizarse en forma rutinaria en los pacientes con sospecha de alergia a alimentos. En esta serie se encuentran las pruebas cutáneas in-

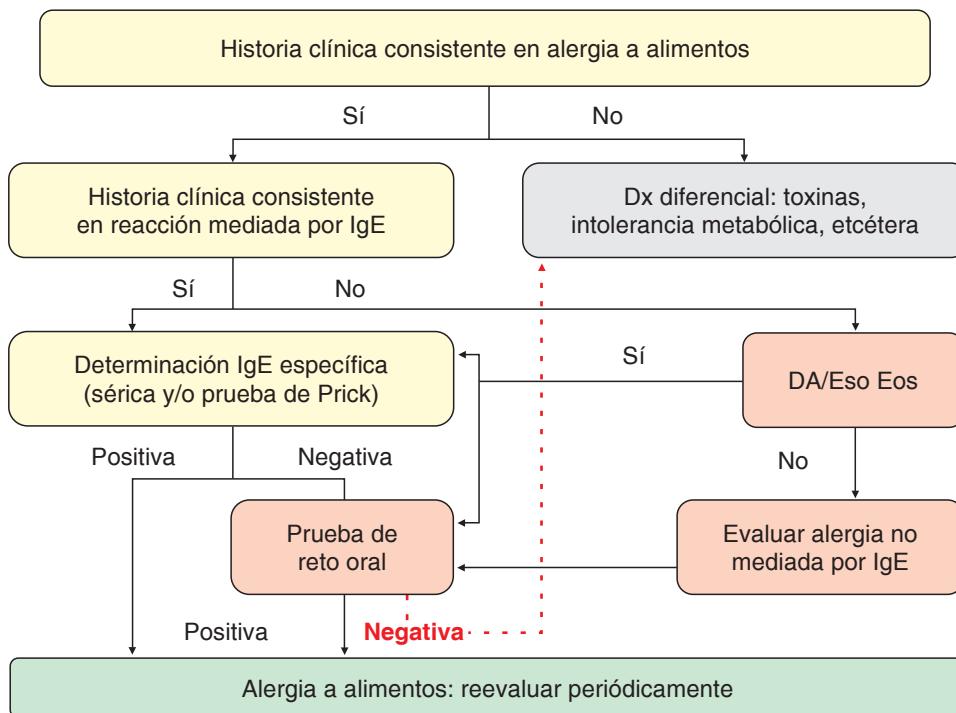


Figura 2:

Algoritmo diagnóstico en alergia a alimentos.

tradémicas, la medición de IgE sérica total, las pruebas de parche, la medición de proteínas catiónicas eosinofílicas y las pruebas de activación de basófilos. También hay otra serie de estudios no estandarizados que definitivamente no se recomiendan para el diagnóstico de alergia a alimentos, como la quinesiología aplicada, la medición de IgG4 o IgG contra antígenos alimentarios, las pruebas electrodérmicas y el análisis de minerales en el cabello.²

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN INVESTIGACIÓN

Además de medir IgE específica dirigida contra el extracto alergénico completo, se pueden buscar anticuerpos IgE específicos contra diferentes componentes alergénicos (epítopos) de esa proteína. Esta medición de IgE específica contra componentes alergénicos es más específica y permite diferenciar entre epítopos de reactividad cruzada entre varios alérgenos con poca importancia clínica y los principales epítopos que sí correlacionen con la gravedad de los síntomas. Aunque actualmente ya se pueden hacer estas pruebas, aún se siguen investigando cuáles son los epítopos más importantes en cada alérgeno y qué variaciones puede haber entre diferentes grupos de pacientes para poder hacer un mejor diagnóstico por componentes alergénicos en un futuro cercano. Otros estudios que se encuentran

en investigación son los relacionados con la forma en la que se reacciona hacia el alérgeno y las moléculas, células y genes que pueden estar involucrados. Estas pruebas incluyen estudios del genoma, el epigenoma, el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma, el microbioma y el exposoma.⁵

TRATAMIENTO

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, actualmente el tratamiento para la mayoría de los casos de alergia a alimentos consiste en tratar los síntomas de la reacción que se presente y evitar la ingesta y exposición a ese alimento. Para evitar la exposición accidental nuevamente a ese alimento, el paciente y sus familiares deben recibir una orientación adecuada por expertos en nutrición sobre cuáles son los alimentos que pueden contener inclusive trazas de la proteína alergénica y cómo sustituir su ausencia con una dieta bien equilibrada. En los casos graves de alergia a alimentos como la anafilaxia, el paciente y su familia deben saber cómo reconocer tempranamente los síntomas y cómo usar la epinefrina intramuscular de manera oportuna para evitar que avance la reacción. Actualmente se están investigando diferentes protocolos de inmunoterapia oral para desensibilizar al paciente con este tratamiento y así evitar una reacción grave al exponerse accidentalmente al alimento. Los avances en

estos protocolos han demostrado que se puede lograr en forma efectiva la desensibilización pero aún no se ha podido alcanzar una tolerancia duradera después de terminar el tratamiento.³

PREVENCIÓN

La alimentación del niño menor de dos años con leche humana y en forma exclusiva durante los primeros seis meses ha demostrado ser útil para retrasar la aparición de síntomas de alergia en niños de alto riesgo de padecerla; sin embargo, los estudios no han logrado encontrar aún un efecto preventivo contundente. Esto puede estar relacionado con la variabilidad en los estudios y la dificultad de estandarizar los protocolos de lactancia materna (exclusiva o no, tiempo, factores nutricionales individuales, etcétera). También se ha investigado si la introducción temprana o tardía de alimentos en la dieta complementaria en el primer año de vida tiene efectos sobre la prevención de alergia alimentaria y se ha encontrado que el retraso en la ingesta (después de los seis meses) puede favorecer la sensibilización para la mayoría de los alimentos y en cambio la introducción temprana (entre los cuatro y seis meses) puede ayudar a la tolerancia inmunológica hacia el alimento. Se discute aún si las fórmulas infantiles hidrolizadas en forma parcial (pH) o extensa (eH), asociadas o no a prebióticos y probióticos, pueden tener algún efecto importante en la prevención de la alergia alimentaria y otras enfermedades alérgicas, pero aún faltan más estudios bien controlados para demostrarlo.^{2,6}

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico dependiente de IgE?
 - a. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES).
 - b. Síndrome de proctocolitis alérgica inducida por proteínas.
 - c. Síndrome de Heiner.
 - d. Síndrome de alergia oral.
 - e. Enfermedad celiaca.
2. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico **no** dependiente de IgE?

- a. Anafilaxia.
 - b. Urticaria y angioedema.
 - c. Síndrome de alergia oral.
 - d. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES).
 - e. Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.
3. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de alergia a alimentos es ocasionada por un mecanismo inmunológico mixto?
 - a. Anafilaxia.
 - b. Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos.
 - c. Proctocolitis alérgica inducida por proteínas.
 - d. Esofagitis eosinofílica.
 - e. Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.
 4. ¿Cuál de los siguientes métodos **no** está aprobado para el diagnóstico de alergia a alimentos?
 - a. Historia clínica detallada.
 - b. Medición de IgE específica al alérgeno.
 - c. Medición de IgG4 específica al alérgeno.
 - d. Prueba cutánea por el método de Prick.
 - e. Prueba de reto oral controlado y supervisado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy. *Allergol Int*. 2017; 66 (2): 248-264.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 41-58.
3. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 11-19.
4. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1111-1126.
5. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W, Sampath V, Galli SJ et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 20-29.
6. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 30-40.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Ortega Martell
E-mail: drortegamartell@prodigy.net.mx



Inmunodeficiencia combinada grave: informe de caso

Dr. José Guillermo Murguía Pérez,* Dr. Giordano Pérez-Gaxiola,‡
Dr. Miguel García-Domínguez§

RESUMEN

Introducción: La inmunodeficiencia combinada grave se caracteriza por defecto inmunológico, debido a linfopenia de células T, con o sin deficiencia de células B y células NK, provocando infecciones graves y de inicio temprano en la vida por agentes oportunistas como hongos, bacterias y/o virus, representando una emergencia pediátrica. **Reporte de caso:** Presentamos el caso de un paciente masculino que a los dos meses de edad presentó fiebre persistente, linfopenia y ausencia de sombra tímica en la radiografía de tórax; además, se integró el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave con niveles de inmunoglobulinas bajos, tamiz metabólico neonatal ampliado con cuantificación de círculos de escisión del receptor de células T (TREC's) y subpoblaciones de linfocitos bajos. Se estableció tratamiento con gammaglobulina intravenosa y recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, lo cual fracasó por infección viral enteral crónica y falleció posterior a sepsis gastrointestinal con choque séptico. **Conclusión:** La presentación temprana y gravedad de síntomas deben hacer la sospecha para un diagnóstico y tratamiento oportuno, con un impacto directo en el pronóstico y calidad de vida.

Palabras clave: Inmunodeficiencia combinada grave, círculos de escisión del receptor de células T, linfopenia.

ABSTRACT

Introduction: Severe combined immunodeficiency is characterized by immunological defect due to T-cell lymphopenia, with or without B-cell and NK-cell deficiency, causing serious infections and early onset by opportunistic agents such as fungi, bacteria and/or virus, representing a pediatric emergency. **Case report:** We present the case of a male patient who at two months of age presented persistent fever, lymphopenia and absence of thymic shadow on the chest radiograph in which the diagnosis of severe combined immunodeficiency was integrated due to low immunoglobulin levels, expanded metabolic neonatal sieve with quantification of T-cell receptor excision circles and subpopulations of T-lymphocytes, treatment with intravenous gammaglobulin was established and he received hematopoietic progenitor cell transplantation, which failed due to chronic enteral viral infection and died after gastrointestinal sepsis with septic shock. **Conclusion:** The early presentation and severity of symptoms should be suspected for timely diagnosis and treatment with a direct impact on the prognosis and quality of life.

Keywords: Severe combined immunodeficiency, T-cell receptor excision circles, lymphopenia.

* Servicio de Pediatría Médica.

† Departamento de Medicina Basada en la Evidencia. Cochrane México.

§ Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es un error innato del sistema inmune que se caracteriza por defectos en el desarrollo o función de linfocitos T, B y/o NK, predispone a infecciones graves causadas por gérmenes oportunistas como hongos, bacterias o virus, y representa una emergencia pediátrica.¹

Los pacientes que padecen la enfermedad rara vez sobreviven sin tratamiento después del primer año de vida, lo que obliga a un diagnóstico y tratamiento oportuno. El tratamiento curativo sigue siendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), con una mayor tasa de sobrevida en los primeros cuatro meses de vida. El éxito del TCPH depende de muchos factores: compatibilidad del donador, número y gravedad de las infecciones al momento del diagnóstico previo o durante el TCPH.

Las IDCG se consideran enfermedades raras, la frecuencia varía de 1 en 50,000 a uno en un millón de recién nacidos vivos. La herramienta de tamizaje neonatal con cuantificación de TREC's como parte de un programa piloto en Wisconsin, Estados Unidos, en 2008 a la fecha, estima una incidencia de 1 a 100,000 nacidos vivos.²

La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID), quien de acuerdo con su base de datos con corte en marzo de 2018, tiene el registro 195 de IDCG en toda Latinoamérica.³ En México se desconoce la prevalencia de esta enfermedad.⁴ Sin embargo, considerando el reporte de las «Principales causas de mortalidad infantil en menores de un año» de la Dirección General de Información en Salud con corte en 2016,⁵ las infecciones respiratorias agudas bajas y las enfermedades infecciosas intestinales junto con la septicemia y neumonía figuran dentro de las primeras 10 causas de mortalidad, por lo que deberían considerarse los defectos inmunológicos dentro de los diagnósticos diferenciales.

Las IDCG se deben a mutaciones de alguno de los 17 genes conocidos que codifican componentes del sistema inmunitario cruciales para el desarrollo de linfocitos T, así como de linfocitos B y NK, caracterizando fenotipos específicos. La más frecuente es IDCG ligado al cromosoma X (por defecto en el gen IL2RG).¹

Los hallazgos que orientan al diagnóstico son la presencia de infección grave en el primer año de vida, debido a virus, bacterias u hongos, falla para medrar, con/sin antecedente familiar previo, presencia de linfopenia (< 2 DE para edad), niveles normales o bajos de inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos con afección de células T, B y/o NK (*Tabla 1*). Existen herramientas para el tamizaje diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias (IDP), como los fragmentos circulares de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se producen durante la maduración normal de los linfocitos T, que se denominan TREC's, los cuales no se replican en la mitosis

Tabla 1: Características clínicas y de laboratorio en IDCG.^{12,13}

Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
Infección severa	Linfopenia (< 2 DE)
Diarrea crónica	Hipogammaglobulinemia
Falla para medrar	Linfocitos B ausentes (< 50/μL) con títulos de isohemaglutinina (< 1: 8) de inmunoglobulina M (IgM) ausentes y ninguna respuesta a las inmunizaciones
Aumento del gasto energético basal	Linfocitos T bajos o ausentes (< 300/μL) con baja respuesta proliferativa o ausente a mitógenos y aloantígenos (< 10% en el extremo inferior del rango normal en la edad)
Tejido linfoide periférico ausente (amígdalas, adenoides, ganglios axilares/inguinales)	Círculos de escisión del receptor de células T (TREC's) ausentes o muy bajos
Reacciones adversas (infecciones) causadas por vacunas vivas, como <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG), rotavirus o varicela	Ausencia de sombra tímica en radiografía de tórax

celular y siguen, por lo tanto, un patrón de dilución que permite estimar de forma cuantitativa la replicación celular mediante el análisis del ADN, de los linfocitos de sangre periférica y a través de gotas de sangre seca en las tarjetas de Guthrie. Esta determinación permite que se realicen las pruebas confirmatorias desde los primeros días de vida sin esperar a las manifestaciones infecciosas, además, dicho tamizaje ha demostrado ser una prueba económica, sensible y específica para el tamizaje de IDCG.⁶

CASO CLÍNICO

Lactante de dos meses de edad sin endogamia ni consanguinidad. Producto de segunda gesta, obtenido por vía abdominal, de término. Con una hermana de tres años de edad, sana. Madre de 21 años quien cursó con infección urinaria y cervicovaginitis tratada en el segundo trimestre de gestación.

Recibió inmunización con BGC al nacer sin reacciones adversas.

A los 19 días de vida presentó fiebre de 38.2 °C, de patrón intermitente e hiporexia. Fue tratado con paracetamol, ampicilina y amikacina intravenosa por sepsis tardía con estancia hospitalaria durante cinco días. Al mes de vida reinició con fiebre de 39.2 °C, de patrón

intermitente, por presentar examen de orina patológico, con urocultivo positivo a *Escherichia coli* con más de 100,000 UFC/mL, cuyo antibiograma reportó sensibilidad a amikacina con resistencia intermedia. Fue enviado por facultativo para manejo hospitalario.

A la exploración física a su ingreso se observó un paciente eutrófico. Destacaron placas blancas amarillentas en cara interna de mejillas y faringe, con sospecha de extensión a esófago, y eritema en zona del pañal (*Figura 1*). Se inició terapia antimicrobiana con amikacina y fluconazol. El ultrasonido abdominal reportó cistitis y en la urografía excretora estenosis ureteropielíctica con leve ectasia de sistema colector (*Figura 2*). A las 72 horas de su ingreso persistió febril y se realizó cambio de antibiótico a piperacilina-tazobactam. El urocultivo de control fue negativo.

A pesar de presentar buen estado general, persistió febril, por lo que se solicitó valoración inmunológica. Se sospechó de inmunodeficiencia primaria (IDP) debido a la detención del peso, linfopenia con cuentas entre 350 a 1,500/mm³, anemia microcítica e hipocrómica y ausencia de timo en radiografía de tórax (*Figura 1*). Se reportaron niveles de inmunoglobulinas séricas bajas para la edad (IgG 100 mg/dL [206-601 mg/dL] IgA 2.52 mg/dL [2.8-47 mg/dL] IgE < 1 ku/L [0.8-3.76 ku/L] IgM 6.1 mg/dL [17-105 mg/dL]), niveles de complemento C3 y C4 altos para la edad. Para descartar causas posibles de linfopenias se solicitaron serologías para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus Epstein-Barr, citomegalovirus y complejo TORCH, reportadas negativas. Las

subpoblaciones de linfocitos fueron reportadas en 332/mm³: linfocitos T (CD 3+) de 4% [53-84%], linfocitos B (CD19): 0% [16-32%] y *natural killer* (CD 16/56) 85%, compatible con fenotipo T- B- NK+, se realizó tamiz neonatal ampliado de 76 elementos con reporte de TREC's positivo para IDCG. Por el antecedente de vacunación con *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) se realizó bacilos-copia en jugo gástrico, la cual se reportó negativa.

Confirmado el diagnóstico, se inició tratamiento con GGIV a 1 g/kg/dosis cada 21 días, profilaxis antimicrobiana con trimetoprim-sulfametoazol (5 mg/kg/día), fluconazol (5 mg/kg/día) e isoniazida. Por el fenotipo celular se sospechó de mutación en los genes RAG1/ RAG2 versus Artemis, que cursan con radiosensibilidad y se determinó el uso de hemoderivados filtrados y radiados para disminuir el riesgo de enfermedad injerto versus hospedero, alimentación con hidrolizado extenso de proteínas, debido al alto riesgo de desarrollar diarrea, malabsorción, inflamación intestinal y falla para medrar.⁷ Se refirió a tercer nivel de atención para realización de TCPH con donador haploidéntico a la brevedad posible, ya que no se encontraron donadores relacionados 100% compatibles.

A los cuatro meses de edad se realizó TCPH haploidéntico materno, con movilización de células progenitoras hematopoyéticas (CD34+) a sangre periférica con una dosis de 8 x 106 células CD34+/kg de peso del paciente; sin embargo, desarrolló una infección gastrointestinal por norovirus, lo que causó falla primaria al injerto con un quimerismo al día 30 post-TCPH sin evidencia de células del donador. Se planteó la posibilidad de un segundo TCPH; no obstante, en los meses posteriores presentó gastroenteritis y perforación intestinal que ameritó laparotomía exploratoria con resección intestinal extensa, requirió de manejo en terapia intensiva en donde falleció por choque séptico.

DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia combinada grave es un síndrome poco frecuente, mortal sin tratamiento, que tiene diversas causas genéticas, en el que existe ausencia combinada de las funciones de los linfocitos T y los linfocitos B, y en muchos casos también de las células *natural killer*. Estos defectos predisponen a infecciones graves, por lo que las manifestaciones clínicas consisten en fiebre persistente, infecciones a cualquier nivel y falla para medrar.

Es importante considerar las herramientas para el tamizaje y diagnóstico a edades tempranas, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas e infecciones que impactan de forma directa en la morbimortalidad de los pacientes con IDCG.

Marciano y colaboradores reportaron, en 2014, 51% de efectos adversos a la aplicación de BCG en pacientes con IDCG, con una relación directa al conteo abso-

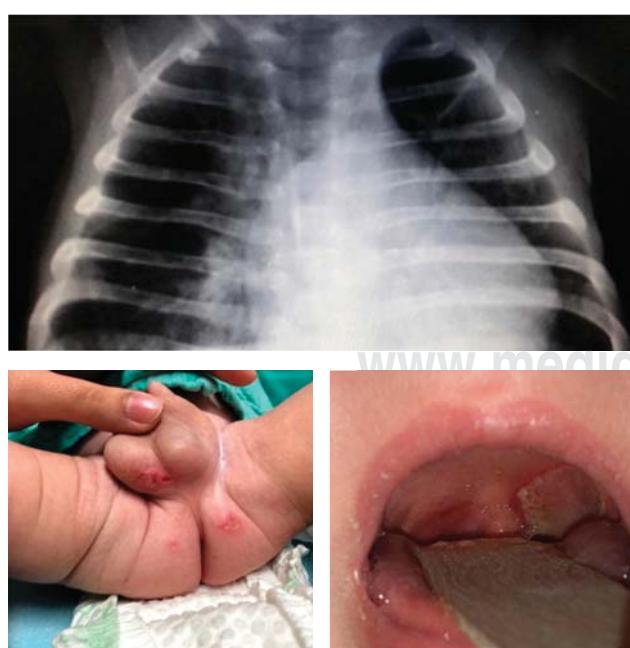


Figura 1: Hallazgos clínicos y radiológicos.

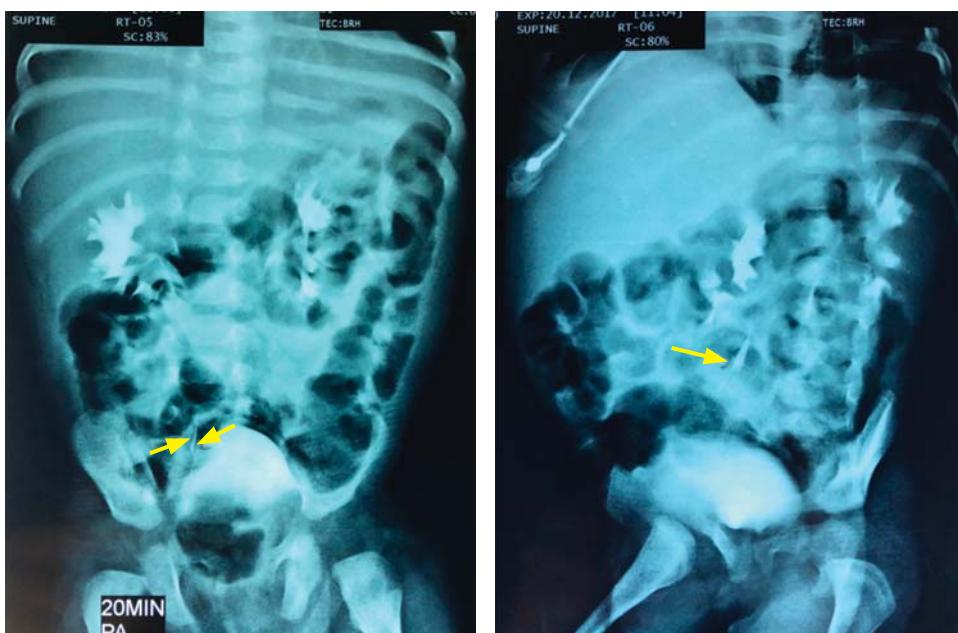


Figura 2:

Estenosis de unión ureteropelvica del lado derecho, la cual está provocando dilatación de la pelvis renal.

luto de células T ($< 250/\mu\text{L}$) al momento del diagnóstico, así como la edad al momento de la aplicación (< 1 mes de edad), concluyendo que debería aplazarse al mes de edad o saber el estado inmunológico de los pacientes.⁸

En 2018, Saucedo y su equipo determinaron el tiempo de retraso diagnóstico (considerado desde la fecha de nacimiento hasta la edad de diagnóstico) de 5.5 meses, con un valor mínimo de un mes y un máximo de nueve meses en más de 50% de los casos,⁹ lo cual ha permitido la implementación de herramientas para evitar dicho retraso.

Una revisión sistemática, llevada a cabo en 2015 por Van der Sek y su grupo, evaluó el rendimiento diagnóstico de los algoritmos publicados para la determinación de TREC's como tamizaje del recién nacido, demostrando una sensibilidad de 100% de la determinación de TREC's para sospecha diagnóstica de IDCG.¹⁰

Por otra parte, la reconstitución inmune mediante el TCPH es el tratamiento de elección para este padecimiento. Una cohorte prospectiva publicada en 2017 llevada a cabo por Heimall y socios que incluyeron 118 pacientes diagnosticados antes de los cuatro meses de vida, sometidos a TCPH demostró una tasa de supervivencia a los dos años de 90% (IC 95%, 80-95%). Además, establecen como impacto negativo una infección activa y un diagnóstico tardío de la enfermedad para el éxito del tratamiento.¹¹

El caso que presentamos tuvo dificultad en el diagnóstico, debido a que se demostró infección urinaria con aislamiento de germen y malformación urinaria, lo que explicaría la persistencia de la fiebre, así como la aplicación de BCG al nacer sin efectos adversos. Sin embar-

go, ante la falla de la ganancia ponderal, persistencia de la fiebre e infecciones oportunistas, se hizo la sospecha con la determinación de niveles séricos bajos de inmunoglobulinas, con medición de TREC's con sospecha de IDCG y confirmado con subpoblaciones de linfocitos, permitiendo la posibilidad de un TCPH haploidéntico que tuvo un desenlace fatal, el cual sigue a muchos de los casos descritos en la literatura, por complicaciones infecciosas previas y posteriores al TCPH, a pesar de haber realizado los diagnósticos a los dos meses de edad y trasplante a los cuatro meses.

CONCLUSIÓN

El caso demuestra la urgencia pediátrica de esta enfermedad y de conocer las manifestaciones clínicas tempranas que permitan la sospecha diagnóstica, haciendo uso de todas las herramientas disponibles para su confirmación, como la medición de TREC's antes de presentar infecciones graves. En México, no se ha establecido en el sistema de salud a pesar de que las revisiones sistemáticas están a favor de su implementación. Esta herramienta puede brindar la oportunidad de aportar datos fidedignos para tener una incidencia de la IDCG en México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018; 38 (1): 96-128.

2. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312 (7): 729-738.
3. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas-Registro de IDPs. Febrero, 2018. Disponible en: https://registrolasid.org/docs/Estatisticas_LASID-2018_Marco.pdf
4. Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57 (5): 159-163.
5. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Marzo 2018. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
6. Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21 (1): 35-43. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.005.
7. Smith C, McCabe H, Macdonald S, Morrison L, Prigg R, Trace S et al. Improved growth, tolerance and intake with an extensively hydrolysed peptide feed in infants with complex disease. *Clin Nutr*. 2018; 37 (3): 1005-1012.
8. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z et al. J BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (4): 1134-1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
9. Saucedo A, Espinosa S, González M. Inmunodeficiencias combinadas graves ¿enfermedades raras o subregistradas? *Rev Alerg Mex*. 2018; 27 (2): 37-43.
10. Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015; 35 (4): 416-430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6.
11. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood*. 2017; 130 (25): 2718-2727. doi: 10.1182/blood-2017-05-781849.
12. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (6): 1152-60.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.022.
13. Barron MA, Makhlia M, Hagen LE, Pencharz P, Grunbaum E, Roifman CM. Increased resting energy expenditure is associated with failure to thrive in infants with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2011; 159 (4): 628-632.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.041.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Guillermo Pérez Murguía
Cel: 312 210 0155
E-mail: murguia_jose@ucol.mx

La revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la alergia, asma e inmunología y otras áreas de interés en el conocimiento de la pediatría. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos, novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 6 máximo.

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la neumología o la cirugía de tórax. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los manuscritos deben ser enviados a través del «Editor Web» de Medigraphic disponible en:

<https://revision.medigraphic.com/RevisionAlergia>

Dr. José G Huerta López
Editor de la revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Los requisitos se muestran en la lista de verificación.
El formato se encuentra disponible en
<https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-verificacion.pdf> (PDF).
Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Bibliotecas e índices electrónicos en internet en los que ha sido registrada la revista

Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/fmj/ESP.HTM>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza

<http://perunil.unil.ch/perunil/periodiques>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas

<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

<http://bms.beniculturali.it/ejnlis/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>



Solución: No se use en niños menores de un año.

Tabletas: No se use en niños menores de 6 años *Si las molestias persisten por más de 5 días consulte a su médico* © Marca registrada
Sensibit XP Tabletas 5 mg / 30 mg Reg No. 444M2008 SSA VI. Sensibit XP solución 5 mg / 30 mg / 5 mL Reg No. 266M2004 SSA VI
Aviso de publicidad No. 183300202C2546

Código QR SENSIBIT XP



LORATADINA / AMBROXOL

Sensibit XP®

**ALIVIA LA TOS
Y EL RESFRIADO**

Antihistamínico y Mucolítico

Acción antialérgica y expectorante

Para el alivio sintomático de
tos con flemas y resfriado



Everest® Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica¹



- ▲ **Controla** por más tiempo la inflamación de vías respiratorias^{2,3}
- ▲ **Disminuye** el uso de esteroides inhalados³
- ▲ **Mejora** la **calidad de vida** del paciente^{4,5}
- ▲ **Protección** antiinflamatoria por **24 horas**⁴



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 2 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 10 años
Sobres con granulado de 4 mg

**El poder
de la inspiración**

REFERENCIAS: 1. Lammesbach M, Vichien JC. Severe asthma: diagnosis, diagnosis and treatment. Clin Infect Dis. 2014;111(Suppl 5):S5-S12. 2. Han D, Liang T, Liang A. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma: what are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:209-216. 3. Pappalardo P, Ricci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Clin Pract. 2011;12(1):54-58. 4. Montelukast 4 mg. Montelukast 5 mg. Bousquet J, Bousquet P. Effect of montelukast on asthma: a review of its efficacy and safety in adult and pediatric patients. Chest. 2005;127(4):1530-1533. 5. Arjali M, Gómez-Asensi J, Montelukast 4 mg y 5 mg en comparación con ipratropio en la dría plástica estreñida: un estudio en pacientes alérgicos de los días controlados con placebo, realizado en沾田. Anales de Allergología and Immunología. 2002;20(4). ISSN: 2005-0211, ISSN2012-1172 DOI10.14744/2005.20.4.200520042. Reg. Min. 29002001, ISSN2012-1172 DOI10.14744/2005.20.4.200520042.

