

Alergia, Asma e Inmunología

# Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic  
Literatura Biomédica:  
[www.medigraphic.com](http://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  
Colegio Mexicano de Pediatría Especialista  
en Inmunología Clínica y Alergia



nuevo

# Levante®

Furoato de Mometasona

Destape  
el alivio

Tratamiento de **1a línea** en pacientes con **RINITIS ALÉRGICA** <sup>1</sup>

## EFICACIA Y TOLERABILIDAD <sup>2</sup>

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



www.liomont.com

Reg. No. 053M2016 SSA IV Num. Aviso: 163300202C4279

REFERENCIAS: 1. Management of Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. Pocket Guide 2007 2. Sacre, JA. Prescripción de corticosteroides intranasales para la rinoconjuntivitis alérgica y rinosinusitis en la edad pediátrica. Revista Alergia México 2007;54(6):205-12



# Everest<sup>®</sup>

## Montelukast

### En Asma y Rinitis Alérgica<sup>1</sup>

- ▶ **Controla** por más tiempo la inflamación de vías respiratorias<sup>2,3</sup>
- ▶ **Disminuye** el uso de esteroides inhalados<sup>3</sup>
- ▶ Mejora la **calidad de vida** del paciente<sup>4,5</sup>
- ▶ Protección antiinflamatoria por **24 horas**<sup>4</sup>



De 15 años en adelante  
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años  
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años  
Tabletas masticables de 4 mg



De 6 meses a 2 años  
Sobres con granulado de 4 mg

El poder  
de la *inspiración*

REFERENCIAS: 1. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55. 2. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical e-ctiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 2014;8:839-50. 3. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(1):47-58. 4. Biernacki WA, Kharitonov SA, Biernacka HM, Barnes PJ. E-ct of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest. 2005;128(4):1958-63. 5. Anjuli NP, George ecacia y Tolerabilidad de montelukast solo o en combinación con loratadina en la rinitis alérgica estacional: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en otoño. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2002;88(6):June Reg. Núm. 298M2011, 065M2012, 117M2014 SSA IV Num. Aviso 163300202C4332



# 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](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/ejnls/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

[http://www.gfmer.ch/Medical\\_journals/Revistas\\_medicas\\_acceso\\_libre.htm](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/>



# COM PEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas  
en Inmunología Clínica y Alergia

## Mesa Directiva 2018-2019

### Presidenta

Dra. Blanca Estela del Río Navarro

### Vicepresidente

Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales

### Primera Secretaria

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

### Segunda Secretaria

Dra. Carol Vivian Moncayo Coello

### Primer Tesorero

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

### Segundo Tesorero

Dr. Jaime Mariano del Río Chivardi

Órgano Oficial de:



**ALAPE**  
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

### Coeditor:

Dr. Gerardo T López Pérez

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

### Editores Asociados:

Dr. José Antonio Ortega

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

### Comité Editorial:

Dr. Renato Berrón Pérez

Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dr. David Paz Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Francisco E Rivas Larrauri

### Editor Científico Educativo:

Dr. Martín Penagos

### Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, *Uruguay*

Dr. Alejandro F Castellanos, *EUA*

Dr. Eduardo Egea, *Colombia*

Dr. Leonardo Greiding, *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](mailto: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](mailto:graphimedic@medigraphic.com) **Impreso en México.**

Disponible en versión completa en internet: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

**Editorial**

Reseña XXVI Congreso Nacional Alergia,  
Asma e Inmunología Pediátricas 39  
Dra. Blanca E. Del Río Navarro

**Artículos originales**

Efectos de la contaminación en la salud  
respiratoria en la infancia. Parte 2 43  
Rocío Aidee Castillo Cruz

Prevalencia de la urticaria crónica  
y su perfil clínico epidemiológico 47  
Armando Cruz-Hernández,  
Chrystopherson Gengyny Caballero-López,  
Aida Inés López-García,  
Daniela Rivero-Yeverino,  
Oswaldo Arana-Muñoz,  
José Sergio Papaqui-Tapia,  
Lorena Ortega-López,  
Alexis Guadalupe Rosales-Blanco,  
Israel Pablo Ruiz-Márquez,  
Francisco Valle-Rodríguez

**Artículos de revisión**

Tamizaje de inmunodeficiencia  
combinada grave y su oportunidad  
para implementarse en México 51  
Santiago Rodríguez Castro,  
Sara Elva Espinosa Padilla

Exploración física:  
aspecto fundamental en el diagnóstico  
temprano de las inmunodeficiencias primarias 58  
Dra. Rosa Arcelia Cano De La Vega,  
Dra. María Edith González Serrano,  
Dr. Mauricio De la Concha Tiznado,  
Dra. Edna Venegas Montoya,  
Dra. Nancy Esmeralda Jiménez Polvo

**Editorial**

*Review of the XXXVI National Congress of  
Pediatric Allergy, Asthma and Immunology 39*  
*Blanca E. Del Río Navarro, MD*

**Original articles**

*Effects of pollution on respiratory  
health in childhood. Part 2 43*  
*Rocío Aidee Castillo Cruz*

*Prevalence of chronic urticaria and its  
clinical epidemiological profile 47*  
*Armando Cruz-Hernández,  
Chrystopherson Gengyny Caballero-López,  
Aida Inés López-García,  
Daniela Rivero-Yeverino,  
Oswaldo Arana-Muñoz,  
José Sergio Papaqui-Tapia,  
Lorena Ortega-López,  
Alexis Guadalupe Rosales-Blanco,  
Israel Pablo Ruiz-Márquez,  
Francisco Valle-Rodríguez*

**Review articles**

*Screening opportunity  
for severe combined  
immunodeficiency in Mexico 51*  
*Santiago Rodríguez Castro,  
Sara Elva Espinosa Padilla*

*Physical exploration:  
fundamental aspect in the early  
diagnosis of primary immunodeficiencies 58*  
*Rosa Arcelia Cano De La Vega, MD,  
María Edith González Serrano, MD,  
Mauricio De la Concha Tiznado, MD,  
Edna Venegas Montoya, MD,  
Nancy Esmeralda Jiménez Polvo, MD*

## Reseña XXVI Congreso Nacional Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

**Dra. Blanca E. Del Río Navarro\***

Estimados amigos y colaboradores:

Por este medio quiero agradecer su valiosa participación en el XXVI Congreso Nacional del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA), que se llevó a cabo en el Hotel Hard Rock en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, del miércoles 15 al sábado 18 de mayo de 2019. Éste resultó un evento académico que reunió a expertos internacionales y de todo el país y que además, como es tradicional, sirvió de plataforma para fortalecer lazos de amistad y fraternidad entre los 1,185 médicos inscritos que compartieron el interés en esta subespecialidad médica.

El congreso inició con dos módulos académicos de conferencias plenarias simultáneas en donde se abordaron los temas de alergia alimentaria, microbiota y trastornos alimentarios del lactante, entre otros. También se llevó a cabo el ciclo de conferencias para alergólogos jóvenes, en esta ocasión con el tema de alergia a medicamentos, realizado en conjunto con SLAAI y la *Clinica Mayo de Cleveland*, EUA. Dichas conferencias estuvieron coordinadas por distinguidos alergólogos pediatras miembros del colegio y contaron con la participación de ponentes reconocidos nacionales e internacionales.



Las actividades vespertinas continuaron con un taller práctico sobre uso e interpretación de la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO).

El área comercial fue inaugurada también el primer día con 33 expositores.

No faltó por supuesto el tradicional concurso «Jaque Mate», en donde dos médicos residentes representantes de 13 centros formadores de alergólogos nacionales se disputaron, con camaradería pero de forma competitiva, el primer lugar con música de Rock'N'Roll como tema de fondo, culminando con un brindis informal con todos los asistentes.



\* Expresidente COMPEDIA 2018-2019.

El ganador se definió en tanda de muerte súbita, que fue el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC), Hospital Universitario, de Monterrey, Nuevo León.

Se realizó la Magna Inauguración del Congreso, contando con distinguidos académicos y engalanada por personalidades como el presidente de la Organización Mundial de Alergia, Dr. Ignacio Ansotegui Z y otros importantes líderes de la Alergología y la Pediatría Colegiada de México, los cuales dieron cálidos mensajes de bienvenida y desearon buena ventura a los asistentes, para culminar con una convivencia y brindis con los asistentes, precedida de una demostración de baile regional y mariachi en vivo.



El jueves 16 de mayo, el ciclo de conferencias inició de forma simultánea en los dos salones desde las 8:00 horas, coordinados e impartidos por expertos que desarrollaron diversos temas enfocados en inmunología clínica, inmunomodulación e inmunoterapia, alergia a medicamentos y alergia respiratoria.

Por la tarde, con salones plétóricos, se realizaron tres talleres simultáneos que permitieron interactuar y conocer la experiencia de los expertos nacionales y extranjeros de forma personal, y que abarcaron dosificación de extractos de inmunoterapia, actualización de la aplicación internacional online y para dispositivos, «diario de las alergias» y evaluación de olfacción. Una constante que acompañó siempre a las actividades académicas de este congreso, fue que se procuró respetar y ajustar las conferencias a los tiempos programados, con puntualidad



tanto para inicio como para término, para lo cual fueron fundamentales las labores de los coordinadores que se encargaron de llevar a buen puerto esta difícil tarea.



Dentro de los recesos de cada día dividido en dos sesiones, el primero de dos días de exposición se presentaron trabajos libres en la modalidad de carteles electrónicos en un área especialmente adaptada a un costado del área comercial, para que los asistentes pudieran conocer el trabajo de vanguardia que se realiza en las instituciones formativas y casos clínicos muy relevantes, expuestos por entusiastas médicos en formación que recibieron retroalimentación activa por parte de los miembros de Comité Evaluador. En lo que representó un incremento de 25% respecto al Congreso Nacional de 2018, en Guadalajara 2019 se expusieron 20 carteles, provenientes de seis centros formadores de Alergólogos y dos centros formadores de Pediatras, todos de gran calidad.

El viernes 17 de mayo, como fue una agradable costumbre, las actividades iniciaron puntualmente desde las 8:00 a.m. en los dos salones, llamados «Alice Cooper» y «Elvis Presley», *ad hoc* con el tema del Hotel Hard Rock. Con su capacidad a tope, los asistentes pudieron escuchar conferencias acerca de anafilaxia, asma, y alergia en piel. La sesión de conferencias vespertinas simultáneas en estos mismos salones tuvo el mismo nivel



alto de asistencia, con temas enfocados en la inmunología clínica. Este día también se impartieron talleres prácticos, de temas de relevancia para la especialidad y nuevamente con muy buen promedio de asistencia. En esta ocasión los talleres se enfocaron a espirometría, diagnóstico y manejo de urticaria, aerobiología, y uso de extractos modificados, conocidos como alergoides.



Es importante comentar que el penúltimo día se realizó el prelanzamiento de la renovación de la Guía Mexicana de Inmunoterapia, abreviada GUIMIT 2019, que culminó con un gran esfuerzo de transculturación

de las guías de práctica clínica más reconocidas en diversos aspectos de la inmunoterapia con alérgenos, con puntos de consenso con expertos mexicanos para lograr homogeneizar este tipo de tratamientos, que en México se han realizado indistintamente con las escuelas norteamericana y europea.

El sábado 18 de mayo, último día de actividades académicas, inició temprano, desde las 8:00 horas, con la presentación de los tres trabajos libres que fueron seleccionados para presentación oral, con representación del Instituto Nacional de Pediatría con dos trabajos y el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El primer lugar lo obtuvo el trabajo *Prevalencia de síntomas de asma grave del Hospital Infantil de México*. Cabe mencionar que los tres trabajos presentados cumplieron con muy altos estándares de calidad en contenido y presentación.

Las actividades académicas del congreso culminaron con una nostálgica y emotiva relatoría por parte del primer presidente de COMPEDIA, el muy querido Dr. José Huerta López, para posteriormente ser clausurado.

Agradezco a todos su confianza y ayuda que me brindaron por haberme permitido representar a COMPEDIA como presidenta (primera mujer). Realmente no tengo suficientes palabras para reconocer a toda mi mesa directiva, a mis comités académicos, de trabajos libres, a Jaque Mate, al comité local, al de jóvenes alergólogos, a los expresidentes y a todos los socios y no socios de los Colegios de Alergia de México y a la Agencia Enlace Comunicación de los Hermanos Domínguez por hacer exitoso este XXVI Congreso Anual de COMPEDIA.





¡GRACIAS!

## Efectos de la contaminación en la salud respiratoria en la infancia. Parte 2

Rocío Aidee Castillo Cruz\*

### RESUMEN

En la segunda parte de este artículo se abordan los efectos de la exposición a la contaminación en la salud respiratoria y los mecanismos involucrados a nivel epigenético, inmunológico o indirectamente a través de la modificación de la microbiota. Así como el papel de la contaminación aérea durante etapas claves como son el embarazo y el primer año de la vida favoreciendo el riesgo de enfermedad respiratoria manifestada por la presencia de sibilancias, eczema y otitis aguda, de acuerdo a la evidencia aportada por revisiones sistemáticas de la literatura. Cabe resaltar que el principal factor protector durante los primeros seis meses de la vida de los niños es recibir lactancia materna, de preferencia exclusiva de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Acceder a programas de educación a través de páginas Web o cursos sobre el tema para el personal médico y paramédico es clave en la atención de estos problemas, así como realizar estudios de investigación clínica y básica que aporten información sobre los mecanismos y efectos de la contaminación ambiental en la salud respiratoria en nuestro medio.

**Palabras clave:** Contaminación ambiental, salud respiratoria, medidas de efecto, asma.

### ABSTRACT

*The second part of this article deals with the effects of exposure to pollution on respiratory health and the mechanisms involved in the epigenetic, immunological or indirect levels through the modification of the microbiota. As well as the role of air pollution during key stages such as pregnancy and the first year of life favoring the risk of respiratory disease manifested by the presence of wheezing, eczema and acute otitis, according to the evidence provided by systematic reviews of literature. It should be noted that the main protective factor during the first six months of life is to receive breastfeeding, preferably only according to the recommendations of the World Health Organization. Accessing education programs through Web pages or courses on the subject for medical and paramedical personnel is key in the management of these problems, as well as carrying out clinical and basic research studies that provide information on the mechanisms and effects of contamination environmental in respiratory health in our environment.*

**Key words:** Environmental pollution, respiratory health, measures of effect, asthma.

---

\* Médico Pediatra Investigador en Ciencias Médicas. Departamento de Investigación en Epidemiología del Instituto Nacional de Pediatría.

### EFFECTOS EN SALUD DEL APARATO RESPIRATORIO

A través de la búsqueda de relación causal entre los factores que pueden presentar un riesgo para el desarrollo de un efecto, se establecen medidas de probabilidad de asociación u *odds ratio* (OR, por sus siglas en inglés) con las cuales podemos identificar un riesgo y actuar con medidas de prevención (*Cuadro III*).<sup>9</sup>

El efecto dependerá de la concentración o dosis de exposición, duración, así como del momento en el desarrollo biológico del niño y susceptibilidad al contaminante. En el inicio de este artículo se expuso el papel a través de los cambios epigenéticos que juega el ambiente, los contaminantes pueden ser causa directa y no sólo un factor desencadenante de asma. En estudios recientes se ha observado la relación entre contaminantes ambientales y ciertas variaciones alélicas en genes, algunos de los cuales están involucrados en procesos de estrés oxidativo celular e inflamación. Por ejemplo, la exposición a partículas de diésel puede afectar la metilación de genes involucrados en el sistema inmune innato y favorecer asma. La contaminación puede causar también indirectamente cambios epigenéticos debido a la modificación del microbioma (*Cuadro IV*).<sup>10</sup>

Cambios en ciertos mecanismos inmunológicos pueden también contribuir en el desarrollo de asma. Modelos experimentales en animales e *in vitro* sugieren que la exposición a contaminantes como las partículas que se desprenden del diésel puede causar problemas para diferenciar las vías TH2 y TH17. La interacción puede ocurrir entre alérgenos y partículas de diésel, lo que puede incrementar sus propiedades antigénicas, facilitando el desarrollo de asma (*Cuadro V*).<sup>11</sup>

### INFECCIONES RESPIRATORIAS Y CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

En el estudio Infancia y Medio Ambiente (INMA) en 2013 se evaluó en cinco ciudades de España la asociación entre la exposición a la contaminación del aire durante el embarazo y el primer año de vida con enfermedades respiratorias definidas como la presencia de sibilancias, eccema u otitis aguda mediante las exposiciones individuales al dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y al benceno con modelos de regresión ajustados temporalmente. Observaron que los niños participantes en la cohorte presentaron al menos un episodio de los efectos a la salud esperados durante los primeros 12 a 18 meses de edad. Los hallazgos apoyan la hipótesis de que la exposición temprana a la contaminación del aire ambiente puede aumentar el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior en los bebés.<sup>12</sup>

En la Ciudad de México, para consultar los contaminantes ambientales diariamente existe la aplicación 2.3.6 del sistema de monitoreo atmosférico «Aire CDMX».<sup>13</sup>

**Cuadro III. Magnitud del efecto de la exposición ambiental al humo de tabaco en los síntomas respiratorios.<sup>9</sup>**

| Humo de tabaco                            | Magnitud efecto, <i>odds ratio</i> (OR) | Intervalo de confianza al 95% |
|---|---|-------------------------------|
| Exposición prenatal                       | 1.13                                    | (1.04-1.23)                   |
| Cuatro estudios del menor al mayor riesgo | 4.0                                     | (1.9-8.6)                     |
| Exposición postnatal                      | 1.2                                     | (1.0-1.3)                     |
|   | 4.2*                                    | (1.4-13)                      |

\*Alta exposición a partículas finas. OR igual o mayor de 1 se considera como probabilidad de riesgo.

**Cuadro IV. Magnitud del efecto para presentar síntomas respiratorios asociados a exposición a contaminantes ambientales.<sup>9</sup>**

| Tipo                         | Magnitud de efecto (OR)  | Intervalo de confianza al 95%   |
|------------------------------|--|---|
| Combustión doméstica         | Cocina de gas  | Sin asociación  |
|                              | Incienso   | Sin asociación  |
|                              | Partículas finas (PM 2.5)  | 1.5 (1.1 a 2.2)   |
|                              | Dióxido de azufre detectable                                       | 1.8 (1.1 a 3.1)   |
|                              | Biomasa  | 4.3 (3.0 a 5.0)   |
| Productos químicos inhalados | Compuestos orgánicos volátiles de acuerdo a diferentes estudios    | 1.2 (1.01 a 1.4) por cada incremento de 10 µg/m <sup>3</sup>                              |
|                              | Piscinas con cloro   | 4.2 (1.4 a 12.9)  |
|                              |  | 0.5 (0.3 a 0.9)   |
| Otros productos químicos     | Agentes de limpieza y plásticos                                    | 1.7 (1.2 a 2.4)   |
|                              | PVC  | 1.6 (1.2 a 2.1)   |
|                              | Pireno   | 1.9 (1.1 a 3.2)   |
|                              | Presencia de BPA en niños  | 1.4 (1.0 a 1.9)   |
|                              | Vivir cerca de una refinera de petróleo en dos estudios diferentes | 2.8 (2.0 a 3.9)   |
|                              |  | 1.7 (1.01 a 2.9)  |
|                              | Otras exposiciones maternas durante el embarazo                    | Dioxinas por medio de la dieta y bifenilos policlorados (o PCB, por sus siglas en inglés) |
|                              | Metabolitos de DDT   | 1.1 (1.0 a 1.2) por cada 10% de incremento en los niveles                                 |

BPA = Bisfenol A. DDT= Diclorodifenilcloroetano.

**Cuadro V. Efectos adversos a la salud respiratoria de la contaminación aérea.<sup>11</sup>**

| Efecto sobre la salud   | Contaminantes con efectos establecidos   |
|---|--|
| Retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro, bajo peso al nacer<br>Crecimiento del niño | Contaminación del aire ambiente, TRAP, tabaquismo materno, humo de tabaco ambiental, BMF, combustión de madera<br>Contaminación del aire ambiente, emisión de combustibles de biomasa PM 2.5 |
| Infecciones respiratorias (prenatal)<br>Infecciones respiratorias (posnatal)                        | Contaminación aérea, TRAP, PM 2.5, PM 10, NO <sub>2</sub> , contaminación del aire interior, esporas fúngicas  |
| Función pulmonar<br>Desarrollo prenatal<br>Desarrollo función pulmonar posnatal                     | Contaminación aérea, PM 2.5, PM 10, NO <sub>2</sub><br>Contaminación aérea, TRAP, PM 2.5, PM 10, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , BMF  |
| Desarrollo de asma (niño)<br>Exacerbación de asma (niño)  | Contaminación aérea, O <sub>3</sub> , BMF, esporas fúngicas<br>Contaminación aérea, TRAP, PM 2.5, PM 10, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , carbón, esporas fúngicas                         |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)  | Contaminación atmosférica, TRAP, tabaquismo activo o pasivo, emisiones de combustible de biomasa   |
| Cáncer de pulmón (exposición infantil), (desarrollo en el adulto)                                   | Humo de tabaco   |

TRAP = Abreviatura para contaminación aérea relacionada con el tráfico. PM = Materia particulada. BMF = Biocombustible de partículas sólidas pequeñas.

### LACTANCIA MATERNA HASTA LOS SEIS MESES COMO FACTOR PROTECTOR PRINCIPAL

En México, la prevalencia de lactancia materna exclusiva (LME) es baja, en la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 fue del 14.4%.<sup>14</sup> Amamantar al infante hasta los seis meses (o al menos más de tres) e iniciar la ablactación después del cuarto mes es un factor protector no sólo para padecer asma, sino también obesidad infantil.<sup>15</sup> Las recomendaciones de la OMS y UNICEF es continuar la lactancia hasta los dos años avanzados, tomando en cuenta las preferencias informadas del binomio madre-hijo.<sup>16-18</sup>

#### Puntos relevantes:

- Revisamos los principales factores ambientales y su relación con los riesgos para la salud respiratoria en los niños.
- Existen diferentes vías de exposición desde la etapa prenatal y posnatal (inhalada, ingerida, dérmica), así como mecanismos que intervienen en el desarrollo de efectos adversos a la salud, los cuales deben ser considerados para poder establecer estrategias de control y prevención adecuadas, sensibilizando a la comunidad médica y sociedad en general.

ca), así como mecanismos que intervienen en el desarrollo de efectos adversos a la salud, los cuales deben ser considerados para poder establecer estrategias de control y prevención adecuadas, sensibilizando a la comunidad médica y sociedad en general.

- Se conoce poco sobre la susceptibilidad individual de ciertos productos químicos, por lo que son necesarios más estudios integrando interacciones ambiente-gen (Parte 1).
- Es necesario incidir en las políticas públicas desde todos los ámbitos a través de proyectos de investigación multidisciplinaria para mejorar la calidad de vida en relación con los contaminantes ambientales, ya que de acuerdo al «principio precautorio» su toxicidad puede presentarse en forma crónica independiente a la dosis.<sup>19</sup>
- Estar informados sobre los niveles de contaminación ambiental aérea antes de realizar actividades al aire libre y conocer los límites de acuerdo con la OMS crea conciencia en la ciudadanía y los profesionales de salud.
- La promoción de la lactancia materna como un importante factor protector durante los primeros dos años es «un regalo de vida» para el niño, favorecer la educación médica al respecto es relevante y urgente.
- Programas de educación continua tanto para profesionales de la salud como para los padres, maestros e interesados en el tema deben estar a disposición o en plataformas electrónicas, un ejemplo es el Proyecto INMA<sup>12</sup> o en los Estados Unidos a través de *Children's Environmental Health Network*, [cehn@cehn.org](mailto:cehn@cehn.org).<sup>20</sup>

### CONCLUSIÓN

La colaboración entre gobierno, sociedad civil y profesionales de la salud pediátrica en equipos multidisciplinarios puede ser una alternativa de alto impacto para el control de los contaminantes ambientales y, por lo tanto, mejorar la salud en esta etapa fundamental de la vida. «Todos los niños tienen derecho a crecer en un entorno seguro y saludable».

#### BIBLIOGRAFÍA

- Dick S, Friend A, Dynes K et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open*. 2014; 4: e006554. doi: 10.1136/bmjopen-2014006554.
- Cruz M, Romero-Mesones C, Muñoz X. Can environmental pollution cause asthma? *Arch Bronconeumol*. 2018; 54: 121-122.
- Goldizen FC, Sly PD, Knibbs LD. Respiratory effects of air pollution on children. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: 94-108.

12. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea, Espulgues A et al. Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA Study. *Environ Health Perspect*. 2013; 121: 387-392. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205281>
13. [Consultado en 12/07/2018]. Disponible en: <http://www.aire.cdmx.gob.mx/>
14. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. *Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX)*. 2012. ISBN 9786075110370.
15. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM et al. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2011; 127: e544-e551. doi: 10.1542/peds.2010-0740.
16. Disponible en UNICEF Informe 2017. [Consultado 14 /07/ 2018]. <https://www.unicef.org/lac/informes/lactancia-materna>
17. De Cosío-Martínez TG, Hernández-Cordero S, Editoras. *Lactancia materna en México*. Ciudad de México: Intersistemas-CONACYT; 2016. p. 156. ISBN 9786074436259.
18. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD001141. doi: 10.1002/14651858.CD001141.pub5.
19. Disponible en OMS Avance informe 2018 Air pollution and child health. Prescribing clean air [Consulted 22/10/2018]. Available in: [https://www.who.int/ceh/publications/Advance-copy-Oct24\\_18150\\_Air-Pollution-and-Child-Health-merged-compressed.pdf](https://www.who.int/ceh/publications/Advance-copy-Oct24_18150_Air-Pollution-and-Child-Health-merged-compressed.pdf)
20. Disponible en Children's Environmental Health Network [Consulted 23/10/2018]. Available in: <https://cehn.org/resources/for-healthcare-professionals/pediatric-environmental-health-training-resources/>

Dirección para correspondencia:  
Rocío Aidee Castillo Cruz  
Insurgentes Sur Núm. 3700 Letra C,  
Insurgentes Cuicuilco, 04530,  
Ciudad de México, México.  
E-mail: [rocio.castillo@gmail.com](mailto:rocio.castillo@gmail.com)  
[rcastilloc@pediatria.gob.mx](mailto:rcastilloc@pediatria.gob.mx)

## Prevalencia de la urticaria crónica y su perfil clínico epidemiológico

Armando Cruz-Hernández,\* Chrystopherson Gengyny Caballero-López,\*  
Aida Inés López-García,\* Daniela Rivero-Yeverino,\* Oswaldo Arana-Muñoz,\*  
José Sergio Papaqui-Tapia,\* Lorena Ortega-López,\* Alexis Guadalupe Rosales-Blanco,\*  
Israel Pablo Ruiz-Márquez,\* Francisco Valle-Rodríguez\*

### RESUMEN

**Introducción:** La urticaria crónica se define como la aparición de ronchas o habones en forma transitoria asociada a prurito y/o angioedema, con duración mayor de seis semanas, su prevalencia oscila entre 0.05 y 5%. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de urticaria crónica en los pacientes que acuden a consulta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional, descriptivo, analítico y prolectivo. Se estimaron estadísticos descriptivos como frecuencias, porcentajes y mediciones de dispersión. **Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes, la edad promedio fue de 41.6 años (DE 19.7), el 68.2% fueron mujeres. La prevalencia de urticaria crónica fue de 4.78%, la duración promedio en semanas fue de 209.1, las áreas más frecuentemente afectadas fueron: cara, boca y extremidades. Del total de pacientes con urticaria crónica el 38.1% cursó con angioedema. **Conclusión:** La suma de resultados del presente estudio se condensa en términos de que, si bien es cierto que la prevalencia de la urticaria crónica es semejante a la reportada en diferentes literaturas, los resultados que aquí se presentan destacan la particularidad del área demográfica de procedencia y su duración extremadamente prolongada.

**Palabras clave:** Prevalencia, urticaria crónica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic urticaria is defined as the appearance of wheals or hives in a transient form associated with pruritus and/or angioedema, lasting longer than six weeks, its prevalence ranges from 0.05 to 5%. **Objective:** To estimate the prevalence of chronic urticaria in the patients that come to consultation of the Allergy and Clinical Immunology service of the University Hospital of Puebla. **Material and methods:** A cross-sectional, observational, descriptive, analytical and prolective study was carried out. Descriptive statistics were estimated as frequencies, percentages and dispersion measurements. **Results:** 63 patients were included, the average age was 41.6 years (SD 19.7), 68.2% were women. The prevalence of chronic urticaria was 4.78%, the average duration in weeks was 209.1, the most frequently affected areas were: face, mouth and extremities. Of the total of patients with chronic urticaria, 38.1% had angioedema. **Conclusion:** The sum of the results of this study are condensed in terms of that, although it is true that the prevalence of chronic urticaria is similar to that reported in different literatures, the results presented here highlight the particularity of the demographic provenance and its extremely long duration.

**Key words:** Prevalence, chronic urticaria.

---

\* Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Puebla.

## INTRODUCCIÓN

La urticaria se define como la aparición de ronchas o habones en forma transitoria asociada a prurito y/o angioedema. Es una enfermedad que padece una quinta parte de la población en algún momento de su vida. Siendo una enfermedad de larga evolución, que resulta en efectos perjudiciales en la calidad de vida de quien la padece, además de un gran impacto en la sociedad en términos de costos de atención directa e indirecta de la salud así como un menor rendimiento en el trabajo y en la vida privada de los pacientes. La prevalencia de urticaria crónica (UC) oscila entre el 0.05 y el 3% en función de la población estudiada, algunos reportan una prevalencia hasta del 5%, tiende a ser más común entre la tercera y sexta década de la vida con un pico a los 40 años, presenta mayor prevalencia en las mujeres, probablemente debido a que 35 al 40% de las urticarias crónicas tienen carácter autoinmune, el 0.1% desarrollará urticaria crónica espontánea (SCU). En niños la prevalencia de la UC se reporta de un 0.1 a 0.3%, siendo más común en el género masculino. En las personas de edad avanzada se reporta de 1.8%, afectando por igual a ambos sexos. El angioedema está presente en 40 a 50% de los pacientes con SCU, el 10% de los mismos experimenta solamente angioedema sin urticaria y 40% presenta sólo ronchas.<sup>1-9</sup>

La clasificación de urticaria se basa en su duración, frecuencia y las causas que la desencadenan, es aguda cuando su duración es menor de seis semanas y crónica cuando es mayor de seis semanas. Si se identifica la causa subyacente se denomina urticaria inducible y ésta se divide en urticaria física, donde se incluyen dermatografismo sintomático, urticaria por frío, por presión, urticaria solar, por calor, angioedema por vibración, y urticaria química como colinérgica, por contacto y acuagénica. Cuando no se identifica la causa de la urticaria se considera SCU.<sup>10</sup>

La UC puede ser desencadenada por múltiples factores, entre los que participan mecanismos inmunológicos, mediados o no por anticuerpos IgE, así como mecanismos no inmunológicos por activación directa de diferentes células. En la fisiopatología de la UC existe participación de mastocitos que liberan histamina, citoquinas, eicosanoides y proteasas produciendo vasodilatación, extravasación del plasma y reclutamiento de más células. Las lesiones son causadas generalmente por la histamina, que puede deberse a fenómenos mediados por IgE, desencadenarse por reflejos neurológicos o por estimulación directa. El angioedema es causado principalmente por la liberación de bradiquinina. Productos de degradación de los leucotrienos y el complemento también están implicados en las lesiones crónicas de urticaria y angioedema. Una pequeña proporción de pacientes puede tener anticuerpos contra el receptor de IgE en los mastocitos.<sup>11,12</sup>

El diagnóstico de la urticaria requiere una historia clínica completa considerando el tiempo de aparición, la frecuencia o duración, variación diurna, forma, tamaño y distribución de las ronchas, angioedema asociado, síntomas subjetivos como prurito o dolor, historia familiar y personal de atopia, alergias, infecciones, enfermedades sistémicas, enfermedades psicosomáticas y/o psiquiátricas, problemas gástricos y/o intestinales, inducción por agentes físicos o ejercicio, uso de fármacos, correlación con alimentos, relación con el ciclo menstrual, tipo de trabajo, estrés, terapia anterior y la respuesta al tratamiento. Debe llevarse a cabo un examen físico en la piel, las ronchas o habones pueden tener múltiples formas y variar en tamaño desde 2 mm hasta 10 cm o más, con tres características típicas: Inflamación central de tamaño variable rodeado por eritema reflejo, prurito, y naturaleza fugaz, regresando la piel a su apariencia normal generalmente dentro de 1-24 horas. El angioedema se caracteriza por ser eritematoso o color piel, de presentación súbita con edema de dermis inferior y con frecuencia tejido subcutáneo por debajo de las membranas mucosas y en ocasiones dolor en lugar de prurito, es de resolución más lenta que los habones y puede durar hasta 72 horas. Las guías internacionales recomiendan pruebas diagnósticas de rutina como el recuento diferencial, velocidad de sedimentación globular, o proteína C reactiva para descartar enfermedad sistémica, exámenes de diagnóstico de extensión pueden realizarse de acuerdo a la historia clínica para identificar la causa subyacente y descartar posibles diagnósticos diferenciales, recomendados para pacientes con enfermedad grave o de larga duración, si la historia clínica del paciente lo justifica.<sup>13-15</sup>

Las guías actuales para el manejo de la urticaria recomiendan el tratamiento de forma gradual comenzando como primera línea la monoterapia con antihistamínicos H1 de segunda generación, si los síntomas persisten después de dos semanas, se sugiere aumentar la dosis hasta cuatro veces del antihistamínico elegido como una opción de segunda línea; algunas guías recomiendan la adición de un segundo antihistamínico y/o agregar antihistamínicos H2 o antagonistas de los leucotrienos. Como tercera línea de tratamiento si los síntomas persisten después de una a cuatro semanas, se recomienda añadir omalizumab, ciclosporina, además de cursos cortos de corticosteroides si lo exigen las exacerbaciones.<sup>1,16,17</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de urticaria crónica en los pacientes incidentes del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México, así como determinar su perfil clínico epidemiológico y la prevalencia de angioedema en dichos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo, analítico y prolectivo. Se incluyeron pacientes de ambos géneros con cuadro clínico de urticaria crónica, que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla en un periodo comprendido de ocho meses. Se les realizó historia clínica alergológica, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de urticaria crónica, de acuerdo a la 10ª Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, complementando los datos de cada variable en la hoja de registro diseñada para tal efecto. Se realizó el análisis de los datos obtenidos mediante el programa estadístico informático SPSS versión 20. Se estimaron estadísticos descriptivos como frecuencias, porcentajes y mediciones de dispersión como desviación estándar.

La prevalencia de urticaria crónica se determinó como el número de casos con urticaria crónica entre el número de pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica durante el periodo comprendido para dicho estudio.

## RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes, la edad promedio fue de 41.6 años (DE 19.7). El 68.2% fueron mujeres. La prevalencia de urticaria crónica fue de 4.78%. La frecuencia por lugar de procedencia fue mayor para el área urbana con un 85.7%, la duración promedio de la urticaria en semanas fue de 209.1, se reportó un promedio de áreas afectadas por habones de 3.5, predominando en cara, boca y extremidades, el promedio de síntomas asociados a urticaria fue de 0.25, reportándose sólo cefalea y astenia. Un total de 28 pacientes presentaron factores generales agravantes, de los cuales los alimentos se reportaron en un 82% y en segundo lugar la aspirina. La frecuencia de factores físicos agravantes fue mayor para el calor con un 47%, seguido de roce y presión. Del total de pacientes con UC, el 38.1% padeció angioedema, el cual tuvo una duración promedio de 98 semanas.

Los datos del perfil epidemiológico se refieren en el cuadro I.

## DISCUSIÓN

Considerando que el conocimiento de la prevalencia de una enfermedad, la cual es igual al número de casos en una población en un punto dado en el tiempo, influye sensiblemente en la toma de decisiones del clínico para establecer un diagnóstico, en el contexto de los pacientes con enfermedades alérgicas dado el número limitado de patologías que incluye esta subespecialidad médica,

**Cuadro I. Perfil epidemiológico de los pacientes con urticaria crónica.**

| Factor                                     | Porcentaje |
|--|------------|
| Procedencia rural                          | 14.3       |
| Procedencia urbana                         | 85.7       |
| Historia personal de alergia               | 50.7       |
| Historia familiar de alergia               | 34.9       |
| Historia personal de enfermedad autoinmune | 7.9        |
| Historia familiar de enfermedad autoinmune | 7.9        |

el contar con una frecuencia de cinco por cada 100 pacientes se considera relevante; sin embargo, es equivalente a lo reportado en otros estudios.<sup>1,4</sup>

En el presente trabajo se encontró similitud con otros datos epidemiológicos reportados, los pacientes adultos fueron el grupo etario predominante con mayor frecuencia en mujeres y con predominio en la cuarta década de la vida;<sup>6,7,14,15,18</sup> sin embargo, los diferentes estudios con frecuencia no reportan aspectos clínicos y factores agravantes de la enfermedad y sólo algunos mencionan su asociación con enfermedades alérgicas. Destaca como hallazgo en el presente estudio el tiempo promedio de duración de la enfermedad, lo cual sin duda adquiere particular importancia en términos del tiempo ocupado para atención médica, costo impelido por la prescripción farmacológica y probablemente en días de incapacidad laboral sin dejar de lado la capital importancia que adquiere la repercusión que la enfermedad impone a la calidad de vida del enfermo. Respecto al angioedema los presentes resultados muestran un porcentaje ligeramente menor que los ya reportados.<sup>1,6,14,15</sup>

## CONCLUSIÓN

La suma de resultados del presente estudio se condensan en términos de que, si bien es cierto que la prevalencia de la urticaria crónica es semejante a la reportada en diferentes ámbitos y países, los resultados que aquí se presentan destacan la particularidad de la duración extremadamente prolongada del padecimiento antes de su atención altamente especializada y resolutive. Lo anterior permite delinear interrogantes que a la postre deberán ser resueltas con el objeto de esclarecer los diferentes impactos que la dilación diagnóstica y terapéutica precisa puedan determinar perfilando el desarrollo de estudios clínicos respecto a su repercusión económica, laboral y de la calidad de vida al menos.

## AGRADECIMIENTOS Y DECLARACIONES

**Conflicto de intereses:** El autor no declara conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia A, Rojo-Gutiérrez M. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Méx.* 2014; 61: S117-S193. [revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/49/65](http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/49/65).
2. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, Genaro M, Fernández-Bussy R, Galimany J y cols. Guía Argentina de urticaria y angioedema. *Medicina.* 2014; 74: 1-53. [pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-734416](http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-734416).
3. Beck A, Bernstein A, Maurer M. A Review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venerol.* 2017; 97 (2): 149-158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349620>.
4. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I, Bernstein J, Canonica G. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (11): 125-147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282382>.
5. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli L et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticarial: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol.* 2016; 174 (5): 996-1004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872037>.
6. Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez-Rodríguez I, Riquelme-Heras HM, de la Garza-Navarro RE, González-Díaz S y cols. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de Hospital Universitario, UANL. *Medicina Universitaria.* 2013; 15 (60): 114-117. [www.medicina.uanl.mx/posgrado/programas-de-posgrado/.../alergia-e-inmunologia/](http://www.medicina.uanl.mx/posgrado/programas-de-posgrado/.../alergia-e-inmunologia/).
7. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 869-873. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456386>.
8. Ventura M, Cassano N, Romita P, Vestita M, Foti C, Vena G. Management of chronic spontaneous urticaria in the elderly. *Drugs Aging.* 2015; 32 (4): 271-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851216>.
9. Organización Panamericana de la Salud. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.* CIE-10. En <http://ais.paho.org/classifications/Chapters>.
10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69: 868-887. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785199>.
11. Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014; 44: 50-54. <https://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/spickett.pdf>.
12. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Subtypes of chronic Urticaria in patients attending allergy clinics in Venezuela. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014; 46: 210-215. <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/337/volume-subtypes-chronic-urticaria-patients-attending-892allasp1.pdf>.
13. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized approach based on guidelines for chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (3): 3-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053290>.
14. Wedi B, Rapp U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009; 5 (1): 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066173>.
15. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, Lynde C, Wasserman S, Kanani A, Ben-Shoshan M. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2015; 11: 1-7. <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-015-0072-2>.
16. Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8 (5): 396-403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334777>.
17. Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark T. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45 (3): 547-565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711134>.
18. Aguilar-Hinojosa N, Segura-Méndez N, Lugo-Reyes S. Correlación de la gravedad de urticaria crónica y calidad de vida. *Revista Alergia México.* 2012; 59 (4): 180-186. [www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39340](http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39340).

Dirección para correspondencia:  
 Dr. Armando Cruz Hernández  
 Privada de Venezuela Núm. 100,  
 Col. América Sur, 78050, Oaxaca, México.  
 Tel. 2228434038  
 E-mail: bastian031982@hotmail.com

## Tamizaje de inmunodeficiencia combinada grave y su oportunidad para implementarse en México

Santiago Rodríguez Castro,\* Sara Elva Espinosa Padilla\*\*

### RESUMEN

La inmunodeficiencia combinada grave comprende una variedad de defectos génicos que, con distintos patrones de deficiencia inmunitaria celular, pueden ser letales durante los primeros años de vida. Sin embargo, existen distintos métodos para detectarla y tratarla. Si esto ocurre durante los primeros meses de vida, el pronóstico es excelente. Los avances en la tecnología y la viabilidad de los círculos de excisión de células T (TRECs) y su implementación a gran escala, principalmente en Estados Unidos, han demostrado que el tamizaje es eficaz y costo-efectivo. En México, el diagnóstico y tratamiento de estos defectos son ya una realidad, por lo que incluirlos en el tamiz neonatal es una oportunidad para prevenir a gran escala las complicaciones y costos derivados de no diagnosticar y tratar estos padecimientos a tiempo.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia, inmunodeficiencia combinada grave, tamizaje, terapia génica, trasplante de precursores hematopoyéticos, círculos de excisión de células T.

### ABSTRACT

*Severe combined immunodeficiency comprises a variety of genetic defects that, with different patterns of cellular deficiency, are frequently lethal during the first years of life. However, it is now; throughout different techniques, a very treatable disease with excellent prognosis if recognized during the first three months of life. Advances in technology, the discovery and reliability of T-cell excision circles (TREC's), and big-scale implementation have rendered screening affordable mainly in the United States. In Mexico, diagnosis and treatment are also a reality; therefore aiming to screen for this disorders is an important step to prevent big-scale complications and derived costs.*

**Key words:** Immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, screening, gene therapy, hepatopoietic precursor transplantation, T-cell excision circles.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

### Abreviaturas:

IL = Interleucina.

TREC = Círculos de excisión del receptor de células T.

IDCG = Inmunodeficiencia combinada grave.

ADA = Adenosin desaminasa.

\* Alumno del Plan de Estudios Combinados en Medicina (PECEM), Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

\*\* Jefa de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Sede: Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/alergia/>

## INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es un síndrome que puede ocurrir como consecuencia de mutaciones en genes cuyos transcritos desempeñan una función esencial para el desarrollo y la función linfocitaria; comprometiendo al sistema inmune tanto a nivel humoral como celular. La denominación grave proviene de su alta mortalidad por infecciones desenfrenadas los primeros años de vida.

La afección puede comprometer, según la función que desempeñe el transcrito del gen, la función de los linfocitos B, los linfocitos T, los linfocitos NK, o ser mixta y afectar dos o más de estas poblaciones celulares. El fenotipo funcional de los linfocitos, según la mutación determinante, será el que dicte la fisiopatología, el estado inmunológico, y la susceptibilidad a determinados tipos de infecciones en el paciente con IDCG. Las distintas formas de clasificar al IDCG se han derivado de este mismo precepto. La subclasificación tradicional de IDCG como T-B+NK+, T-B+NK-, T-B-, NK+, o T-B-NK- se forma tras la determinación de los linajes linfocitarios afectados. La IDCG también puede subclasificarse por los mecanismos celulares del linfocito afectados en cinco categorías: señalización de citocinas, recombinación V(D)J del receptor de células T (TCR) y de los genes de inmunoglobulina, presentación de antígeno, señalización del TCR, y funciones celulares básicas.<sup>1</sup> Su mecanismo de herencia es otra manera de clasificarlos; éstos pueden ser ligados a X, autosómicos recesivos o desconocidos.

## FISIOPATOLOGÍA Y ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

### T-B+NK+

Su aparición está condicionada por defectos moleculares que afecten tanto el desarrollo de los linfocitos T como los NK. El gen afectado con mayor frecuencia es IL2RG en el cromosoma Xq13, que codifica para la cadena gamma común de los receptores de IL2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21.<sup>2,3</sup> La activación de la vía del receptor de IL-7 es crucial para el desarrollo de los linfocitos T en el timo y para su supervivencia en la periferia. La activación de la vía del receptor de IL15 es un estímulo del que dependen los linfocitos NK para sobrevivir. El compromiso de la vía de la IL4 impide a los linfocitos B producir anticuerpos de forma eficiente; si bien con este defecto no se compromete su número, su función si lo está. JAK3 (cinasa Janus 3) es una cinasa intracelular importante para activación de mecanismos de supervivencia de linfocitos T y NK.<sup>4</sup>

### T-B-NK-

La recombinación de receptores es un proceso por el que los linfocitos B y T deben de pasar durante su de-

sarrollo. Cuando este proceso falla, el resultado es la apoptosis.<sup>3</sup> Las proteínas RAG1 y 2 escinden puntos del DNA que permiten la recombinación. Tras la escisión, se forman unas asas de DNA entre cadenas que son blanco de ARTEMIS para que los segmentos de DNA vuelvan a unirse.<sup>5</sup> La disfunción de alguno de estos mecanismos es responsable de este fenotipo.

### T-B+NK+

Los mecanismos que previenen la apoptosis en las células T son la activación del TCR y la vía del receptor de IL-7. El receptor de IL-7 se compone de varias cadenas; entre ellas la ya mencionada gamma y también la cadena alfa. Cuando la cadena alfa se ve afectada de manera selectiva, son los linfocitos T cuya supervivencia está comprometida. Por otra parte, el CD3 es una molécula complementaria a la señalización del TCR, por lo que cuando alguna de las cadenas que lo conforman se encuentra mutada, son incapaces de sobrevivir. CD45 es una tirosina fosfatasa que permite activar a otras cinasas indispensables en la activación del linfocito T.<sup>6</sup> La coronina-1A es una molécula que interviene en la polimerización de actina y que, al parecer, requieren los linfocitos T para poder salir del timo hacia la periferia.<sup>7</sup> Estas moléculas no desempeñan una función que comprometa la supervivencia o función de los linfocitos B o NK.

### T-B-NK-

Es el fenotipo más grave. La función linfocitaria está comprometida en todos sus linajes. Los linfocitos son células con altas tasas de metabolismo y proliferación, por lo que cuando la función de ADA (adenosín desaminasa) que es esencial para la vía de rescate de las purinas está comprometida, la acumulación de metabolitos tóxicos es inminente y como consecuencia hay toxicidad y muerte celular.<sup>8</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la prevalencia de la IDCG a nivel global. Estudios en Estados Unidos estiman que una de cada 1,200 personas en este país padecen una inmunodeficiencia primaria. Se especula que 9% de las personas con una inmunodeficiencia primaria en Estados Unidos padecen IDCG.<sup>9</sup> Por otra parte, en Australia y Nueva Zelanda se reporta una prevalencia de inmunodeficiencias primarias de 12.4 por 100,000 habitantes. La IDCG ocupa tan sólo 3.4% de todas éstas. En México no se cuenta con datos epidemiológicos globales. México contribuyó en 1998 y el 2007 a la base de datos del LAGID (Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias) con 60 pacientes diagnosticados con IDCG, siendo la tercera inmunodeficiencia primaria más diagnosticada para este fin.<sup>10</sup>

## CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica de la IDCG es variable. Las presentaciones tardías pueden consistir en candidiasis oral resistente a nistatina, la diarrea persistente y la neumonitis intersticial son los patrones de infección característicos en el primer año de vida. Es importante tomar en cuenta los antecedentes familiares durante la valoración clínica.<sup>11</sup> La malnutrición y el fallo de medro por un estado catabólico debido a las infecciones recurrentes son frecuentes. Debe sospecharse de presentarse BCGitis y BCGosis, que hasta la mitad de pacientes con IDCG presentan tras su aplicación.<sup>11</sup> Deben interrogarse intencionadamente antecedentes de inmunodeficiencias primarias y de muertes tempranas; sobre todo de tíos maternos para la afección de ILR2G. Es poco frecuente, pero se han descrito casos de enfermedad de injerto contra huésped por la incapacidad del paciente para rechazar la transfusión de linfocitos maternos; suele ser un cuadro grave y resistente a inmunosupresores.<sup>11</sup> A la exploración física, los pacientes con IDCG suelen tener muy poco tejido linfoide en el anillo de Waldeyer y no suelen encontrarse adenopatías.<sup>3</sup>

## DIAGNÓSTICO

### CUENTA LINFOCITARIA ABSOLUTA Y SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

En la biometría hemática, la gran mayoría de los pacientes tienen una cuenta linfocitaria menor a 2,000 células/mm<sup>3</sup>.<sup>12</sup> La cuantificación de los niveles séricos de inmunoglobulina arroja con frecuencia cuentas bajas, sobre todo en los casos B-. Por citometría de flujo se deben identificar las subpoblaciones linfocitarias afectadas. Es importante realizar pruebas con mitógenos (fitohemaglutinina o concanavalina A), que de resultar negativa orienta de manera importante a esta patología. Durante la infancia, pueden aparecer falsos negativos como consecuencia de la transferencia pasiva de IgG materna. Es crucial realizar pruebas cuantitativas de las subpoblaciones de linfocitos; con el fin de poder clasificar en un fenotipo particular y *a posteriori* buscar defectos génicos específicos. En los estudios de imagen es frecuente encontrar ausencia o hipoplasia del timo; siendo la excepción la deficiencia de coronina-1A; donde los linfocitos quedan atrapados en el timo y por ende su tamaño se ve incrementado.<sup>7</sup>

### CUENTA LINFOCITARIA ABSOLUTA

Buckley y Puck propusieron este método diagnóstico en 1997 bajo la lógica de que si la proliferación de algunas líneas de linfocitos se encuentra afectada, el número total también debería de estarlo.<sup>13</sup> Sin embargo, esta prueba tiene una alta tasa de falsos negativos. Ello ocurre porque los pacientes que tienen B+ y NK+ tienen mayor proliferación de estas células cubriendo el *pool* celular,

además de tener persistencia de la población de linfocitos maternos circulantes.<sup>14</sup>

## SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

### TRECs

La amplificación de círculos de escisión del receptor de células T (TRECs) a través de RQ-PCR (reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real) es uno de los métodos para diagnosticar IDCG. Los TRECs son fragmentos circulares de DNA que se escinden entre segmentos V(D)J cuando ocurre la recombinación del TCR en los linfocitos T a su paso por el timo. Estos fragmentos no formarán parte del TCR. Al final de la recombinación, a cada TCR resultante le corresponderá un TREC. Los TREC son estables y no se duplican, por lo que se mantienen en número a pesar de la división celular. Por lo tanto, entre más proliferen los linfocitos T, estos fragmentos se ven más diluidos, pero su número absoluto sigue siendo indicativo de la cantidad de linfocitos T que egresaron del timo con un TCR recombinado, independientemente de la proliferación periférica (*Figura 1*).<sup>14-16</sup>

La activación y recombinación efectiva son esenciales para que un linfocito T pueda salir del timo. Si por alguna razón esto no ocurre, en mayor medida en la IDCG, habrá menos células que hayan recombinado de manera efectiva y presenten un TREC que lo demuestre en sangre periférica. Bajo este supuesto es que se ha demostrado que los TREC son un excelente biomarcador de recombinación efectiva en el timo.<sup>17</sup> Los pacientes con IDCG tienen menor cantidad de TRECs que sujetos normales pareados.<sup>15</sup>

Durante la prueba, se usa la amplificación de un gen de expresión constitutiva (habitualmente beta-actina o RNasaP) que está presente de manera homogénea en las células. Este control se utiliza para distinguir muestras con bajos TREC por falta de células T de muestras en las que pudiera haber degradación del DNA. La muestra se obtiene tomando una gota de sangre de al menos 50  $\mu$ L, en papel Guthrie, se deja a secar, y se puede mantener por más de 20 años a -20 °C.

El número de copias de TREC se calcula realizando una curva de calibración en la que se introducen diluciones de plásmidos o líneas celulares con una cantidad previamente conocida de copias de TREC.<sup>18</sup>

Cq es el número de ciclos de amplificación en el PCR en el que la señal fluorescente alcanza el umbral de detección. Cuando el número de TRECs es cero, no hay Cq reportable. Para validar el resultado de la prueba de TRECs se utilizan dos referencias: un blanco (que de detectarse sería error tipo 1) y una muestra con un número determinado de TREC (la falla para detectarlos sería error tipo 2).<sup>19</sup>

La cantidad de TREC varía con la edad, siendo hasta 100 veces menor en el adulto que en el neonato.<sup>15</sup>

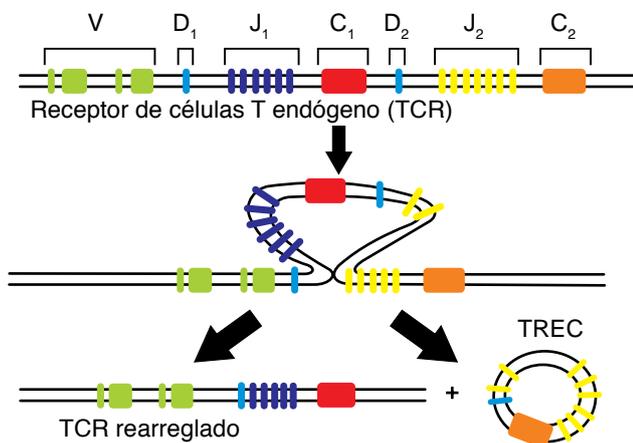


Figura 1. Generación de TREC.<sup>20</sup>

Ello refleja la predominancia de la proliferación celular en etapas tardías versus la generación de nuevos linfocitos perinatales manteniendo el pool linfocitario. La disminución en el número de TRECs se ha probado menor incluso en presencia de transferencia materna de linfocitos. La disminución cuantitativa de TRECs es independiente de la mutación causante de la IDCG.<sup>15</sup>

El último paso en la valoración son las pruebas genéticas, que permitan identificar el gen afectado.

## TRATAMIENTO DE IDCG

### TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de precursores hematopoyéticos ha demostrado ser una excelente alternativa terapéutica para los pacientes con IDCG.<sup>3</sup> Dicha conclusión surge del análisis del estudio publicado en 2009 por el *Primary Immune Deficiency Treatment Consortium*. En dicho estudio, analizaron los desenlaces del alotrasplante de médula ósea en una cohorte multicéntrica de pacientes diagnosticados con IDCG del año 2000 al 2009. La supervivencia global fue del 74%. Algunos desenlaces estuvieron condicionados por el tipo de donador. La necesidad de terapia de sustitución con inmunoglobulina, la cuenta de células T CD3+ y la recuperación de cifras de IgA fueron mayores en el grupo que recibió el alotrasplante proveniente de donador relacionado. Los grupos que recibieron un trasplante de precursores provenientes de cordón umbilical o de médula ósea de donadores no relacionados tuvieron una mayor incidencia de un segundo trasplante comparados con los que lo recibieron de algún hermano. Los pacientes que requirieron un segundo trasplante tuvieron una menor supervivencia (54%). La supervivencia se incrementó significativamente hasta un 94% en quienes recibieron el trasplante antes de los 3.5 meses de edad. Para quienes lo recibieron después

la supervivencia fue un poco menor (90%). Sin embargo en los pacientes que tenían infección activa y más de 3.5 meses de edad la supervivencia fue tan sólo del 50%. La infección activa y durante el procedimiento y la necesidad de un segundo trasplante fueron las variables asociadas a un peor pronóstico. Más del 70% restauraron poblaciones de linfocitos T funcionales; las inmunodeficiencias B+ fueron las que mejor recuperaron estas poblaciones.<sup>21</sup>

Gracias a este estudio puede concluirse que el trasplante de precursores hematopoyéticos es una excelente alternativa terapéutica. Los mejores desenlaces ocurrirán cuando éste se realice de forma temprana y con pocas complicaciones derivadas de la enfermedad.

En términos de efectos en la función de B y K así como complicaciones tardías, el dar o no condicionamiento pre-trasplante es el punto de debate. Si no se realiza, difícilmente el quimerismo B se alcanza (lo máximo reportado es 36% para el defecto en IL2RG y 33% para defecto en ADA). Aproximadamente la mitad de los pacientes requerirán sustitución con inmunoglobulina intravenosa (IgIV); 62% de estos tienen defecto en IL2RG, la mutación que con mayor dificultad reconstituye células B. Más del 80% de los pacientes con deficiencia de RAG1 y 2 requieren terapia sustitutiva. Estos datos sugieren que el condicionamiento no es necesario para pacientes que tengan mutaciones que no afecten a los linfocitos B, pero es útil para pacientes que tienen defectos en células B. Los pacientes con IDCG con un defecto que condiciona radiosensibilidad tienen mayor susceptibilidad a infecciones, cáncer, y otras complicaciones que los que no son condicionados. La decisión de usar o no condicionamiento depende también del tipo de donador; aquellos con un donador HLA-idéntico no lo requieren.<sup>22</sup> Los trasplantes de donador HLA no relacionado que no reciben acondicionamiento presentan mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y menor reconstitución de células B. Cohortes de seguimiento a pacientes postrasplantados demuestran excelentes resultados. La mayoría de los pacientes alcanzan tamaño y talla normal. Menos del 20% presentan endocrinopatías. Menos del 15% presentan infecciones significativas en el primer año postrasplante. La mayoría recuperó número y función de células T y no requirieron mayor terapia.<sup>23</sup>

### TERAPIA GÉNICA

Es una metodología terapéutica que tiene por objetivo introducir una copia funcional del gen defectivo del paciente a las células apropiadas; en el caso de la IDCG, a las células precursoras hematopoyéticas. Estas células son aisladas, estimuladas a proliferar con anticuerpos contra CD34, y posteriormente infectadas con un vector viral que contiene la copia del gen. Por ser un tipo de alotrasplante, es una excelente alternativa para quienes carecen de algún donador relacionado.

En la década de 1990 se iniciaron ensayos clínicos para conocer la eficacia de la terapia génica como alternativa terapéutica para IDCG. Se ha evaluado la terapia para la deficiencia de ADA y de IL2RG. Desde el 2000 se han tratado 40 pacientes con terapia génica y deficiencia de ADA, 70% han tenido resultados favorables: reconstitución inmune, restauración de la actividad del timo, desintoxicación sistémica, y permanencia del injerto a largo plazo.<sup>24</sup> Por otra parte, en la deficiencia de IL2RG, en los años 90 se trasplantaron a 20 pacientes de los cuales cinco desarrollaron leucemia de células T por la inserción del vector viral dentro del oncogén LMO2; hecho que obligó a detener los ensayos.<sup>25,26</sup> En el 2010, se repitieron los ensayos con un vector viral distinto, a la fecha no hay mutagénesis reportada y una supervivencia del 90%.<sup>27</sup>

#### LIMITACIONES DE LA TERAPIA GÉNICA

La inserción oncogénica. Para prevenirla se han inactivado repeticiones terminales gamma retrovirales que tienen actividad como *enhancers*. También se han probado distintos vectores como *foamy viruses* que presentan una menor tendencia de integrarse cerca de elementos reguladores de genes. Además, el aislamiento de las células adecuadas y el mantenimiento de las células receptoras a largo plazo son otras limitaciones importantes. Es frecuente que menos del 0.1% de los leucocitos circulantes presenten marcadores de integración viral.<sup>28</sup>

#### INFUSIONES DE POLIETILENGLICOL ADENOSÍN DEAMINASA (PEG-ADA)

La conjugación de la enzima a polietilenglicol bloquea sitios de acceso a otras proteasas para impedir su degradación o el acceso de anticuerpos. El tratamiento con PEG-ADA presenta menor mortalidad que el trasplante de precursores hematopoyéticos. Se aplica dos veces por semana (por tener una vida media de tres días) a una dosis de 60 unidades/kilogramo de peso. En un estudio retrospectivo se valoró la eficacia de este tratamiento a largo plazo. Si bien la mayoría de los pacientes no presentó infecciones, las poblaciones celulares de linfocitos T, NK, y B se encontraron por debajo de valores normales, pero con respuesta mitogénica conservada *in vitro*.<sup>29</sup> Por otro lado, la terapia sustitutiva puede prevenir la enfermedad intersticial pulmonar pero no la proteinosis alveolar; el daño hepático tampoco se ve corregido por el tratamiento. No hay datos sobre PEG-ADA para prevenir el deterioro neurológico.<sup>30,31</sup> El precio anual del tratamiento se estima en 300,000 dólares. El trasplante es la opción terapéutica definitiva. De ser posible, debe realizarse antes de la primera infusión de PEG-ADA, pues se ha relacionado su infusión con el rechazo al trasplante. Si ya se inició la terapia, la quimioablación será necesaria antes del trasplante; y ella implica mayor toxicidad para los pacientes con deficiencia de ADA.<sup>32</sup> De manera tradicional se

ha pensado que el agregar PEG-ADA antes del trasplante desfavorece la selección de las células injertadas; sin embargo, un modelo murino sugiere que el agregar PEG-ADA tiempo posterior a la terapia génica favorece el injerto.<sup>33</sup>

#### TAMIZAJE DE IDCG

El objetivo del tamizaje perinatal es identificar recién nacidos sintomáticos con enfermedades potencialmente fatales que pueden ser tratadas; reduciendo la mortalidad y morbilidad por esas enfermedades.<sup>34,35</sup> La prueba de tamizaje representa una única oportunidad en el tiempo para encontrar alguna condición patológica; por lo tanto una prueba a la talla del tamizaje es aquella que casi no arroja falsos negativos.<sup>14</sup> La IDCG cumple con las recomendaciones de la *Secretary Advisory's Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (SACHDNC) para ser una enfermedad incluida dentro de las pruebas de tamizaje. Estos criterios son:

1. La enfermedad tiene que ser médicamente grave.
2. Debe haber datos piloto prospectivos derivados de un modelo poblacional de tamizaje.
3. La enfermedad debe estar bien descrita en la literatura médica.
4. Las características de la prueba de tamizaje deben ser razonables, incluyendo tener una baja tasa de falsos negativos.
5. Aquellos potencialmente identificables deben poderse beneficiar de algún tratamiento.
6. El tratamiento debe ser efectivo.<sup>12</sup>

La IDCG es una entidad clínicamente indistinguible al nacimiento, tomando en cuenta la posibilidad de terapia oportuna y el beneficio terapéutico a largo plazo que puede obtener quien la padece es que ha sido reconocida durante años como una enfermedad a considerar para tamizaje.<sup>36,37</sup>

Diversos mecanismos de tamizaje se han sugerido para IDCG; entre ellos el inmunoensayo de IL-7, *luminex multiplex assay of T cell antigenic markers*, y los TRECs. En un estudio realizado en 5,766 muestras de sangre seca, se encontró que la detección de TRECs por RQ-PCR es muy sensible y específica para detectar niveles bajos de TRECs. Es menos específico que sensible debido a los defectos génicos que condicionan un *leaky-SCID*, donde ciertas poblaciones linfocitarias pueden egresar del timo y amplificar estos fragmentos; tal es el caso del síndrome de Omenn (mutaciones hipomorfias en RAG, que permiten cierta actividad recombinatoria) y el síndrome de DiGeorge (delección 22q11).<sup>38</sup> Otras mutaciones clasificadas dentro de las causas IDCG son las que condicionan la función del linfocito T; como la deficiencia de ZAP-70 y del complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (MHC II). Estas entidades cursan con poblaciones de linfocitos que realizaron la recombinación y presentan copias de TRECs normales, pero condicionan IDCG por su defecto funcional.<sup>12,39</sup>

Otro de los beneficios que ha aportado el tamizaje es el conocimiento de la prevalencia e incidencia de esta inmunodeficiencia en estados que han implementado su tamizaje. La experiencia de Nueva York (NY) y Wisconsin, quienes llevan más de tres años con un protocolo estatal de tamizaje, han encontrado una nueva prevalencia 1/ 48,500 nacidos vivos en NY y de 1/41,530 en Wisconsin, la cual contrasta con la mencionada en la literatura internacional de 1/100,000 nacidos vivos.<sup>40,41</sup>

Calculando con un umbral de 100,000 dólares por año ajustado a calidad de vida, McGhee et al., encontraron un 86% de probabilidad de costo/efectividad con la implementación del tamizaje para IDCG.<sup>42,43</sup> El costo de añadir la prueba al tamiz neonatal es de entre 4 y 6 dólares,<sup>21</sup> lo cual sugiere potenciales ahorros de hasta 50,000 dólares, tomando en cuenta el precio de la atención de complicaciones tanto tempranas como tardías. La cantidad total destinada a inversión por parte de los estados que lo han implementado ha sido de menos de un millón de dólares por lo que Donald Y et al., sugieren que el costo no representa una barrera.

### ¿QUÉ BARRERAS TIENE SU IMPLEMENTACIÓN?

Utilizar gotas de sangre secas tiene muchas ventajas; la muestra puede almacenarse y ser útil a -20 °C durante muchos años, puede enviarse por correo, y puede monitorearse a través del uso de códigos de barras. El hecho de que la prueba de TREC pueda realizarse en esta muestra facilita la realización del tamiz, al evitarse tener que tomar nuevas muestras.

En México, la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría ha estandarizado la técnica para medir los TREC a través de PCR en tiempo real. Ello supone un centro de referencia geográficamente privilegiado y con la capacidad para hacer los diagnósticos. Se cuenta con un estudio que permite conocer las cifras normales de TREC en la población pediátrica mexicana. Estamos en este punto, pero aún faltan más esfuerzos para hacer un estudio piloto de tamizaje en nuestra población.

Los costos representan el obtáculo más importante. A la fecha, no se ha igualado en México el costo de 4.25 USD\$ por muestra agregado al tamiz neonatal que reporta la literatura.<sup>44</sup> Suponer hacer la prueba a gran escala podría disminuir los costos por prueba.

### BIBLIOGRAFÍA

- Liston A, Enders A, Siggs OM. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (7): 545-558.
- Kohn LA, Seet CS, Scholes J, Codrea F, Chan R, Zaidi-Merchant S et al. Human lymphoid development in the absence of common  $\gamma$ -chain receptor signaling. *J Immunol*. 2014; 192 (11): 5050-5058.
- Chinn IK, Shearer WT. Severe combined immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35 (4): 671-694.
- Cacalano NA, Migone TS, Bazan F, Hanson EP, Chen M, Candotti F et al. Autosomal SCID caused by a point mutation in the N-terminus of Jak3: mapping of the Jak3-receptor interaction domain. *EMBO J*. 1999; 18 (6): 1549-1558.
- Li L, Moshous D, Zhou Y, Wang J, Xie G, Salido E et al. A founder mutation in Artemis, an SNM1-like protein, causes SCID in Athabaskan-speaking Native Americans. *J Immunol*. 2002; 168 (12): 6323-6329.
- Tchilian EZ, Wallace DL, Wells RS, Flower DR, Morgan G, Beverley PC. A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID. *J Immunol*. 2001; 166 (2): 1308-1313.
- Shiow LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2008; 9 (11): 1307-1315.
- Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T et al. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol*. 2015; 161 (2): 391-393.
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27 (5): 497-502.
- Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57 (5): 159-163.
- Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID) [Internet]. Vol. 122, Clinical and Experimental Immunology. Wiley-Blackwell; 2000 [cited 2018 Jun 8]. p. 143-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091267>
- Buckley RHRH, Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, et al. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Aug 29]; 129 (3):597-604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.964>
- Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* [Internet]. 1997 Mar [cited 2016 Sep 11]; 130 (3): 378-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063412>
- Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: The winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012; 129 (3): 607-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.032>
- Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* [Internet]. 2009; 155 (6):829-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.026>
- Puck JM. Neonatal screening for severe combined immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007; 7 (6): 522-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989529>
- Hazenber MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2001 Nov [cited 2016 Sep 12]; 79 (11): 631-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11715066>
- Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for T-cell deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010; 10 (6): 521-5. Available from: [http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP\\_TLP:landingpage&an=00130832-201012000-00003](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP_TLP:landingpage&an=00130832-201012000-00003)
- Kobrynski L. Newborn screening for severe combined immune deficiency (technical and political aspects). *Curr Opin Allergy Clin*

- Immunol* [Internet]. 2015; 15 (6): 539-46. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130832-201512000-00006>
20. Randolph DA, Routes JM, Verbsky JW. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Neoreviews* [Internet]. 2013 Sep 2 [cited 2018 Jun 7]; 14 (9): e448-55. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/neo.14-9-e448>
  21. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* [Internet]. 2014; 371 (5): 434-46. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84904876386&partnerID=ZOTx3y1>
  22. Veys P. Reduced Intensity Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Nov 13]; 30 (1): 103-24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856109000824>
  23. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, Imberti L, Lanfranchi A, Porta F, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Nov 13]; 120 (4): 892-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907014649>
  24. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood* [Internet]. 2009 Oct 22 [cited 2016 Nov 13]; 114 (17): 3524-32. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2009-06-189209>
  25. Hacein-Bey-Abina S. LMO2-Associated Clonal T Cell Proliferation in Two Patients after Gene Therapy for SCID-X1. *Science* (80-) [Internet]. 2003 Oct 17 [cited 2016 Nov 13]; 302 (5644): 415-9. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1088547>
  26. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulffraat N, McIntyre E, et al. A Serious Adverse Event after Successful Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jan 16 [cited 2016 Nov 13]; 348 (3): 255-6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200301163480314>
  27. Sokolic R, Kesslerwan C, Candotti F. Recent advances in gene therapy for severe congenital immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Nov 13]; 15 (4): 375-80. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00062752-200807000-00016>
  28. Vassilopoulos G, Trobridge G, Josephson NC, Russell DW. Gene transfer into murine hematopoietic stem cells with helper-free foamy virus vectors. *Blood* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2016 Nov 13]; 98 (3): 604-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468157>
  29. Levy Y, Hershfield MS, Fernandez-Mejia C, Polmar SH, Scudieri D, Berger M, et al. Adenosine deaminase deficiency with late onset of recurrent infections: response to treatment with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *J Pediatr* [Internet]. 1988 Aug [cited 2016 Nov 13]; 113 (2): 312-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3260944>
  30. Grunebaum E, Cutz E, Roifman CM. Pulmonary alveolar proteinosis in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Nov 13]; 129 (6): 1588-93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674912002643>
  31. Bobby Gaspar H. Bone Marrow Transplantation and Alternatives for Adenosine Deaminase Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2010 May [cited 2016 Nov 13]; 30 (2): 221-36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856110000172>
  32. Chan B, Wara D, Bastian J, Hershfield MS, Bohnsack J, Azen CG, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for Adenosine deaminase (ADA)-deficient Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2016 Nov 13]; 117 (2): 133-43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661605002524>
  33. Aiuti A, Vai S, Mortellaro A, Casorati G, Ficara F, Andolfi G, et al. Immune reconstitution in ADA-SCID after PBL gene therapy and discontinuation of enzyme replacement. *Nat Med* [Internet]. 2002 May [cited 2016 Nov 13]; 8 (5): 423-5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm0502-423>
  34. McCabe LL, McCabe ERB. Expanded Newborn Screening: Implications for Genomic Medicine. *Annu Rev Med* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 Nov 13]; 59 (1): 163-75. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.59.110106.132016>
  35. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 Nov 13]; 40 (2): 104-15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516324096>
  36. McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ERB. Potential Costs and Benefits of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatr* [Internet]. 2005 Nov [cited 2016 Nov 13]; 147 (5): 603-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605004920>
  37. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Nov 13]; 5:363-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24068875>
  38. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009; 124 (3): 522-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.007>
  39. Kuo CY, Chase J, Garcia Lloret M, Stiehm ER, Moore T, Aguilera MJM, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Nov 13]; 131 (6): 1693-5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674913001589>
  40. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, Diantonio L, et al. Newborn screening for SCID in New York State: Experience from the first two years. *J Clin Immunol*. 2014; 34 (3): 289-303.
  41. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013; 132 (1): 140-150.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.024>
  42. McGhee SA, Stiehm ER, Cowan M, Krogstad P, McCabe ERB. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Sep 12]; 86 (4): 427-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260163>
  43. Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA, et al. Systematic Evidence Review of Newborn Screening and Treatment of Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatrics*. 2010; 125 (5).
  44. van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jun 7]; 35 (4): 416-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25893636>
- Dirección para correspondencia:  
Santiago Rodríguez Castro  
Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.  
Insurgentes Sur Núm. 3700, Letra C,  
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530,  
Del. Coyoacán, Ciudad de México.  
Teléfono: 044 55 1939 4814  
E-mail: saraelvaespino@gmail.com

## Exploración física: aspecto fundamental en el diagnóstico temprano de las inmunodeficiencias primarias

Dra. Rosa Arcelia Cano De La Vega,\* Dra. María Edith González Serrano,\*\*  
Dr. Mauricio De la Concha Tiznado,\*\*\* Dra. Edna Venegas Montoya,\*\*\*\*  
Dra. Nancy Esmeralda Jiménez Polvo\*\*\*\*

### RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades, ocasionadas por un defecto en la función o en el desarrollo del sistema inmune, hereditarias, suelen tener una presentación muy temprana, se caracterizan por infecciones de repetición, así como autoinmunidad, alergia, inflamación o cáncer. El tratamiento definitivo en la mayoría es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, para tener una mayor probabilidad de éxito es indispensable el diagnóstico temprano y tratamiento profiláctico que le asegure mayor calidad de vida. Consideramos de vital importancia que cualquier médico de primer contacto tenga el conocimiento para lograr identificar precozmente a los pacientes y referirlos de forma oportuna. Por ello, elaboramos una guía de signos y hallazgos en la exploración física que al médico de primer contacto alertará sobre una probable IDP.

**Conclusión:** Las IDP son subdiagnosticadas y un diagnóstico temprano es clave en el tratamiento, juega un papel muy importante el conocimiento por parte de médicos de primer contacto, poniendo especial atención a cómo lucen estos pacientes y qué banderas rojas podemos encontrar desde el inicio de sus manifestaciones, para que, con una buena historia clínica y exploración clínica completa puedan ser dirigidos directamente hacia el especialista.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencias primarias, exploración física, diagnóstico temprano.

### ABSTRACT

*Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of diseases, caused by a defect in the function or development of the immune system, hereditary, usually have a very early presentation, are characterized by repeated infections, as well as autoimmunity, allergy, inflammation or cancer. The definitive treatment in the majority is the transplantation of hematopoietic progenitor cells, to have a greater probability of success, it is indispensable the early diagnosis and prophylactic treatment that assures a higher quality of life. We consider it of vital importance that any first contact physician has the knowledge to be able to identify patients early and refer them in a timely manner. For that reason, we elaborated a guide of signs and findings in the physical examination that the first*

\* Residente del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias. Instituto Nacional de Pediatría

\*\*\* Residente del Hospital Ángeles Pedregal.

\*\*\*\* Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría

contact doctor will alert about a probable PID. **Conclusion:** IDPs are under diagnosed and an early diagnosis is key in the treatment, a very important role is played by first contact physicians, paying special attention to how these patients look and what red flags we can find from the beginning of its manifestations, so that, with a good clinical history and complete clinical exploration can be directed directly to the specialist.

**Keywords:** Primary immunodeficiencies, physical examination, early diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades, ocasionadas por un defecto en la función o en el desarrollo del sistema inmune, son trastornos hereditarios que suelen tener una presentación muy temprana (55% en la infancia), se caracterizan por infecciones de repetición, así como autoinmunidad, alergia, inflamación o cáncer.<sup>1</sup> El tratamiento definitivo en la mayoría de los casos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); para que éste tenga una mayor probabilidad de éxito y menos complicaciones es indispensable que el paciente sea diagnosticado de manera temprana, así como para brindarle los cuidados necesarios y tratamiento profiláctico que le asegure mayor calidad de vida, al disminuir la morbilidad secundaria a procesos infecciosos.<sup>2</sup>

Para el diagnóstico de certeza se requieren laboratorios especializados, que en primera instancia nos llevan a reconocer el déficit cuantitativo de neutrófilos, monocitos, linfocitos y sus subpoblaciones, por medio de la biometría hemática y la citometría de flujo, o bien determinar el déficit cualitativo con estudios funcionales, tales como linfoproliferación, prueba de oxidación de 1,2,3 dihidrorodamina, etc., para posteriormente identificar la mutación responsable. Esto se realiza, en la mayoría de los casos, únicamente en tercer nivel, al menos en nuestro medio.<sup>3</sup>

El manejo de este tipo de pacientes debe ser idealmente por un equipo multidisciplinario que incluya

médicos inmunólogos, pediatras, neumólogos, otorrinolaringólogos, gastroenterólogos, alergólogos, especialistas en trasplante, intensivistas etc., tomando en cuenta que el espectro de presentación es amplio, así como las complicaciones que pueden presentarse. Sin embargo, consideramos de vital importancia que cualquier médico de primer contacto tenga conocimiento de este tipo de enfermedades para que logre identificar precozmente a los pacientes y referirlos de forma oportuna al hospital que les permita acceder al tratamiento definitivo y, por ende, una mayor esperanza de vida.<sup>4</sup> Teniendo en cuenta esta última consideración, elaboramos una guía de signos y hallazgos en la exploración física que al médico de primer contacto alertará sobre una probable IDP.

## HISTORIA CLÍNICA

### INTERROGATORIO

La historia clínica completa es indispensable para establecer la sospecha y finalmente el diagnóstico de las IDP.

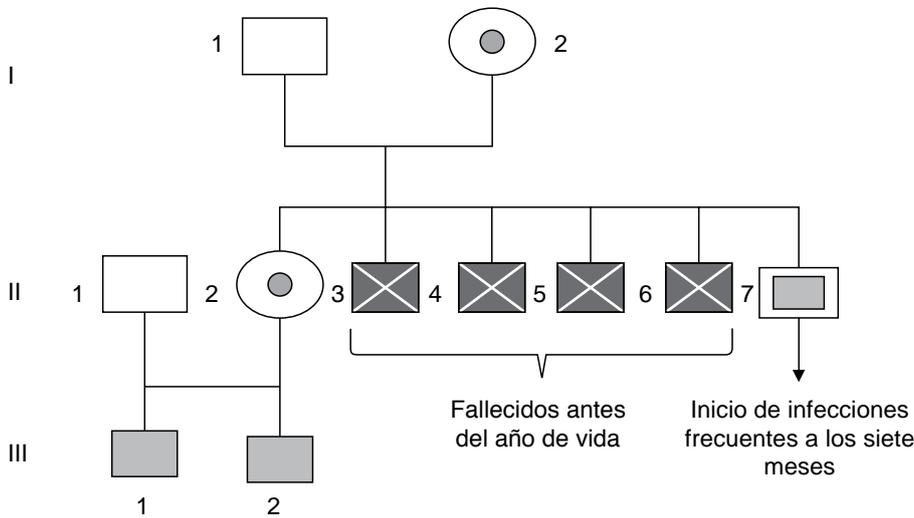
El interrogatorio deberá orientarse hacia los antecedentes heredofamiliares, presencia de infecciones recurrentes o atípicas, muertes tempranas (niños, lactantes, recién nacidos), abortos de repetición, autoinmunidad, cáncer, y especialmente endogamia o consanguinidad, en este último aspecto cabe destacar el averiguar el número de habitantes en la localidad de origen de los padres, así como identificar si cuentan con el mismo apellido a pesar de que la endogamia sea negada como tal durante el interrogatorio; es de utilidad realizar un familiograma con al menos tres generaciones para orientar a los familiares en la investigación de los antecedentes (*Figura 1*).<sup>5</sup>

En el padecimiento actual es importante realizar una semiología completa y detallada de cada signo y síntoma que el paciente ha presentado, estableciendo claramente el inicio de la sintomatología, la duración de la misma, presencia o ausencia de fiebre, así como el uso de medicamentos antibióticos de amplio espectro (*Cuadro 1*).<sup>6</sup>

Consideramos que la exploración física es de vital importancia por permitirnos una aproximación diagnóstica en algunos casos únicamente con la clínica. De-

### Cuadro I. Criterios clínicos para sospecha de IDP.

- Cuatro o más otitis nuevas en un año
- Dos o más sinusitis graves en un año
- Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con pobre respuesta
- Dos o más neumonías en un año
- Dificultad para aumentar de peso o talla normalmente
- Abscesos en órganos o cutáneos profundos recurrentes
- Aftas persistentes o infecciones micóticas frecuentes en boca
- Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar infecciones
- Dos o más infecciones de tejidos profundos (o sepsis)
- Antecedentes familiares de IDP



Tomado de: Jaime Muñoz Cerón. *Enfermedad Granulomatosa Crónica: reporte de caso*. Revista Pediatría. 2015; 48 (3): 61-86.

**Figura 1.**

Familiograma.

bemos realizar inicialmente una exploración general en donde evaluemos el estado nutricional; recordemos que un paciente con infecciones de repetición tendrá probablemente talla o peso en percentiles por debajo de la media.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

### INSPECCIÓN

Las lesiones en piel corresponden aproximadamente al 48% de las formas de presentación, con un ligero predominio en varones diagnosticados con IDP (1.35) en comparación con mujeres (1).<sup>2</sup> Las infecciones en piel en el paciente con IDP son las más persistentes, destacando las bacterianas, posteriormente, las fúngicas y virales (Figuras 2 y 3).

Como manifestaciones víricas encontramos verrugas, molusco contagioso, generalmente abundantes y de difícil manejo; éstas son especialmente frecuentes en pacientes con deficiencia de DOCK8 y enfermedad de WHIM (de sus siglas en inglés, *Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis*) (Figuras 4 y 5). El eccema orienta especialmente a síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracteriza además por la presencia de petequias o equimosis secundarias a la plaquetopenia con que cursan estos pacientes. El eccema también es característico del síndrome de hiper-IgE autosómico dominante,<sup>7</sup> dichos pacientes presentan además una facies característica que mencionaremos posteriormente. El eccema aunado a manifestaciones autoinmunes en etapa neonatal y diarrea intratable son característicos del IPEX (de sus siglas en inglés, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*).<sup>4</sup>

La eritrodermia es un signo notable en pacientes con síndrome de Omenn (Figura 6). En estos pacientes,



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 2.** Ectima gangrenoso.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 3.** Candidiasis oral.

además, el médico deberá buscar intencionadamente adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

La urticaria es predominante en algunos síndromes con autoinflamación.

El angioedema sin urticaria orienta especialmente a angioedema hereditario (*Figura 7*).

Las telangiectasias, aunadas a alteraciones motoras (ataxia), deberán hacer sospechar al médico ataxia telangiectasia.

Manifestaciones de autoinmunidad cutánea tales como vitiligo pueden encontrarse en pacientes con IDP, siendo el caso de APECED (de sus siglas en inglés, *Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy*), o psoriasis en IDP con autoinflamación.<sup>3</sup>



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 4.** Molusco contagioso.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 5.** VPH.



Zambrano-Pérez E et al. *Eritrodermias*. Asociación Española de Pediatría. 2014; 2 (11): 253-259.

**Figura 6.** Eritrodermia.



Martínez-Cócerca C. *Angioedema*. Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Abril 2007.

**Figura 7.** Angioedema.



Harrison S, Sinclair R. *Optimal management of hair loss (alopecia) in children*. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (11): 757.

**Figura 8.** Alopecia.



Raghunatha-Reddy R et al. *Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs griscelli syndrome, with rare associations.* Int J Trichology. 2011; 3 (2): 107-111.

**Figura 9.** Cabello plateado.



García-Dorado J, Fraile A. *Alteraciones del pelo y de las uñas.* Pediatr Integral. 2016; 20 (4): 244-261.

**Figura 10.** Distrofia ungueal.



Amir J et al. *The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children.* Pediatr Dermatol. 1999; 16: 259-263.

**Figura 11.** Úlceras orales.

En cuestión de anexos cutáneos, podemos encontrar alopecia difusa, hipotricosis, uñas distróficas, siendo el caso de pacientes con deficiencia de FOX1N y disqueratosis congénita (*Figura 8*). Los pacientes con hipopigmentación y linfocitosis hemofagocítica familiar se caracterizan por tener cabellos plateados (*Figura 9*),<sup>8</sup> albinismo; alteraciones tróficas en uñas u onicomicosis (*Figura 10*).

Podemos encontrar úlceras orales recurrentes, gingivitis o periodontitis como es el caso de neutropenia cíclica (*Figura 11*); dientes supernumerarios o retraso en la caída de los mismos, lo cual está presente en pacientes con síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (deficiencia de STAT3) (*Figura 12*).

La fotosensibilidad se manifiesta con trastornos causados por una respuesta anormalmente alta a una cantidad de exposición a la luz solar clasificada como



Sánchez-Muñoz Ledo T et al. *Dientes supernumerarios en dentición primaria asociados a pólipos palatinos. Reporte de caso.* Rev Odont Mex. 2013; 17 (3): 170-174.

**Figura 12.** Dientes supernumerarios.



MacNeal RJ. *Dermatology associates.* Maine Medical Center. En: [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com)

**Figura 13.** Urticaria.



Toro-Montoya A. Alteraciones del perímetro cefálico en la infancia.

**Figura 14.** Sinostosis.



Cacho J. Nueva clínica de labio y paladar hendido en la CDMX. *Vértigo político*. 2016-08-31.

**Figura 15.** Labio-paladar hendido.



Vidal-Sanahuja R. Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. *Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes FGFR*. *Revista Anales de Pediatría*. 2012; 77 (4): 223-292.

**Figura 16.** Acanthosis nigricans.

normal; suele manifestarse como *rash*, agravamiento de dermatosis preexistentes o con prurito; como ocurre en el síndrome de Bloom y deficiencia de ligasa I (*Figura 13*).

Alteraciones craneofaciales como fisuras, sinostosis (*Figura 14*), disostosis, labio-paladar hendido o malformaciones de la órbita (*Figura 15*).

Algunas manifestaciones menos frecuentes, pero que también son de fácil identificación, son cicatriz hipertrófica, púrpura, maculas hiperpigmentadas, acantosis *nigricans* (*Figura 16*). Se debe palpar la piel en busca de abscesos cutáneos o la presencia de éstos de manera recurrente; prestar atención a la caída del cordón umbilical buscando su retraso.

Es importante buscar datos de otitis: otalgia, otorrea, prurito ótico, secreción serosa, abombamiento timpánico, eritema timpánico.

### PALPACIÓN

Uno de los aspectos más importantes en el momento de la exploración es la palpación de nódulos linfáticos hipertróficos o presentes en cadena cervical, retro auricular y supraclavicular; menos frecuente es la presencia de nódulos axilares, abdomen o región inguinal; caso opuesto, pero no por eso menos importante, es la ausencia de tejido linfóide, fácil de encontrar en la exploración de faringe, donde se nota la ausencia de tejido linfóide amigdalino (*Figura 17*).

Esto resulta importante ya que la ausencia de tejido linfóide o la hipotrofia del mismo nos orienta a un tipo de IDP como la inmunodeficiencia combinada grave (de sus siglas en inglés SCID, *severe combined immunodeficiency*) (*Figura 18*), o algún tipo de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia; a diferencia de cuando se encuentra hipertrófico, en cuyo caso debemos descartar un síndrome linfoproliferativo.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 17.** Hipotrofia amigdalina.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 18.** SCID.

Algunas IDP se asocian con ausencia de timo, como la SCID o el síndrome de DiGeorge.

Una de las manifestaciones no infecciosas más relevantes es la presencia de tumores por la inadecuada modulación de la inflamación, las neoplasias linforreticulares las encontramos sobre todo en deficiencias graves de linfocitos T.

### PERCUSIÓN

Se debe buscar intencionadamente hepatomegalia y/o esplenomegalia, útil con la percusión por debajo del reborde costal, donde se encuentra una consistencia mate inusual en la zona.

### AUSCULTACIÓN

Podemos encontrar estigmas de enfermedad crónica pulmonar a la auscultación: sibilancias, estertores, matidez o timpanismo; anormalidades bronquiales o de la ventilación, pacientes que desaturan, fibrosis o datos de hipertensión pulmonar. No es despreciable la asociación con cardiopatías congénitas,<sup>9</sup> por lo que es importante auscultar cada foco cardíaco en busca de soplos, desdoblamientos o refuerzo de algún ruido cardíaco.

### SÍNDROMES CON FENOTIPO ESPECÍFICO

- Síndrome de hiper-IgE: la fascie «tosca» que lo caracteriza consiste en un puente nasal ancho y punta prominente, poros grandes, facies asimétrica, frente amplia, hipertelorismo, prognatismo leve, piel áspera con poros dilatados, cicatrices varioliformes y craneosinostosis (*Figura 19*).<sup>10</sup>



Hiper-IgE. Bodo-Grimbacher MD et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med.* 1999; 340: 692-702.

**Figura 19.** Frente amplia.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 20.** Síndrome de hiper-IgE.

En la piel observamos erupciones cutáneas acneiformes, abscesos, candidiasis mucocutánea, furunculosis recurrente, así como eccemas (*Figura 20*). Existe enfermedad articular sin deformaciones en los más pequeños, osteopenia con fracturas patológicas recurrentes, escoliosis e hiperextensibilidad de tejidos blandos (*Figura 21*). Es muy notoria la retención de los dientes primarios, acompañada de erupción normal de dentición permanente, lo que llega a provocar doble dentición.<sup>11</sup>



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 21.** Hiper-IgE.



WAS. Huynh PN, Chief Editor: Michael A Kaliner. Wiskott-Aldrich syndrome. Updated: Aug 24, 2017.

**Figura 22.** Petequias.



Bissonnette B, Luginbuehl I et al. Syndromes: rapid recognition and perioperative implications. En: [www.accessanesthesiology.com](http://www.accessanesthesiology.com)

**Figura 23.** Síndrome de Wiskott-Aldrich.



David McNally-Wiskott Aldrich syndrome. En: <http://davidmcnally.blogspot.com>

**Figura 24.** Eccema. WAS.



Newton L, Schroer B. Chapter 216: DiGeorge syndrome. *The Color Atlas of Pediatrics*. McGraw Hill. En: [www.accesspediatrics.com](http://www.accesspediatrics.com)

**Figura 25.** Síndrome de DiGeorge.



Newton L, Schroer B. Chapter 216: DiGeorge syndrome. *The Color Atlas of Pediatrics*. McGraw Hill. En: [www.accesspediatrics.com](http://www.accesspediatrics.com)

**Figura 26.** Facie «de pájaro».

- Síndrome de Wiskott-Aldrich: la enfermedad clásica es representada por la tríada de infecciones de repetición, plaquetopenia manifestada como petequias (*Figura 22*), hematomas y diarrea con sangre, y eccema, clasificado como grave, de difícil control y muy llamativo a la exploración (*Figura 23*).<sup>12</sup> Las manifestaciones clínicas más frecuentes son vasculitis cutánea, artritis transitoria, nefropatía y anemia hemolítica autoinmune. Se pueden presentar tumores, especialmente mielodisplasias y linfomas (*Figura 24*).<sup>13</sup>
- Síndrome de DiGeorge: estos pacientes poseen una fascie peculiar, coloquialmente conocida como «de pájaro» (*Figura 25*),<sup>14</sup> la cual consiste en pliegue en hélix, nariz bulbosa, ojo encapuchado, micrognatia, hoyuelo en nariz, implantación baja de orejas,iltrum corto, telecanto con fisuras palpebrales cortas y cara asimétrica al llorar (*Figura 26*).<sup>15</sup> Se asocia con cardiopatía (prestar mayor atención en el momento de auscultar), hipoplasia de timo, hendidura palatina e hipocalcemia.<sup>16</sup>
- Chediak-Higashi y Griscelli: a pesar de ser dos enfermedades distintas, comparten la presencia de cabello plateado/metalizado que es muy fácil de identificar y albinismo (*Figura 27*).<sup>17</sup> En Chediak también encontramos albinismo oculocutáneo parcial, la piel luce muy bronceada en zonas fotoexpuestas (*Figura 28*).<sup>18</sup> Hay gránulos intracitoplasmáticos gigantes en otros tejidos, adenopatías, hepatoesplenomegalia, fotofobia por hipopigmentación ocular, reflejo rojo aumentado más nistagmus horizontal espontáneo.<sup>19</sup> Discreto retraso en el desarrollo, gingivitis severa, hemorragia gingival y pérdida temprana de dentadura primaria. Los adultos que sobreviven presentan ataxia y neuropatía periférica (*Figura 29*).<sup>20</sup>
- Síndrome de Nijmegen: pacientes con estatura baja, microcefalia progresiva, orejas de implantación baja (*Figura 30*), el paladar ojival y una criptorquidia bilateral.<sup>21</sup> Ocasionalmente encontramos manchas café con leche, lesiones granulomatosas y polidactilia (*Figura 31*).<sup>22</sup>



Teran-Miranda CG. Síndrome de Griscelli. *Anales de Pediatría*. 2008; 68 (5): 415-538.

**Figura 27.** Síndrome de Griscelli.



Chediak-Higashi Syndrome. Online medical library. En: <http://medlibes.com>

**Figura 28.** Síndrome de Chediak-Higashi.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 29.** Sí Griscelli.



Weemaes CMR. Nijmegen breakage syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2000; 82: 400-406.

**Figura 30.**

Facie de Nijmegen.



Chrzanowska KH. Nijmegen breakage syndrome. Updated: Jun 19, 2018. En: <https://emedicine.medscape.com>

**Figura 31.** Fascie de Nijmegen.



Carranza D et al. Molecular and functional characterization of a cohort of Spanish patients with ataxia-telangiectasia. *Neuromolecular Medicine*. 2017; 19 (1): 161-174.

**Figura 32.** Telangiectasia.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 33.** Síndrome de ataxia-telangiectasia.



Cubero-Rego MA et al. Las infecciones de la piel y partes blandas en el recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. 2017; 89 (4).

**Figura 34.** Enfermedad granulomatosa crónica.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 35.** Adenitis.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 36.** Becegeítis.

- Ataxia-telangiectasia: los pacientes presentan múltiples telangiectasias oculares y cutáneas (Figura 32).<sup>23</sup> Trastornos del equilibrio y del lenguaje a partir del segundo año de vida, con el paso de los años aparecen inestabilidad postural, coreoatetosis, atrofia muscular con hipotonía, facies inexpressiva y disartria. Manifestaciones no neurológicas como falla del crecimiento, ausencia de caracteres sexuales secundarios, leucemias, linfomas y diabetes mellitus (Figura 33).<sup>24</sup>
- La inmunodeficiencia común variable es más frecuente en adultos y niños mayores.
- Enfermedad granulomatosa crónica: abscesos subcutáneos perirrectales o hepáticos (Figura 34), adenitis supurada, osteomielitis, aftas y úlceras



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

**Figura 37.** Dermatitis severa.



Sillevis-Smitt JH, xWulffraat JH, Kuijpers TW. The skin in primary immunodeficiency disorders. *European Journal of Dermatology*. 2005; 15 (6): 425-432.

**Figura 38.** Síndrome de Omenn.

orales (Figura 35). Obstrucción de órganos huecos y, por supuesto, formación de granulomas (Figura 36). Lupus discoide crónico.

- Síndrome de Omenn: alopecia de cejas y pelo, manifestaciones cutáneas graves (Figura 37) como eritrodermia y dermatitis (Figura 38).

## CONCLUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias no son enfermedades raras, son en su mayor parte subdiagnosticadas y, tomando en cuenta que un diagnóstico temprano es clave en el tratamiento, consideramos que juega un papel muy importante el conocimiento de éstas por parte de médicos de primer contacto; no sólo saber qué son, fisiopatológicamente hablando, sino poniendo especial atención a cómo lucen estos pacientes y qué banderas rojas podemos encontrar desde el inicio de sus manifestaciones, para que, con una buena historia clínica y exploración clínica completa, puedan ser dirigidos directamente hacia el especialista. «No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa en lo que no se conoce».

## BIBLIOGRAFÍA

1. García JM, Santos DL, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2013; 3 (1): 81-92.
2. Ruiz CJ. Inmunología básica, Aproximación a las inmunodeficiencias primarias. *Pediatr Integral*. 2014; 18 (3): 183-192.
3. Hernández MC, Espinosa RF, Espino PS. Concepto básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*. 2016; 63 (2): 180-189.
4. Ruiz CJ. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *An Esp Pediatr Contin*. 2003; 1 (3): 131-138.
5. Ruiz CJ. El niño con infecciones frecuentes. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet]. 2010. Disponible en: [aepap.org/sites/default/files/infecciones\\_frecuentes.pdf](http://aepap.org/sites/default/files/infecciones_frecuentes.pdf)
6. Méndez IJ, Bellanti JA, Ovilla MR. Inmunodeficiencias primarias y alergia. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2008; 17 (1): 14-34.
7. Tagle CM, Melys GA, Castillo MA. Síndrome hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85 (3): 328-336.
8. Quero HA, Álvarez SR, Sánchez NL. Síndrome de Chediak-Higashi, a propósito de un caso clínico. *Rev Mex Pediatr*. 2012; 79 (2): 105-108.
9. Sierra SL, Casaseca GP, García MA. Síndrome de Di George. *Rev Clín Med Fam*. 2014; 7 (2): 141-143.
10. Vega OC, Hernández VL, Segura MN. Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. *Rev Alerg Mex*. 2008; 55 (1): 38-45.
11. Noriega A. Síndrome de hiper IgE: sus manifestaciones cutáneas. *Arch Argent Dermatol*. 2013; 63 (4): 125-136.
12. Pacheco RD, Pamerantz A, Blacjman BR. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113 (3): 137-139.

13. Blancas GL, Escamilla QC, Yamazaki NM. Síndrome de Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Rev Alerg Mex.* 2011; 58 (4): 213-218.
14. Bellas S, Marín F, Sepúlveda A. Síndrome de DiGeorge, tratamiento anestésico. *Rev Mex Anest.* 2011; 34 (4): 309-312.
15. Campo CM, Pérez RJ, Guereta AD. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *An Esp Pediatr.* 1996; 45 (1): 341-345.
16. Mattos NP, Salvatierra FI, Bartos MA. Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso. *Re Soc Bol Ped.* 2007; 46 (1): 23-28.
17. Grández N, Ríos T, Gonzales A. Síndrome de Chediak-Higashi: reporte de un caso. *Folia Dermatol Peru.* 2009; 20 (1): 19-22.
18. Ortuño F, Fuster J, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. *Med Clin Bar.* 2009; 131 (11): 512-518.
19. Mesa RT. Aspectos psiconeuroinmunológicos del síndrome de Chediak-Higashi: artículo de revisión. *Rev Arg Clín Neurops.* 2008; 14 (4): 66-82.
20. Ghaffari J, Abdolrahim RS, Mohammad G. Chediak-Higashi syndrome. *Journal Pediatr Rev.* 2013; 1 (2): 80-87.
21. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012; 7: 13. Available in: [researchgate.net/publication/221869097\\_Nijmegen\\_breakage\\_syndrome\\_NBS](http://researchgate.net/publication/221869097_Nijmegen_breakage_syndrome_NBS)
22. Vila TM, Pérez VJ, Roselló PM. El fenotipo síndrome de Nijmegen: una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico de la microcefalia. *An Esp Pediatr.* 2011; 74 (1): 58-60.
23. De la Rosa A, Alonso RC, Pérez GL. Ataxia telangiectasia, presentación de un caso. *Rev Mex de Neurociencia.* 2001; 2 (1): 29-34.
24. Monterrubio LC, Corna RA, Corona RJ. Ataxia telangiectasia, diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos. *Gac Med Mex.* 2013; 149 (1): 448-453.

Dirección para correspondencia:  
Dra. Rosa Arcelia Cano de la Vega  
Mérida Núm. 170, Int. 426,  
Col. Roma, 06700,  
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.  
Cel: 5560990258  
E-mail: cano\_delavega@hotmail.com

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](http://www.medigraphic.com/requisitos). La versión oficial más reciente puede ser consultada en: [www.icmje.org](http://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 trabajos deberán enviarse al Editor de la revista

**Dr. José G Huerta López**

Correo electrónico: [alergia@medigraphic.com](mailto:alergia@medigraphic.com)

Sociedad Mexicana de Alergia

e Inmunología Pediátrica, A.C.

Mérida 170 desp. 423-425,

Col. Roma, 06700, Ciudad de México, México.

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-instr.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.

# Mucoflux®

Salbutamol + Ambroxol

Antiasmático Mucolítico<sup>1,2,3</sup>

## Bronquitis y Asma Bronquial<sup>1,3</sup>

- Acción expectorante y broncodilatadora<sup>1,2</sup>
- Relaja los músculos bronquiales<sup>1,3</sup>
- Mejora la función mucociliar<sup>1,3</sup>
- Suprime sibilancias, disnea y tos<sup>1,3</sup>



¡Aire hasta el  
último alveolo!



**LIOMONT**  
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

[www.liomont.com](http://www.liomont.com)

BIBLIOGRAFÍA: 1. Baeza, Javier A., Ma Elena García Armenta, and Patricia García. "Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol-loratadina en el tratamiento de hiperreactividad bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, abierto." 30-34. 2. Patel, P. A., et al. "Spectrophotometric simultaneous estimation of salbutamol and ambroxol in bulk and formulation." Asian J Pharm Clin Res 4.3 (2011): 42-5. 3. Borrego, Pablo Cortés, et al. "Comparación de la eficacia y la tolerabilidad de la combinación salbutamol-ambroxol o del salbutamol en el tratamiento del asma bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio y paralelo." (2003): 226-233. Reg. Núm. 521M2003 SSA IV, No. de ingreso SSA. 16330020203656

**NUEVO**

# Nimbus®



Una **nube** de **alivio**  
para su paciente  
**ASMÁTICO**

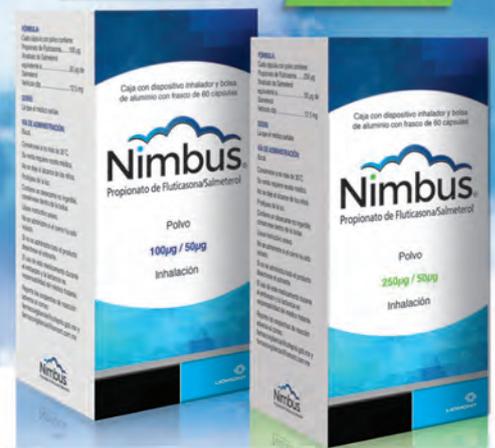
- ☁ Mejora la calidad de vida del paciente<sup>1</sup>
- ☁ Seguridad y eficacia demostrada<sup>1</sup>

☁ Aprobado para su uso a partir de los 4 años de edad<sup>2</sup>

Disponible en:

100µg / 50µg

250µg / 50µg



Código QR IPP NIMBUS



**LIOMONT**  
ÉTICA FARMACEÚTICA DESDE 1938  
[www.liomont.com](http://www.liomont.com)

REFERENCIA: 1. Castro-Rodríguez JA. Implicaciones del estudio GOAL en el asma infantil. An Pediatr (Barc) 2005;62(6):519-21 2. IPP

Nimbus Reg. No. 052M2016 SSA IV Num. Aviso 163300202C4168

## Aire a todo pulmón