



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“EXPRESIÓN DE CD63 EN RELACIÓN
CON LOS TEST CLÍNICOS PARA LA
EVALUACIÓN DE LA URTICARIA
CRÓNICA ESPONTÁNEA
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN INMUNOLOGÍA

EVA ROSARIO INOCENTE MALPARTIDA

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. José Luis Aguilar Olano

COASESOR

Mg. Diana Torres Palomino

JURADO DE TESIS

DRA. YANET VALDEZ TEJEIRA

PRESIDENTE

MG. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIA

DEDICATORIA

A mis padres, Zenobio y Alfonsa, por darme educación y valores.

A mis hermanas, por acompañarme siempre.

A mi esposo Edgar, por su constante apoyo y ejemplo de perseverancia.

A mi amado hijo Cristian, por ser mi motivo de amor y orgullo.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Dr. José Luis Aguilar Olano, por la motivación incansable para la elaboración y culminación de mi tesis, así también en mi formación como investigador en ciencias.

Al Centro de Referencia de Alergia, Asma e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño hoy Servicio de Alergia Asma e Inmunología, a la Dra. María del Carmen López Talledo al ser la jefa permitirme realizar el presente proyecto en el laboratorio del Centro, así mismo a los Inmunólogos Clínicos que atienden a los pacientes con urticaria, Dr. Edgar Matos, Dr. César Galván, quienes realizaron las evaluaciones clínicas a los pacientes y compartir pláticas interesantes sobre mi tesis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada.

EXPRESIÓN DE CD63 EN RELACIÓN CON LOS TEST CLÍNICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%	17%	8%	5%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	studyres.es Fuente de Internet	2%
2	www.slideshare.net Fuente de Internet	1%
3	bilastina.com Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
5	saber.ucv.ve Fuente de Internet	1%
6	www.aseestant.ceon.rs Fuente de Internet	<1%
7	cmica.org.mx Fuente de Internet	<1%
8	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVO.....	7
III. HIPÓTESIS.....	8
IV. MARCO TEÓRICO.....	8
V. METODOLOGÍA	32
VI. RESULTADOS.....	50
VII. DISCUSIÓN.....	63
VIII. CONCLUSIONES.....	69
IX. RECOMENDACIONES.....	70
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
XI. ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1. Desencadenantes de la UCE de origen inmune.

Figura N° 2. Vía del Complemento y eosinófilos en la Urticaria Crónica.

Figura N° 3. Mecanismo de reclutamiento de eosinófilos en la piel en UCE.

Figura N° 4. Distribución del Índice de Estimulación de CD63 según Severidad de la Urticaria.

Figura N° 5. Distribución del Índice de Estimulación de CD63 según Control de la Urticaria.

Figura N° 6. Curva ROC del Índice de Estimulación de CD63 según Severidad de la Urticaria.

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1. Clasificación de la urticaria crónica

Tabla N° 2. Puntaje de Actividad de Urticaria (UAS7)

Tabla N° 3. Cálculo del Test Control de Urticaria.

Tabla N° 4. Fórmula para Calcular la puntuación de Calidad de Vida (CU-Q2oL).

Tabla N° 5. Características clínicas y sociodemográficas.

Tabla N° 6. Exámenes de laboratorio del grupo de estudio.

Tabla N° 7. Resultados de los Test Clínicos e Índice de Estimulación CD63.

Tabla N° 8. Correlación entre Índice de Estimulación CD63+ y Test Clínicos.

Tabla N° 9. Sensibilidad y Especificidad según análisis ROC del Índice de Estimulación CD63.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1. Gráfico de puntos de citometría de flujo del TAB.

Gráfico N° 2. Esquema de identificación del CD63 mediante la activación de basófilos por los autoanticuerpos en la UCE.

Gráfico N° 3. Población de estudio de acuerdo con el Score de Severidad de Urticaria (UAS7).

Gráfico N° 4. Expresión de CD63 de acuerdo con los grupos de UAS7.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de severidad de la urticaria (UAS7)

Anexo 2. Cuestionario de control de urticaria (TCU)

Anexo 3. Cuestionario de calidad de vida en Urticaria (CU-Q2oL)

Anexo 4. Instrumento de Recolección de Datos

RESUMEN

La urticaria crónica espontánea (UCE) presenta autoanticuerpos funcionales en el 50% de pacientes, los cuales inducen la liberación de histamina de los mastocitos cutáneos y basófilos circulantes. La histamina es liberada de los gránulos intracitoplasmáticos; la membrana de estos gránulos presenta la molécula CD63, en el momento de la activación queda expuesta en la superficie de estas células, y por lo tanto esta molécula CD63 pueden ser medido como sustituta de la activación del basófilo. Debido a que el curso de la enfermedad varía día a día, se recomienda el uso de cuestionarios basadas en la percepción del paciente (Test Clínicos), como Score de actividad de urticaria (UAS7), Test de control de urticaria (TCU) y Cuestionario de Calidad de Vida (CU-Q2oL). El objetivo de este estudio es establecer la relación entre la expresión de CD63 y los test clínicos de la UCE. Se realizó un estudio prospectivo, donde se evaluó clínicamente al paciente, realizándose los cuestionarios de urticaria (Test Clínicos) y se midió la expresión de CD63 por citometría de flujo, utilizando células de un donante atópico y sueros de los pacientes y los controles. Las lecturas se realizaron en el citómetro de flujo FACSCanto II y el análisis en software FACSDiva 6.0. Se consideró la expresión de CD63 positivo, de acuerdo con el índice de estimulación (IE) ≥ 2 . El tamaño muestral fue de 32 pacientes con enfermedad de UCE en quienes se evaluó la expresión de CD63 en comparación con 32 niños sanos que correspondían el grupo control.

En este trabajo, la expresión de CD63 no tuvo correlación con los tres test clínicos; se encontró una débil correlación entre la expresión CD63 con UAS7 y CU-Q2oL. Respecto a los test clínicos UAS7 y CU-Q2oL presentaron un buen coeficiente de correlación de 0,589 con un $p=0,0001$. Se recomienda confirmar estos hallazgos realizando estudios prospectivos con un mayor número de pacientes.

Palabras clave: Urticaria crónica espontánea, Score de actividad de urticaria, Test de control de urticaria, Test de calidad de vida, CD63, Test de activación de basófilos.

ABSTRACT

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) shows functional autoantibodies in 50% of patients, which induce the release of histamine from skin mast cells and circulating basophils. Histamine is released from intracytoplasmic granules; the granules' membrane displays the CD63 molecule, which becomes exposed on the surface of these cells upon activation, and thus this molecule can be measured as a surrogate for basophil activation. The disease's course varies daily, so patient perception-based questionnaires (Clinical Tests) like Urticaria Activity Score (UAS7), Urticaria Control Test (UCT), and Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) are recommended. The aim of this study is to establish the relationship between CD63 expression and CSU clinical test. A prospective study was conducted, evaluating patients clinically, performing urticaria questionnaires (Clinical Test), and measuring CD63 expression through flow cytometry using cells from an atopic donor and patient and control sera. Readings were done on the FACSCanto II flow cytometer, and analysis was done with FACSDiva 6.0 software. CD63 expression was considered positive with a stimulation index (SI) ≥ 2 . The sample included 32 patients with CSU, assessing CD63 expression and 32 sera from healthy children were included as controls. In this work, CD63 expression had no correlation with the three clinical tests; a weak correlation was found between CD63 expression with UAS7 and CU-Q2oL. Regarding the UAS7 and CU-Q2oL clinical tests, they presented a good correlation coefficient of 0.589 with $p=0.0001$ CD63 Further

prospective studies with more patients are recommended to confirm these findings.

Key words: Chronic spontaneous urticaria, Urticaria activity score, Urticaria control test, Quality of life test, CD63, Basophil activation test.

Abreviaturas:

BHRA Ensayo de Liberación de Histamina de los Basófilos

CCR3 Receptor de Quimiocina Humana 3

CD Designación de Grupo

FITC Isotiacianato de fluoresceína

FSC Forward Scatter

FcεRI Receptor de alta afinidad de la IgE

FcεRII Receptor de baja afinidad de la IgE

IgE Inmunoglobulina E

IgG Inmunoglobulin G

PE Phycoerythrin

PURIST Profiling Urticaria for the Identification of Subtypes

SSC Side Scatter

TAB Test de Activación de Basófilos

TPO Tiroperoxidasa

I. INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad de la piel debilitante que se caracteriza por ronchas o habones eritematosos, pruriginosos y evanescentes con una duración de 6 semanas a más, con o sin angioedema. La exacta fisiopatología permanece aún desconocida (1). La UCE junto con la urticaria inducible conforman las urticarias crónicas. La UCE, anteriormente denominada urticaria crónica idiopática, aparece en forma espontánea. Aproximadamente el 50% de los pacientes con UCE presentan fisiopatología autoinmune, debido a la presencia de autoanticuerpos funcionales, es decir capaces de activar y degranular mastocitos y basófilos. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas de las subclases IgG1 e IgG3 que poseen la capacidad de activar complemento, están dirigidos contra la subunidad α del receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E (Fc ϵ RI) en un 35 a 40% y dirigidos contra la IgE en un 5 a 10%. Como consecuencia, se produce la activación de los mastocitos cutáneos y basófilos, ocasionando posteriormente la degranulación y liberación de mediadores preformados, principalmente histamina, así como también triptasa, leucotrienos y la generación de interleucinas (1,2,3).

Para el estudio de la naturaleza autoinmune de la enfermedad se puede realizar pruebas funcionales; aunque actualmente la única prueba disponible en forma accesible para este fin es la prueba cutánea de Test de suero autólogo (TSA). Esta es una prueba *in-vivo*, no es específica ya que actúa indirectamente a través de la liberación de mediadores de mastocitos cutáneos u otras células o directamente sobre la microvasculatura de la piel. El TSA es también conocida como prueba de Autoreactividad, esta prueba es utilizada en la práctica clínica

en forma predictiva para indicar presencia de autoanticuerpos funcionales en circulación (4). Los sueros de los pacientes de UCE que poseen los autoanticuerpos activan a los basófilos normales, esto se evidencia induciendo su activación y midiendo la expresión CD63. La molécula CD63 se encuentran en los gránulos intracitoplasmáticos de los basófilos en reposo, estos gránulos se fusionan con la membrana citoplasmática, haciendo que CD63 se exprese en la superficie de los basófilos después de la activación. La intensidad de expresión de esta molécula ha demostrado una correlación con la liberación de histamina por los basófilos; por lo tanto, se considera como un modo indirecto de evidenciar autoanticuerpos funcionales. A este se le denomina Test indirecto de activación de basófilos (TAB) por citometría de flujo (5,6).

La UCE tiene un curso impredecible, por lo que debe evaluar al paciente a través del uso de algunos test clínicos realizados por los pacientes y que evalúan diversas perspectivas. Así, el Score de Actividad de Urticaria (UAS7) brinda una aproximación a la severidad de la enfermedad. Por otro lado, para el monitoreo de la terapia de mantenimiento se ha desarrollado el Test de Control de Urticaria (TCU) y para evaluar el impacto de la UCE sobre la calidad de vida de los pacientes se utiliza el test de Calidad de Vida de Urticaria Crónica (CU-Q2oL). Sin embargo, aunque estos test son recomendados por las guías clínicas, la mayoría de las veces no son ejecutados en la consulta médica por diversos motivos, principalmente el escaso tiempo de consulta por paciente

En la UCE la expresión de CD63 se relaciona con la liberación de histamina y ésta es debido a los autoanticuerpos funcionales en el suero del paciente. El presente estudio tiene como objetivo medir la expresión de CD63 mediante el

TAB y buscar la relación con la severidad, el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes pediátricos con UCE.

I.1 Planteamiento del problema

La urticaria crónica espontánea (UCE) en la mayoría de los casos permanece entre 1 y 5 años, pero puede permanecer durante décadas. Si bien esta enfermedad presenta síntomas transitorios y los signos en la piel son temporales, existe un impacto mayor en la calidad de vida sobre todo en los pacientes niños y adolescentes, que quizá sufran en silencio o sientan vergüenza por los signos de urticaria en el cuerpo al exponerse en público, así también sentirse excluido, nervioso u otro.

La etiología de la UCE no está totalmente comprendida, según la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO del 2018 define a la UCE como aparición espontánea de ronchas, angioedema o ambos durante más de 6 semanas debido a causas conocidas o desconocidas, entre las causas conocidas menciona la autorreactividad, es decir, la presencia de autoanticuerpos activadores de células cebadas (7,8). Los estudios han evidenciado que el 50% de pacientes presentan autoanticuerpos IgG funcionales contra la cadena α del receptor de alta afinidad de la IgE ($Fc\epsilon RI\alpha$) y contra la IgE produciendo activación de los mastocitos y basófilos, liberando principalmente histamina y desencadenando las manifestaciones clínicas (3). Sería importante tener un biomarcador que identifique este evento y que

posea una elevada sensibilidad y precisión, así poder identificar rápidamente a este grupo de pacientes. En esta búsqueda tenemos el Test de activación de basófilos que de manera indirecta puede identificar la degranulación de los basófilos, mediante la expresión de CD63 detectada por citometría de flujo. Se tiene grandes avances en el TAB pero no se encuentra aún estandarizado para el uso en el laboratorio de rutina (6,7).

Por otro lado, es importante que se logre el control de los signos de la enfermedad, ya que por el momento no existe una cura definitiva. Una vez hecho el diagnóstico, existen algunas herramientas clínicas para la evaluación y el manejo de la urticaria crónica desde diversas perspectivas. El Score de Actividad de Urticaria (UAS7) combina el número de habones y la intensidad del prurito estudiado en una semana y brinda una aproximación a la severidad del cuadro del paciente (9). Por otro lado, para el monitoreo de la terapia de mantenimiento se ha desarrollado el Test de Control de Urticaria (TCU) que permiten aproximarnos al control de los síntomas (10). Para evaluar el impacto de la UCE sobre la calidad de vida de los pacientes, se ha desarrollado el test de Calidad de Vida de Urticaria Crónica (CU-Q2oL) (11). Si bien estos cuestionarios permiten aproximarnos a la posibilidad de abordar los diversos aspectos relacionados con la UCE, estas herramientas deben realizarse por el mismo paciente con la mayor objetividad posible, lo cual puede ser un reto si los pacientes son niños y adolescentes

En este estudio se plantea determinar la expresión de CD63 mediante el TAB y evaluar su relación con la severidad, el control de la enfermedad y la

calidad de vida medidos mediante test clínicos recomendados. La importancia de esta tesis es determina un analito que se relacione con la Clínica.

I.2 Justificación del estudio

En un estudio en España la UC en población adulta tiene una prevalencia de 0.4 a 0.8% (28). En los niños la UC es menos frecuente de 0.1 al 0.3% de los casos (31). La mayoría de información y recomendación realizada en niños con UCE está basada en la extrapolación de resultados que se obtienen en población adulta. Es decir, a nivel mundial son pocos los estudios que han sido realizados en niños con UC y UCE; en el contexto peruano, no hay reportes de ni estudios realizados en población pediátrica con dicha enfermedad.

La afectación de la UCE varía diariamente, por ello para una mejor comprensión en el estudio y tratamiento de la enfermedad las guías clínicas sugieren realizar: 1) medición de la actividad de la enfermedad, 2) impacto en la vida diaria y 3) control de la enfermedad según la percepción del paciente. Estas herramientas han sido elaboradas para la población adulta, sin embargo, no existe herramientas validadas para niños hasta la fecha. No obstante, según la guía Clínica EAACI/GA²LEN/EDF/WAO del 2018 (8), se recomienda que el enfoque de diagnóstico para los niños debe ser similares que para los adultos. En la práctica clínica diaria en nuestro medio

aún no se utiliza estas herramientas o se utiliza sólo alguno de ellos, principalmente UAS7.

Los padres de los niños con UCE suelen acudir a consultas o salas de emergencia, con el objetivo de encontrar alivio al sufrimiento que se asocia a esta enfermedad crónica, desean saber la causa, pero en la mayoría de los casos no es posible de identificar, entonces, buscan la opinión de múltiples profesionales de la salud que conducen costosas investigaciones con resultado inútiles y varios tratamientos que no tienen éxito en la mayoría de los casos. La posibilidad de identificar las causas de UCE en forma rápida, tanto mediante parámetros clínicos o de laboratorio, sería un aporte importante para minimizar la morbilidad asociada a esta patología. La demostración de la presencia de autoanticuerpos funcionales podría permitir una explicación razonable de la enfermedad que padece e interfiere en su vida diaria. La afección de un paciente pediátrico es también de sus padres y su entorno familiar cercano, tanto en su vida personal como en el aspecto económico, social y laboral.

Existe un reto aún en este grupo de pacientes por lo que todos los estudios deben sumar para obtener un diagnóstico precoz, una mejor calidad de vida y tratamiento efectivo, motivo por el cual espero aportar con la presente tesis.

I.3 Pregunta de Investigación

¿Cuál es relación de la expresión de CD63 con los test clínicos para la evaluación de la urticaria crónica espontánea en población pediátrica?

II. OBJETIVOS

II.1 Objetivo General

Establecer la relación entre la expresión de CD63 y los resultados de los test clínicos para la evaluación de la urticaria crónica espontánea en los niños atendidos en el Centro de Referencia de Alergia, Asma e Inmunología del INSN.

II.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales de los pacientes con UCE.
- Describir la severidad de la enfermedad mediante el test UAS7, la calidad de vida mediante el Test CU-Q2oL, el nivel de control de la enfermedad mediante el TCU.

III. HIPÓTESIS

La expresión del CD63 tiene relación con el nivel de control, la calidad de vida y la severidad de la UCE en niños atendidos en el Centro de Referencia de Alergia, Asma e Inmunología del INSN.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Antecedentes del estudio

La UCE y la Urticaria inducible son parte de la Urticaria Crónica (UC), denominada así por la presentación clínica mayor de 6 semanas en contraparte de la presentación de forma Aguda (UA). La observación de ciertas enfermedades autoinmunes reveló circunstancialmente la relación con la UCE, sin embargo, en 1988 Gruber y su equipo, identificaron a través de inmunoensayos Ac IgG e IgM contra la IgE en pacientes con UC, vasculitis urticarial y urticaria a frio (12). En 1991 Grattan y su equipo describieron autoanticuerpos liberadores de histamina de tipo IgG con especificidad anti-IgE en sueros de pacientes con UC, planteando por primera vez que algunos pacientes considerados como urticaria crónica idiopática puedan tener una enfermedad autoinmune (3).

En 1993 y 1995, los grupos de estudio de Hide (13) y Fiebiger (14) respectivamente identificaron autoanticuerpos funcionales contra el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) y contra la Ig E mediante técnicas de neutralización. Estos autoanticuerpos eran funcionales dado que producían liberación de histamina en los basófilos o mastocitos desarrollados en donantes sanos. La activación *ex-vivo* de estas células

actualmente proporciona el estándar de oro para la caracterización de los sueros de UC como funcionales. Esto se puede realizar como un bioensayo y se realiza en centros de investigación y es conocido como el ensayo de liberación de histamina (BHRA) mediante ELISA (20). Sin embargo, otros estudios han demostrado que el Test de activación del basófilo desarrollado por citometría de flujo puede determinar en forma indirecta los autoanticuerpos funcionales a través de la expresión de CD63 (15).

A continuación, se puntualizan los aspectos más importantes de los estudios relacionados con las variables de interés.

Autor (año)	País	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones	Cita
Netchiporouk (2016)	Canadá	Establecer el rango de referencia y los valores de corte para la prueba de activación de basófilos (BAT) utilizando la expresión de CD63 en niños.	Estudio observacional analizó la expresión de CD63 en 80 niños (1-17 años) sin urticaria crónica (es decir, controles) y comparó los valores con los de una cohorte pediátrica de 105 pacientes con urticaria espontánea crónica (UCE) y 23 pacientes con urticaria física (UF).	Basándose en la distribución log-normal de los valores de CD63 en sujetos de control, se estableció que el rango de referencia y el corte para los valores positivos de BAT CD63 era del 1.2-1.8% (IC del 95%) y 1.8%, respectivamente. Los niños con UCE mostraron valores de BAT significativamente elevados y significativamente aumentados en comparación con los controles sanos (valor p de la prueba de rango de Wilcoxon <0.001). En los pacientes pediátricos con CSU, una mayor actividad de la enfermedad se asoció con valores más altos de BAT.	Los resultados positivos de BAT CD63 son comunes en niños con UCE y están vinculados a una alta actividad de la enfermedad	(15)
D'Auria (2019),	Italia	Responder a una crítica sobre el uso de un marcador de basófilos (SSClow/CCR3pos) en pacientes con urticaria crónica.	Método experimental, comparando el marcador con otro (CD123/HLA-DRneg) en muestras de sangre de 20 pacientes y 10 controles sanos. El autor aplicó pruebas estadísticas como el test de Wilcoxon y el coeficiente de	El marcador SSClow/CCR3pos era válido y reproducible, y que no había diferencias significativas entre los dos marcadores en términos de porcentaje de basófilos, activación y desgranulación.	El marcador SSClow/CCR3pos es adecuado para el estudio de los basófilos en la urticaria crónica.	(16)

			correlación de Spearman			
Miles (2021)	Canadá	Evaluar la demografía, las características clínicas, las comorbilidades, la historia natural y el manejo de los pacientes pediátricos con Urticaria crónica Inducible (UCI).	El estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo. Se utilizó una ficha clínica para recoger los datos de los pacientes con diagnóstico de UCI entre 2014 y 2019. Se incluyeron 74 pacientes, de los cuales se analizaron las variables demográficas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Se emplearon medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias para describir los datos.	Mostraron que la edad media de inicio de los síntomas fue de 9,7 años y el 58,1% fueron mujeres. El tipo más frecuente de UCI fue el dermatografismo (58,1%), seguido del frío (18,9%) y el calor (12,2%). El 54,1% presentó angioedema asociado y el 21,6% tuvo urticaria crónica espontánea concomitante. El tratamiento más utilizado fue el antihistamínico de segunda generación (91,9%), seguido del antileucotrieno (43,2%) y el antihistamínico de primera generación (27%). El 36,5% logró el control de los síntomas y el 18,9% presentó remisión de la enfermedad.	La UCI es una entidad frecuente en la población pediátrica, con predominio del dermatografismo, que requiere un tratamiento individualizado y prolongado, y que tiene una evolución variable.	(17)
Hossein (2019)	Alemania	Evaluar la utilidad de la prueba de activación de basófilos CD63 (BAT) para detectar la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad de IgE	Observacional, descriptivo y transversal. Se utilizó el método de citometría de flujo para medir la expresión de CD63 en los basófilos después de la estimulación con suero autólogo o	Los resultados mostraron que el 66,7% de los pacientes con UCE tuvieron una respuesta positiva al BAT, mientras que el 100% de los controles tuvieron una respuesta negativa. La mediana de la expresión de CD63 fue significativamente mayor en los	El BAT es una herramienta útil y sensible para el diagnóstico de la autoinmunidad en pacientes con UCE.	(18)

		(FceRI) o IgE en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE).	heterólogo. La muestra estuvo compuesta por 30 pacientes con UCE y 30 controles sanos. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar las medianas de los grupos.	pacientes con UCE que en los controles ($p < 0,001$).		
Huang (2019)	Estados Unidos	Evaluar la relación entre los parámetros de los basófilos y la gravedad y la duración de la urticaria crónica espontánea (UCE).	Observacional, descriptivo y retrospectivo, en el que se midieron el recuento, la liberación de histamina y la activación de los basófilos mediante citometría de flujo en 159 pacientes con UCE y 33 controles sanos. Se utilizaron pruebas estadísticas como ANOVA, t de Student y regresión lineal.	Los pacientes con UCE tenían un recuento de basófilos más bajo que los controles ($P < 0,001$). Los pacientes con UCE se clasificaron en tres fenotipos funcionales de basófilos: respondedores, no respondedores y basopénicos, según la liberación de histamina inducida por IgE. Los pacientes basopénicos tenían una mayor gravedad de la UCE, medida por el índice de calidad de vida dermatológica ($P = 0,003$) y la puntuación de severidad de la urticaria ($P = 0,001$). Los pacientes respondedores tenían una mayor duración de la UCE que los no respondedores ($P = 0,002$). El BAT mostró una buena concordancia con la liberación de histamina para clasificar los fenotipos funcionales de los basófilos.	Los parámetros de los basófilos están asociados con la gravedad y la duración de la UCE, y que el BAT puede ser una alternativa a la liberación de histamina para evaluar la función de los basófilos en la UCE.	(19)

Schoepke (2019)	Varios países	Identificar biomarcadores y características clínicas de la urticaria crónica espontánea autoinmune (UCEAI)	Observacional, descriptivo y retrospectivo. Los autores utilizaron la prueba de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos antitiroideos y la prueba de inmunocromatografía para detectar anticuerpos antinucleares. La muestra consistió en 50 pacientes con UCE AI.	Los autores encontraron que los pacientes con UCE AI tenían niveles más altos de anticuerpos antitiroideos y anticuerpos antinucleares que los pacientes con urticaria crónica espontánea no autoinmune.	La detección de anticuerpos antitiroideos y anticuerpos antinucleares puede ser útil para el diagnóstico de UCE AI.	(20)
Endo (2020)	Japón	Evaluar la relación entre la respuesta clínica al omalizumab y la capacidad de respuesta de los basófilos en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE).	Consistió en un estudio observacional, prospectivo y longitudinal, en el que se midió la puntuación de actividad de la urticaria (UAS7) y la expresión de CD203c en los basófilos estimulados con FcεRI antes y después de 7 días de tratamiento con omalizumab en 20 pacientes con UCE. Se utilizó la prueba de correlación de	Mostraron que el omalizumab redujo significativamente el UAS y la expresión de CD203c en los basófilos a los 7 días. Se encontró una correlación negativa significativa entre el cambio porcentual del UAS y el cambio porcentual de la expresión de CD203c ($r = -0,65$, $p = 0,002$).	El omalizumab mejora la UCE al disminuir la capacidad de respuesta de los basófilos a la estimulación con FcεRI, y que este efecto se puede medir a los 7 días de tratamiento.	(21)

			Spearman para analizar la asociación entre las variables.			
Kolkhir (2021)	Rusia	Evaluar la prevalencia y el valor diagnóstico de los anticuerpos IgG anti-TPO e IgE total en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) autoinmune.	Observacional, analítico, transversal y comparativo. Se utilizó el test de liberación de histamina por basófilos como instrumento para detectar la autoinmunidad en la UCE. La muestra estuvo compuesta por 50 pacientes con UCE y 50 controles sanos. Se emplearon pruebas estadísticas como el test de Chi-cuadrado, el test de Mann-Whitney y el análisis ROC.	Mostraron que el 46% de los pacientes con UCE tenían autoinmunidad, y que la IgG anti-TPO y la IgE total estaban significativamente elevadas en este grupo. El análisis ROC reveló que la IgG anti-TPO tenía una sensibilidad del 76% y una especificidad del 90% para detectar la UCE autoinmune, mientras que la IgE total tenía una sensibilidad del 72% y una especificidad del 86%.	La IgG anti-TPO y la IgE total son marcadores útiles para el diagnóstico de la UCE autoinmune y que su Determinación podría ayudar a seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento inmunomodulador.	(22)
Marcelino (2021)	Portugal	Identificar las características de los pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) que presentan un estudio de basófilos positivo	Estudio transversal que incluyó a 85 participantes con UCE. Los basófilos se evaluaron mediante el test de activación de basófilos (BAT) y la prueba de liberación de histamina por los basófilos (BHRA), y los datos se analizaron	Los resultados mostraron que el 44 % de los participantes dio positivo en el test BAT y el 28 % en la prueba BHRA. Estos participantes presentaban mayor actividad e impacto de la enfermedad, menor control de la enfermedad y menor concentración sérica de IgE. Presentaban una tasa más elevada de positivos en TSA, de angioedema, de síntomas nocturnos, de presencia de	Un estudio de basófilos positivo se relaciona con las características conocidas de la UCE autoinmunitaria de tipo II, lo que podría ofrecer un mejor enfoque para el manejo de estos pacientes.	(23)

			con métodos estadísticos.	síntomas durante más de cinco días por semana y de autoanticuerpos tiroideos.		
Gomułka (2021)	Polonia	Evaluar el estado espontáneo de aumento de la actividad de los basófilos y comprender mejor su perfil de sensibilización en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE)	Un estudio piloto que incluyó a 42 participantes, de los cuales 22 fueron diagnosticados con UCE. La activación de los basófilos se detectó mediante una prueba de citometría de flujo.	Mostraron que la activación de los basófilos en respuesta a los estímulos de IgE estaba disminuida en muchos pacientes con UCE.	La sensibilización de los basófilos podría ser mayor en pacientes con UCE que en la población adulta global, y que la sensibilización de los basófilos podría estar asociada con la gravedad de los síntomas y la ineficacia del tratamiento.	(24)
Bartko (2023)	Dinamarca	Investigar el papel de los receptores de mastocitos y basófilos (MRGPRX2) en la activación de los basófilos en pacientes con urticaria crónica	Observacional, analítico y transversal. Se utilizó la citometría de flujo para medir la expresión de MRGPRX2 y la liberación de histamina en los basófilos de 30 pacientes con urticaria crónica y 30 controles sanos. Se aplicó la prueba t de Student para comparar las medias entre los grupos.	Mostraron que los pacientes con urticaria crónica tenían una expresión significativamente mayor de MRGPRX2 en los basófilos que los controles ($p < 0,001$). Además, los basófilos de los pacientes con urticaria crónica liberaron más histamina que los de los controles cuando se estimularon con un agonista de MRGPRX2 ($p < 0,01$).	La expresión elevada de MRGPRX2 en los basófilos puede contribuir a la patogénesis de la urticaria crónica al facilitar la liberación de histamina.	(25)

Aguilar (2012)	México	Mostrar la asociación entre la severidad de la urticaria crónica y la calidad de vida de los pacientes.	Transversal y consistió en la aplicación de los instrumentos de actividad de la urticaria (UAS) y cuestionario de calidad de vida en urticaria crónica (CU-Q2oL) a un grupo de pacientes con urticaria crónica. Se evaluaron algunas causas de la urticaria mediante la historia clínica, estudios de laboratorio y la prueba cutánea de suero autólogo. Participaron 50 pacientes con urticaria crónica, 82% mujeres, con edad promedio de 41 años.	Se observó severidad moderada en 58%. El principal deterioro en la calidad de vida se relacionó con prurito y la función. La relación entre severidad y calidad de vida fue significativa: $r^2 = 0.511$ y $p < 0.0001$, con una relación inversamente proporcional.	Existe una clara correlación inversa entre los instrumentos de severidad de la urticaria y la calidad de vida. La aplicación de ambos instrumentos puede ser muy útil en la atención de pacientes con urticaria crónica.	(26)
Luo (2019),	China	Evaluar la eficacia clínica de las inyecciones de sangre entera autóloga (AWBI) combinadas con antihistamínicos para el tratamiento de pacientes con urticaria crónica espontánea	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se utilizaron AWBI o solución salina normal como placebo. La muestra estuvo compuesta por 60 pacientes con urticaria crónica espontánea y	Los resultados mostraron que los pacientes tratados con AWBI presentaron una mejoría significativa en el puntaje de actividad de la urticaria (UAS), el puntaje de calidad de vida (DLQI) y el uso de antihistamínicos en comparación con el grupo placebo.	Las AWBI combinadas con antihistamínicos son una opción terapéutica eficaz y segura para los pacientes con urticaria crónica espontánea refractaria y ASST positiva, y que	(27)

		refractaria y prueba cutánea de suero autólogo positiva (TSA), y evaluar su efecto sobre la expresión del receptor de IgE de alta afinidad (FcεR I) y CD63 en los basófilos	TSA positiva. Se utilizó la prueba de t de Student para comparar las diferencias entre los grupos.		pueden modular la expresión de FcεR I y CD63 en los basófilos.	
--	--	---	--	--	--	--

IV.2. Definición de urticaria

La urticaria es una condición caracterizada por el desarrollo de habones con o sin angioedema. Las presentes definiciones es según la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO del 2014 (1) y en su actualización de 2018 (8).

La roncha en pacientes con urticaria presenta tres características típicas:

- un área edematosa central de tamaño variable, casi siempre rodeada por una zona eritematosa,
- sensación de picazón o, a veces, ardor,
- naturaleza fugaz, la piel vuelve a su aspecto normal, generalmente dentro de 30 minutos a 24 horas.

El angioedema en pacientes con urticaria se caracteriza por:

- un aumento de volumen repentino, pronunciado, eritematoso o de color de la piel en la dermis profunda, tejido subcutáneo y submucosa,
- a veces con dolor en lugar de picazón,
- afecta principalmente la región palpebral, los labios y/o cara, sin compromiso de la vía aérea en la mayoría de los casos.
- resolución más lenta, podría tomar hasta 72 horas.

IV.3. Epidemiología de la urticaria en niños

Se estima que 25% de los adultos experimentarán al menos un episodio de urticaria en algún momento de sus vidas (28), la UC en niños se ha reportado en 22.5% en un estudio en Corea (29).

Referente a los niños, la urticaria aguda es la presentación más frecuente, representa el 80 a 90% mientras que menos del 20% desarrollan urticaria crónica, siendo más común entre adolescentes y niños mayores (15,30). Un estudio realizado en Corea en niños de 4 a 13 años encontró la prevalencia de urticaria crónica en 1.8% y siendo los rangos entre 0.1 a 3.0% (29). Según un estudio de metaanálisis, la prevalencia de UC en niños y adultos se mostró diferente en diversas regiones del mundo, en Latino América y Asia con 1.5% y 1.4% respectivamente y la región con menos prevalencia fue Norte América con 0.1% (31). En Colombia estimaron una prevalencia de UC en niños de 3.6%. (32). La UC en niños tiene una distribución mundial, pero al parecer no está relacionada al sexo (33), como lo es en adultos que del 60 - 80% de los casos son del género femenino. (34).

Referente a la resolución de la enfermedad en un estudio retrospectivo de 100 niños en Turkia informaron tasas de resolución de UCE en niños de 16.5%, 38.8% y 50% a los 12, 36 y 60 meses de seguimiento, respectivamente (35). Chansakulporn y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 92 niños, he informaron tasas de resolución ligeramente más optimistas de 18.5%, 54% y 67% en Tailandia y en los mismos puntos de

tiempo (36). Las variaciones son debidas a los criterios para definir remisión, período de observación y tamaño de muestra.

IV.4. Clasificación de la urticaria crónica

Según la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO del 2014, la urticaria crónica se divide en dos principales grupos, urticaria crónica espontánea y urticaria inducible. La clasificación y definición de urticaria en adultos también es aplicable en niños (1):

Tabla N°1. Clasificación de la urticaria crónica

Subtipos de urticaria crónica	
Urticaria Crónica Espontánea	Urticaria Inducible
Aparición espontánea de ronchas, angioedema, o ambos durante >6 semanas debido a causas conocidas * o desconocidas	Dermografismo sintomático † Urticaria fría † † Urticaria por presión retardada §
	Urticaria solar
	Urticaria por calor
	Angioedema vibratorio
	Urticaria colinérgica Urticaria de contacto Urticaria aquagénica

* Por ejemplo, autorreactividad, es decir, la presencia de autoanticuerpos activadores de células cebadas.

† También se llamada urticaria fáctica o urticaria dermatográfica.

† † También se llama urticaria por contacto en frío.

§ También se llama urticaria por presión.

|| También llamado urticaria por contacto térmico

IV.5. Urticaria crónica espontánea

La urticaria crónica espontánea (UCE) se caracteriza por la presencia de habones o ronchas durante un período de al menos seis semanas, con síntomas que ocurren en más de tres días a la semana. Se estima que alrededor del 40% de los pacientes con UCE experimentan episodios que incluyen angioedema (37) mientras que aproximadamente el 10% presenta únicamente angioedema (38).

La UCE anteriormente denominado "urticaria idiopática crónica" ya no se usa porque la comprensión actual es que muchos casos de UCE tienen una base autoinmune, aunque esto no se puede determinar de manera rutinaria en casos individuales (39). El término "espontáneo" se usa para distinguir de las urticarias inducibles (físicas), es decir, provocado con factores consistentes o identificables. Debe tenerse en cuenta que la urticaria inducible puede coexistir con la urticaria crónica espontánea (40).

El mecanismo autoinmune fue propuesto como responsable en el 30 a 50% de los casos, esto debido al test del suero autólogo en pacientes estudiados que demostraron positividad, el cual es definido como Autoreactividad (41). Ésta se caracteriza por una respuesta de erupción prurítico con picazón a factores inyectados por vía intradérmica del suero autólogo que actúa indirectamente a través de la liberación de mediadores de los mastocitos cutáneos u otras células o sobre la microvascularización de la piel. Posteriormente la prueba funcional en basófilos, el Test de liberación de la histamina (HBRA) definida como gold estandar, así también la evidencia de

esos autoanticuerpos mediante ELISA, aunque no se pueda demostrar que sean funcionales (4). En un estudio realizado en Italia se identificó en 30% de urticaria crónica autoinmune en 93 niños con UC (42). La presencia autoinmune es debido a los autoanticuerpos de tipo IgG1 e IgG3, siendo del 30 a 50% contra el receptor de alta afinidad FcεRI y aproximadamente de 5 a 10% contra la IgE. También se proponen otros mecanismos mediados por autoanticuerpos tipo IgE contra autoantígenos, como anti tiroperoxidasa o anti DNA de doble cadena o ambos (43), autoanticuerpos IgG contra FcεRII y autoanticuerpos Ig G contra células endoteliales u otros no identificados aún (5).

Adicionalmente, en adultos se ha encontrado que la UCE con presencia de angioedema y autoreactividad está asociado a mayor tiempo de duración de la enfermedad y ser refractario al tratamiento (44), en cuanto a los niños, no existe tal evidencia (45).

La UCE está asociado en 1% de los casos con diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoidea, enfermedad celiaca, vitíligo o anemia hemolítica y en 4.3 - 57.4% de casos con enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad de Greaves y Tiroiditis Hashimoto/Tiroiditis Autoinmune. La UCE puede comenzar años antes del diagnóstico de cualquiera de las enfermedades autoinmunes mencionadas anteriormente (46,47).

IV.6. Patogenia de la urticaria crónica espontánea

La fisiopatología de la UCE no está totalmente comprendida y continúa siendo un área de activa investigación y en caso de los niños hay poco investigado específicamente en este aspecto, ya que la mayoría de los estudios son en personas adultas. Independientemente de la causa de la activación de los mastocitos, los procesos que evolucionan después son similares en los diferentes tipos de urticaria para llevar a la activación y degranulación de los mastocitos y basófilos (48).

Dentro de las evidencias de origen inmune en la UCE propuesto son los roles de autoinmunidad tipo I y tipo IIb. La autoinmunidad tipo I, es una respuesta IgE que reacciona a los auto-antígenos. Fue observado en los autoanticuerpos tipo IgE contra la peroxidasa tiroidea u otros antígenos tiroideos, también se han reportado autoanticuerpos Ig E contra dsDNA, ssDNA, IL24 y factor tisular. Éstos son mecanismos propuestos en estudios actuales para el grupo UCE de origen desconocido, pero aún no son concluyentes. El mecanismo autoinmune Tipo IIb, es debido a los autoanticuerpos IgG de las subclases IgG1 e IgG3, siendo del 30 a 50% contra los receptores de alta afinidad FcεRI y 5 a 10% contra la Ig E (20). El receptor FcεRI se encuentra en la superficie de mastocitos y basófilos, estos autoanticuerpos anti FcεRI se unen a este receptor; por el contrario, los anticuerpos IgG anti IgE deben unirse entrecruzando con la Ig E que está unida al receptor en la superficie de los mastocitos y basófilos, ver figura N°1. Una vez ocurrida esta unión se fosforila la tirosina de las cadenas beta

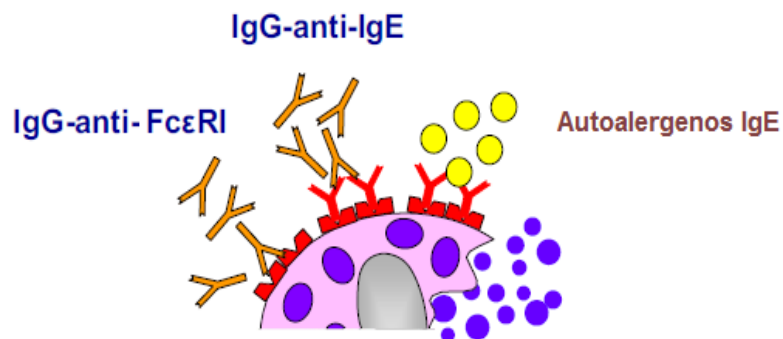
y gamma de FcεRI con la activación de tirosina kinasa (ITAM). ITAM activa mecanismos intracelulares causando la liberación de gránulos con mediadores preexistentes (histamina, triptasa, TNF-α), en fase tardía se revela células T helper tipo 1 (Th1) como de células Th2, con la producción de IFN-γ por las primeras e IL-4, IL-5 por las células Th2 (43). Los mediadores de síntesis de novo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleuquina-6 (IL-6), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor activador de plaquetas (PAF), son secretados por los mastocitos de forma independiente y son factores permeabilizadores que facilitan el desarrollo de los habones urticariales. La histamina permite el desarrollo de la fase de inflamación inmediata, induciendo la liberación de neuropeptidos (sustancia P, endorfinas, encefalinas) por las terminaciones nerviosas. Los mastocitos también producen moléculas vasoactivas (TNF-α, IL-6, activador de trombocitos, VEGF). Esta fase de inflamación inmediata evoluciona hacia un proceso más complejo de interacción entre citocinas, quimioquinas y moléculas de adhesión regulando la reacción vascular y cinética específica de las células. Esto incluye la infiltración de células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD4, además de eosinófilos, monocitos, basófilos y neutrófilos. Las paredes de los vasos sanguíneos dañados exponen células que expresan Factor Tisular (factor III) de las capas celulares subyacentes al torrente sanguíneo, iniciando la cascada de coagulación extrínseca, dando como resultado la generación de serina proteasa activas (mediadores coagulantes como FVIIa, FXa y FIIa, estos factores luego median la activación intracelular diversa y

la producción de mediadores proinflamatorios que incluyen citocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento a través de receptores activados por proteasas (PAR-1/2/3/4) presentes en la superficie de varios tipos de células y de los mastocitos (49), ver figura N°2. Estos autoanticuerpos también activan la vía clásica del complemento; se requieren de dos moléculas de IgG para la activación del primer componente del complemento con la generación de anafilotoxinas como son las fracciones C5a y C3a, los cuales se unen a sus receptores en los mastocitos. El C5a es un quimio atrayente para los neutrófilos y eosinófilos (50). Los eosinófilos y los mastocitos, ambas células del sistema inmune innato, tiene comunicación bidireccional y funciones inmunológicas sinérgicas. Las citocinas de mastocitos inician una respuesta local de fase tardía (IL5), que resultará en la infiltración y activación de eosinófilos; así como también factores quimiotácticos como eotaxina-1, eotaxina-2, MCP3 y RANTES, ver figura N° 3 (51).

En la UCE también se han estudiados autoanticuerpos anti CD23, conocido también como receptor de baja afinidad de la IgE (FcεRII), el cual contribuye a la activación de eosinófilos (52). La señal de proteínas regulatorias (SIRPs) son las responsables de limitar la liberación de mediadores por los mastocitos y desforilar ITAM tirosina quinasa (49).

El angioedema que acompaña en algunos casos a la urticaria es debido al aumento temporal de la permeabilidad vascular causado por la liberación de mediadores vasoactivos; es autolimitado y afecta el tejido subcutáneo y submucoso (53).

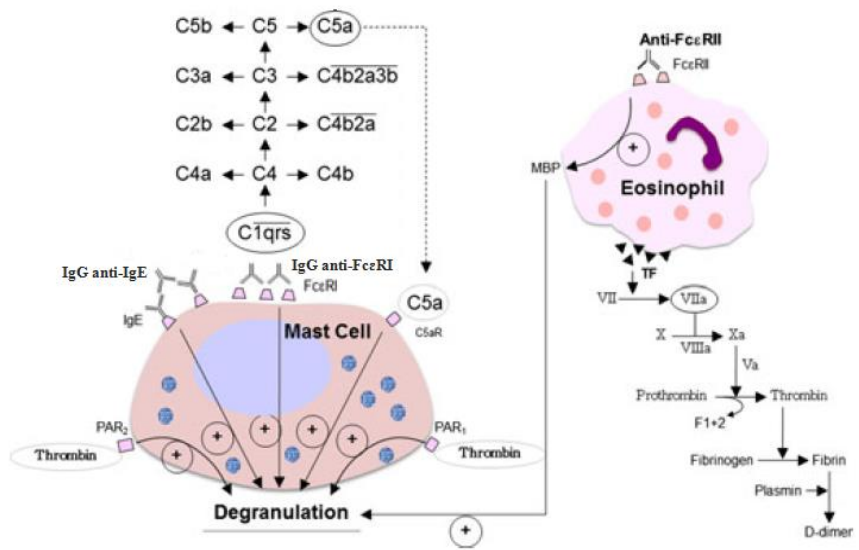
En la inmunopatogenia de la UCE existe una creciente evidencia de que diferentes sistemas biológicos, como la autoinmunidad, la autoalergia, la inflamación y la coagulación están involucradas en los mecanismos que conducen al desarrollo de la urticaria demostrando una patogénesis más compleja que lo anteriormente comprendido.



M Chuch, P Kolkhir, M Metz, M Maurer. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunological Reviews 2018; 282:232-242

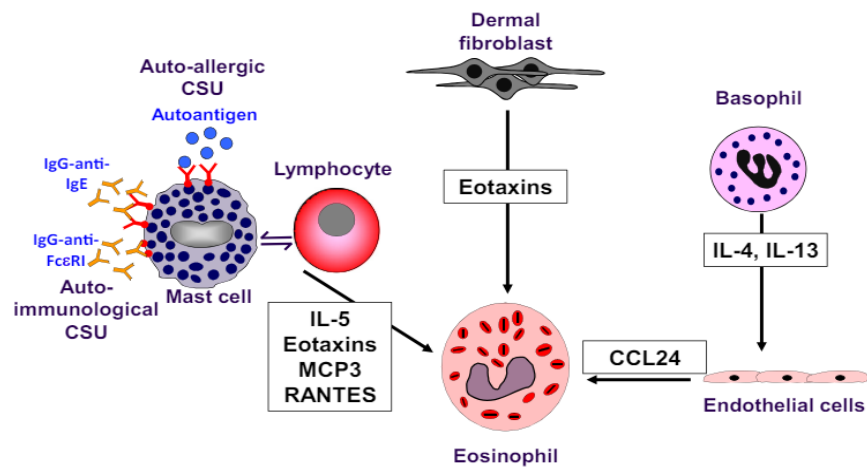
Figura N°1. Desencadenantes de la UCE de origen inmune.

FcεRI: Receptor de alta afinidad de la IgE



A Tedeschi, P Kolkhir et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. Allergy 69 (2014)683-691.

Figura N°2. Vía del Complemento y eosinófilos en la UCE.



Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020)

Fig N°3. Mecanismos de reclutamiento de eosinófilos en la piel en UCE. CCL: quimiocina (*C-C motif*) ligando; MCP: proteína quimioattractora de monocitos.

IV.7. Test clínico para evaluar urticaria crónica espontánea

El impacto de la UCE repercute tanto en los pacientes y familiares, en el sistema de salud y en la sociedad. El uso de evaluaciones obtenidas por el mismo paciente como son Test de Control de Urticaria, el Test de Calidad de Vida y Score de la Actividad de Urticaria en la práctica clínica ayuda a definir mejor los efectos e impacto de UCE, esto es debido a que los síntomas fluctúan considerablemente de un día a otro.

IV.7.1. Test de severidad de urticaria (UAS7)

Actualmente, es considerada una herramienta fiable utilizada para valorar la actividad y la intensidad de la urticaria, un cuestionario basado en la recogida prospectiva por parte del paciente de los síntomas (prurito y habones) a lo largo de siete días consecutivos (54).

La actividad y la intensidad de la urticaria cambia con frecuencia, la actividad general de la enfermedad se mide mejor aconsejando a los pacientes que documenten las puntuaciones de autoevaluación de 24 h una vez al día durante 7 días, para poder obtener una visión más precisa de la enfermedad. UAS 7 será la suma de los estos 7 días, siendo la herramienta más utilizada en la práctica clínica habitual. Se trata de un sistema validado, unificado y fácil de utilizar. Sin embargo, posee algunas limitaciones: al ser una herramienta prospectiva no resulta útil para la valoración inicial del paciente, no valora el angioedema ni permite la evaluación de las urticarias inducibles y precisa de un correcto cumplimiento por parte del paciente (55).

La ventaja del UAS7 es que permite comparar los resultados de diferentes centros de atención.

Los valores del Score van de 0 a 42. Una puntuación de <7 en 1 semana indica control de la enfermedad, mientras que una puntuación de >28 por semana indica enfermedad grave. Esta herramienta permite una práctica clínica eficiente, maximizando la información recopilada durante las visitas de los pacientes y al mismo uso de recursos y tiempo (55).

IV.7.2 Test de control de urticaria (TCU)

Una vez instaurado el tratamiento y la terapia de mantenimiento, se requiere monitorizar el control de la enfermedad. Con el objetivo de evaluar el control de los distintos tipos de urticaria en los pacientes que la presenten, Weller et al. diseñaron un cuestionario, el Test de Control de la Urticaria, con una versión corta y otra larga. La versión corta, o Short Form UCT, corresponde al TCU propiamente dicho, a partir del cual se calcula el puntaje, un parámetro informativo sobre el grado de control de la urticaria. La versión larga, o Long Form UCT, permite, además, ampliar la información clínica sobre el impacto que la urticaria ocasiona en distintos ámbitos. El cuestionario se elaboró y validó inicialmente en alemán, procediéndose posteriormente a su adaptación transcultural al inglés americano (10). El formato corto del TCU consta de 4 preguntas, cada una con 5 opciones de respuesta que se puntúan del 0 al 4, de tal forma que la

puntuación mínima y máxima del score TCU son 0 y 16, respectivamente (56).

Con el TCU una puntuación >12 identifica a los pacientes con Urticaria crónica controlada, a mayor puntuación indica un mejor control de los síntomas y una puntuación de ≤ 12 identifica a aquellos con bajo control de los síntomas a menor puntuación serían síntomas más contorsionados. Una mejora en 3 puntos es una respuesta mínima, y una mejora de ≥ 6 puntos es una respuesta marcada (10).

IV.7.3. Test de calidad de vida (CU-Q2oL)

Definición de calidad de vida

La calidad de vida (QoL) se ha convertido en un tema importante para los profesionales de la salud. Puede definirse como la satisfacción individual o la felicidad en la vida en los dominios que el sujeto considera importante. Varios factores pueden afectar el bienestar, como el trabajo, la vivienda y las preocupaciones financieras. La salud es sólo uno de estos factores. La expresión "calidad de vida relacionada con salud" (CVRS) se desarrolló para referirse al impacto de la enfermedad y la terapia en la vida del paciente, según su percepción en la calidad de vida (57).

Por lo tanto, es una evaluación subjetiva del paciente con respecto al impacto del estado de salud sobre su plena capacidad de vida. En las últimas décadas, la incorporación de las percepciones de los pacientes en la toma de decisiones sobre el manejo de las enfermedades ha sido un factor de mejora

en la calidad de vida en los modelos de asistencia sanitaria. La incapacidad de los parámetros clínicos tradicionales para expresar lo que siente y piensa un paciente ha llevado a un mayor interés en el campo científico por dicho tema y ha llevado al desarrollo de test para la evaluación del impacto en la calidad de vida.

Test de Calidad de vida en Urticaria Crónica Espontánea CU-Q2oL

La evaluación de CVRS de los pacientes con UCE es esencial para la mejor evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el 2005, Baiardini et al. desarrolló y validó un cuestionario específico (58). Al evaluar la CVRS en UCE, el test CU-Q2oL ha demostrado que tiene propiedades psicométricas satisfactorias. El CU-Q2oL, originalmente fue escrito en italiano, ya fue validado con éxito en español, alemán, polaco, turco, portugués brasileño, coreano, griego y persa. La versión española del CU-Q2oL incluye 23 ítems que son divididos en tres dimensiones: sueño/estado mental/alimentación, prurito/impacto en las actividades diarias y limitaciones/apariencia/edema (59).

El cuestionario evalúa las dos semanas anteriores, y los pacientes indican la intensidad de cada ítem por separado. Se evalúa mediante una escala de Likert de 5 puntos, que va desde 1="nada" a 5="mucho". Se calcula una puntuación para cada dimensión, luego un índice total (Tabla 1). Se calcula para todas las dimensiones. La puntuación oscila entre 0 y 100. Cuanto mayor es el puntaje, peor es la percepción del paciente con respecto a su calidad de vida.

V. METODOLOGIA

V.1. Diseño de estudio

El presente estudio es observacional, analítico y de corte transversal entre los meses de febrero 2018 a octubre del 2018.

V.2. Población de estudio

Niños con diagnóstico de Urticaria Crónica Espontánea según la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO para la definición, clasificación, diagnóstico y manejo de la urticaria - 2013(1), atendidos por tres médicos Inmunólogos Clínicos. La población en estudio cumplió con los criterios de inclusión y exclusión. Los niños fueron atendidos en los consultorios del Centro de Referencia de Alergia Asma e Inmunología (CERNAAI) del INSN-Breña,

Se recolectó datos sociodemográficos y los relacionados con los antecedentes de enfermedades alérgicas en el paciente en una ficha especialmente desarrollada para el estudio.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética para humanos de la UPCH, con código 101248 y el Comité Institucional de Ética del INSN-Breña, con código CL-57-2017.

V.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Presencia de habones o ronchas, angioedema o ambos; mayor de 6 semanas.
- Personas con edades comprendidas entre 4 a 17 años.
- Firmar el consentimiento y/o asentimiento informado, participando en el estudio de manera voluntaria.

Criterios de exclusión:

- Síndrome periódico asociado a criopirina.
- Dermatitis atópica y eccema.
- Vasculitis urticarial.
- Urticaria de inducción física o inducible.

V.4 Unidades de análisis

Niños con diagnóstico de UCE y edades comprendidas entre 4 años y 17 años atendidos en el CERNAAI que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

V.5 Tamaño Muestral

El tamaño muestral escogido fue por conveniencia, se incluyeron todos los niños que acudieron en ese período de seis meses a la consulta. Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de UCE.

Se estableció contacto con la madre o apoderado del paciente para la autorización y la participación voluntaria en el estudio. Se obtuvo el

consentimiento informado de la madre o apoderado del paciente para la participación del menor en el estudio y la toma de muestra. Se realizó el asentimiento informado para los niños mayores de 6 años.

Técnicas de Recolección e Instrumentos de Medición

Los datos fueron registrados en una ficha previamente diseñada (Anexo N°4). La recolección de datos se realizó en una fecha coordinada con la madre o apoderado del paciente, en un consultorio médico que brinde un ambiente de comodidad y privacidad.

V.6. Test Clínicos de urticaria

Todos los pacientes completaron los siguientes Test:

UAS7, Score de Actividad de Urticaria:

Formato que se le entregó (Anexo N°1) a la madre u apoderado del niño, se le explicó cómo llenar el formato y se le explicó la importancia de completarlo diariamente por los siguientes 7 días. El resultado de UAS7 será la suma de los 7 días, los valores del Score o puntuación es de 0 a 42.

Tabla N°2. Puntuación del UAS7

¿Cuántos habones han aparecido en las últimas 24 horas?	Puntuación
Ninguno	0
< 20 habones	1
20 – 50 habones	2
> 50 habones	3
Intensidad del prurito en las últimas 24 horas	
Ninguno	0
Leve (presente pero sin resultar molesto irritante)	1
Moderado (irritante pero no interfiere con actividades diarias o sueño)	2
Severo (interfiere con actividades diarias o sueño)	3

¿Cómo se calcula UAS7?

Sumar la puntuación por día y finalmente de los 7 días.

TCU, Test de Control de Urticaria:

Para llenar el TCU se le entrevistó al niño junto a su madre o apoderado en el consultorio. El Cuestionario consta de 4 preguntas (Anexo N°2), cada una con 5 opciones de respuesta que se puntúan del 0 al 4, de tal forma que las puntuaciones mínima y máxima del Score TCU son 0 a 16, respectivamente.

Una puntuación >12 en la TCU identifica a los pacientes con Urticaria crónica controlada, y una puntuación de ≤ 12 identifica a aquellos con síntomas bien controlados. Una mejora en 3 puntos es una respuesta mínima, y una mejora de ≥ 6 puntos es una respuesta marcada.

Tabla N°3. Cálculo del Test de Control de Urticaria

¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?				
Mucho= 0	Bastante= 1	Regular= 2	Poco= 3	Nada= 4
¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la urticaria?				
Mucho= 0	Bastante= 1	Regular= 2	Poco= 3	Nada= 4
¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento no ha sido suficiente para controlar los síntomas?				
Mucho= 0	Bastante= 1	Regular= 2	Poco= 3	Nada= 4
Globalmente, indique cómo de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas.				
Nada= 0	Poco= 1	Regular= 2	Bastante= 3	Totalmente= 4

CU-Q2oL, Test de Calidad de Vida:

Cuestionario que consta de 23 ítems (Anexo N°3), consta de los siguientes aspectos: prurito (2 ítems), repercusión en las actividades de la vida (6 ítems), problemas para dormir (5 ítems), límites (3 ítems), apariencia (5 ítems) e hinchazón (2 ítems). Cada parámetro para evaluar se califica en un sistema de 1 a 5 puntos, donde nunca corresponde a 1 punto y mucho corresponde a 5 puntos. A los niños mayores de 12 años se realizó directamente el interrogatorio. A los menores de 12 años se entrevistó junto a la madre u apoderado para llenar el test. El cuestionario evalúa las dos semanas anteriores, y los pacientes indican la intensidad de cada ítem por separado. La puntuación oscila entre 0 y 100. Cuanto mayor es el puntaje, peor es la percepción del paciente con respecto a su calidad de vida. Para obtener el puntaje, los valores numéricos tienen que convertirse a una escala de 0 a 100, mediante la siguiente fórmula:

Tabla N°4. Fórmula para calcular la puntuación total de la Calidad de Vida - CU-Q2oL

$$[(\Sigma \text{ elementos} - \text{min}\Sigma \text{ elementos} / \text{max}\Sigma \text{ elementos} - \text{min}\Sigma \text{ elementos})] \times 100$$

Σ elementos = suma de todas las preguntas incluidos en el factor.

$\text{min}\Sigma$ elementos = puntaje mínimo posible para el factor.

$\text{max}\Sigma$ elementos = puntuación máxima posible para el factor.

Para calcular el resultado global (23 ítems), la fórmula es:

$$[(\text{Suma de elementos} - 23) / (115 - 23)] \times 100$$

V.7 Expresión CD63

V.7.1 Muestra

- Los sueros de los pacientes fueron obtenidos en tubo sin anticoagulante, se centrifugó y se guardó a -20°C, así también los 32 sueros de niños sin urticaria crónica espontánea.
- Como parte del protocolo de estudio se evaluaron a los pacientes: velocidad de sedimentación globular, número de basófilos/mm³ en hemograma, concentración de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa, parasitológico seriado y test de suero autólogo.
- Para determinar la expresión de CD63 mediante el TAB, se utilizó células de un donante atópico. El donante fue evaluado por un Alergólogo Inmunólogo determinando la atopia por evaluación clínica y por exámenes de laboratorio mediante la tecnología de InmunoCAP, realizándole exámenes de Phadiatop (mezcla de ácaros, pólenes, epitelios de perro y gato, hongos) y hx2 (mezcla de polvo de casa; Hollister-Sitier Labs, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blatella germánica*) ambos resultados fueron positivos. Al donante se le extrajo muestra de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA K2, el día de realización del TAB.
-

V.7.2 Expresión de CD63 mediante el Test de Activación de Basófilos (TAB) por citometría de flujo

- Basófilos como células diana de los autoanticuerpos

Los basófilos normalmente están presentes en la sangre periférica y representan alrededor del 0.5 al 1% de los leucocitos circulantes. Si bien, los mastocitos son claramente las células efectoras que inician el proceso de urticaria, los basófilos pueden infiltrarse en la piel como parte de la respuesta de fase tardía y ser activados por los autoanticuerpos. Para efecto de la prueba in vitro se utilizan los basófilos.

Los basófilos son capaces de liberar el contenido de sus gránulos tras un proceso de activación dependiente del estímulo antigénico, en este caso son los autoanticuerpos. La degranulación que ocurre tras el puenteo de los receptores para la IgE por acción de un alérgeno divalente provoca la fusión intracitoplasmática de los gránulos y la fusión de la membrana de éstos con la membrana plasmática, con lo que moléculas presentes en la membrana de los gránulos, tales como la molécula CD63, quedan expuestas al exterior y se expresarán en la membrana del basófilo cuando éste se encuentre activado.

- **Control Positivo**

Se utiliza dos controles:

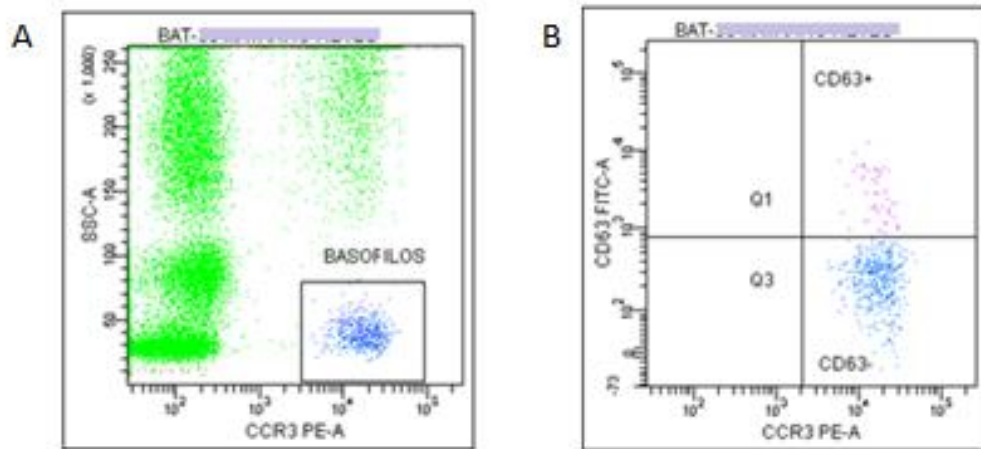
- Anticuerpos monoclonales altamente específicos a los receptores de unión de tipo IgE de gran afinidad (FcεRI). El anticuerpo monoclonal anti- FcεRI emula el puenteo del receptor in vivo ocasionado por el auto-anticuerpo IgG contra este receptor.
- Activador celular inespecífico N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP). Es un tripéptido que produce la activación de los basófilos de manera no inmunológica.

V.7.3 Procedimiento del TAB

Se utilizó el método comercial Flow Cast, Buhlman; en 50 µl del suero del paciente (donde se investiga la presencia de los autoanticuerpos) se le añadió 100µl de tampón de estimulación y 50 µl de células del donante atópico, se mezcló suavemente y se añadió 20µl del cocktail de anticuerpos conjugados, que es el reactivo de coloración que contiene: anticuerpos monoclonales contra el CD63 humano, marcado con isotiocianato de fluoresceína (anti CD63-FITC) y contra el receptor de quimiocina humana CCR-3 marcado con ficoeritrina (anti CCR3-PE); el CCR3 se expresa constitutivamente sobre los eosinófilos y basófilos. Se incubó 25 minutos a 37°C, posteriormente se añadió 2 ml de reactivo de lisis y se incubó durante 10 minutos a 25°C se llevó a centrifugar los tubos

durante 5 minutos a 500xg, finalmente se decantó y resuspendió con 300µl de tampón de lavado. Junto a ello se realizó los controles positivos y control negativo. La adquisición se realizó en el citómetro de flujo FACSCanto II en el láser argón de 488nm, previamente realizado la performance del citómetro de flujo con las perlas CS&T (perlas estandarizadas que realizan el control de la calidad óptica, electrónica y fluídica del instrumento, así como ajustar la compensación de fluorescencia). El análisis se realizó en el software en FACSDiva 6.0; se adquirieron 500 basófilos, verificando que el dot plot de FSC vs SSC los leucocitos presentan tres poblaciones, el segundo dot plot es para identificar la población de basófilos los cuales son $CCR3^{pos} SSC^{low}$, posteriormente la identificación de células positivas para CD63+.

Gráfico N°1. Gráfico de puntos de citometría de flujo del TAB



A. Identificación de basófilos $CCR3^{pos} SSC^{low}$. B. Identificación de degranulación de los basófilos $CCR3^{pos} CD63^{pos}$

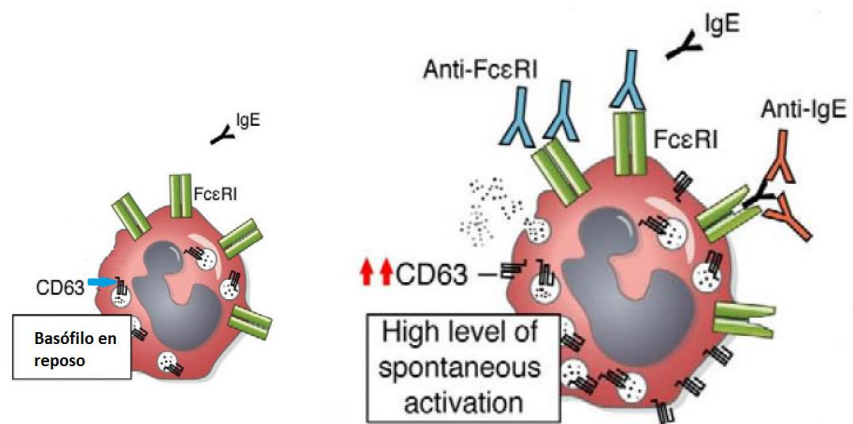


Gráfico N°2. Esquema de identificación del CD63 mediante la activación de basófilos por los autoanticuerpos en la UCE.

V.7.4 Interpretación de resultados

Se considera expresión de CD63 positivo, de acuerdo con el índice de estimulación (IE):

$$IE = \frac{\% \text{ CD63+ inducido por el suero del paciente}}{\% \text{ CD63+ inducido por el control negativo}}$$

IE es mayor o igual a 2, se considera positivo

V.8 Operacionalización de variables

V.8.1 Análisis Estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 24.0. Se utilizó frecuencias y porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas como sexo, antecedentes de rinitis alérgica, antecedente de asma, antecedente de eczema, antecedente de alergia alimentaria, antecedente de alergia a medicamentos, positividad del test de suero autólogo, resultados del parasitológico seriado. Se utilizará media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar como medidas de resumen según sigan o no una distribución normal para las variables cuantitativas como edad, número de basófilos, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa, porcentaje de expresión del CD63, resultados del test de suero autólogo en mm y los valores de los test TCU, CU-Q2oL y UAS7.

Se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre el Índice de estimulación del CD63 y las variables cuantitativas como edad, número de basófilos, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa y resultados del test de suero autólogo en mm, y los valores de los test TCU, CU-Q2oL y UAS7.

Se elaboró una curva ROC mediante la cual establecer una aproximación a los puntos de corte de máxima sensibilidad y especificidad para el porcentaje expresión del CD63 para predecir el nivel de control, la calidad de vida y la severidad de la enfermedad en los pacientes con urticaria crónica espontánea.

V.8.2 Variables y operacionalización de variables

Variables principales:

- **Variable Independiente:** Porcentaje de expresión de CD63
- **Variables dependientes:** Puntaje en test TCU, Puntaje en test UAS7, Puntaje en test CU-Q2oL

Variables secundarias:

Edad, género, antecedente de asma, antecedente de rinitis alérgica, antecedente de eczema, antecedente de alergia alimentaria, antecedente de alergia a medicamentos, número de basófilos, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos anti-tiroglobulina, anticuerpos anti-peroxidasa, resultado del test de Suero autólogo, lectura del test de suero autólogo, parasitológico seriado.

Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Forma de Medición	Escala de Medición	Instrumento de Medición	Definición de la Variable	Expresión de la Variable
<i>Edad</i>	Cuantitativa	Directa	De razón	Ficha de recolección de datos.	Tiempo expresado en años, considerando la fecha de nacimiento consignadas en DNI.	Años
<i>Género</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Ficha de recolección de datos.	Características fenotípicas del paciente. Consignada en Historia Clínica	1 Masculino 2 Femenino
<i>Antecedente de Asma</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Antecedente de diagnóstico de asma consignado en la historia clínica y realizado por un	1 Presente 2 Ausente

					médico Inmunólogo clínico.	
<i>Antecedente de Rinitis Alérgica</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Antecedente de diagnóstico de rinitis alérgica consignado en la historia clínica y realizado por un médico Inmunólogo clínico.	1 Presente 2 Ausente
<i>Antecedente de Eczema</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Antecedente de diagnóstico de <i>eczema</i> consigna-do en la historia clínica y realizado por un médico Inmunólogo	1 Presente 2 Ausente
<i>Antecedente de alergia alimentaria</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Historia clínica	Antecedente de alergia alimentaria consignado en la historia clínica y realizado por un médico Inmunólogo.	1 Presente 2 Ausente
<i>Antecedente de alergia a medicamentos</i>	Cualitativa	Directa	Nominal	Ficha de recolección de datos.	Antecedente de alergia a medicamentos referido por el paciente.	1 Presente 2 Ausente
Número de basófilos	Cuantitativa	Directa	De razón	Contador hematológico	Valores absolutos de basófilos	Células/mm ³

Velocidad de sedimentación	Cuantitativa	Directa	De razón	Tubo Wintrobe	Proceso infeccioso	mm en 1 hora
Ac anti-tiroglobulina	Cuantitativa	Directa	De razón	Electroquimio luminicencia	Anticuerpos antitiroideos	IU/ml
Ac anti-peroxidasa	Cuantitativa	Directa	De razón	Electroquimio Luminicencia	Anticuerpos antitiroideos	IU/ml
Índice de estimulación CD63 - TAB	Cuantitativa	Directa	De razón	Citómetro de Flujo FACS Canto II - Software FACSDiva (Becton Dickinson)	Cociente de: <u>%CD63+del paciente</u> %CD63+ del CN* *Control negativo	≥ 2
Resultado del test de Suero Autólogo	Cualitativa	Directa	De razón	Intradermo-reacción	Registro en la historia clínica de la lectura positiva de la media dos diámetros perpendiculares de pápula formada (D1 y D2)/2 si el resultado ≥ 1.5 mm.	0 Negativo 1 Positivo
Lectura del test de Suero Autólogo	Cuantitativa	Directa	De razón	Intradermo-reacción	Registro en la historia clínica de la lectura de la media dos diámetros perpendiculares de pápula formada (D1 y D2)/2	Lectura en mm.

Parasitologico seriado	Cualitativa	Directa	De razón	Método de Telemann	Parasitológico seriado registrado en la historia clínica.	0 Negativo 1 Positivo [nombre de parásito(s)]
Calidad de vida	Cuantitativa	Directa	De razón	Cuestionario de calidad de vida (CUQ-2oL)	Puntuación para cada dimensión del cuestionario, luego un índice total. La puntuación oscila entre 0 y 100.	Número entre 0 y 100.
Severidad de UCE	Cuantitativa	Directa	De razón	Score de actividad Urticaria (UAS7)	Puntuación en el Score UAS7 de severidad de urticaria.	Número entre 0 y 42.
Nivel de control de urticaria crónica	Cuantitativa	Directa	De razón	Test de control de urticaria (TCU)	Puntuación en el Test de control de Urticaria para el nivel de control de enfermedad.	Número entre 0 y 16.

VI. RESULTADOS

Se evaluó un total de 32 pacientes, los cuales tenían una media de edad de $10,39 \pm 3,57$ años. De los pacientes evaluados, 16 (50%) eran de género masculino. En cuanto a la procedencia, 22 (68.75%) pacientes eran de Lima. En cuanto a su patrón de presentación, 18(56,25%) tenían habones y angioedema, 12(37,5%) solo habones y 2(6,25%) solo angioedema. En cuanto a sus antecedentes, se tiene que 18(56,25%) tenía rinitis alérgica, 11(34,38%) tenía eccema, 6(18,75%) tenía asma, 4(12,5%) tenía alergia a alimentos y 8(25%) tenía alergia a medicamentos. Otros datos se pueden apreciar en la **tabla 5**.

Tabla 5. Características clínicas y sociodemográficas del grupo de estudio

	n	(%)
ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
Edad X(S)*	10,39	3,57
Género masculino	16	50,0
Procedencia		
Lima	22	68,75
Otros departamentos	10	31,25
Expresión de la urticaria		
		0
Habones	12	37,5
Angioedema	2	6,25
Ambos	18	56,25
ANTECEDENTES		
Asma	6	18,75
Rinitis alérgica	18	56,25
Eccema	11	34,38
Alergia a alimentos	4	12,5
Alergia a medicamentos	8	25,0

*X(S): Media(desviación estándar)

En cuanto a los resultados de los exámenes de laboratorio, se tiene que, de los 32 pacientes, la mediana de la VSG fue 15mm/h con un RIQ de 12 a 22mm/h, el VSG estuvo prolongado en 8(25%) de los niños; considerando los valores normales de VSG en niños de 0 a 10mm/h. Respecto al conteo absoluto de basófilos tuvo una mediana de 46 cel/mm³ con un rango intercuartílico de 0 a 61,1; considerando valores normales de 20 a 100 cel/mm³. Respecto a la antitiroglobulina se encontró una mediana de 19 UI/ml con un RIQ de 12,96-19 UI/ml, se encontró un solo valor elevado, los valores normales son 1.4 a 78 UI/ml. Respecto a la antiperoxidasa se encontró una mediana de 9UI/mL con un rango intercuartílico de 6,1 a 10,70; siendo el valor normal < 34UI/ml. Con respecto al test de suero autólogo, se encontró una mediana de 0,5mm con un rango intercuartílico de 0,06 a 2,5. El test de suero autólogo fue positivo en 14(43,75%) pacientes. En relación con el examen de parásitos, el parásito más frecuentemente encontrado fue *Blastocystis hominis* con una frecuencia de 8(25%). **Tabla 6**

Tabla 6. Exámenes de laboratorio del grupo de estudio

	n	(%)
VSG (mm/h) M(RIQ)	15	(12-22)
VSG prolongado	8	25
Conteo absoluto de basófilos M(RIQ)	46	(0-61,1)
Anti Tiroglobulina		
Valor (UI/mL) M(RIQ)	19	(12,96-19)
Incrementado	1	3,125
Anti Peroxidasa		
Valor (UI/mL) M(RIQ)	9	(6,1-10,70)
Incrementado	0	
Test de suero autólogo		
Medida en mm M(RIQ)	0,5	(0,06-2,5)
Positivo	14	43,75
Parasitológico seriado (Sedimentación simple)		
Blastocystis hominis	8	25
Endolimax nana	3	9,375
Enterobius vermicularis	2	6,25
Entamoeba coli	4	12,5
Iodamoeba bütschlii	1	3,125

M(RIQ): Mediana (rango intercuartílico)

En el reporte individual de los tests clínicos, se agrupó a los pacientes de acuerdo con el Score de Severidad de la urticaria (UAS7) en tres grupos, dieciséis pacientes presentaron UCE leve (50.0%), once pacientes presentaron UCE moderada (34.37%) y cinco pacientes UCE severa (15.62%). **Gráfico 3.**

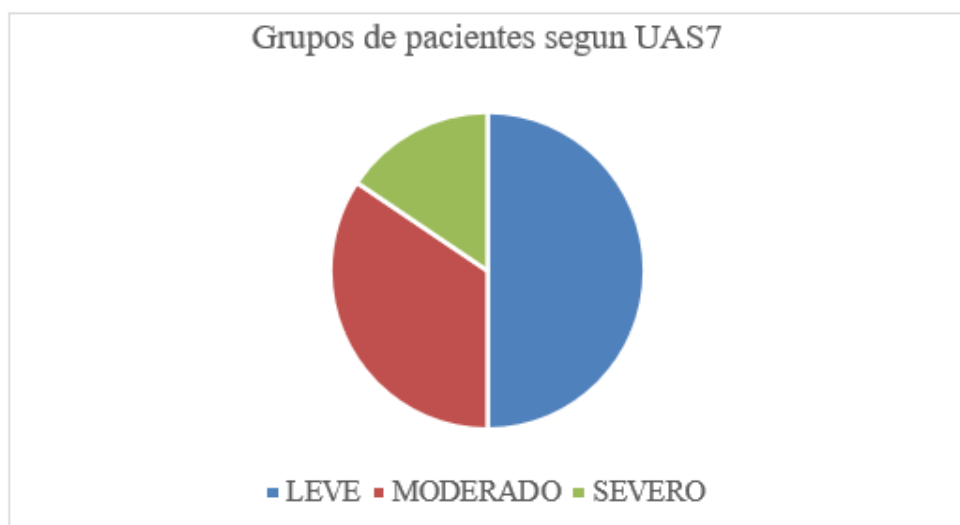


Gráfico N° 3. Población de estudio de acuerdo con el Score de Severidad de Urticaria (UAS7).

De acuerdo a los grupos de Severidad de la urticaria el índice de estimulación de CD63, se presentó de la siguiente manera; en el grupo leve tres pacientes fueron positivos (18.75%), en el grupo moderado cuatro pacientes fueron positivos (36.36%) y en el grupo severo tres pacientes fueron positivos (60.0%). **Gráfico 4.**

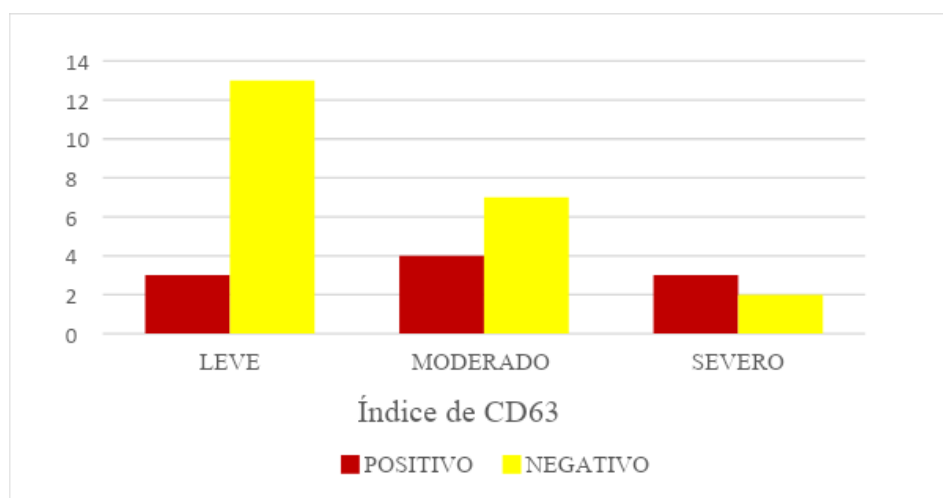


Gráfico 4. Expresión de CD63 de acuerdo a los grupos de UAS7

Por otra parte, considerando a los 5 pacientes del grupo severo; 3 pacientes tenían enfermedad controlada y 2 enfermedad no controlada, la calidad de vida en los pacientes severos fluctuó entre 10,80 y 31,52, tres pacientes con

enfermedad severa tuvieron Índice de Estimulación de CD63+ positiva. Entre los 11 pacientes con enfermedad moderada; se encontró que 7 pacientes tuvieron una enfermedad no controlada y 4 tenían enfermedad controlada, la calidad de vida en los pacientes con enfermedad moderada estuvo entre 0 y 40,22, cuatro pacientes tenían el Índice de Estimulación de CD63+ positiva. En los 16 pacientes con enfermedad leve, se encontró que un paciente tuvo una enfermedad no controlada y 15 tenían la enfermedad controlada, la calidad de vida en los pacientes con enfermedad leve estuvo entre 1,09 y 25,00, tres pacientes tenían el Índice de Estimulación de CD63+ positiva. **Tabla 7.**

De los 32 sueros de niños sin urticaria crónica, todos tuvieron un Índice de estimulación menor de 2.

Tabla 7. Resultados de los Test clínicos e Índice de estimulación CD63

	UAS7	CU-Q2oL	UCT	Índice de Estimulación de CD63	
ENFERMEDAD SEVERA				IE	Resultado
Paciente 1	30	10,80	12	2,4	+
Paciente 2	37	31,52	9	7,2	+
Paciente 3	42	18,48	1	2,4	+
Paciente 4	30	28,26	14	1,2	-
Paciente 5	30	13,04	14	1,6	-

ENFERMEDAD MODERADA

Paciente 6	27	26,09	10	0,8	-
Paciente 7	20	0,00	10	4,0	+
Paciente 8	16	31,52	11	12,2	+
Paciente 9	22	6,52	3	1,6	-
Paciente 10	26	25,00	6	1,6	-
Paciente 11	26	40,22	7	1,2	-
Paciente 12	20	13,04	14	2,4	+
Paciente 13	16	20,65	14	0,4	-
Paciente 14	16	9,78	14	3,6	+
Paciente 15	16	29,25	12	0,8	-
Paciente 16	21	32,61	10	0,4	-

ENFERMEDAD LEVE

Paciente 17	0	1,09	13	0,4	-
Paciente 18	0	8,70	14	1,2	-
Paciente 19	8	8,70	13	0,4	-
Paciente 20	3	2,17	16	0,4	-
Paciente 21	2	2,17	16	1,2	-
Paciente 22	0	1,09	16	1,8	-
Paciente 23	15	20,65	13	1,2	-
Paciente 24	8	16,30	13	0,8	-
Paciente 25	6	8,70	14	0,4	-
Paciente 26	5	9,78	13	2,4	+
Paciente 27	10	17,39	13	1,2	-
Paciente 28	12	25,00	11	0,8	-
Paciente 29	0	4,35	13	2,8	+
Paciente 30	2	5,00	13	1,2	-
Paciente 31	3	9,78	13	1,8	-
Paciente 32	3	9,78	14	2,0	-

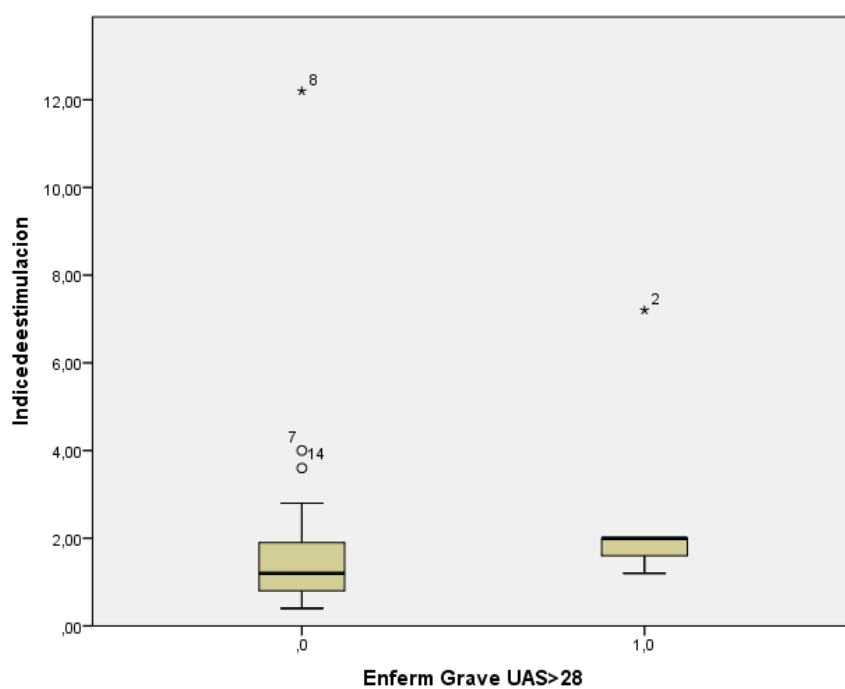
Se evaluó la correlación entre los test clínicos de severidad, control de enfermedad y calidad de vida respecto al Índice de Estimulación de CD63. El Índice de Estimulación CD63 no encontró correlación con ninguno de los test clínicos. Se encontró correlación negativa entre UAS7 y UCT con un coeficiente de correlación de -0,652 y un $p=0,0001$. Se encontró correlación entre UAS7 y CU-Q2oL de 0,589 con un $p=0,0001$. Se encontró una correlación negativa entre UCT y CU-Q2oL con un coeficiente de correlación de -0,394 y un $p=0,036$. Otros datos se pueden apreciar en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Correlación entre Índice de estimulación CD63+ y Test clínicos

		CD63+ (IE)	UAS7	UCT	CU-Q2oL
CD63+ (IE)	Correlación	-	0,203	-0,144	0,225
	P	-	0,264	0,432	0,217
UAS7	Correlación	0,203	-	-0,652	0,589
	P	0,264	-	0,000	0,000
UCT	Correlación	-0,144	-0,652	-	-0,394
	P	0,432	0,000	-	0,026
CU-Q2oL	Correlación	0,225	0,589	-0,394	-
	P	0,217	0,000	0,036	-

Se comparó el Índice de estimulación de CD63 sobre la base de la severidad con el UAS7 (pacientes con enfermedad severa versus enfermedad no severa). Se encontró que los valores del índice de estimulación CD63+ en los pacientes con enfermedad severa versus no severa, no evidenciaron diferencias significativas con un $p=0,136$. **Figura N°4.**

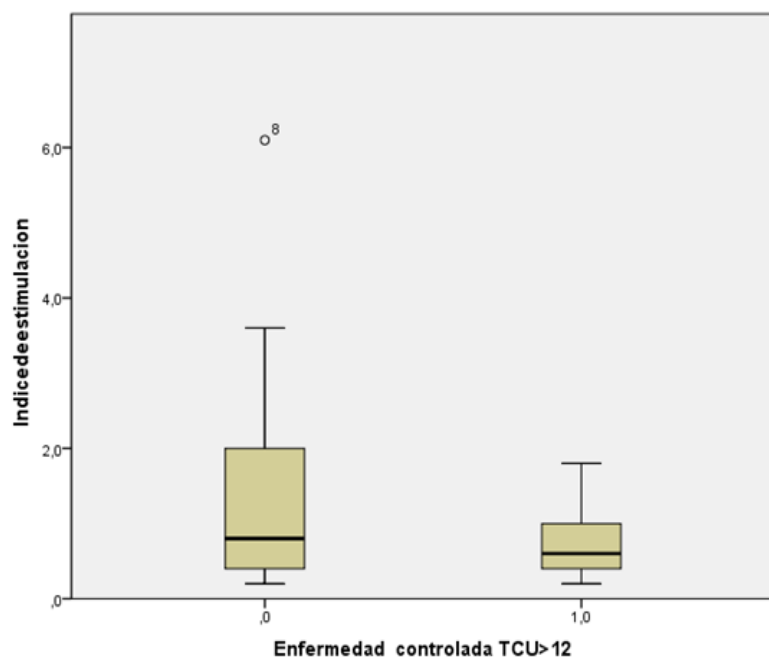
Figura N° 4. Distribución del Índice de Estimulación de CD63 según la Severidad de la enfermedad



Prueba U de Mann Whitney ($p=136$)

Se comparó el Índice de estimulación de CD63+ sobre la base del nivel de control con el UCT (pacientes con enfermedad severa versus enfermedad no severa). Se encontró que la distribución del porcentaje de expresión de los pacientes con enfermedad severa versus no severa no tuvo diferencias significativas con un $p=0,325$. **Figura N°5.**

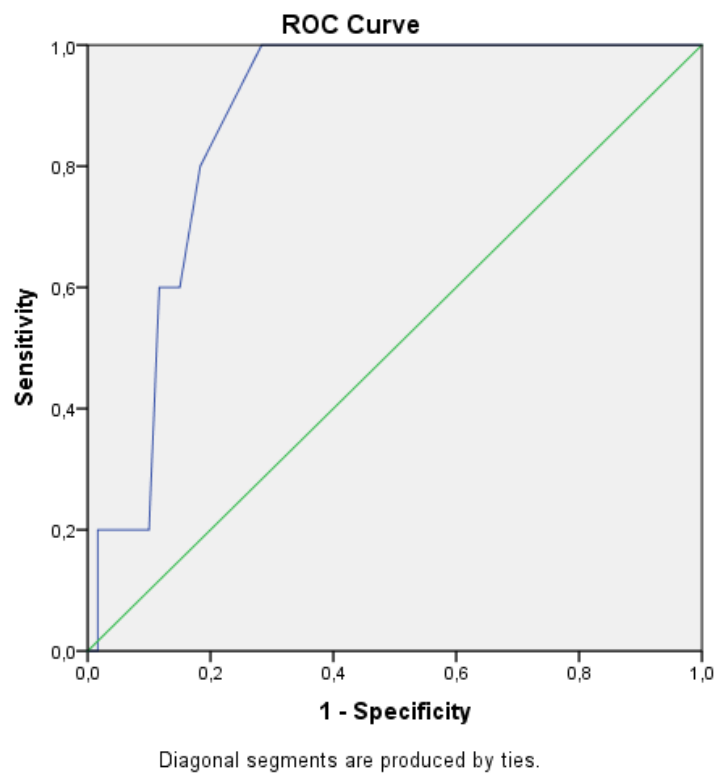
Figura N°5. Distribución del Índice de Estimulación de CD63 según Control de la enfermedad



Prueba U de Mann Whitney ($p=0,325$)

Se realizó un análisis ROC para el valor del Índice de Estimulación de CD63 con respecto a severidad considerando pacientes con enfermedad severa (UAS>28) y pacientes sin enfermedad de urticaria crónica espontanea para lo cual se utilizó 32 controles sanos. En el análisis ROC se halló un AUC de 0,873 con un nivel de significancia de 0,0001 y un intervalo de confianza al 95% de entre 0,778 y 0,968. **Figura N°6.**

Figura N°6. Curva ROC del Índice de Estimulación de CD63+ según Severidad de la enfermedad



Al determinar los puntos de mayor sensibilidad y especificidad para el Índice de Estimulación de CD63+, se encontró que el valor de 2,8% tuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 81,7%. Otros datos se aprecian en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad según el análisis ROC del Índice de Estimulación de CD63+.

Valor de % de expresión de CD63+	Sensibilidad	1-Especificidad
-2.000	1,000	1,000
,200	1,000	,767
,600	1,000	,700
1,000	1,000	,450
1,400	1,000	,350
2,000	1,000	,283
2,800	,800	,183
3,400	,600	,150
3,800	,600	,117
4,400	,200	,100
5,200	,200	,067
6,400	,200	,050
7,600	,200	,033
11,200	,200	,017
21,400	0,000	,017
26,400	0,000	0,000

Puntos de sensibilidad y 1-especificidad según el análisis ROC

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio aborda por primera vez a la urticaria crónica espontánea en pacientes pediátricos peruanos y busca determinar si existe alguna relación entre la expresión de CD63 detectada mediante el TAB y los test clínicos para la evaluación de la urticaria. El estudio PURIST menciona que la urticaria crónica autoinmune es un subtipo de UCE relativamente pequeño, pero inmunológicamente distinto que no puede identificarse mediante parámetros clínicos de rutina y la inclusión del TAB ayudaría a este fin, así como se plantea que podría ser útil para su monitorización (20). Estudios como el de Hossein et al. (2019) (18), Endo et al. (2020) (21), Gomulka et al. (2021) (24), Kolkhir et al. (2021) (22), Bartko et al. (2022) (25), establecen la importancia de la expresión de CD63+ mediante el TAB. En el presente trabajo la expresión positiva de CD63 mediante el TAB fue similar a la de otros estudios, pues representó el 28.12%, mientras en un estudio en España de 139 pacientes adultos representó el 31.6% (6). Las proporciones son similares, respecto a otras publicaciones previas; sin embargo, los estudios que abordan la expresión de CD63 mediante TAB en UCE son aún escasos. Los test clínicos estandarizados para valorar la UCE son UAS7, TCU y CUQ2oL. El UAS7 describe severidad, mientras el TCU valora nivel de control y el CUQ2oL evalúa calidad de vida frente a la enfermedad. La evidencia de asociación entre los valores hallados en los cuestionarios con respecto a un parámetro de laboratorio como es la expresión de CD63+ a través de su índice de estimulación sería de utilidad en

el manejo y seguimiento de los pacientes. A pesar del interés en evaluar las relaciones de esta prueba de laboratorio, según los resultados del presente estudio, no se encontró asociación o relación directa entre las variables clínicas y la expresión de CD63+. En un estudio previo en Canadá, en el año 2016, se determinó que el CD63+ es común en niños con UCE y, por otra parte, está vinculado con una mayor actividad de la enfermedad (60). Estos resultados podrían ser diferentes a los obtenidos en la investigación debido a que el estudio contó con un mayor tamaño de muestra, lo cual permitió cumplir con los supuestos para realizar un análisis de regresión y una mayor potencia de la muestra para la Curva ROC; sin embargo, en el grupo de estudio, los que presentaron UAS7 Severo tuvieron CD63+ en un 60%. Miles et al. (2021), en Canadá, afirma que la UCE con niveles de CD63 elevados tienden a tener una tasa de resolución del 45% (17).

Un estudio en pacientes mayores de 16 años en México determinó que existe correlación entre la actividad de la urticaria crónica y la calidad de vida; sin embargo, no abordó los estudios funcionales para determinar la expresión de CD63 (54). Marcelino et al. (2021), afirma que, una prueba de basófilos positiva está relacionada con características conocidas de UCE autoinmune y características novedosas, incluidos los síntomas nocturnos. Referente a la identificación funcional de la urticaria por citometría de flujo, en base a muchos reportes y la recomendación de Guías de Urticaria sobre el TAB (61), el procedimiento no se encuentra aún estandarizado. En tal sentido se realizó la prueba a controles sanos. El estudio PURIST al evaluar la expresión CD63 mostró un valor predictivo con BAT de 69% y con BHRA de 88% en 75

pacientes adultos (20). Mientras que Marcelino y colaboradores (2021) estudiaron 85 pacientes con UCE encontrando la expresión de CD63+ de 44% mediante TAB y 28% en BHRA (23).

Se determinó correlaciones correspondientes a los valores de UAS7, TCU y CU-Q2oL, sólo se encontró correlación entre la actividad de la urticaria crónica y la calidad de vida (UAS7 y CU-Q2oL). En un estudio de 222 niños en Turkia concluyen que una elevada puntuación de UAS7 refleja un alto factor de riesgo en la persistencia de los síntomas (62). Referente a calidad de vida, usando el perfil de salud genérico de Nottingham, O'Donnel et al, mostraron que los pacientes adultos con UC informan puntuaciones de calidad de vida comparables con pacientes que padecen enfermedad coronaria (63). Usando el cuestionario genérico CLQI (Children's Life Quality Index) en 379 niños con enfermedades de la piel con duración de más de seis meses concluyeron que el deterioro de la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) en niños con enfermedades crónicas de la piel, desde la perspectiva de los padres, la puntuación más alta fue dermatitis atópica, seguida de urticaria, psoriasis y alopecia (64). Otro estudio realizado en Estados Unidos manifiesta que el TAB puede ser un método alternativo para clasificar los fenotipos funcionales basófilos en UCE (19). No existen herramientas validadas específicas en estudio de UCE en niños por lo que se utiliza lo recomendado en los adultos.

Respecto a UAS7 proporciona una visión más precisa de la actividad de la urticaria, permite comparar los resultados obtenidos en estudios realizados en distintos centros. Sin embargo, posee algunas limitaciones, al ser una

herramienta prospectiva no resulta útil para la valoración inicial del paciente, no valora el angioedema ni permite la evaluación de las urticarias inducibles y precisa de un correcto cumplimiento por parte del paciente.

En cuanto la calidad de vida, aunque no se trata de una herramienta difícil de completar por el paciente, es laboriosa y esto podría dificultar su uso de forma rutinaria en la práctica clínica habitual, la información requerida es de los quince días anteriores al llenado.

El TCU, es retrospectivo de 4 semanas previas, rápido de completar ya que consta únicamente de 4 preguntas, lo convierten en una herramienta útil para valorar en la práctica clínica diaria como en ensayos clínicos potenciales. Adicionalmente el TCU incluye el angioedema entre los síntomas evaluados.

En contraste con estudios realizados en adultos donde se encuentra una relación en el sexo femenino de 2:1 con respecto al sexo masculino en la UCE, en los niños no se ha reportado dicha relación, tal como refiere en la Revisión de Del Pozo Magaña (33), en el presente estudio la relación fue 1:1; también se encontró la asociación de UCE con urticaria fáctica/dermografismo (1 paciente del grupo severo y con un Índice de estimulación CD63 de 7.2) que representó el 3.1% de total de pacientes estudiados, mientras que en la población adulta se presenta una asociación de UCE con urticaria inducible de 3.8%. El dermografismo, urticaria colinérgica y urticaria a frío son las asociaciones más frecuentes con la UCE (65).

El TSA positivo ha sido reportado 34.1% en un estudio realizado en 222 niños (62), en una revisión de urticaria crónica en niños realizado en Nepal en el 2019,

encontraron positividad de TSA en 48.2% en 114 pacientes. (66), en nuestro grupo estudiado representó el 43.75%. El TSA tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 13.8-85% y un valor predictivo negativo (VPN) de 81.4-100%. La utilidad de esta prueba radica en que es de bajo costo, de fácil realización y alto VPN. Además, existen estudios que demuestran la reactividad positiva de TSA en 30-50% de adultos con síntomas respiratorios alérgicos y no alérgicos y en la población infantil alcanza el 80% (67).

La evidencia de bacteria, parásitos y virus se limita a casos únicos o series de casos. Referente a infestación por parásitos en niños con UC varia 0% a 37.8% según una revisión sistemática y los casos provienen de Turkia, India y Thailandia (68). Del total de las muestras estudiadas, en 31.2% se identificaron parásitos, principalmente infección de protozoarios, en nuestro medio se ha reportado una prevalencia de 47.4% y 80.7%, esto dependiendo del área geográfica estudiada (69,70). Estos hallazgos de infestación parasitaria sugieren que sea más accidental y que, en muchos casos, la recuperación del paciente con UC es debido al curso natural de la enfermedad y no debido al tratamiento de la infección.

Existe una baja frecuencia de la UCE en población pediátrica; siendo la prevalencia en 1.8% (29); sin embargo, las repercusiones de esta patología sobre la calidad de vida de los pacientes son importantes. La baja frecuencia de enfermedad precipitó un tamaño poblacional reducido, la cual fue una de las limitaciones más importantes del presente estudio. Es importante realizar estudios en infantes y niños ya que la mayoría de los estudios de UCE han sido

realizados en pacientes adultos y se realiza una trazabilidad hacia los pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis ROC con muchas limitaciones para establecer un punto de mayor sensibilidad y especificidad en cuanto a severidad. Chomiciene et al. (71), valoró la utilidad de CD63+ y CD203c en relación con la positividad del suero autólogo, a diferencia del presente estudio que lo valoró frente a la severidad de la enfermedad. En tal estudio, se encontró un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.691 para la prueba de CD63, mientras que la investigación presentada reportó un AUC de 0,873. Esta diferencia se debería a variaciones en las metodologías, tamaños de muestra o características específicas de las poblaciones estudiadas en ambos estudios. A pesar de esta discrepancia, ambos análisis resaltan la relevancia estadística de la prueba de CD63, como lo demuestran los bajos valores de p (menores a 0.001 en el estudio adjunto y de 0,0001 en el análisis proporcionado), por lo que existiría una capacidad discriminativa alta del CD63 tanto para los casos severos como para los casos de suero autólogo positivo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, aunque ambos estudios apoyan la precisión de la prueba de CD63, las diferencias en los AUCs sugieren la necesidad de una consideración cuidadosa al interpretar estos resultados en diferentes contextos clínicos. Es notable que el análisis de correlación sólo se limitó a realizar asociaciones en sentido y dirección, las conclusiones de este análisis podrían permitir establecer o formular nuevas hipótesis.

VIII. CONCLUSIONES

1. El Índice de estimulación de CD63+ no encontró correlación con los tres test clínicos ($p > 0,05$). Se encontró una débil correlación de CD63+ con UAS7 y CU-Q2oL.

1. Respecto a los test clínicos solo se encontró correlación entre UAS7 y CU-Q2oL de 0,589 con un $p = 0,000$.

2. Entre las características sociodemográficas más frecuentes 16(50%) eran de género masculino. En cuanto a su patrón de presentación, 18(56,25%) tenían habones y angioedema, 12(37,5%) solo habones y 2(4%) solo angioedema.

3. En el análisis ROC se halló un AUC de 0,873 con un nivel de significancia de 0,001 y un intervalo de confianza al 95% de entre 0,778 y 0,968. Al determinar los puntos de mayor sensibilidad y especificidad, se encontró que el valor de 1,4% tuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 81,7%.

IX. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios con un mayor tamaño muestral para poder predecir mejor la relación de la expresión de CD63 y los Tests clínicos de UCE que permitan realizar conclusiones más exhaustivas.
2. Registrar a todos los pacientes con UCE y ampliar el tiempo de seguimiento de la cohorte. La UCE ha sido bien documentado en adultos, sin embargo, existe un conocimiento limitado en la infancia.
3. Implementar estudios de Histocompatibilidad para investigar la predisposición genética reportados en distintas investigaciones en la UCE, como son HLA DRB1*04, HLA B*50, HLA DQB1, HLA-DR4, HLA-DR9, HLA-DR12 (5,73, 74).
4. Realizar revisiones sistemáticas o estudios multicéntricos que aborden el tópico tratado en el presente estudio para incrementar el conocimiento acerca de pruebas funcionales y el impacto del uso de los Cuestionarios en la UCE en la práctica clínica.

X. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868–87.
2. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991 Nov;21(6):695–704.
3. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015; 5:30.
4. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013 Jan;68(1):27–36.
5. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;36(6):770–6.
6. Jürgen H, Knol E, Ferrer M, Mayorga L, Sabato V et al. Pros and Cons of Clinical Basophil Testing (BAT). *Curr Allergy Asthma Rep* (2016) 16.56.
7. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis*. 2016 Dec;4(4):441–5.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–414.
9. Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):80–6.
10. García-Diez I, Curto-Barredo L, Weller K, Pujol RM, Maurer M, Giménez-Arnau AM. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. *Actas Dermo*. 2015 Nov;106(9):746–52.
11. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005 Aug;60(8):1073–8.

12. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988 Feb;90(2):213–7.
13. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993 Jun 3;328(22):1599–604.
14. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2606–12.
15. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(2):81–8.
16. D’Auria E, De Amici M, Licari A, Caimmi S, Mantegazza C, Zuccotti GV, et al. Response to: Bias in the use of a SSClow/CCR3pos gate to capture basophils in chronic urticaria? *Immunobiology.* 2020 Jan;225(1):151852.
17. Miles LM, Gabrielli S, Le M, Netchiporouk E, Baum S, Greenberger S, et al. Clinical Characteristics, Management, and Natural History of Chronic Inducible Urticaria in a Pediatric Cohort. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):757–64.
18. Hossein Zadeh Attar M, Merk HF, Kotliar K, Wurpts G, Röseler S, Moll-Slodowy S, et al. The CD63 basophil activation test as a diagnostic tool for assessing autoimmunity in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2019 Dec;29(6):614–8.
19. Huang AH, Chichester KL, Saini SS. Association of basophil parameters with disease severity and duration in chronic spontaneous urticaria (CSU). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Feb;8(2):793-795.e6.
20. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E. H. Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2427–36.
21. Endo T, Toyoshima S, Hayama K, Tagui M, Niwa Y, Ito M, et al. Relationship between changes in the 7-day urticaria activity score after treatment with omalizumab and the responsiveness of basophils to FcεRI stimulation in patients with chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(2):12.
22. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, Danilycheva I, Krause K, Sauer M, et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):4138-4146.e8.

23. Marcelino J, Baumann K, Skov PS, Pereira Santos MC, Wyrosiak I, Scheffel J, et al. What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients – Results of the CORSA Study. *Front Immunol*. 2021 Sep 28; 12:9.
24. Gomułka K, Wrześniak M, Mędrala W, Panaszek B. Basophils priming in patients with chronic spontaneous urticaria. *Adv Dermatol Allergol*. 2021;38(4):608–10.
25. Bartko EA, Elberling J, Blom LH, Poulsen LK, Jensen BM. Elevated, FcεRI-dependent MRGPRX2 expression on basophils in chronic urticaria. *Skin Health Dis [Internet]*. 2022 Dec 14
26. Aguilar N, Segura N. Correlación de la gravedad de urticaria crónica y calidad de vida. *Revista Alergia México*. 2012;59(4).
27. Luo J, Chen S, Xu Y. Effect of autologous whole blood injections on expression of FcεRI and CD63 on basophils in patients with refractory chronic spontaneous urticaria and positive autologous serum skin test. *Revista China de Demartología*. 2019;241–7.
28. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214–20.
29. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May;9(3):212–9.
30. Legrain V, Taïeb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol*. 1990 Jun;7(2):101–7.
31. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2019 Sep 8;
32. Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez BD la C. Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia. *Rev Alerg México [Internet]*. 2017 Jun 29;64(2):163.
33. Del Pozzo-Magaña BR. Chronic Urticaria in Children: A Review. *EMJ Dermatol [Internet]*. 2017 Nov 2 [cited 2023 Mar 17];74–82.
34. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Aug;16(4):313–21.
35. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224–30.

36. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):663–8.
37. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):465–74.
38. Coronado B, Vianey I, Torres C, Quinteros A, Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex* 2021;68(2):94-100.
39. Sarraquirre M, López K, Mariño A, Colella M, Maldonado D, Agüero C, Parisi C y col. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):S54-S66.
40. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Feb;22(1):1–8.
41. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2005 Feb;60(2):256–8.
42. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):922–7.
43. Bracken S, Abraham S, MacLeod A, Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*. March 2019, vol 10, article 627
44. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007 May;34(5):294–301.
45. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010 May;21(3):508-14.
46. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1307-13.
47. Dionigi PCL, Menezes MCS, Forte WCN. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(4):286–91.

48. P Kolkhir, A Giménez, K Kulthanan, J Peter, M Metz, M Maurer. Urticaria. *Nature Reviews. Disease PRIME*. (2022)8:61
49. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2018 Apr;67(2):191–4.
50. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Feb;30(1):17–24.
51. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;145(6):1510–6.
52. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(2):170–4.
53. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602–16.
54. Aguilar-Hinojosa NK, Segura-, Méndez NH, Lugo-Reyes SO. Correlación de la gravedad de urticaria crónica y calidad de vida. *Rev Alergia México*. 2012;59(4):180–6.
55. Hawrow T, Ohanyan T, Shoepke N, Metz M, et al, The Urticaria Activity Score – Validity, Reability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017.
56. Weller K, Groffik A, Church M, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
57. Dias GAC, Pires GV, Valle SOR do, Dortas Júnior SD, Levy S, Franca AT, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016 Dec;91(6):754–9.
58. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, Baiardini I, Braido F. Minimal clinical important difference (MCID) of the Thai Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Jun;34(2):137–45.
59. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria

- Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):426–32.
60. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(2):81–8.
 61. Sabogal P, Zakzuk J. Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica. *Rev. Fac. Med.* 2018 Vol. 66 N°3:447-57
 62. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar 1;38(2):136–42.
 63. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136(2):197–201.
 64. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006 Jul;155(1):145–51.
 65. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J, Polish Chronic Urticaria Working Group. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Apr;36(2):184–91.
 66. Paudel S, Parajuli N, Sharma R, Parajuli S. Chronic Spontaneous Urticaria: Clinical Profile, Autologous Serum Skin Test Positivity and Associated Impairment in Quality of life in Nepalese Patients. *Kathmandu University Medical Journal* 2022 Oct;80(20)4.
 67. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Jan;133(1):29–39.
 68. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy*. 2016 Mar;71(3):308–22.
 69. Iannacone J, Benites MJ, Chirinos L. Prevalencia de infección por parásitos intestinales en escolares de primaria de Santiago de Surco, Lima, Perú. *Parasitol Latinoam* . 2006 Jun;61(1–2).
 70. Rúa O, Romero G, Romaní F. Prevalencia de parasitosis intestinal en escolares de una institución educativa de un distrito de la sierra peruana. *Rev Peru Epidemiol*. 2010

71. Chomiciene A, Jurgauskiene L, Kowalski M, Blaziene A. Serum induced CD63 and CD203c activation tests in chronic urticaria. Cent Eur J Med 2014 9(2):339–47.

ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario de severidad de la urticaria (UAS7)

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Fecha							
Ronchas	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno
	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas	<input type="checkbox"/> < 20 ronchas
	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas	<input type="checkbox"/> 20 - 50 ronchas
	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas	<input type="checkbox"/> > 50 ronchas
Prurito	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Ninguno
	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Moderado
	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso	<input type="checkbox"/> Intenso
Puntuación							

ANEXO 2. Cuestionario de control de urticaria (TCU)

Control de la Urticaria – Versión corta

Instrucciones:

Las siguientes preguntas deberán registrar la situación actual de enfermedad.
Por favor, lea detenidamente cada pregunta y elija una de las cinco respuestas que mejor se adapte a su situación. Deberá ceñirse a las últimas 4 semanas.
La respuesta deberá ser instantánea, no meditada.
Rogamos que contesten a todas las preguntas y que elijan para cada una de ellas únicamente una respuesta.

1. ¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?

Mucho Bastante Regular Poco Nada

2. ¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la urticaria?

Mucho Bastante Regular Poco Nada

3. ¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento médico no ha sido suficiente para controlar los síntomas de la urticaria?

Mucho Bastante Regular Poco Nada

ANEXO 3. Cuestionario de calidad de vida en Urticaria (CU-Q2oL)

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

1. Picores

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Rochas

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Hinchazón en los ojos.

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Hinchazón en los labios

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

En los últimos 15 días, indique si la urticaria lo ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida

cotidiana.

5. Trabajo

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

6. Actividad física

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

7. Sueño

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

8. Tiempo libre

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

9. Relaciones sociales

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

10. Alimentación

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (Referidos a los últimos 15 días).

11. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

12. ¿Se despierta durante la noche?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

13. ¿Tiene dificultades para concentrarse?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

14. ¿Tiene dificultad para concentrarse?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

15. ¿Se siente nervioso?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

16. ¿Se siente bajo de moral?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

17. ¿Tiene que limitarse al escoger sus alimentos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

18. ¿Le avergüenza las marcas que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

19. ¿Le avergüenzan frecuentar lugares públicos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

20. ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo, perfumes, cremas, lociones para baño, maquillaje)?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

21. ¿Se siente condicionado para la elección de su ropa?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

22. ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que se administra para el control de la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

23. ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que se administran para el control de la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

ANEXO 4. Instrumento de Recolección de Datos

CODIGO	
Fecha	

Apellidos y nombres			
N° de historia clínica		Edad	
Fecha de nacimiento		Sexo	<input type="checkbox"/> 1.Masculino <input type="checkbox"/> 2.Femenino
Teléfono(s)			
Apellidos y nombres (padres y/o apodera)		Procedencia	<input type="checkbox"/> 1.Lima <input type="checkbox"/> 2.Provincia

¿Cuándo tuvo por primera vez en su vida urticaria?

Su urticaria se expresa con: Ronchas

Angiodema (cara, labios, manos, pies)

Ambos

Antecedentes de personales (PREGUNTAR AL PACIENTE):

1. Antecedente de asma: Sí (1) No (2)
2. Antecedente de rinitis alérgica: Sí (1) No (2)
3. Antecedente de Eczema: Sí (1) No (2)
4. Antecedente de alergia alimentaria: Sí (1) No (2)
5. Antecedente de alergia a medicamentos: Sí (1) No (2)

Resultados de laboratorio (Tomar de historia clínica):

1. Número de basófilos (células/mm³) _____
2. Velocidad de sedimentación globular (mm en 1 hora): _____
3. Anticuerpos anti tiroglobulina (IU/mL):

4. Anticuerpos anti peroxidasa (IU/mL):

5. Test de suero autólogo:
 - a. Resultado: Negativo (0) Positivo (1)
 - b. Lectura en mm: _____

6. Parasitológico seriado:

a. Resultado: Negativo (0) Positivo (1)

b. Parásitos encontrados:

Resultado de citometría de flujo (test de activación del basófilo):

Expresión de CD63 (%): _____

Resultados de los test clínicos:

UAS7: _____

CU-Q2oL: _____

TCU: _____