

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

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

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)

Vol. 30 Núm. 1
Ene.-Abr. 2021



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Alergia e Inmunología Clínica



Everest[®]

Montelukast

En Asma y Rinitis Alérgica¹

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



De 15 años en adelante
Tabletas de 10 mg



De 6 a 14 años
Tabletas masticables de 5 mg



De 2 a 5 años
Tabletas masticables de 4 mg



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

El poder
de la **inspiración**

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



SensiDex®

Desloratadina

- **Antihistamínico**
 - **Antialérgico²**
 - **Antiinflamatorio²**
- de tercera generación²

Desloratadina de eficacia rápida y experta¹

Una vez cada
24 hrs.



30 MIN

Rapidez
en su inicio de acción

**NUEVA
PRESENTACIÓN**



Agradable
sabor
DULCE



Nueva Solución Pediátrica
ahora disponible para niños mayores
de 6 meses de edad



1. Información Para Prescribir SENSIDEX® Desloratadina Tabletas Reg. Núm 025M2016 SSA IV
2. Información Para Prescribir Amplia SENSIDEX® Desloratadina Solución. Reg. Núm. 495M2016 SSA IV

No. Aviso SSA: 183300202C1140

Ver IPP



Congreso Virtual 2021



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

“Enfermedades alérgicas e
inmunológicas graves como
amenaza para la salud
de la infancia”



22 al 25 de
septiembre

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Editor

Dr. José G Huerta López

Coeditores

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Dr. Gerardo T López Pérez

Editores Asociados

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández
Dr. José Antonio Ortega Martell

Comité Editorial

Amyra Ali Azamar Jacome
Dra. Sandra G Bautista García
Dr. Alberto Contreras Verduzco
Rodolfo García Caballero
Dr. José Santos Lozano Sáenz
Dr. David Mendoza Hernández
Dr. Ernesto Onuma Takane
Dra. Socorro Orozco Martínez
Dr. Alvaro Pedroza Meléndez
Dr. Francisco E Rivas Larrauri
Monica Rodríguez González
Dr. Guillermo Wakida Kusunoki
Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay
Dr. Alejandro F Castellanos, EUA
Dr. Eduardo Egea, Colombia
Dr. Leonardo Greiding, Argentina
Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador
Dr. Lyndon Mansfield, EUA
Dr. Charles Naspits, Brasil
Dr. Rafael Oriol, Francia
Dr. Carlos Palma, Portugal
Dr. Olive Pérez, España
Dr. Gil Rodríguez, EUA
Dr. Natalio Salmón, Argentina
Dr. Juan F Schul, Uruguay

Órgano Oficial de:



COMEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

**Mesa Directiva
2020-2021**

Presidente

Dr. Francisco J Espinosa Rosales

Vicepresidente

Dr. Guillermo H Wakida Kusunoki

Primer Secretario

Dr. Federico Saracho Weber

Segundo Secretario

Dr. Aristóteles Álvarez Cardona

Primer Tesorero

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Segundo Tesorero

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez
Graciela González Cazañas
Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

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

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

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por Graphimedic, SA de CV. Tel: 55 8589-8527 al 32.

E-mail: graphimedic@medigraphic.com Impreso en México.



www.medigraphic.com/alergia

Contenido

Editorial

- 3 Avances en inmunoterapia intralinfática, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y prevención en enfermedades alérgicas**
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Artículos originales

- 5 Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos**
Dra. Blanca Lilia Martínez Olivier,
Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,
Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco
- 13 Factores de riesgo socioambientales asociados a la presencia de síntomas de atopias en niños menores de 3 años**
Dr. Jorge Beltrán,
Dr. Camilo Zurita,
Dr. Patricio Romero

Artículos de revisión

- 19 La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos**
César Enrique Carrasco-Ortega,
Jesús Enrique Morales-Ríos,
José G Huerta-López
- 24 Neutropenia congénita**
Rogelio Guzmán Cotaya,
Ricardo Baeza Bastarrachea,
Sara Elva Espinosa Padilla

Contents

Editorial

- 3 Advances in intralymphatic immunotherapy, aspirin-exacerbated respiratory disease and prevention of allergic disease**
Rosa Elena Huerta Hernández, MD

Original articles

- 5 Intralymphatic immunotherapy for the management of allergic pathologies in the pediatric patient. Systematic review of clinical trials**
Blanca Lilia Martínez Olivier, MD
Álvaro Pedroza Meléndez, MD
Francisco Alberto Contreras Verduzco, MD
- 13 Socio-environmental risk factors associated with the presence of atopia symptoms in children under 3 years old**
Jorge Beltrán, MD
Camilo Zurita, MD
Patricio Romero, MD

Review articles

- 19 Aspirin-exacerbated respiratory disease and mast cell dysregulation**
César Enrique Carrasco-Ortega,
Jesús Enrique Morales-Ríos,
José G Huerta-López
- 24 Congenital neutropenia**
Rogelio Guzmán Cotaya,
Ricardo Baeza Bastarrachea,
Sara Elva Espinosa Padilla





Editorial

Avances en inmunoterapia intralinfática, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y prevención en enfermedades alérgicas

Advances in intralymphatic immunotherapy,
aspirin-exacerbated respiratory disease
and prevention of allergic disease

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández*

* Alergólogo Pediatra. Clínica de Alergia Pediátrica. Pachuca, Hidalgo.

Citar como: Huerta HRE. Avances en inmunoterapia intralinfática, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y prevención en enfermedades alérgicas. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (1): 3-4. <https://dx.doi.org/10.35366/100110>

En las publicaciones de este número, veremos temas de importancia para la práctica clínica en pediatría, alergia e inmunología.

En el artículo de revisión *La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos*, los autores mencionan el tratamiento integral de la enfermedad y el uso con terapia biológica; así mismo, hacen énfasis en la dificultad para realizar el diagnóstico en la población pediátrica. La enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina debe considerarse y evaluarse en pacientes con asma pediátrica con pólipos nasales y/o intolerancia a los inhibidores de la COX-1. Se puede requerir un reto con aspirina para confirmar el diagnóstico y poder ofrecer el tratamiento específico disponible para la población pediátrica.¹

En *Neutropenia congénita*, se realiza una amplia revisión sobre los trastornos congénitos asociados con neutropenia, los que pueden ocurrir de forma aislada o como característica de los trastornos inmunes más complejos y específicamente en los defectos cuantitativos de los neutrófilos. Algunos de estos trastornos son neutropenia étnica benigna, mutaciones autosómicas

dominantes del gen ELANE —el cual codifica la elastasa de los neutrófilos—, deficiencia GRI1, síndrome de Barth, entre otros.

La neutropenia se considera como una afección peligrosa y potencialmente mortal que hace que los pacientes sean vulnerables a infecciones recurrentes. Su gravedad es proporcional al recuento absoluto de granulocitos neutrófilos en la circulación. En pacientes pediátricos, la neutropenia puede tener muchas etiologías diferentes. En las últimas décadas se ha descubierto una serie de genes que son responsables de la neutropenia congénita. Mediante la perturbación del metabolismo de la energía mitocondrial, el tráfico de vesículas o la síntesis de proteínas funcionales, estas mutaciones causan un arresto de maduración en las células precursoras mieloides en la médula ósea. Aparte de estas formas aisladas, la neutropenia congénita se asocia con una multiplicidad de síndromes que incluye, entre otras, albinismo oculocutáneo, enfermedades metabólicas y síndromes de insuficiencia de la médula ósea. La neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria que se asocia con infecciones bacterianas recurrentes, fenómenos autoinflamatorios y

Correspondencia:

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Alergólogo Pediatra

Clínica de Alergia Pediátrica. Pachuca, Hidalgo.

Artículo 27 Núm. 102, Col. Fraccionamiento Constitución, 42080, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.

E-mail: rehhmexico@gmail.com



autoinmunes, neoplasias malignas hematológicas y manifestaciones neuropsiquiátricas.²

En *Factores de riesgo socioambientales asociados a la presencia de síntomas de atopias en niños menores de tres años*, los autores encontraron en su estudio que los factores socioambientales asociados al riesgo de desarrollo de atopias fueron: tener un familiar alérgico, uso de terapia antibiótica en el primer año de vida, así como la temporalidad lluviosa en Quito, Ecuador, para asma y rinitis alérgica, y la estación seca para dermatitis atópica. En una revisión sistemática sobre los factores de riesgo para asma y rinitis alérgica en población pediátrica, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niños con rinitis alérgica y asma, y la exposición ambiental a hidrocarburos aromáticos policíclicos, quienes viven en ciudades industrializadas con tráfico elevado, humedad y exposición a humedad, género masculino, polimorfismos de nucleótidos únicos en los genes PTNP22 y CTLA-4, consumo de alimentos procesados y productos de margarina, uso de paracetamol en el último año, historia de tuberculosis, atopia parental, uso de antibióticos e infecciones *in utero*, antecedentes de alimentación de fórmulas infantiles lácteas y cesárea. Se tuvo en cuenta un vínculo fuerte y complejo entre rinitis alérgica y asma. El asma representa un factor de riesgo importante para la aparición de rinitis alérgica, que se correlaciona con síntomas asmáticos más graves; incluso la aparición de asma en un niño con rinitis alérgica lo empeora. Se encontró que la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales, así como los consiguientes cambios epigenéticos, microbiotas e inmunológicos, condujeron al desarrollo de rinitis y asma en niños con vías atópicas y no atópicas. Un seguimiento estrecho de los factores de riesgo evidenciados puede ayudar con un diagnóstico y tratamiento tempranos en pacientes con rinitis alérgica.³

En la revisión *Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos*, se considera que la inmunoterapia intralinfática (IIL) es una estrategia terapéutica efectiva para el tratamiento de enfermedades alérgicas en pacientes pediátricos y adultos, que induce mejorías en las pruebas de provocación nasal, disminuye los síntomas locales y sistémicos, en la mayoría de los casos conduce a la reducción del consumo de medicamentos, mejora parámetros inmunológicos y puede mejorar la calidad de vida. Además, se asocia con buena adherencia terapéutica y eventos adversos

leves, pero no moderados ni severos. Sin embargo, los autores comentan que falta realizar estudios para evaluar la efectividad de la IIL en otras enfermedades alérgicas, y elaborar estudios específicos en pacientes de 15 años o menos, así como determinar cada cuánto tiempo es necesario realizar otras aplicaciones de la IIL, ya que los estudios realizados hasta ahora sólo han dado seguimiento máximo de un año.

En el trabajo publicado por Weinfeld y colaboradores,⁴ se sugiere que el uso de un refuerzo prestacional, junto con tres inyecciones iniciales de IIL, podría ser de utilidad para mantener elevados los niveles de IgG4 específicos, junto con disminución en los síntomas nasales y oculares en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica.

Los autores de este artículo sugieren que se podrían esperar más beneficios de los refuerzos preestacionales en términos de una mayor duración de la eficacia del tratamiento; no obstante, el concepto de un refuerzo estacional necesita ser desarrollado aún más, antes de que pueda ser introducido en la práctica clínica.

Puede ser más fácil, a pesar de la considerable heterogeneidad, establecer un algoritmo clínico basado en la respuesta específica de dosis alta de IgG4 a la IIL que para la inmunoterapia subcutánea específica. El algoritmo puede incluir una combinación de aumento absoluto y relativo en IgG4 específico. Sobre la base de los niveles específicos de IgG4 que fluctúan en relación con la IIL, también proponen la monitorización de IgG4, la cual puede llegar a convertirse en una herramienta futura que se puede utilizar para decidir el número de inyecciones de refuerzo que un paciente individual podría necesitar para experimentar un efecto clínico suficiente y mantenido.⁴

REFERENCIAS

1. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4 (4): 756-758.
2. Spoor J, Farajifard H, Rezaei. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 133: 149-162.
3. Testa D, Di Bari M, Nunziata M, De Cristofaro F, Massaro G, Marcuccio G, Motta G. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 129: 109759.
4. Weinfeld D, Westin U, Hellkvist L, Mellqvist UH, Jacobsson I, Lars-Olaf Cardell LO. A pre-season booster prolongs the increase of allergen specific IgG4 levels, after basic allergen intralymphatic immunotherapy, against grass pollen seasonal allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020; 16: 31. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00427-z>.



Artículo original

Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos

Intralymphatic immunotherapy for the management of allergic pathologies in the pediatric patient. Systematic review of clinical trials

Dra. Blanca Lilia Martínez Olivier,* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,†
Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco†

* Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

† Médico adscrito al Área de Alergia Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría. CDMX, México.

Citar como: Martínez OBL, Pedroza MÁ, Contreras VFA. Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (1): 5-12. <https://dx.doi.org/10.35366/100111>

RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia intralinfática (IIL) ha ganado interés tanto por su fácil abordaje como por las bondades potenciales, que incluyen una presentación antigénica efectiva a células residentes del ganglio linfático. Sin embargo, la evidencia actual es escasa y no existen revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que permitan conocer la evidencia sobre su eficacia. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre la utilidad de la inmunoterapia intralinfática para el manejo de enfermedades alérgicas pediátricas. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed, EBSCO e ISI Web of Knowledge con los siguientes términos, sin límite de tiempo ni idioma: intralymphatic, immunotherapy, allergy. Se seleccionaron ensayos clínicos de IIL para enfermedades alérgicas en estudios realizados exclusivamente o que incluyeran a pacientes de 18 años o menores. Se siguieron los criterios PRISMA para revisiones sistemáticas. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta Cochrane. **Resultados:** De 274 registros se incluyeron cinco estudios que sumaron 73 individuos que recibieron placebo y 79 pacientes que recibieron al menos tres dosis de 1,000 SQ-U de

ABSTRACT

Introduction: Intralymphatic immunotherapy (IIL) has gained interest because of its easy approach as well as potential benefits, which include effective antigenic presentation to resident lymph node cells. However, current evidence is scarce and there are no systemic reviews of clinical trials to provide evidence of its efficacy. **Objective:** To conduct a systematic review of clinical trials on the usefulness of intralymphatic immunotherapy for the management of pediatric allergic diseases. **Material and methods:** A search was carried out in PubMed, EBSCO and ISI Web of Knowledge with the following terms, with no time or language limit: intralymphatic immunotherapy allergy. Clinical trials of IIL for allergic diseases in studies conducted exclusively or involving patients 18 years of age or younger were selected. PRISMA criteria for systematic reviews were followed. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool. **Results:** Of 274 records, five studies were included, totaling 73 individuals who received placebo and 79 patients who received at least 3 doses of 1,000 SQ-U of IIL with a follow-up of 10-52 weeks. In patients with rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis, IIL improved the nasal challenge test and decreased

Abreviaturas:

IIL = Inmunoterapia intralinfática. IEA = Inmunoterapia específica para alérgenos.
RA = Rinitis alérgica. RC = Rinoconjunctivitis. RCyAL = Rinoconjunctivitis y asma leve.

Recibido: 09/03/2021. Aceptado: 17/03/2021.

Correspondencia: Blanca Lilia Martínez Olivier

Insurgentes Sur 3700 Letra C, Insurgentes Cuicuilco, 04530, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México. Teléfono: 23 8142-7284
E-mail: dra.blancaolivier@gmail.com



IIL con un seguimiento de 10-52 semanas. En pacientes con rinitis y rinoconjuntivitis alérgica la IIL mejoró la prueba de provocación nasal y disminuyó los síntomas locales y sistémicos. Además, condujo a una reducción del consumo de fármacos y a la mejoría de parámetros inmunológicos en la mayoría de los estudios. La IIL no produjo eventos adversos moderados a severos, sólo leves que incluyeron: comezón, urticaria, inflamación en el sitio de inyección, estornudos y cansancio. La adherencia terapéutica fue cercana a 100%. En pacientes con asma leve la evidencia es insuficiente. **Conclusiones:** La IIL es una estrategia terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de rinitis y rinoconjuntivitis alérgica que se asocia con una excelente adherencia y requiere sólo de tres dosis para tener un efecto terapéutico.

Palabras clave: Alergia, inmunoterapia intralinfática, eficacia, eventos adversos.

*local and systemic symptoms. In addition, it led to a decrease in drug consumption and improvement of immunological parameters in most studies. IIL did not produce moderate to severe adverse events, only mild ones; including: itching, urticaria, inflammation at the injection site, sneezing and tiredness. Adherence to therapy was close to 100%. In patients with mild asthma the evidence is insufficient. **Conclusions:** IIL is an effective and safe therapeutic strategy for the treatment of allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis that is associated with excellent adherence and requires only 3 doses to have a therapeutic effect.*

Keywords: Allergy, intralymphatic immunotherapy, efficacy, adverse events.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia específica para alérgenos (IEA) es el único tratamiento de alergia que confiere una mejoría de los síntomas a largo plazo.¹ La ruta de aplicación de alérgenos más utilizada es la inyección subcutánea, comúnmente tomada como el estándar de oro, pero otras vías como la aplicación sublingual, epicutánea e intralinfática (IIL) se encuentran en desarrollo clínico.² La IEA modifica la respuesta inmune a través de la exposición repetida a largo plazo a dosis definidas de alérgenos; induce tolerancia periférica activando células T reguladoras (Tregs) y en consecuencia suprime diferentes células proinflamatorias, como eosinófilos, mastocitos, basófilos y células B, modulando la producción de citocinas pro y antiinflamatorias, así como de anticuerpos.^{3,4}

La aplicación de la IIL no es dolorosa y es segura, ya que se aplica directamente en el ganglio linfático con apoyo del ultrasonograma y se han reportado buenos resultados con sólo tres dosis bajas con un mes de diferencia,^{5,6} pero otros autores sugieren que se requiere un tratamiento por varios años para que sea efectivo.⁷

Entre las ventajas de la IIL sobre otros tipos de IEA se encuentran que al aplicarse directo en los nodos linfáticos se requieren menos dosis y tras una sola de éstas puede distribuirse de manera eficiente en hasta cinco nódulos linfáticos, mientras que una pequeña cantidad de la aplicación subcutánea llega a los ganglios.⁸ Asimismo, la IIL induce respuestas de IgG 10 veces más altas que la subcutánea con dosis de alérgenos 100 veces menores, lo cual, potencialmente, podría conllevar a menos efectos adversos.⁹ Además, su aplicación en tres dosis podría contribuir a una mejor adherencia, evitar interrupciones y terminaciones prematuras del tratamiento.^{8,9} En contraste, la IEA subcutánea requiere de 30-80 inyecciones durante 3-5 años.¹⁰

Aunque, de manera reciente, se han realizado diversos ensayos clínicos sobre la efectividad de la IIL en comparación con placebo o con IEA, la mayoría han incluido sólo a pacientes adultos, por lo que se conoce muy poco sobre su uso en población pediátrica, pero podría ser igual de promisorio que en el adulto.¹¹ En el presente estudio se muestra una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre la utilidad de la inmunoterapia intralinfática (IIL) para el manejo de enfermedades alérgicas pediátricas.

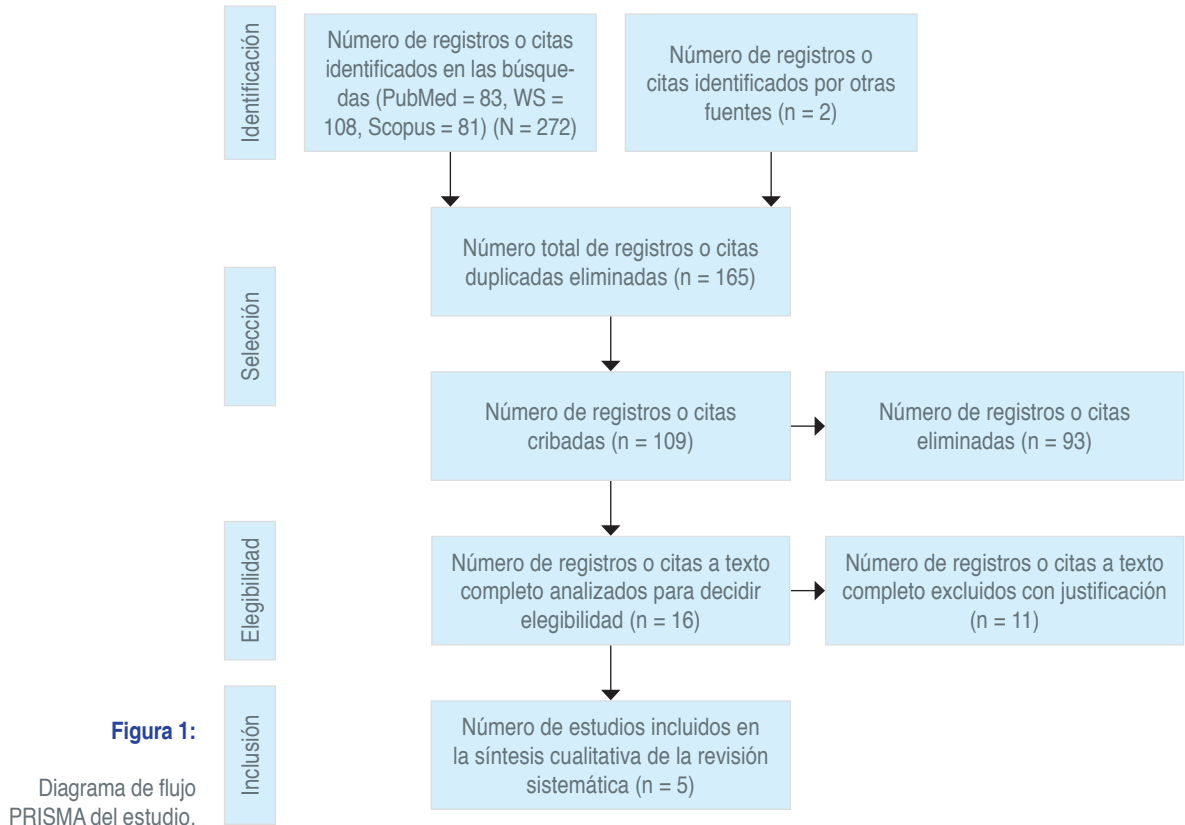
MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión de artículos

Se buscaron artículos originales sobre la utilidad de la IIL para el manejo de enfermedades alérgicas pediátricas. Dado que no se encontraron artículos realizados exclusivamente en pacientes pediátricos, se seleccionaron los estudios originales tipo ensayos clínicos que incluyeran a pacientes menores de 20 años en quienes se aplicara IIL y se comparara con un grupo placebo; por lo que los estudios debieron incluir al menos dos grupos (uno con terapia IIL y otro control) y reportar información relacionada con las características del tratamiento, el tiempo de seguimiento y los desenlaces.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Knowledge y Scopus con los siguientes términos, sin límite de tiempo ni idioma: («intralymphatic» [All Fields] OR «intralymphatically» [All Fields]) AND («immunotherapy» [MeSH Terms] OR «immunotherapy» [All Fields]) OR «immunotherapies» [All Fields] AND («allergie» [All Fields] OR «hypersensitivity» [MeSH Terms] OR «hypersensitivity» [All Fields]) OR «allergies» [All Fields] OR «allergy» [All Fields] OR «al-



ergy and immunology» [MeSH Terms]) OR («allergy» [All Fields] AND «immunology» [All Fields]) OR «allergy and immunology» [All Fields]). Manualmente se buscaron en publicaciones relevantes estudios adicionales que fueran potencialmente relevantes.

Selección de estudios y extracción de datos

Para la realización del estudio se utilizaron los criterios PRISMA^{12,13} para revisiones sistemáticas. Todos los resúmenes encontrados sobre el tópico de interés fueron valorados por dos evaluadores independientes y en caso de discrepancia en la selección, un tercer investigador resolvió de forma independiente y cegada el desacuerdo. Aquellos estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron revisados a texto completo para identificar los estudios que sí reportaran los hallazgos de interés. Se extrajo la siguiente información de las publicaciones: autor, año, país, patología alérgica, grupos, tamaño de muestra por grupo y total, edad y sexo de los participantes, alérgenos utilizados, dosis del alérgeno por aplicación, total de aplicaciones, el comparador (placebo), sitio de aplicación de inmunoterapia, tiempo de seguimiento, desenlaces medidos, resultados clínicos y eventos adversos.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los artículos seleccionados fue evaluado por dos revisores (B.O. y R.V.) de forma independiente. La evaluación de la calidad se realizó mediante el software Cochrane RevMan v. 5.3. Cada artículo se evaluó en las siguientes dimensiones: sesgo de selección, sesgo de ejecución, sesgo de detección, sesgo de deserción, sesgo de notificación y otros sesgos, de acuerdo con las recomendaciones de Cochrane.¹⁴

RESULTADOS

Estudios seleccionados

Con los criterios de búsqueda establecidos se identificaron un total de 274 registros, tras eliminar duplicados (165 estudios) se revisaron 109 resúmenes para identificar artículos originales tipo ensayo clínico que evaluaran la efectividad de la IIL para el manejo de enfermedades alérgicas en menores de 20 años. De éstos, 11 artículos fueron revisados a texto completo para decidir elegibilidad y en la síntesis cualitativa (revisión sistemática) se incluyeron un total de cinco estudios (Figura 1).

Tabla 1: Características generales de los estudios incluidos.

Autor, año	País	Tipo de estudio	Patología alérgica	Tamaño de muestra (n)	Edad (años)	Sexo (M/F)	Número y tipo de alérgenos utilizados	Comparador/placebo	Posología del alérgeno*	Tiempo de seguimiento (semanas)
Konradsen, 2020	Suecia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Rinoconjuntivitis y asma leve	Total 26; Grupo ILL14 Grupo control 12	16-42	6/8 (grupo inmunoterapia); 10/2 (grupo placebo)	2: extracto de abedul y polen de hierba (pasto)	Placebo	1,000 SQ-U, 3 aplicaciones previo a la primera temporada de polen y una antes de la segunda temporada, separadas por un mes	52
Helkvi, 2018	Suecia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Rinitis alérgica	Total 60; Grupo o ILL30 Grupo control 30	18-55	18/6 (grupo experimental); 27/10 (grupo placebo)	2: extracto de abedul y polen de hierba (pasto)	Doble placebo (diluyente ALK)	1,000 SQ-U, 3 aplicaciones totales separadas por un mes	42
Hylander, 2016	Suecia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Rinoconjuntivitis alérgica	Total 36; Grupo ILL21 Grupo control 15	18-65	13/8 (grupo activo); 9/6 (grupo control)	2: extracto de abedul y polen de hierba (pasto)	Placebo (diluyente ALK)	1,000 SQ-U, 3 aplicaciones totales separadas por un mes	24
Patterson, 2016	EUA	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Rinitis alérgica	Total 15 Grupo ILL7 Grupo control 8	15-24	No reportado	1: extracto de polen de hierba (pasto)	Placebo (solución salina normal con fenol)	20,000 PNU/mL, 3 aplicaciones totales separadas por un mes	10
Hylander, 2013	Suecia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Rinitis alérgica	Total 15; Grupo ILL 7 Grupo control 8	19-53	4/3 (grupo experimental); 6/2 (grupo placebo)	2: extracto de abedul y polen de hierba (pasto)	Placebo (diluyente ALK)	1,000 SQ-U, 3 aplicaciones totales separadas por un mes	24

* El sitio de aplicación en todos los casos fueron los ganglios linfáticos inguinales.

	Sesgo de selección. Aleatorización	Sesgo de selección. Ocultamiento de la secuencia	Sesgo de realización. Cegamiento de pacientes y personal	Sesgo de detección. Cegamiento de observadores	Sesgo de desgaste. Datos incompletos	Sesgo del reporte. Notificación selectiva de los resultados	Otro sesgo
Hellkvist, 2018	?	?	?	?	+	?	+
Hylander, 2013	-	+	+	+	+	?	+
Hylander, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Konradsen, 2020	+	+	+	?	+	?	+
Patterson, 2016	-	?	+	+	+	?	+

Figura 2: Síntesis de riesgo de sesgo de cada estudio incluido.

Características de los estudios y pacientes incluidos

Los estudios incluidos¹⁵⁻¹⁹ fueron realizados entre 2013 y 2020 en Suecia (n = 4) y Estados Unidos de América (n = 1). Tres estudios fueron realizados en pacientes con rinitis alérgica,^{15,16,18} uno en rinoconjuntivitis alérgica¹⁷ y otro en rinoconjuntivitis y asma leve.¹⁹ Todos los estudios fueron comparaciones de IIL con placebo.¹⁵⁻¹⁹ Las dosis empleadas de alérgenos fueron tres aplicaciones de 1,000 SQ-U del alérgeno con separación de un mes entre aplicaciones en tres estudios, en otro la misma dosis pero cuatro aplicaciones totales y en el último un total de tres aplicaciones a una dosis de 20,000 PNU/mL, con una separación de un mes entre aplicación (*Tabla 1*). El total de individuos incluidos en los grupos control fueron 73 pacientes y en los grupos de intervención fueron 79 pacientes. Dado que no se encontraron estudios realizados exclusivamente en pacientes pediátricos, se seleccionaron los estudios que incluyeran pacientes ≤ 18 años. Las edades de los pacientes de los estudios incluidos oscilaron entre 16 y 55 años (*Tabla 1*).

Riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane arrojó los siguientes resultados: en un estudio el riesgo de sesgo fue claro para la mayoría de los criterios,¹⁸ se encontró riesgo de selección en dos estudios, pero la mayoría de los criterios restantes fueron evaluados como

bajo riesgo de sesgo (*Figura 2*). Por lo que, en general, los estudios fueron de buena calidad con baja probabilidad de sesgo de ejecución, de detección, de deserción, de notificación y otros sesgos, de acuerdo con los criterios de Cochrane (*Figura 3*).¹⁴

Desenlaces evaluados y resultados principales

Los principales parámetros evaluados en los estudios incluidos fueron: síntomas de alergia estacional, uso de medicamentos, prueba de Prick en piel, prueba de provocación nasal, mediciones en líquido de lavado nasal, parámetros inmunológicos y eventos adversos. En otros estudios se evaluaron algunos parámetros compuestos como el puntaje de síntomas locales y sistémicos (total safety score [TSS]) y el puntaje de síntomas y uso de medicamentos para alergia y asma (total combined score [TCS]). En la *Tabla 2* se simplifican los principales hallazgos de los estudios incluidos en términos de mejoría, empeoramiento o ausencia de cambios.

En pacientes con rinitis alérgica (RA) [tres estudios incluidos] la IIL indujo mejoras en la prueba de provocación nasal en dos estudios^{15,18} y en uno no se especificó.¹⁶ Todos los estudios reportaron mejoría de síntomas locales y sistémicos, así como disminución del uso de medicamentos con la aplicación de la IIL. En dos de tres estudios se reportó mejoría en parámetros inmunológicos objetivados mediante disminución en el total de leucocitos e IL-8 en fluido nasal, aumento de la expresión de CD69 y CD98 en linfocitos CD4+ en sangre periférica¹⁵ y mediante disminución del tamaño de la reacción en la prueba de Prick en piel.¹⁸ Sólo en un estudio se evaluó la calidad de vida encontrando mejoras en los pacientes que recibieron IIL, pero no en los pacientes del grupo placebo.

En el estudio de rinoconjuntivitis (RC) se reportó mejoría en la prueba de provocación nasal y en los síntomas locales y sistémicos con la administración de IIL. Sin embargo, no se reportó disminución del uso de medicamentos ni se encontraron cambios significativos en parámetros inmunológicos incluyendo niveles de IgE, IgG4 séricas o linfocitos CD4+, CD25+, FoxP3+.¹⁷

Por otra parte, en el estudio de pacientes con rinoconjuntivitis y asma leve (RCyAL), aquellos que recibieron IIL tuvieron mejoras significativas en la prueba de provocación nasal, los síntomas disminuyeron, al igual el uso de medicamentos, y alcanzaron mejoría de los parámetros inmunológicos incluyendo un aumento de IgG alérgeno específica e IgG4. Sin embargo, a pesar de tener asma bien controlada la prueba de metacolina fue positiva en todos los pacientes que recibieron IIL y no hubo cambios en la calidad de vida (*Tabla 2*).

Además, en todos los estudios se encontró una adherencia terapéutica apropiada, sólo en un estudio un paciente no completó el tratamiento.¹⁵⁻¹⁹

Eventos adversos

Al evaluar los eventos adversos ningún estudio reportó reacciones moderadas o graves, sólo se informaron eventos adversos leves como comezón, urticaria, inflamación en sitio de inyección, estornudos y cansancio en las 24 horas posteriores a la inyección.¹⁵⁻¹⁹

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática de ensayos clínicos la finalidad inicial era evaluar la utilidad de la IIL para el tratamiento de enfermedades alérgicas en pacientes pediátricos; sin embargo, al no encontrar ensayos clínicos exclusivamente realizados en pacientes pediátricos se incluyeron estudios que hubiesen incluido a pacientes de edad ≤ 18 años. En éstos se encontró que la IIL mejoró diversos aspectos clínicos y paraclínicos en pacientes con rinitis alérgica y rinoconjuntivitis. Específicamente se encontraron mejoras en la prueba de provocación nasal, en síntomas locales y sistémicos en todos los estudios evaluados.¹⁵⁻¹⁹ También la aplicación de la IIL disminuyó el uso de medicamentos e indujo mejoras en parámetros inmunológicos en la mayoría de los estudios (menos en uno de estos).¹⁵⁻¹⁹ Si bien la mayoría de los estudios incluidos han sido realizados en pequeños grupos de pacientes, en el total se incluyeron 79 casos y 73 controles y los resultados fueron, en la mayoría de estos, claramente favorables en quienes recibieron IIL en comparación con el placebo, lo que permite determinar que esta terapia es efectiva como se ha postulado de manera individual en los ensayos clínicos previamente realizados.¹⁵⁻¹⁹

En términos de seguridad, es claro que la IIL es segura, dado que no ocurrieron eventos adversos moderados o graves en los pacientes, sólo eventos adversos leves; au-

nado a lo anterior, se reportó una excelente adherencia cercana a 100%, lo cual no se logra con otras formas de inmunoterapia, ya que se ha reportado una adherencia < 70% a inmunoterapia subcutánea, de 27% a la inmunoterapia nasal local y de alrededor de 75% a la inmunoterapia sublingual.²⁰ No obstante, vale la pena realizar estudios de mayor tamaño de muestra para estudiar de manera más contundente la adherencia en series mayores de pacientes.

Otros aspectos favorables, además de la eficacia y seguridad de la IIL que se han aclamado en la literatura, es el inicio rápido de acción, los mayores títulos de anticuerpos alcanzados y el menor requerimiento de dosis, lo cual también contribuye a resultados buenos, rápidos y facilita la adherencia. Por lo que, con la evidencia disponible hasta el momento en la literatura, se indica que la IIL es efectiva y segura para el manejo de enfermedades alérgicas como rinitis y rinoconjuntivitis. Falta evidencia para recomendar su uso en asma leve, ya que en el único estudio realizado en pacientes con asma leve no se encontró superioridad de la IIL en comparación con el placebo.

Entre las debilidades de los ensayos clínicos realizados al momento se encuentran: 1. El seguimiento máximo fue de 52 semanas, incluso en un estudio sólo se dio seguimiento por 10 semanas y en dos por 24 semanas; 2. En un par de estudios el riesgo de sesgo de selección fue alto; 3. Hace falta un sistema estandarizado de reporte de medición de desenlaces y medición de resultados que podría dar uniformidad, mayor validez y contundencia de ensayos clínicos, y 4. Hace falta la realización de ensayos clínicos en distintas poblaciones a la sueca y norteamericana para dar mayor validez a los resultados.

Además, falta realizar estudios para evaluar la efectividad de la IIL en otras enfermedades alérgicas, y elaborar estudios específicos en pacientes de 15 años o menos, así

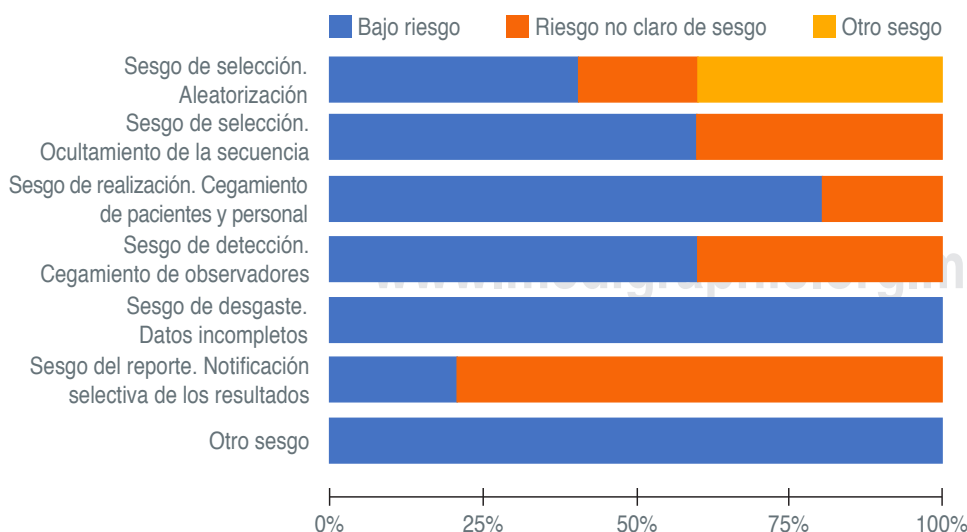


Figura 3:

Evaluación global del riesgo de sesgo.

Tabla 2: Resumen de los resultados de la aplicación de la inmunoterapia intralinfática en pacientes con enfermedades alérgicas.

Desenlace medido	Estudio				
	Konradsen, 2020 ¹⁹ RCyAL	Hellkvist, 2018 ¹⁸ RA	Hylander, 2016 ¹⁷ RC	Patterson, 2016 ¹⁶ RA	Hylander, 2013 ¹⁵ RA
Prueba de provocación nasal	+	+	+	NE	+
Síntomas locales o sistémicos	+	+	+	+	+
Disminución del uso de medicamentos	+	+	SC	+	+
Parámetros inmunológicos	+	+	SC	NE	+
Calidad de vida	SC	+	NE	NE	NE

(+) = mejoría; (-) = empeoramiento; SC = sin cambios; NE = no evaluado; RCyAL = rinoconjuntivitis y asma leve; RC = rinoconjuntivitis; RA = rinitis alérgica.

como determinar cada cuánto tiempo es necesario realizar otras aplicaciones de IIL, ya que los estudios realizados hasta ahora sólo han dado seguimiento máximo de un año.

CONCLUSIONES

La IIL es una estrategia terapéutica efectiva para el tratamiento de enfermedades alérgicas en pacientes pediátricos y adultos que induce mejorías en las pruebas de provocación nasales, disminuye los síntomas locales y sistémicos, en la mayoría de los casos conduce a la disminución del consumo de medicamentos, mejora parámetros inmunológicos y puede mejorar la calidad de vida. Además, se asocia con buena adherencia terapéutica y eventos adversos leves, pero no moderados ni severos.

REFERENCIAS

- Incorvaia C, Ciprandi G, Nizi MC, Makri E, Ridolo E. Subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy: a tale of two routes. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020; 52 (6): 245-257.
- Naeraa SH, Schollert NH, Flader Skov PN, Homøe P. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy. *Ugeskr Laeger.* 2018; 180 (22): V09170695.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (1): 18-19. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.030.
- Głobinska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (3): 306-312. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.026.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105 (46): 17908-17912. doi: 10.1073/pnas.0803725105.
- Ravi A, Rank MA. Reducing and managing systemic reactions to immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13 (6): 651-655. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364c876.
- van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, Rolland JM, O'Hehir RE. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019; 74 (12): 2342-2354. doi: 10.1111/all.14078.
- Senti G, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2015; 8 (1): 9. doi: 10.1186/s40413-014-0047-7.
- Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 150 (1): 59-65. doi: 10.1159/000210381.
- Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (1 Suppl): S1-S5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
- Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D et al. Intralymphatic Immunotherapy: update and unmet needs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; 178 (2): 141-149. doi: 10.1159/000493647.
- Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A. Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev.* 2014; 3: 54. doi: 10.1186/2046-4053-3-54.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015; 4 (1): 1.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
- Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (2): 412-420. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.056.
- Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (2): 168-170. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.010.
- Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M, Kumlien Georén S, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res.* 2016; 17: 10. doi: 10.1186/s12931-016-0324-9.

18. Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georén S, Karlsson A, Lundkvist K, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1338-1341.e9.
19. Konradsen JR, Grundström J, Hellkvist L et al. Intralymphatic immunotherapy in pollen allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (3): 1005-1007. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.017.
20. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9 (6): 544-548. doi: 10.1097/ACI.0b013e328332b8df.



Artículo original

Factores de riesgo socioambientales asociados a la presencia de síntomas de atopias en niños menores de 3 años

Socio-environmental risk factors associated with the presence of atopia symptoms in children under 3 years old

Dr. Jorge Beltrán,* Dr. Camilo Zurita,† Dr. Patricio Romero§

* Pediatra-Neonatólogo, Facultad de Medicina.

† Unidad de Investigación Biomédica, Laboratorios Zurita & Zurita, Profesor eventual del Postgrado de Pediatría.

§ Profesor de Epidemiología, Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Citar como: Beltrán J, Zurita C, Romero P. Factores de riesgo socioambientales asociados a la presencia de síntomas de atopias en niños menores de 3 años. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (1): 13-18. <https://dx.doi.org/10.35366/100112>

RESUMEN

Las atopias son un grupo de enfermedades que gana investigaciones día a día, con las mejoras tecnológicas han permitido ampliar los estudios moleculares de las causas ambientales que pueden desarrollar en un niño un síndrome alérgico. Este estudio busca determinar los factores de riesgo socioambientales asociados a la presencia de síntomas de atopias en niños menores de tres años nacidos en el Hospital General «San Francisco». **Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal e inferencial, se tomaron datos de historias clínicas del año 2017 del Servicio de Neonatología del Hospital General «San Francisco», se realizó un cuestionario adaptado de ISAAC-III, enfocándose en factores perinatales, familiares, sociales y ambientales. **Resultados:** La frecuencia de presentación fue rinitis alérgica 27.1%, dermatitis atópica 24%, alergia alimentaria 10.5%, asma 9%. Se realizó asociación de riesgo con familiar alérgico obteniendo OR: 2.15 (1.06-4.35) $p = 0.03$. El uso de antibióticos antes del primer año presentó un OR 2.47 (1.21-5.05) $p = 0.01$. En cuanto a la temporalidad, la estación lluviosa se relacionó como mayor intensidad de síntomas atópicos, con OR: 5.6 (95% 1.95-16.03) $p = 0.01$, obteniendo la misma asociación para asma, dermatitis atópica, y en temporada seca para rinitis alérgica. **Conclusiones:** Los factores socioambientales asociados al riesgo de desarrollo de atopias fueron familiar alérgico, terapia antibiótica en el primer año de vida, temporalidad lluviosa en Quito y estación seca para dermatitis atópica.

Palabras clave: Alergias, niños, familiar, ambiental, antibióticos, estaciones.

ABSTRACT

*Atopias are a group of diseases that is gaining day-to-day research, with technological improvements that have allowed us to expand molecular studies of the environmental causes that can develop an allergic syndrome in a child. This study seeks to determine the socio-environmental risk factors associated with the presence of atopic symptoms in children under three years of age born in the General Hospital «San Francisco». **Material and methods:** This is an observational, retrospective, longitudinal and inferential study. clinical histories of the year 2017 of the Neonatology service of the General Hospital «San Francisco», an adapted questionnaire of ISAAC-III was carried out, focusing on perinatal, family, social and environmental factors. **Results:** The frequency of presentation was allergic rhinitis 27.1%, atopic dermatitis 24%, food allergy 10.5%, asthma 9%. A risk association was made with the allergic family member obtaining OR: 2.15 (1.06-4.35) $p = 0.03$. The use of antibiotics before the first year had an OR 2.47 (1.21-5.05) $p = 0.01$. Regarding temporality, the rainy season was associated with a higher intensity of atopic symptoms, with OR: 5.6 (95% 1.95-16.03) $p = 0.01$, obtaining the same association for asthma, atopic dermatitis, and in the dry season for allergic rhinitis. **Conclusions:** The socioenvironmental factors associated with the risk of development of atopias were allergic family, antibiotic therapy in the first year of life, and rainy season in Quito and dry season for atopic dermatitis.*

Keywords: Allergies, children, family, environmental, antibiotics, seasons.

Recibido: 04/11/2020. Aceptado: 10/01/2021.

Correspondencia: Dr. Jorge Beltrán

E-mail: jabeltranb90@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Los padecimientos atópicos en pediatría son temas de estudio constante a nivel mundial y han tomado un papel protagónico en los últimos años con el desarrollo de nuevas técnicas de investigación en el campo de la Inmunología.¹

En la edad pediátrica se estima que de 10 a 15% pueden presentar síntomas asociados con atopias, de ellos hasta 20% puede padecer sibilancias y síntomas asociados a asma antes de los seis años,² así como rinosinusitis en población de Sudamérica,³ siendo un importante predictor de atopia en la adolescencia y más aún si existe historia familiar en primer grado.¹

Se han realizado múltiples estudios en la búsqueda de factores de riesgo que puedan predecir la aparición, desarrollo o severidad de una alergia detectada.⁴ Se tienen varios ejemplos que relacionan a la exposición de tabaco en el embarazo y lactancia, pelaje de animales, ausencia de lactancia materna e inicio de alimentación complementaria inadecuada o temprana con el apareamiento de atopias de diferentes tipos; sin embargo, el factor genético tiene mayor peso en este aspecto.^{2,5-7}

El microbioma humano es el conjunto de toda la población microbiana que habita el cuerpo humano en diversos nichos, llegando a generar nichos heterogéneos. Al diferenciar en cierto nicho un grupo de microorganismos pasa a llamarse «microbiota», la cual tiene una interacción con el tejido en el que habita.^{8,9}

El estudio del microbioma humano cobra mayor fuerza, siendo relacionado con diferentes enfermedades, y se cree que una inadecuada interacción del medio ambiente con el sistema inmune puede afectar a largo plazo.¹⁰ El sistema inmune se ve puesto a prueba desde el nacimiento a fin de colonizarse de una manera adecuada para acoplarse mejor a su entorno; caso contrario, la regulación de la respuesta inflamatoria puede verse afectada.¹¹

En la población pediátrica el desarrollo de la microbiota se da en el transcurso del primer año de vida; sin embargo, ningún periodo tiene más importancia que la infancia, en el cual el microbioma de la madre entra en contacto con el lactante, quien provee la microbiota intestinal protectora que se desenvolverá en todos los procesos nutricionales, inmunológicos e inflamatorios a futuro.¹² Así, puede verse afectada por la alimentación, una exposición inadecuada a medios hostiles y en gran medida por el uso de antibióticos para infecciones de vías urinarias, respiratorias, o cuidados de recién nacidos prematuros.¹³ Todas estas probabilidades suman para que dicho peligro del apareamiento de atopias se materialice bajo determinadas condiciones por la exposición sostenida del mismo.

Existen posibilidades que dicha alteración puede agravar cuadros de atopias, como sibilancias a repetición y de difícil manejo, rinorrea u obstrucción nasal persistente,

apareamiento de prurito y eczemas en la piel sin causa aparente con cambios generales en la humectación de ésta, o traduciéndose a su vez en síntomas y signos de atopia.^{12,14}

Como se puede analizar, el asma, rinitis y dermatitis atópica se convierten en enfermedades multifactoriales que pueden afectar a la población pediátrica, y en nuestro país las cifras llegan a 7% de acuerdo con el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC).¹⁵

Al tomar en cuenta estos antecedentes, ¿cuál es la asociación que existe entre la exposición a ciertos factores socioambientales y la presencia de síntomas de atopias en niños menores de tres años?

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio observacional, retrospectivo, longitudinal e inferencial, enfocado a las características sociales y al ambiente donde se desenvuelven los casos y sus familias.

Metodología: se realizó la recolección de información de los nacimientos ocurridos en el año 2017, a partir del sistema informático de historias clínicas AS400, libro de registro de nacimientos, sistema informático EpicLatino y notas de ingreso en la nube local del Hospital General «San Francisco» en la ciudad de Quito. Se seleccionaron los casos de manera aleatoria simple hasta completar el número requerido de pacientes, se verificó que se cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, incluyendo a casos que presentaran anafilaxis en el pasado. Después, se realizó la encuesta de manera presencial previo consentimiento informado.¹⁶⁻¹⁸ Se compiló los datos en una tabla, se dividieron los participantes en dos grupos: casos con atopias y casos sin atopias.

Análisis estadístico: la base de datos y el análisis se realizó mediante el Paquete Estadístico SPSS 24. El análisis univariado de variables cuantitativas fue descrito con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El análisis univariado de variables cualitativas se describe con frecuencias absolutas, relativas y porcentajes.

Para el análisis inferencial de asociación se realizó *Odds Ratio* (OR), χ^2 e intervalo de confianza (IC) 95%. El establecimiento de las diferencias entre los grupos entre las variables cuali-cuantitativas fue mediante el uso de t de Student y para demostrar diferencias entre grupos en una sola vía se utilizó ANOVA de un factor. En todos los casos se consideró diferencias estadísticamente significativas si la probabilidad de error es menor a 0.05 (5%).

RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por 3,080 niños nacidos en el Hospital General «San Francisco», quienes se seleccionaron de manera aleatoria, obteniendo un

grupo de 133 casos con edades comprendidas entre 24 y 39 meses. De éstos, 50.4% (n = 67) fueron masculinos y 49.6% (n = 66) femeninos.

Factores perinatales

El 50% de los casos tuvieron dos gestas o más, y con mayor frecuencia mencionaron haber tenido una gesta. La mayoría de los casos nacieron a término con 79.7% (n = 106) del total, junto con ello se tuvieron 17.3% (n = 23) de nacimientos pretérminos y 3% (n = 4) de nacimientos postérminos. Los nacimientos se presentaron por vía vaginal en 48.9% (n = 65) y cesárea en 51.1% (n = 68). Fue más frecuente un peso adecuado con 73% de los casos (n = 97), peso elevado en 11% (n = 15) y peso bajo en 16% (n = 21).

Factores familiares y sociales de la primera infancia

El 41.4% (n = 55) de los casos presentaron un familiar alérgico hasta en segundo grado de consanguinidad. Recibieron antibióticos por al menos en una ocasión, por un periodo de cinco días en el primer año de vida 39.8% (n = 53) de los casos y 60.2% (n = 80) no recibió. El tipo de lactancia recibida en los primeros seis meses de vida fue de leche materna exclusiva en 44.4% (n = 59), de fórmula exclusiva 12% (n = 16) y mixta en 43.6% (n = 58). El inicio temprano de la alimentación complementaria antes de los cuatro meses se presentó en un pequeño porcentaje, apenas 6% (n = 8). En cuanto a la introducción de alimentos con potencial alérgico incluidos en el cuestionario como leche de vaca, pescado, huevos, cítricos, camarones, maní, soya, 39.1% (n = 52) recibió este tipo de alimentos, mientras que 60.9% (n = 81) no lo recibieron.

Factores ambientales

El contacto con animales domésticos en la muestra, definido en tiempo por lo menos tres veces a la semana en los últimos tres meses, estuvo presente en 59.4% (n = 79) de los casos, mientras que 40.6% (n = 54) no lo tuvieron. En cuanto al tipo de animal doméstico referido con mayor frecuencia fue el perro con una frecuencia de 54.9% (n = 73).

La presencia de acumuladores de polvo en la habitación donde duerme el niño fue de 54.9% (n = 73), dentro de éstos se incluyó a cortinas gruesas, alfombras y animales de felpa por igual.

En el hogar de los casos se encontró 16.5% (n = 22) con al menos un familiar fumador, de manera predominante estuvo ausente este factor con 83.5% (n = 111).

La frecuencia de baño nocturno como modificador ambiental en la muestra se presentó en 46.6% (n = 62).

Frecuencia de atopias

Basado en una adaptación del estudio ISAAC-III, un estudio multicéntrico con 30 años de trayectoria, se realizó una aproximación diagnóstica junto con hallazgos al examen físico de cada caso.¹⁹

Se obtuvieron un total de 48.9% (n = 65) de casos que demostraron algún tipo de alergia y 51.1% (n = 68) no presentó sintomatología, o al menos no completaron los criterios diagnósticos basados en el cuestionario adaptado.

El resultado ubicó a rinitis alérgica como la más frecuente con 27.1% (n = 36), seguida de dermatitis atópica con 24.1% (n = 32), alergia alimentaria 10.5% (n = 14) y asma 9% (n = 12).

Relación de atopias con temporalidad

Los 65 casos de atopias detectados fueron relacionados con su respuesta en la temporalidad evaluada de los síntomas con la estación del año en la que se exacerban los mismos. Se relacionó principalmente con temporada lluviosa en 69.2% (n = 45) y con temporada seca 30.8% (n = 20).

Análisis inferencial

Se realizó una compilación de los valores obtenidos en la *Tabla 1*.

Con respecto a la relación entre el sexo y el hecho de presentar/padecer atopias se encontró que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Mediante el análisis de prueba de la «t» para muestras independientes, contrastando las variables cuali-cuantitativas edad vs síntomas alérgicos, se encontró que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad de apareamiento de síntomas alérgicos.

Con relación a la edad gestacional se analizó mediante la prueba de ANOVA de una vía, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

El tipo de parto, la relación entre el peso al nacer y el desarrollo de síntomas alérgicos/atópicos no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Factores de riesgo familiares y sociales en la primera infancia

Se realizó el análisis de asociación de riesgo con familiar alérgico obteniendo un valor de *Odds Ratio* de 2.15 (IC 95%: 1.06-4.35) (p = 0.03), el cual es estadísticamente significativo. Del grupo de atopias, la más relacionada es la alergia alimentaria, presentando un *Odds Ratio* de 2.85 (IC95%: 1.21-5.05) (p = 0.05).

El uso de antibióticos antes del primer año de vida, por al menos cinco días, presentó un *Odds Ratio* de 2.47

Tabla 1: Resumen de valores estadísticos obtenidos.

Variable	OR	IC	p
Sexo (masculino/femenino)	1.48	0.74-2.93	> 0.050
Tipo de parto (vaginal/cesárea)	1.47	0.74-2.92	> 0.050
Familiar alérgico	2.15	1.06-4.35	0.030
Antibióticos en el primer año	2.47	1.21-5.05	0.010
– Con alergia a alimentos	3.89	1.1-9.70	0.048
Alimentación complementaria	1.80	0.41-7.88	> 0.050
Introducción temprana de alimentos potencialmente alérgicos	1.57	0.78-3.17	> 0.050
Contacto con animales domésticos	1.53	0.76-3.07	> 0.050
Acumuladores de polvo	1.50	0.75-2.98	> 0.050
Familiar fumador	1.31	0.52-3.28	> 0.050
Temporada: lluvia	5.60	1.95-16.03	0.001
– Dermatitis atópica en clima seco	5.60	1.95-16.03	0.001

Realizado por: Dr. Jorge Beltrán.

(IC95%: 1.21-5.05) ($p = 0.01$), el cual es estadísticamente significativo. Nuevamente la más relacionada es la alergia alimentaria, presentando un *Odds Ratio* de 3.89 (IC95%: 1.1-9.7) ($p = 0.048$).

El tipo de lactancia administrada se analizó mediante la prueba ANOVA, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. Otras variables como la alimentación complementaria temprana antes de los cuatro meses no presentó asociación de riesgo con la aparición de alergias, ni la introducción temprana de alimentos alérgicos no presentó una asociación estadísticamente significativa.

Factores ambientales

El contacto con animales domésticos no presentó una asociación estadísticamente significativa, ni tampoco presentó diferencias entre los diferentes animales al contacto.

De la misma manera, no existió asociación de riesgo estadísticamente significativa con presencia de familiares fumadores en el entorno familiar.

Otro modificador ambiental, como lo es el baño corporal nocturno, se analizó mediante la prueba ANOVA, sin demostrar diferencia entre los grupos.

En cuanto al ambiente climático, la estación lluviosa se relacionó como mayor intensidad de síntomas atópicos, con un incremento de los síntomas en esta temporada con OR: 5.6 (IC95%: 1.95-16.03) ($p = 0.001$), exceptuando en dermatitis atópica, donde se asociaron más síntomas en clima seco con *Odds Ratio* de 5.60 (1.95-16.03) ($p = 0.001$).

DISCUSIÓN

La investigación de atopias en Quito tiene una corta trayectoria desde el año 2011, donde se estableció un estudio basado en la larga trayectoria de ISAAC-III, en la cual se encontró en niños de seis años y adolescentes

una alta prevalencia de dermatitis atópica (27 y 7%, respectivamente).²⁰

El presente estudio investigó sobre los factores de riesgo que la literatura internacional ha detectado como predisponentes para alergias; sin embargo, existen varias características en la población que pueden hacer diferencia al momento de extrapolar estas variables. La primera es la edad de la población. En muchos estudios la evaluación se realiza en grupos etarios donde el diagnóstico suele ser más certero (como el estudio ISAAC-III, que evalúa a niños escolares y adolescentes, y en el que se basa mucho esta indagación), ya que las manifestaciones clínicas son mucho más notorias. Una de las distinciones tomadas es la evaluación en menores de tres años, la cual es una edad de diagnóstico gris para algunas atopias y tardías para otras como la alimentaria.²¹ El análisis estadístico develó que antes de los tres años los síntomas de atopias son similares en ambos sexos.

Los factores familiares y sociales generaron impacto en el desarrollo de atopias, obteniendo dos veces más riesgo en aquellos con un familiar alérgico en segundo grado de consanguinidad. Esto coincide con la literatura internacional, ya que la probabilidad de que se hereden los FcεRI es alta; sin embargo, el hecho aislado de poseer la susceptibilidad de desarrollar una atopia por predisposición genética, necesitará siempre del ambiente con el que debe interactuar.²²

Otro factor remarkable fue el uso de antibióticos antes del primer año de vida, el cual tiene 2.5 veces más riesgo (IC 1.2-5.05) de desarrollar atopias en niños, demarcando su importancia principalmente con alergia a alimentos. Esto puede relacionarse con el desarrollo temprano de la microbiota que viene dado desde el nacimiento, y cumple una importante formación en el primer año de vida. Avallando esto, existen múltiples estudios internacionales que centran al desarrollo de la microbiota como el pilar dentro

de la especialización inmunológica que lleva el organismo, tales como el estudio KOALA que analizó la importancia de la lactancia materna como su modificador. Un estudio en 2010²³ valoró neonatos que presentaron sepsis temprana y requirieron terapia antibiótica, y posteriormente los evaluaron mediante el cuestionario ISAAC a pacientes con una edad media de 12 años, resultando para asma un OR: 1.63 (IC95%: 1.04-2.35) y para eczema atópico OR: 1.39; sin embargo, este último no fue estadísticamente significativo. En 2018²⁴ se realizó un estudio retrospectivo de cohorte con 792,130 niños, quienes habrían recibido antes de los seis meses de vida cualquier esquema antibiótico, o el uso de antiácidos como inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H2. Se encontró que estos pacientes presentaron entre 1.4 a 2.1 más riesgo de desarrollar un cuadro atópico con respecto a aquellos que no lo recibieron, estableciendo la relación como modificadores de la microbiota.

El inicio de la alimentación complementaria antes de los cuatro meses y la introducción de alimentos con potencial alérgeno antes del año de edad no presentaron una asociación significativa con el desarrollo de atopias, lo cual apoya a los últimos descubrimientos acerca de los alimentos antes «prohibidos» que han perdido esa importancia y ahora se administran a edades más tempranas sin alteración.²⁵

Los factores ambientales no generaron parámetros extrapolables a la población general, pero cabe resaltar el incremento de riesgo en el grupo con gatos y aves, que son reconocidos por su papel en el desarrollo de atopias. Últimos estudios se están enfocando en la contención del sistema inmune con la exposición a animales antes del año, de modo que ofrece un beneficio protector en los años posteriores de la infancia, lo cual contradice los hallazgos de esta investigación.²⁶

Otro factor ambiental involucra a los eventos pluviales, determinados por las épocas lluviosa y seca propias de la región. Se presentó una asociación de incremento de la sintomatología en la estación lluviosa, manteniendo este impacto en asma, y el clima seco es el más asociado a dermatitis atópica. Esto es apoyado por hallazgos relacionados con estudios ambientales tomados con base en el estudio ISAAC-III, el cual evaluó los efectos de los rayos ultravioletas en la estación seca para dermatitis atópica.²⁷

CONCLUSIONES

La frecuencia de atopias en el presente estudio de mayor a menor fueron rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria y asma en menores de tres años.

Los factores con mayor potencial alérgeno descritos en la primera infancia fueron tener un familiar alérgico en

segundo grado de consanguinidad y recibir terapia antibiótica durante el primer año de vida por al menos cinco días.

Los factores socioambientales determinados como asociados al riesgo de desarrollo de atopias fue el ambiente lluvioso en Quito (seco para dermatitis).

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a todas las personas que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

REFERENCIAS

- Reddel HK. *GINA report: global strategy for asthma management and prevention*. 2018 [Internet]. 2018 [citado 20 de agosto de 2018]; Available in: <https://ginasthma.org>.
- To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161 (12): 1197-1204.
- Peñaranda A, Aristizabal G, García E, Vásquez C, Rodríguez-Martínez CE. Rhinoconjunctivitis prevalence and associated factors in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogota, Colombia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76 (4): 530-535.
- Bousquet J, Gern JE, Martínez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID, NHLBI, MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1535-1546. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4088262/>.
- Avilés DS. *Prevalencia de enfermedades alérgicas en el servicio de alergología e inmunología en pacientes de 4-20 años de edad del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 desde enero 2017 a abril 2017*. 2017; [citado 13 de noviembre de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/13979>.
- Garrote A, Bonet R. Alergias y antialérgicos. Causas, tipos y tratamiento. *Offarm*. 2004; 23 (3): 82-92.
- Hammersley VS, Harris J, Sheikh A, Davidson E, Walker S. Developing and testing of a screening tool to predict people without IgE-mediated allergy: a quantitative analysis of the predictive value of a screening tool. *Br J Gen Pract*. 2017; 67 (657): e293-299.
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10 (4): 354-362.
- Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017; 179: 223-244.
- Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology*. 2018; 64 (6): 513-520.
- Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157 (1): 121-141.
- Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29 (2): 151-158.
- Mitchell. EU action on antimicrobial resistance - antimicrobial resistance - european commission. [Internet]. *Antimicrobial Resistance*. 2017; [citado 20 de julio de 2018]. Available in: [/health/amr/antimicrobial-resistance_en](#).
- Zhang Q, Cox M, Liang Z, Brinkmann F, Cardenas PA, Duff R et al. Airway microbiota in severe asthma and relationship to asthma severity and phenotypes. *PLoS ONE*. 2016; 11 (4).
- Palacios VML, Zavalu VMC. Algunas expectativas acerca del asma. *Dominio Las Cienc*. 2018; 4 (1): 17-27.

16. Lima RG, Pastorino AC, Casagrande RRD, Sole D, Leone C, Jacob CMA. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 6-7 years old students from the western districts of São Paulo City, using the standardized questionnaire of the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)-phase IIIB. *Clinics (Sao Paulo Braz)*. 2007; 62 (3): 225-234.
17. Tseng WN, Chen CC, Yu HR, Huang LT, Kuo HC. Antenatal dexamethasone exposure in preterm infants is associated with allergic diseases and the mental development index in children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): 1206.
18. Tseng CJ, Sun DP, Lee IC, Weng SF, Chou CL. Factors associated with small bowel obstruction following appendectomy: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (18): e3541.
19. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet Lond Engl*. 1998; 351 (9111): 1225-1232.
20. Barba S, Lascano G, Naranjo VP, Landazuri N, Morales M, Alvarez F et al. La Dermatitis Atópica en Quito y el Ecuador. *Rev Ecuat Med Cienc Biológicas*. 2011; 32: 11-23.
21. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF. *Nelson tratado de pediatría*. Elsevier España; 2016. p. 11582.
22. Leffler J, Read JF, Jones AC, Mok D, Hollams EM, Laing IA et al. Progressive increase of FcεRI expression across several PBMC subsets is associated with atopy and atopic asthma within school-aged children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30 (6): 646-653.
23. Sobko T, Schiött J, Ehlin A, Lundberg J, Montgomery S, Norman M. Neonatal sepsis, antibiotic therapy and later risk of asthma and allergy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010; 24 (1): 88-92.
24. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr*. 2018; 172 (6): e180315.
25. Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL. Nutrient intake, introduction of baby cereals and other complementary foods in the diets of infants and toddlers from birth to 23 months of age. *AIMS Public Health*. 2020; 7 (1): 123-147.
26. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Niemelä O, Haapala AM et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 (3): 265-272.
27. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *Bio Med Res Int*. 2019; 2019: 2450605.

Financiamiento: Los recursos para el desarrollo de la presente investigación fueron provistos por los propios autores.

Aprobación ética y consentimiento: El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y del Departamento de Docencia del Hospital General «San Francisco».

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores ha declarado ningún conflicto de intereses al presente estudio.



Artículo de revisión

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos

Aspirin-exacerbated respiratory disease and mast cell dysregulation

César Enrique Carrasco-Ortega,* Jesús Enrique Morales-Ríos,* José G Huerta-López†

* Residente de Pediatría, † Jefe del Departamento de Alergia.

Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán, CDMX. México.

Citar como: Carrasco-Ortega CE, Morales-Ríos JE, Huerta-López JG. La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (1): 19-23. <https://dx.doi.org/10.35366/100113>

RESUMEN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es un síndrome de curso crónico característico, donde predomina una enfermedad sinonasal eosinofílica en la que se presentan diversas manifestaciones. El objetivo del presente trabajo es describir la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en pacientes pediátricos y remarcar la importancia del diagnóstico y terapéutica oportuna a temprana edad. Los resultados positivos observados en algunos ensayos clínicos con omalizumab sugieren la necesidad de conducir ensayos de mayor duración que permitan el estudio de los antígenos potencialmente responsables de la síntesis local de IgE.

Palabras clave: Enfermedad respiratoria, AINE, aspirina.

ABSTRACT

Aspirin-exacerbated respiratory disease is a syndrome with characteristic chronic progress, where eosinophilic sinonasal disease predominates and diverse manifestations occur. The objective of this study is to describe the physiopathology, diagnostic, and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease in pediatric patients and to highlight the importance of opportune diagnosis and therapy at an early age. Positive results observed in some clinical assays with omalizumab suggest the need to conduct longer duration assays that permit the study of antigens potentially responsible for local synthesis of IgE.

Keywords: Respiratory disease, AINE, aspirin.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) se trata de un síndrome de curso crónico característico, donde predomina una enfermedad sinonasal eosinofílica en la que se presenta poliposis nasal, asma y otras manifestaciones clínicas características secundarias a la administración de aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que inhiba la ciclooxigenasa (COX-1).¹ Se ha estimado la prevalencia de la EREA hasta del 2.5% en la población general.²

Dada la afectación a la calidad de vida de estos pacientes y a la amplia prescripción de AINE en la población,

resulta de relevancia para el profesional de la salud conocer la fisiopatología de la EREA, así como su tratamiento y futuras prospectivas respecto a su diagnóstico y terapéutica.

Objetivo: Describir la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EREA en pacientes pediátricos y remarcar la importancia del diagnóstico y terapéutica oportuna a temprana edad.

Epidemiología

Se ha determinado que cerca del 1.8% de la población general europea presenta síntomas respiratorios por el consumo

Recibido: 21/09/2020. Aceptado: 30/09/2020.

Correspondencia: **Dr. César Enrique Carrasco-Ortega**
Instituto Nacional de Pediatría, Coyoacán, Ciudad de México, México.
E-mail: dr.cesare.carrasco@gmail.com



de AINE y entre el 10 y 20% de los pacientes con asma.³ La EREA se presenta en mayor medida en mujeres con una proporción de 2.3:1 en diversas cohortes de Europa.¹ La prevalencia de esta condición en adultos se ha estimado entre el 0.6-10%, incrementándose en pacientes que presenten asma severa de manera concomitante. El diagnóstico frecuentemente se realiza en la tercera o cuarta década de la vida debido a la aparición de la sintomatología característica, pero eso no exime la posibilidad de su presentación en los individuos pediátricos;^{2,4} el infradiagnóstico o diagnóstico tardío de la EREA probablemente se deba a que los pacientes pediátricos en raras ocasiones mantienen tratamientos a largo plazo con aspirina.⁵ Algunos estudios han determinado la incidencia de EREA en la población pediátrica con asma entre el 13 y 28% a través de la provocación con aspirina; sin embargo, esta incidencia se encuentra limitada, pues no se incluyeron pacientes con poliposis nasal.⁶ Es de destacar que los pacientes que sufren de EREA se someten dos veces más a procedimientos quirúrgicos sinusales a edades más tempranas en comparación con los pacientes con poliposis nasal,³ lo que afecta directamente la calidad de vida de los pacientes y la probabilidad de complicaciones secundarias a los procedimientos.

Fisiopatología

La EREA fue originalmente definida en 1922 por Szczeklik y Widal, pero no fue hasta 1968 cuando fue ampliamente reconocida cuando Samter y Beers describieron pacientes con poliposis nasal, asma y sensibilidad a la aspirina (triada de Samter).⁷

La fisiopatología de la EREA subyace en un evento inflamatorio intenso en el que los mastocitos, basófilos y eosinófilos se infiltran en la mucosa respiratoria produciendo grandes cantidades de cisteinil-leucotrienos (CysLT).⁷ Se considera que los pacientes con EREA padecen una alteración en la síntesis de derivados del ácido araquidónico donde la proporción de CysLT se encuentra aumentada a comparación de las prostaglandinas (PG), en específico la PG D₂ (PGD₂) que mantiene efectos antiinflamatorios; lo anterior ocurre como consecuencia de la inhibición de la COX-1 por AINE, por ende una importante cantidad del ácido araquidónico es metabolizado hacia la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LOX) dando lugar a metabolitos proinflamatorios como los CysLT, en específico el leucotrieno (LT) E₄ (LTE₄). La presencia de LTE₄ condiciona un ambiente de broncoconstricción importante, producción de moco y aumento de la vascularización en procesos crónicos.¹

Sin embargo, nueva evidencia apunta a novedosos mecanismos fisiopatológicos que involucran a la desregulación de los mastocitos en los que se ha encontrado una franca activación mastocitaria secundaria a la administración de AINE que no son dependientes de la inmunoglobulina E (IgE).⁸

Las manifestaciones evidentes de la desregulación en los mastocitos (*Tabla 1*) involucran cambios en el ámbito histológico en la mucosa respiratoria y hallazgos de laboratorio que se asocian a los eventos de provocación con aspirina.

La PGE₂ tiene un papel importante en la fisiología pulmonar, pues este eicosanoide ejerce un efecto estabilizante en los mastocitos y relación del músculo liso bronquial. En la EREA la producción de PGD₂ se ve afectada por una expresión alterada de la COX-2 o de la sintasa de prostaglandina E₂ microsomal 1 (mPGES-1) donde la producción de PGD₂ se mantiene únicamente a través de la COX-1.⁸

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con EREA cursan con una expresión incrementada de los receptores de CysLT en los mastocitos, que en efecto puede ser observable clínicamente pues estos pacientes presentan broncoconstricción más intensa a comparación de los pacientes tolerantes a la aspirina. Además, se ha descrito un importante incremento en la producción de interleucina 4 e interferón gamma que favorecen la expresión de receptores de CysLT en mastocitos y eosinófilos.^{8,9}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EREA se realiza frecuentemente como producto de la aparición de dificultad respiratoria como reacción adversa a los AINE. La administración de AINE coincide con los diagnósticos de rinosinusitis crónica, poliposis nasal, anosmia y asma severa, y en algunos casos con diarrea acuosa.^{7,9} Cuando la historia clínica sea ambigua o no existan antecedentes de administración de AINE, la prueba de provocación con aspirina está indicada para el diagnóstico.⁷ Esta prueba de provocación puede ser realizada con la administración de aspirina por vía oral con deglución (la más utilizada por su costo y facilidad), intranasal (más útil en pacientes con sintomatología nasal florida), bronquial (más segura pero requiere insumos específicos) e intravenosa (con mayor riesgo, actualmente no es recomendada).⁹

Tabla 1: Eventos clínicos y de laboratorio que revelan la desregulación de los mastocitos en la EREA. Los eventos que se describen se compararon en pacientes con EREA vs pacientes tolerantes a la aspirina.⁸

Incremento siete veces superior de metabolitos urinarios de LT ₄ y PGD ₂
Aumento de las concentraciones plasmáticas de histamina y triptasa
Hiperplasia de mastocitos en biopsias bronquiales y de la mucosa sinonasal
Mejoría en la función pulmonar posterior a la administración de cromonas

La prueba de provocación con aspirina positiva se considera si el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) está dentro del 10% de los mejores valores del paciente y el valor predictivo es $\geq 60\%$.^{7,10} La FEV₁ debe determinarse preferentemente cada hora y para realizar la prueba deben suspenderse los antagonistas de receptores adrenérgicos beta y los inhibidores de la angiotensina. La prueba se realiza con múltiples dosis crecientes de aspirina hasta alcanzar los 325 mg.

Otra prueba diagnóstica útil es la prueba de provocación nasal con ketorolaco, en donde se administra una solución de ketorolaco intranasal cada 30 minutos con aumentos de dosis consecutivos, considerándose como positiva cuando el paciente presenta síntomas nasales o broncoespasmo.⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EREA debe ser multidisciplinario y en función del estado y la gravedad del paciente. Dentro de las primeras medidas se encuentran la educación al paciente y su familia o redes de apoyo; es importante que el paciente y su entorno reconozcan la naturaleza de su enfermedad, asegurar que se comprenda la relación temporal de las exacerbaciones de la rinosinusitis y el asma y el deterioro de la función pulmonar con el consumo de AINE, lo que guía al conocimiento y precaución del uso de algunos antiinflamatorios. La modificación de la dieta ha demostrado cierta efectividad reduciendo el consumo de alimentos que contengan salicilatos.¹⁰

Como se mencionó, la activación de los mastocitos en pacientes con EREA parece estar mediada por la desregulación de sistemas que los estabilizan o los activan. El bloqueo de la 5-LOX con zileutón confiere mejoría en la función sinusal en pacientes que ya han recibido tratamiento con glucocorticoides.⁸

Como parte del espectro de la EREA, la poliposis nasal se trata de un proceso inflamatorio crónico que afecta a las mucosas de las fosas nasales y los senos paranasales. Las manifestaciones clínicas son generalmente rinorrea, alteraciones del olfato (anosmia), obstrucción nasal y cefalea, que pueden ocasionar problemas del sueño, irritabilidad y afectaciones a la calidad de vida. El objetivo del tratamiento en la poliposis nasal es eliminar o reducir el tamaño de los pólipos, así como eliminar los síntomas de rinitis, restablecer la respiración y el olfato y prevenir la recurrencia.

Entre las estrategias farmacológicas de su tratamiento destacan los corticoides inhalados y los corticoides sistémicos. El tratamiento quirúrgico está indicado en la poliposis masiva, la falta de respuesta al tratamiento médico, y frente a la recurrencia a pesar de la terapia médica, en este escenario más del 50% de los pacientes con poliposis requerirá de intervención quirúrgica.¹¹

EREA también se ha vinculado con la aparición de crisis asmáticas, las cuales se caracterizan por la aparición de un episodio donde acontece dificultad respiratoria de forma progresiva o repentina, con disnea, tos o sensación de opresión torácica o una combinación de estos síntomas. La identificación precoz de la crisis asmática y su tratamiento inmediato y enérgico son objetivos primordiales, ya que errar en el reconocimiento de la gravedad de la crisis o su tratamiento insuficiente o tardío se asocian significativamente con la morbilidad y la mortalidad por asma. Para tratar de manera adecuada una crisis de asma se debe establecer su gravedad, realizando una breve anamnesis (tiempo de evolución de la crisis, medicación administrada previamente y respuesta a la misma, crisis previas, factores desencadenantes, uso de corticoides orales, ingresos hospitalarios y en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, el tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo, enfermedades asociadas) y exploración focalizada en los datos clínicos que ayuden a valorar la gravedad de la crisis de asma, al mismo tiempo que se inicia el tratamiento. Algunas escalas evalúan la gravedad de una crisis. Una de ellas es el *Pulmonary Index Score* (Tabla 2).

Esta escala de valoración clínica tiene como ventajas su sencillez y aplicabilidad a todas las edades. La saturación de oxihemoglobina (SatO₂) determinada mediante pulsioximetría (SpO₂) contribuye a completar la estimación de la gravedad del episodio. En la práctica, los síntomas y la SpO₂ se valoran conjuntamente y permiten clasificar la gravedad de crisis asmática.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las crisis de asma en atención primaria (AP) incluyen salbutamol, terbutalina, prednisona, metilprednisolona, bromuro de ipratropio, oxígeno y adrenalina.

Los agonistas de receptores adrenérgicos beta 2 de acción corta (ARABC) constituyen la base del tratamiento de la crisis de asma en el paciente pediátrico, pues son los broncodilatadores de elección. La vía inhalada es la de elección en las crisis asmáticas por presentar una mayor rapidez de acción con menores efectos secundarios. La administración de ARABC en inhalador presurizado con cámara espaciadora es superior a la administración mediante nebulización, en términos de respuesta clínica y tiempo de recuperación en la crisis de asma. La valoración de la respuesta se debe realizar mediante controles frecuentes tanto clínicos como de la SpO₂. Fuera del cuidado intensivo, el pediatra debe recomendar el uso de ARABC en el domicilio a demanda (según la sintomatología).¹²

Por otra parte, el bromuro de ipratropio se debe usar al inicio del tratamiento, durante las dos primeras horas, como coadyuvante del ARABC (250-500 µg junto a ARABC cada 20 minutos, en total tres en una hora), sólo en las crisis asmáticas graves o en las crisis moderadas refractarias al tratamiento inicial con ARABC. La combinación de ARABC nebulizados con bromuro de ipratropio produce mayor broncodilatación

Tabla 2: Pulmonary Index Score para la valoración clínica del asma.

Puntuación	Frecuencia respiratoria (años)		Sibilancia	Uso de músculos accesorios
	< 6	> 6		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Lamento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio	Actividad máxima

Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado de sibilancias con un 3. Crisis leve: 0-3 puntos, moderada: 4-6 puntos, grave: 7-9 puntos.

que con cada uno de los fármacos por separado, con un mayor incremento del pico máximo de flujo espiratorio (PEF) y el volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV₁) y con reducción del riesgo de ingreso hospitalario en niños con crisis de asma graves y moderadas. La dosis de salbutamol debe ser reducida cada una o dos horas tras las primeras dosis (cada 20-30 minutos) en función de la respuesta clínica. La dosis de bromuro de ipratropio debe ser reducida cada cuatro a seis horas o interrumpida.¹²

Los glucocorticoides sistémicos son eficaces y útiles cuando se usan oportunamente, generalmente se administran por vía oral. Los corticoides de elección son la prednisona y la prednisolona por vía oral. En crisis leves y moderadas la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día. En las crisis graves es más efectiva la administración de 2 mg/kg/día (máximo 40 mg/día). O bien, dosis de 10 mg para menores de dos años, 20 mg en niños de dos a cinco años y de 30-40 mg para niños > 5 años.¹²

El oxígeno suplementario debe administrarse en todas las crisis moderadas o graves, comenzando lo más precozmente posible para mantener una saturación del 94-98%. Los niños con asma de riesgo vital o con SpO₂ < 94% deben ser tratados con oxígeno a flujos altos con mascarilla o cánula nasal.¹²

Por último, en los cuadros asmáticos la adrenalina se utilizará como tratamiento de una crisis de asma, en el contexto de una reacción anafiláctica o en presencia de paro cardiorrespiratorio.¹²

Una de las terapéuticas útiles en la EREA es la desensibilización a la aspirina. El Grupo de Trabajo Conjunto sobre la Desensibilización de la Aspirina (*Aspirin Desensitization Joint Task Force*) recomienda un protocolo de desensibilización iniciando con 20.25 mg de aspirina por vía oral

seguido de 40.5, 81, 162.5 y 325 mg cada 90 minutos. Se recomienda valorar la FEV₁ cada hora y si estas dosis son toleradas, se puede incrementar la cantidad de aspirina. La meta es alcanzar la dosis de 325 mg sin respuesta broncoconstrictora que, por lo general, se alcanza a los dos días de procedimiento. La desensibilización resulta de gran utilidad en casos que requieren profilaxis con aspirina especialmente en condiciones de origen cardiovascular.¹⁰

CONCLUSIONES

La potencial eficacia de antagonistas específicos de receptores de CysLT puede superar a la observada en los antagonistas actualmente disponibles del tipo de zileuton. Los análogos estables de PGE₂ que estimulen selectivamente al receptor EP2 podrían inhibir la activación de los mastocitos y limitar la producción de CysLT sin el efecto adverso de tos observado con el uso de PGE₂ *per se*. Los resultados positivos observados en algunos ensayos clínicos con omalizumab sugieren la necesidad de conducir ensayos de mayor duración que permitan el estudio de los antígenos potencialmente responsables de la síntesis local de IgE. La producción de altos niveles de PGD₂ en pacientes con EREA sugiere que el antagonismo del receptor tipo 2 de PGD₂ (conocido también como CRTH2) podría ser efectivo al suprimir la eosinofilia tisular.

Agentes biológicos en desarrollo que modulan la actividad de IL-33 y ST2 crearán la oportunidad de validar las vías potenciales de origen de EREA en modelos experimentales, así como su potencial eficacia.

Recientemente imatinib demostró mejorar la función pulmonar y la reactividad de la vía aérea en una población de pacientes con asma refractaria. Aunque este agente farmacológico posee otros blancos potenciales (factor de crecimiento derivado de plaquetas), es posible que pueda ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes con EREA dada su influencia sobre la activación de los mastocitos.

Exención de responsabilidad: La información, opiniones y/o puntos de vista vertidos en el presente escrito son particulares y no como resultado del posicionamiento oficial de la institución donde laboro.

Financiamiento: Esta investigación no cuenta con ningún financiamiento.

Conflicto de intereses: El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Arias AM. EREA: La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. *Rev Patol Respir.* 2019; 22 (2): 59-65.
2. Méndez SA, Gutiérrez MJ, Coca PA, Vázquez PM. Enfermedad respiratoria relacionada con aspirina tratada con mepolizumab en un paciente pediátrico. *Arch Bronconeumol.* 2019; 55 (1): 55-57. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.012>.

3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl S29): 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
4. Kennedy DW. Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD) treatment revisited. *Int Forum Allergy Rhinol*. 9 (12): 1399-1400. <https://doi.org/10.1002/alr.22496>.
5. Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson BJ. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. Polaner D, editor. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23 (8): 757-759. <https://doi.org/10.1111/pan.12216>.
6. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (4): 756-758. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.016>.
7. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30 (6): 407-413. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4370>.
8. Boyce JA. Aspirin sensitivity: lessons in the regulation (and dysregulation) of mast cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (4): 875-881. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.022>.
9. Li K, Lee A, Abuzeid W. Aspirin exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7 (3): 45. <https://doi.org/10.3390/medsci7030045>.
10. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respir Med*. 2017; 135: 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>.
11. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018; 379 (11): 1060-1070. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1712125>.
12. Pardue JB, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma*. 2016; 53 (6): 607-617. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1067323>.

www.medigraphic.org.mx



Artículo de revisión

Neutropenia congénita Congenital neutropenia

Rogelio Guzmán Cotaya,* Ricardo Baeza Bastarrachea,* Sara Elva Espinosa Padilla†

* Alergólogo, Inmunólogo, Pediatra. Residente del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Medicina, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.

† Alergólogo, Inmunólogo, Pediatra. Jefa de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

Citar como: Guzmán CR, Baeza BR, Espinosa PSE. Neutropenia congénita. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2021; 30 (1): 24-27. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas del sistema inmune que conducen a infecciones recurrentes, autoinmunidad, tumores malignos y trastornos hematológicos. Esta revisión se centra específicamente en trastornos congénitos asociados con neutropenia, que pueden ocurrir de forma aislada o como característica de los trastornos inmunes más complejos y específicamente en los defectos cuantitativos de los neutrófilos.

Palabras clave: Trastornos neutrófilos, neutropenia, trastornos cuantitativos, clasificación.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of congenital diseases of the immune system that lead to recurrent infections, autoimmunity, malignancies, and hematologic disorders. This review focuses specifically on congenital disorders associated with neutropenia, which can occur in isolation or as a feature of more complex immune disorders and specifically on quantitative neutrophil defects.

Keywords: Neutrophil disorders, neutropenia, quantitative disorders, classification.

INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos corresponden al 50-70% de los leucocitos en la sangre humana. Se producen en la médula ósea a partir de células mieloides progenitoras a una razón de 10^9 células/kg/día. La maduración de los neutrófilos en la médula ósea se regula mediante una expresión coordinada de citocinas como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Mediado por citocinas/integrinas migran de la sangre periférica a los sitios de infección donde desempeñan un papel fundamental en la defensa de primera línea contra bacterias y hongos por fagocitosis.¹

Los trastornos cuantitativos hereditarios de los neutrófilos se denominan neutropenia congénita y se clasifican por un

recuento de neutrófilos en sangre periférica en leve ($1.5-1.0 \times 10^9/L$), moderada ($1.0-0.5 \times 10^9/L$) y grave ($< 0.5 \times 10^9/L$). La incidencia estimada es de 10-15/1'000,000 de nacimientos y la prevalencia de $> 10/1'000,000$ de habitantes.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pacientes con neutropenia congénita grave desarrollan infecciones bacterianas graves dentro del primer año de vida. El riesgo de infección se correlaciona con el grado y duración de la neutropenia. Los sitios más afectados por infecciones son la piel y mucosa de la orofaringe, asimismo, las infecciones pulmonares son frecuentes.

Los pacientes con neutropenia congénita presentan de manera frecuente periodontitis, gingivitis y pérdidas

Recibido: 18/08/2020. Aceptado: 28/08/2020.

Correspondencia: Dr. Ricardo Baeza Bastarrachea

Alergia e Inmunología Clínica HIM/INP. Av. Insurgentes Sur 3700, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530 Ciudad de México, CDMX.

E-mail: baezarb@gmail.com



dentales, aftas orales de mucosa y lengua son frecuentes, otra característica es la ausencia de infiltrados inflamatorios y formación de pus en la respuesta a infecciones bacterianas.

Una gran variedad de bacterias Gram positivas y negativas se observan como agentes infecciosos, incluyendo especies *Staphylococcus* y *Streptococcus*, especies de *Pseudomonas*, infecciones fúngicas profundas por *Aspergillus* y *Candida* son observadas en periodos prolongados de neutropenia. Síntomas gastrointestinales que asemejen una enfermedad inflamatoria intestinal, así como predisposición a fracturas patológicas debido a osteopenia.³

CLASIFICACIÓN

Neutropenia sin manifestaciones extrahematopoyéticas

Neutropenia étnica benigna

Es el tipo más común de neutropenia que ocurre en 25 a 50% de personas con descendencia africana o indio-occidental y algunos grupos étnicos del Medio Oriente, la neutropenia puede variar de leve a grave, las personas afectadas generalmente no tienen una mayor susceptibilidad a infecciones.⁴

DEFICIENCIA DE ELANE

Las mutaciones autosómicas dominantes del gen ELANE, la cual codifica la elastasa de los neutrófilos, son la casusa más frecuente de neutropenia congénita en población caucásica. La prevalencia es de 1/300,000-400,000. La deficiencia de ELANE es responsable de la neutropenia congénita grave y la neutropenia cíclica, en la neutropenia cíclica los recuentos de neutrófilos generalmente fluctúan en periodicidad diaria, normalmente presentándose cada 21 días. La neutropenia grave se caracteriza por un paro en la maduración de la médula ósea en la etapa de promielocitos, probablemente causada por la apoptosis de neutrófilos precursores.⁵

Neutropenia congénita con otros defectos inmunes

Deficiencia GFI1

Las mutaciones autosómicas dominantes de GFI1 cursan neutropenia congénita, la prevalencia de estima < 1/22 millones. Gfi1 es un factor de transcripción determinante en el desarrollo de progenitores mieloides en granulocitos y macrófagos, por lo que su deficiencia causa un arresto de promielocitos/mielocitos en la médula ósea.

Síndrome de WHIM

Las mutaciones autosómicas dominantes con ganancia de función de CXCR4 conducen al síndrome de WHIM que combina verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas y mielocatexis. La prevalencia estimada es de 1/2.2 millones. La deficiencia de CXCR4 conduce a una retención de neutrófilos en la médula ósea. Además de tener manifestaciones clínicas con otitis recurrentes, infecciones cutáneas y respiratorias, presencia de verrugas asociadas con VPH y cáncer cervicouterino, manejándose con tratamiento sustituto con IGIV, antibiótico y vacuna contra VPH.⁶

Síndrome Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich ligado al cromosoma X es causado por mutaciones en WASP, manifestándose con trombocitopenia con reducción en el volumen de las plaquetas, eccema, susceptibilidad a infecciones y un riesgo elevado de autoinmunidad y linfomas. Tiene una prevalencia de 1/2.2 millones de varones. La neutropenia ligada al X es causada por una mutación en WASP con ganancia de función, resultando una hiperactivación y localización anormal de la polimerización de actina, lo que resulta en una mielopoyesis alterada y neutropenia. El tratamiento en pacientes con WAS clásico se basa en profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, IGIV, productos sanguíneos irradiados, siendo el tratamiento definitivo el trasplante de células hematopoyéticas.⁷

Neutropenia congénita con manifestaciones extrahematopoyéticas

Síndrome de Barth

El síndrome de Barth es patología compleja caracterizada por cardiomiopatía, debilidad muscular, retraso en el crecimiento y neutropenia. La neutropenia puede ser constante, intermitente o cíclica, el síndrome de Barth es causado por mutaciones en el gen TAZ que codifica tafazzina, una aciltransferasa mitocondrial involucrada en el metabolismo de la cardiolipina, la fisiopatología de la neutropenia no es clara, pero se ha propuesto que una eliminación de neutrófilos por macrófagos tisulares podría ser el mecanismo. La cardiomiopatía y las infecciones son complicaciones que pueden ser mortales.⁸

Neutropenia Clericuzio

Rara genodermatosis que asocia con poiquilodermia (pigmentación y coloración cutánea irregular) y neutropenia inicialmente reportada por Clericuzio en indios navajo. Este síndrome autosómico recesivo es caracterizado por la aparición de rash papular, anormalidades en la pigmentación, telangiect-

tasias e hiperqueratosis, así como neutropenia, corta estatura, paquioniquia y enfermedades pulmonares. La neutropenia es causada por mutaciones en el gen C16orf57 que codifica a la proteína hMPN1, sin embargo, la fisiopatología no se sabe aún.⁹

Síndrome de Cohen

Las mutaciones autosómicas recesivas de VPS13b cursan el síndrome de Cohen, se han descrito un aproximado de 200 casos en una variedad de grupos étnicos. El síndrome se manifiesta con neutropenia intermitente, microcefalia, retraso psicomotor, hipotonía muscular, obesidad, puente nasal alto y filtrum corto.¹⁰

Deficiencia HAX1 (enfermedad de Kostmann)

El defecto se encuentra en mutaciones recesivas de HAX1, la cual es una proteína citosólica y controla una variedad de funciones celulares, incluyendo la viabilidad celular mediante la estabilización del potencial de membrana mitocondrial. Representa aproximadamente el 15% de las neutropenias congénitas. La neutropenia es causada por una detención en la maduración en la médula ósea en la etapa de promielocito. Los pacientes manifiestan durante las primeras semanas de vida infecciones bacterianas graves, en ocasiones retraso mental y epilepsia.¹¹

Síndrome Hermansky-Pudlak tipo II

El síndrome Hermansky-Pudlak compromete un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizados por disfunción en las plaquetas, albinismo oculocutáneo y ocasionalmente enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y colitis inflamatoria. Se conocen ocho subtipos moleculares, aunque solamente el tipo II se encuentra asociado con neutropenia congénita, es causado por mutaciones en el gen AP3B1 que codifica la cadena beta del complejo adaptador proteína-3 (AP3). El complejo AP3 se encuentra involucrado de manera crítica en la biogénesis de organelos endosomales conocidos como organelos relacionados con lisosomas. Sin embargo, estudios sobre la estructura y función de los neutrófilos no encontraron un defecto específico.¹²

Deficiencia GATA2

Las mutaciones autosómicas dominantes de GATA2 causan síndrome MonoMAC (monocitopenia, linfopenia de célula B y célula NK, mielodisplasia, anormalidades citogenéticas, proteinosis alveolar pulmonar y leucemia mieloide) con una prevalencia muy baja < 1/1 millón. Un estudio francés sobre neutropenia congénita demostró que las mutaciones en GATA2 también se encuentran en pacientes con neutropenia congénita, alterándose la función de generar fagolisosomas.

Los pacientes se manifiestan en la edad adulta con infecciones micobacterianas no tuberculosas de manera frecuente, linfedema y verrugas asociadas con VPH. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.¹³

Deficiencia G6PC3

La deficiencia autosómica recesiva de glucosa-6-fosfatasa-b (G6PC3) se ha descrito en 57 pacientes con neutropenia debido al aumento del estrés del retículo endoplasmático cuando existe apoptosis. La variabilidad fenotípica es amplia, variando de neutropenia congénita aislada a neutropenia congénita con trombocitopenia y características sindrómicas (defectos congénitos cardíacos y urogenitales, trastornos endocrinos, dismorfia facial, hipoacusia, laxitud de piel, disminución de la grasa subcutánea tejido y livedo reticularis). La neutropenia congénita se manifiesta en el primer mes de vida con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio o urinario, abscesos cutáneos o sepsis.¹⁴

Síndrome Shwachman-Diamond

Las mutaciones autosómicas recesivas de SDBS cursan el síndrome Shwachman-Diamond, trastorno multisistémico que combina disfunción pancreática exocrina, condrodilplasia metafisaria, neutropenia grave, insuficiencia medular con predisposición a síndrome mielodisplásico y leucemia. La incidencia estimada es de 1/300,000-400,000. Pacientes con SDS requieren un abordaje multidisciplinario, con suplementación de enzimas pancreáticas y el tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas.¹⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neutropenia congénita se basa en características clínicas y hematológicas. Antes de que se establezca el diagnóstico de neutropenia congénita, es importante documentar la duración o naturaleza persistente versus intermitente de la neutropenia, con recuentos sanguíneos completos en serie. Una sola documentación de recuentos bajos de neutrófilos no es suficiente. Para monitorear el patrón oscilatorio de la cuenta de neutrófilos en pacientes con neutropenia cíclica se necesitan dos a tres recuentos de sangre por semana durante seis semanas. En niños con neutropenia aislada leve, sin datos de infecciones graves, recuento de sangre con intervalos de cuatro semanas es suficiente.

Basado en los hallazgos clínicos y el historial del paciente e historia familiar, otros estudios se pueden requerir: evaluación de deficiencias nutricionales, inmunidad innata y humoral, trastornos reumatológicos. Las pruebas genéticas con secuenciación de exoma pueden ayudar

a respaldar el diagnóstico. En pacientes con neutropenia grave y otras enfermedades hematológicas hay presencia de visceromegalias, una citología de médula ósea debe realizarse de inmediato para descartar malignidad. Los pacientes con neutropenia congénita requieren exámenes anuales de médula ósea con citogenética y análisis del receptor G-CSF o mutaciones RUNX1 para reconocer la transición a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda lo antes posible.¹⁶

TRATAMIENTO

La base de la terapia para la neutropenia congénita es prevenir complicaciones infecciosas. En casos de infecciones bacterianas o fúngicas, la cobertura antibiótica específica es obligatoria.

La elección de los agentes antimicrobianos y el modo de aplicación tiene que ser elegido en función del sitio y gravedad de la infección y organismos específicos y sus perfiles de sensibilidad y resistencia. La cobertura empírica utilizando penicilinas intravenosas de amplio espectro resistentes a betalactamasas cefalosporinas está indicado en pacientes críticos.

El tratamiento moderno de los pacientes con neutropenia congénita se basa en la administración de G-CSF humano recombinante. La terapia se inicia de 3-5 µg/kg peso corporal por vía subcutánea. La mayoría de los pacientes responden a G-CSF a la dosis indicada.

En aquellos pacientes que no respondan con un aumento en los granulocitos periféricos de neutrófilos, las dosis deben aumentarse. La disponibilidad del G-CSF humano recombinante ha cambiado notablemente la vida expectativa y calidad de vida para pacientes con neutropenia congénita. El G-CSF es generalmente bien tolerado, el efecto secundario común es el dolor óseo, se observan reacciones adversas en menos del 1% de los pacientes. G-CSF.¹⁷

Sin embargo, la aplicación de G-CSF a largo plazo se ha asociado con trastornos más graves y potencialmente mortales, hasta el 25% de los pacientes con neutropenia congénita severa desarrollan un trastorno hematopoyético clonal como MDS o leucemia aguda. El riesgo de leucemogénesis parece ser aún mayor en los casos que requieren altas dosis de G-CSF (> 8 µg/kg por día) para mantener una cuenta de neutrófilos protectores.

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Antes de la introducción de G-CSF, el trasplante era el único tratamiento para neutropenia congénita. Hoy se considera en aquéllos que no responden a G-CSF (que requiere >

20 gL/kg/día), en pacientes con alta probabilidad de desarrollar MDS/AML.

Excepto en casos con síndrome de Shwachman, la supervivencia después del trasplante es buena, superior al 70% incluso en pacientes con transformación maligna.¹⁸

REFERENCIAS

- Rosmarin AG, Yang Z, Resendes KK. Transcriptional regulation in myelopoiesis: hematopoietic fate choice, myeloid differentiation, and leukemogenesis. *Exp Hematol*. 2005; 33: 131-143.
- Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13 (6): 596-606.
- Elhasid R, Hofbauer LC, Ish-Shalom S et al. Familial severe congenital neutropenia associated with infantile osteoporosis: a new entity. *Am J Hematol*. 2003; 72 (1): 34-37.
- Paz Z, Nails M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia. *Isr Med Assoc J*. 2011; 13: 625-629.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 26.
- McDermott DH, Liu Q, Ulrick J et al. The CXCR4 antagonist pleixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood*. 2011; 118: 4957-4962.
- Thrasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 132-138.
- Ferri L, Donati MA, Funghini S et al. New clinical and molecular insights on Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 27.
- Arnold AW, Itin PH, Pigors M, Kohlhasse J, Bruckner-Tuderman L, Has C. Poikiloderma with neutropenia: a novel C16orf57 mutation and clinical diagnostic criteria. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 866-869.
- Norio R, Raita C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and mcon-sanguinity. *Clin Genet*. 1984; 25: 1-14.
- Carlsson G, van't Hooft I, Melin M et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *Intern Med*. 2008; 264: 388-400.
- Wijermans PW, van Dorp DB. Hermansky-Pudlak syndrome: correction of bleeding time by 1-desamino-8-Darginine vasopressin. *Am J Hematol*. 1989; 30: 154-157.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014; 123: 809-821.
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009; 360: 32-43.
- Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1242: 40-55.
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman- Kuipers JE et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014; 123: 2229-2237.
- Wali Y, Beshlawi I, Fawaz N et al. Coexistence of sickle cell disease and severe congenital neutropenia: first impressions can be deceiving. *Eur J Haematol*. 2012; 89 (3): 245-2499.
- Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2012; 19: 44-51.



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

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

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

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

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

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

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

III. Artículo de revisión y ensayos:

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

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

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

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

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

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

Dr. José G Huerta López

Editor de la revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-verificacion.pdf> (PDF).

Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.



LISTA DE VERIFICACIÓN

ASPECTOS GENERALES

- Los manuscritos deben ser enviados a través del "Editor Web" de Medigraphic disponible en: <https://revision.medigraphic.com/RevisionAlergia>
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada región (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- En el editor en línea, el material debe insertarse en el formato correspondiente al tipo de artículo:** investigación, revisión, caso clínico, etcétera. **Una vez seleccionado el tipo de artículo, deberá copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo a las secciones que le sean indicadas.**

Título, autores y correspondencia

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
 - 3) Créditos de cada uno de los autores,
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez

que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- El manuscrito no debe exceder de 10 cuartillas (18,000 caracteres). Separado en secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

Referencias

- Incluir de 10 a 20. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 2/Ago/2019). Se debe contar con información

completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Torres-Rodríguez ST, Herrera-Cruz D, López-Yepes L, Lainfiesta-Moncada E. Biopsia pulmonar por minitoracotomía. ¿Es necesario el drenaje pleural? *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 133-138.

Siete o más autores:

Flores-Ramírez R, Argüello-Bolaños J, González-Perales K, Gallardo-Soberanis JR, Medina-Viramontes ME, Pozos-Cortés KP et al. Neumonitis lúpica: manejo con oxigenoterapia de alto flujo y posición prono. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 146-151.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE Jr., Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS (eds). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016.

Capítulos de libros:

Gutierrez CJ, Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Radiologic imaging of thoracic abnormalities. In: Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ. *Sabiston & Spencer surgery of the chest*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p 25-37.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html (accesado 2/Ago/2019).

Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de páginas del texto.
- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de páginas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.

- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses:

- | No | Sí | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Conflicto de intereses de los autores. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fuentes de apoyo para el trabajo. En caso de existir apoyo, deberán incluirse los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación. |

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: _____

Autor (es): _____

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**, los derechos de autor serán propiedad de la Revista.

Nombre y firma de todos los autores

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Lugar y fecha: _____

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas

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

Free Medical Journals

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

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

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

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

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

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

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

Universidad de Laussane, Suiza

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

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

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

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

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

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

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

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

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

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

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

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

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

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

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

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

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

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

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

Jornadas ALAPE

Virtual
2021

15 - 17 de Julio
2021

"COVID-19: Impacto a corto y largo plazo en la salud de niños y adolescentes en América Latina."



ALAPE 
Asociación Latinoamericana
de Pediatría

www.alape.org

Mucovibrol®

ambroxol



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

www.liomont.com

Mucolítico y Expectorante^{1,2}



Induce a la expulsión de secreciones¹



Fluidifica la secreción bronquial¹



Mejora la disnea²



Reduce la viscosidad y adherencia
del moco^{1,2}

Con **Mucovibrol**
La familia completa
Respira Mejor

SensiDex[®]

Desloratadina

- **Antihistamínico**
 - **Antialérgico²**
 - **Antiinflamatorio²**
- de tercera generación²

Desloratadina de eficacia rápida y experta¹

Una vez cada
24 hrs.



30 MIN

Rapidez
en su inicio de acción

**NUEVA
PRESENTACIÓN**



Agradable
sabor
DULCE



Nueva Solución Pediátrica
ahora disponible para niños mayores
de 6 meses de edad



1. Información Para Prescribir SENSIDEX[®] Desloratadina Tabletas Reg. Núm. 025M2016 SSA IV
2. Información Para Prescribir Ampla SENSIDEX[®] Desloratadina Solución, Reg. Núm. 495M2016 SSA IV

No. Aviso SSA: 183300202C1149

Ver IPP

