

ISSN 3061-8703
e ISSN 3061-8711

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



Indizada e incluida en:
Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

LATINDEX
PERIÓDICA (índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias) UNAM
en sus formas impresa y en línea

1

Vol. 34
Ene.-Abr. 2025



**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=WYZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

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

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

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

Universidad de Laussane, Suiza

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

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

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

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

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

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

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

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

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

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

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

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

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

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

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

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

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

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

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

Mesa Directiva

Editor emérito y fundador

Dr. José Guadalupe Huerta López

Editor

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki

Coeditores

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dra. Amyra Ali Azamar Jacome

Dr. Gerardo T. López Pérez

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Editores Asociados

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Dr. José Antonio Ortega Martell

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Comité Editorial

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri

Dr. José Alonso Gutiérrez Hernández

Dra. Selma Schaeffler Mendoza

Dr. Saúl Osvaldo Lugo Reyes

Dr. Rodrigo Hiroshi Gómez Luna

Dra. Isela Claudina Nava Ramírez

Dra. Karen Noemí Torres Huerta

Dr. Pedro Iván Navarro Gómez

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dra. Daniela Rivero Severino

Dra. Nidia Karen Castillón Benavides

Dra. Mónica Rodríguez Gómez

Dr. Juan Valente Mérida Palacio

Dr. Francisco Ignacio Ortiz Aldana

Comité Editorial Internacional

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay

Dr. Alejandro F Castellanos, EUA

Dr. Eduardo Egea, Colombia

Dr. Leonardo Greidinger, Argentina

Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador

Dr. Lyndon Mansfield, EUA

Dr. Charles Naspits, Brasil

Dr. Rafael Oriol, Francia

Dr. Carlos Palma, Portugal

Dr. Olive Pérez, España

Dr. Gil Rodríguez, EUA

Dr. Natalio Salmón, Argentina

Dr. Juan F Schul, Uruguay



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

Mesa Directiva 2024-2025

Presidente

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Segunda Secretaria

Alejandra Macías Weinmann

Vicepresidente

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Primer Tesorera

Dra. Emilia María Hidalgo Castro

Primer Secretaria

Dra. Elizabeth Estrada Reyes

Segundo Tesorero

Dr. Aristóteles Álvarez Cardona



ALAPE

Asociación Latinoamericana
de Pediatría



graphimedic

S.A. de C.V.

Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas Vol. 34, No. 1, Enero-Abril 2025. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Dirección: Montecito 38, piso 25 oficina 34, Nápoles, 03810, Benito Juárez, Ciudad de México, México. Teléfono: 55-8589-8527. Página electrónica de la revista: www.medigraphic.com/alergia Correo electrónico: compedia@medigraphic.com Editor responsable: Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2023-092510445300-102. ISSN: 3061-8711, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Cultura. Responsable de la última actualización de este número: Dra. María de la Luz Rosales Jiménez. Arte, diseño y composición tipográfica por Graphimedic, S.A. de C.V., Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México. Tels. 55-8589-8528 al 32. Correo electrónico: graphimedic@medigraphic.com El contenido y las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al editor responsable. Fecha de última modificación: 27 de marzo de 2025.



www.medigraphic.com/alergia

Editorial

- 3 Estadísticas de la revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**

Dr. Ernesto Onuma Takane

Editorial

- 3 Statistics of the Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas journal**

Ernesto Onuma Takane, MD

Artículos originales

- 6 Correlación del test de control de asma y la espirometría en pacientes con asma leve-moderada**

Dra. Karina Amador-Gutiérrez,
Dr. Yahir González-Tuyub,
Dra. Isela Claudine Nava-Ramírez,
Dr. Rodrigo Hiroshi González-Luna,
Dra. Amyra Ali Azamar-Jácome

Original articles

- 6 Correlation of asthma control test with spirometry in patients with mild to moderate asthma**

Karina Amador-Gutiérrez, MD,
Yahir González-Tuyub, MD,
Isela Claudine Nava-Ramírez, MD,
Rodrigo Hiroshi González-Luna, MD,
Amyra Ali Azamar-Jácome, MD

- 12 Manifestaciones gastrointestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría**

Dra. Hiromi Onuma Zamayo, MD,
Dr. Uriel Pérez Blanco, MD,
Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, MD,
Dra. Sara Espinosa Padilla, MD,
Dra. Lizbeth Blancas Galicia, MD

- 12 Gastrointestinal manifestations in a cohort of patients with chronic granulomatous disease at the National Institute of Pediatrics**

Hiromi Onuma Zamayo, MD,
Uriel Pérez Blanco, MD,
Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, MD,
Sara Espinosa Padilla, MD,
Lizbeth Blancas Galicia, MD

Artículo de revisión

- 19 Tos crónica. Una perspectiva integral**

Dr. Gerardo T López-Pérez, MD,
Dr. Leobardo López Medina, MD,
Dr. Luis Carlos Cruz Sánchez, MD

Review

- 19 Chronic cough. An integral perspective**

Gerardo T López-Pérez, MD,
Leobardo López Medina, MD,
Luis Carlos Cruz Sánchez, MD

Caso clínico

- 35 Neutropenia congénita grave y cataratas: ¿asociación o parte de la misma enfermedad?**

Dr. Miguel García-Domínguez, MD,
Dra. Oyuki Carolina Blanco-Gómez, MD,
Dra. Rosalía Heras-Salazar, MD,
Dra. Daniela Arce-Cabrera, MD

Clinical case

- 35 Severe congenital neutropenia and cataract: association or part of the same spectrum?**

Miguel García-Domínguez, MD,
Oyuki Carolina Blanco-Gómez, MD,
Rosalía Heras-Salazar, MD,
Daniela Arce-Cabrera, MD



Estadísticas de la revista *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*

Statistics of the Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas journal

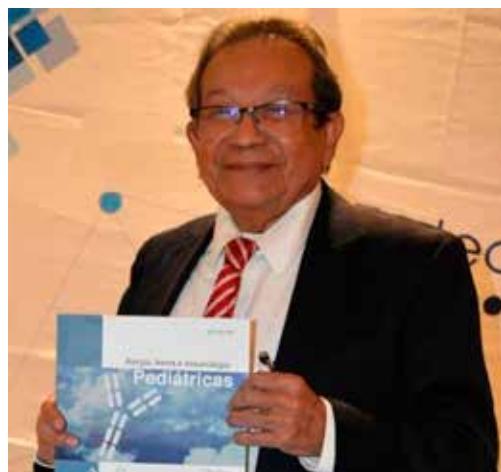
Dr. Ernesto Onuma Takane*

La revista de *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* fue fundada en 1992 por el Dr. José Guadalupe Huerta López con el apoyo de la editorial Medigraphic S.A. de C.V. dirigida por la Dra. María de la Luz Rosales Jiménez y el Dr. José Rosales Jiménez.

Desde su origen ha sido el órgano oficial de difusión del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA) y de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE).

En 1996 se incluyó en la Biblioteca Médica Digital y un año más tarde en el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades de la UNAM y a Periódica, que es el Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias y LILACS que revisa la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud.

En el año 2001, gracias a la calidad científica de sus publicaciones y a la posibilidad de consultar artículos completos en PDF en el portal Medigraphic Litera-



* Inmunólogo Pediatra
y Alergólogo.
ORCID:
0000-0002-5097-5856

doi: 10.35366/121445



Figura 1: Dr. José Guadalupe Huerta López. Fundador de la revista de *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*.

Citar como: Onuma TE. Estadísticas de la revista *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 3-5. <https://dx.doi.org/10.35366/121445>

tura Biomédica, se logró que la información de sus artículos fuera consultada por bibliotecas virtuales en otras universidades como son: Universidad de Washington en Estados Unidos; Universidad de Heidelberg, Berlín; Hannover, Ratisbona, Barcelona, Lausana, Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Asociación Italiana de Bibliotecas, Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura Italiana, Infodoctor en España, en Europa; Biblioteca Virtual en Salud de

la Universidad Norte de Paraná y de la Universidad Federal de São Paulo en Brasil y portales de consulta como son: *Free Medical Journal*, Google Académico, LATINDEX y PERIÓDICA.

En el año de 2002, la editorial Medigraphic logra que la revista ingrese al Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT), que es una base de datos que permite revisar el índice de citaciones, consultas por autor y temas de interés con estadísticas confiables.

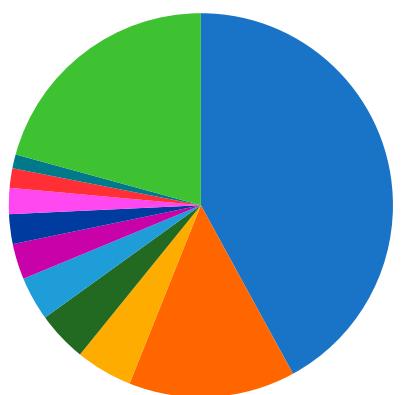
En el año 2023 y gracias a una iniciativa de su fundador el Dr. José Guadalupe Huerta López decide ceder los derechos a COMPEDIA, para incentivar el crecimiento y difusión de la misma y así extender y heredar su valioso legado para las siguientes generaciones (*Figura 1*).

La siguiente información incluye las estadísticas de la revista desde enero a junio de 2025. Se tiene un total de visitas por un total de 85,746 con un promedio diario de 477 y de consultas de artículos consultados en versión completa (PDF) de 102,875 con un promedio diario de 572.

Las visitas por país incluyen principalmente nuestro país con 42.16%, seguido de EUA con 13.84%, España con 3.05% y países latinoamericanos que incluyen a Ecuador, Colombia, Argentina, Bolivia, Nicaragua, Chile y Perú (*Figura 2*).

Los 10 artículos más consultados en versión completa se ilustran por tema y número de consultas en la *Tabla 1*.

La revista de *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* ha sido citada en diferentes revistas, en estas estadísticas lo ha sido 280 veces por 61 diferentes revistas (*Tabla 2*).



- | | |
|-------------------|-------------------|
| México (42.16%) | Bolivia (2.54%) |
| EUA (13.84%) | Nicaragua (2.19%) |
| Ecuador (4.78%) | Chile (1.64%) |
| Colombia (4.22%) | Perú (1.17%) |
| Argentina (3.69%) | Otros (20.72%) |
| España (3.05%) | |

Figura 2: Visitas por país.

Tabla 1: Artículos consultados.

1	El sistema del complemento. Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa	4,374
2	Importancia del adecuado protocolo de extracción de DNA para estudios moleculares	3,713
3	Utilidad de la radiografía de tórax y de la tomografía computada de alta resolución en asma pediátrica	2,550
4	Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica	2,229
5	Efectos de diez días de tratamiento con la combinación loratadina/ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos, en niños de 6 a 12 años	1,983
6	Sibilancias tempranas recurrentes y factores de riesgo para el desarrollo futuro de asma	1,924
7	Eosinófilos: Revisión de la literatura	1,854
8	Guía de obesidad en pediatría para Primer y Segundo Nivel de Atención Médica (Primera parte)	1,844
9	Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico	1,749
10	Reintroducción de leche a la dieta... ¿cómo?	1,652

Tabla 2: Alergia, Asma e Inmunología citada en estas revistas.

1	Acta Médica Grupo Ángeles	31	Revista Biomédica
2	Acta Ortopédica Mexicana	32	Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular
3	Acta Pediátrica de México	33	Revista Cubana de Educación Médica Superior
4	Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas	34	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia
5	Anales de Otorrinolaringología Mexicana	35	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
6	Anales de Radiología de México	36	Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas
7	Anales Médicos	37	Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación
8	Archivos de Cardiología de México	38	Revista Cubana de Medicina General Integral
9	Archivos de Investigación Materno Infantil	39	Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias
10	Atención Familiar	40	Revista Cubana de Pediatría
11	Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora	41	Revista Cubana de Salud y Trabajo
12	Cirugía y Cirujanos	42	Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río
13	Correo Científico Médico de Holguín	43	Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría
14	Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica	44	Revista de Hematología
15	Gaceta Médica de México	45	Revista de Investigación Clínica
16	Gaceta Médica Espirituana	46	Revista de Sanidad Militar
17	Humanidades Médicas	47	Revista del Hospital Juárez de México
18	Investigación en Salud	48	Revista Electrónica de Psicología Iztacala
19	Médica Sur	49	Revista Información Científica
20	Mediciego	50	Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica
21	Medicina & Laboratorio	51	Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica
22	Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana	52	Revista Médica de la Universidad Veracruzana
23	Medicina Interna de México	53	Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
24	MediSan	54	Revista Médica Electrónica
25	MediSur	55	Revista Mexicana de Anestesiología
26	Multimed	56	Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica
27	NCT Neumología y Cirugía de Tórax	57	Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio
28	Pediatría de México	58	Revista Mexicana de Pediatría
29	Revista Alergia México	59	Revista Odontológica Mexicana
30	Revista Archivo Médico de Camagüey	60	Salud Pública de México
		61	VacciMonitor

El crecimiento de la revista desde su fundación en 1992 se ha logrado gracias a la contribución de muchos autores y coautores de valiosos documentos y al esfuerzo de su fundador, la editorial y las mesas directivas de nuestro Colegio, que seguramente lograrán un mayor reconocimiento académico de nuestra revista en el

ámbito nacional e internacional para consolidarse como verdadero órgano oficial de difusión.

Correspondencia:
Dr. Ernesto Onuma Takane
 E-mail: compedia1@gmail.com

Recibido: 29/07/2025.

Aceptado: 19/08/2025.

Correlación del test de control de asma y la espirometría en pacientes con asma leve-moderada

Correlation of asthma control test with spirometry in patients with mild to moderate asthma

Dra. Karina Amador-Gutiérrez, *‡ Dr. Yahir González-Tuyub, *§

Dra. Isela Claudine Nava-Ramírez, *§ Dr. Rodrigo Hiroshi González-Luna, *§

Dra. Amyra Ali Azamar-Jácome*§

RESUMEN. **Introducción:** el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria, cuyo diagnóstico generalmente se fundamenta en el cuadro clínico y se complementa con estudios de función pulmonar y pruebas terapéuticas. Debido a su evolución heterogénea, el asma requiere de una vigilancia continua que debe incluir herramientas objetivas y subjetivas validadas. **Objetivo:** evaluar si existe correlación entre el puntaje obtenido en el *Asthma Control Test* (ACT) y el grado de obstrucción a través de la determinación del FEV₁ medido en la espirometría en pacientes con asma leve a moderado. **Material y métodos:** estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo. Se recopiló el puntaje del ACT y el FEV₁ en la espirometría de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma leve a moderado atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. **Resultados:** se analizaron 60 pacientes (78.3% mujeres, 21.7% hombres), con una media de edad de 51.6 ± 13.53 años (mediana 51.5 años, mínimo 18 años, máximo 82 años). El puntaje de ACT tuvo una mediana de 21 puntos (mínimo 11, máximo 25 puntos), la mediana del FEV₁ fue de 88.5% (mínimo de 56%, máximo 121%). En el análisis de la correlación entre los valores de ACT y FEV₁, se encontró una correlación inversa ($r = -0.115$) en el análisis cualitativo de las variables y una correlación débil ($r = 0.017$) en el análisis cuantitativo. **Conclusiones:** el ACT es una herramienta económica y de fácil acceso para la vigilancia de pacientes con asma. Sin embargo, al no observarse una correlación con los valores objetivos del FEV₁, no se recomienda su uso como herramienta única para la evaluación del control del asma.

Palabras clave: asma, ACT, FEV₁.

ABSTRACT. **Introduction:** asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. The diagnosis typically involves a combination of symptoms, lung function tests and therapeutic response. Asthma's varied progression, or heterogeneity, requires continuous monitoring using a combination of objective and subjective tools to assess lung function and patient experience.

Objective: to assess if there is a linear correlation between the score in the *Asthma Control Test* (ACT) and the degree of obstruction measured by FEV₁ from spirometry in patients with mild to moderate asthma. **Material and methods:** observational, analytical, cross-sectional, prospective study. Data from ACT and FEV₁ were collected from patients over 18 years old with a diagnosis of mild to moderate asthma, attending a third-level hospital in Mexico. **Results:** a total of 60 patients were analyzed (78.3% women, 21.7% men), with a mean age of 51.6 ± 13.53 years (median age 51.5 years, minimum 18 years, and maximum 82 years). Median ACT scores was 21 points (minimum 11, maximum 25 points), and median FEV₁ percentage was 88.5% (minimum 56%, maximum 121%). When analyzing the correlation between FEV₁ and ACT values, an inverse correlation ($r = -0.115$) was found in the qualitative analysis of the variables, and a weak correlation ($r = 0.017$) was found in the quantitative analysis. **Conclusions:** the ACT is an affordable and easily accessible tool for monitoring asthma patients. However, due to the lack of a significant correlation with objective values, it cannot be recommended as the sole evaluation tool.

Keywords: asthma, ACT, FEV₁.

Citar como: Amador-Gutiérrez K, González-Tuyub Y, Nava-Ramírez IC, González-Luna RH, Azamar-Jácome AA. Correlación del test de control de asma y la espirometría en pacientes con asma leve-moderada. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 6-11. <https://dx.doi.org/10.35366/121446>



Abreviaturas:

- ACT = *Asthma Control Test*
 ATS = *American Thoracic Society*
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico
 ERS = *European Respiratory Society*
 FEV₁ = *forced expiratory volume in one second* [volumen espiratorio forzado en un segundo]
 GINA = Iniciativa Global para el Asma
 VP = valor predicho

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, que se manifiesta con síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Estos síntomas varían en intensidad a lo largo del tiempo, siendo más severos durante la noche y la madrugada, y pueden ser desencadenados por factores como emociones, ejercicio, exposición a aeroalérgenos, contaminantes ambientales o aire frío. Además, las infecciones virales de las vías respiratorias pueden tanto generar su aparición como empeorar el cuadro clínico. La enfermedad también se asocia con una limitación variable del flujo respiratorio de aire.¹⁻⁴

Es una enfermedad no transmisible que afecta entre 1 y 29% de la población mundial,¹ con una estimación de 260 millones de personas afectadas en 2023.^{5,6} En México, según datos de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia reportada es de 7%,⁷ siendo más común en los grupos etarios de cinco a nueve años y de 25 a 29 años, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.⁸

La fisiopatología del asma implica la activación tanto del sistema inmunológico innato como del adaptativo, causando inflamación crónica, predominantemente impulsada por un perfil T2 alto.^{9,10} El diagnóstico del asma es principalmente clínico, complementado por pruebas de laboratorio y de función pulmonar, como la espirometría, y pruebas terapéuticas.^{6,11,12}

La vigilancia del control del asma, según la Iniciativa Global para el Asma (GINA), debe realizarse a través de mediciones objetivas, como la espirometría, y subjetivas, como el *Asthma Control Test* (ACT).^{1,13,14} Sin embargo, la relación entre los síntomas, la función pulmonar y los marcadores de inflamación de las vías respiratorias es débil, especialmente en pacientes en tratamiento.¹⁵ Aunque algunos estudios han demostrado que el ACT es una herramienta útil en pacientes con un puntaje ≥ 20 , esta prueba puede sobreestimar el control del asma.^{16,17}

El presente estudio busca evaluar la correlación entre el ACT y la espirometría como herramientas complementarias para el control del asma en la población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma leve a moderado que acudieron para la realización de espirometría en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza» del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) entre el 1 de marzo y el 1 de agosto de 2024. A estos pacientes se les aplicó un cuestionario de recolección de datos que incluyó información sobre edad, sexo, escolaridad y comorbilidades asociadas, junto con un cuestionario de ACT. Posteriormente, se recolectaron los resultados de las espirometrías realizadas el mismo día de la aplicación del cuestionario, las cuales debían cumplir los criterios de aceptabilidad y repetibilidad establecidos por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS). Todos los datos recolectados se ingresaron en una base de datos en Excel y posteriormente se hizo un análisis estadístico en el programa SPSS.

RESULTADOS

Se incluyeron a 60 pacientes, de los cuales 78.3% (n = 47) correspondieron al sexo femenino y 21.7% (n = 13) al sexo masculino, con una relación de 3.7:1 (*Figura 1*). La edad media fue de 51.6 ± 13.53 años, con una mediana de 51.5 años, mínima de 18 y máxima de 82 años.

La distribución por grupos de edad fue la siguiente: 5% (n = 3) en el grupo de 18-30 años, 10% (n = 6) en el grupo de 31-40 años, 35% (n = 21) en el grupo de 41-50 años, 25% (n = 15) en el grupo de 51-60 años, 15% (n = 9) en el grupo de 61-70 años y 10% (n = 6) en el grupo de más de 70 años (*Figura 2*). Respecto a la escolaridad, 20% (n = 12) de los pacientes reportaron

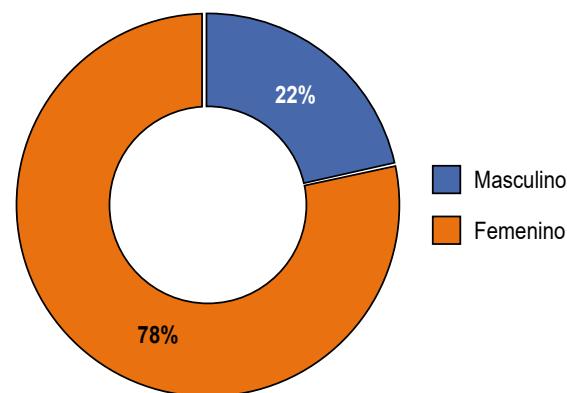


Figura 1: Distribución de los pacientes de acuerdo con el sexo.

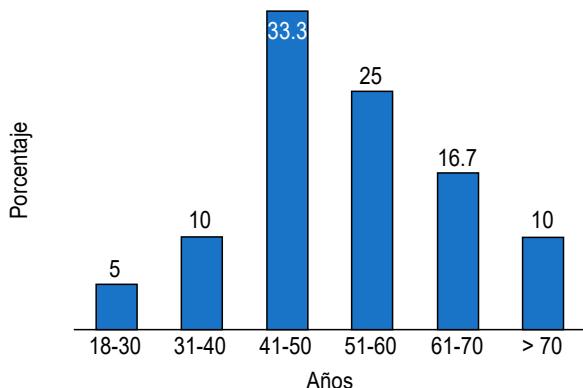


Figura 2: Distribución de los pacientes de acuerdo al grupo etario.

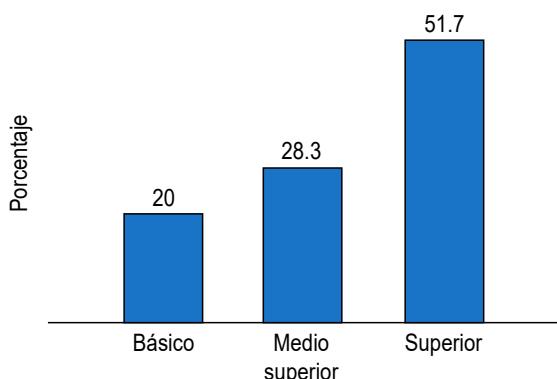


Figura 3: Distribución de los pacientes de acuerdo con su escolaridad.

un nivel básico (primaria y secundaria), 28.3% (n = 17) tenían un nivel medio superior y 51.7% (n = 31) tenían un grado superior, comprendiendo estudios universitarios o de posgrado (Figura 3).

En cuanto a las comorbilidades asociadas, el 85% (n = 51) presentó rinitis crónica, seguida por 8.3% (n = 5) con enfermedad exacerbada por aspirina, 5% (n = 3) con otras comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y enfermedad por reflujo gastroesofágico [ERGE]) y 1.7% (n = 1) con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (Figura 4).

En relación con el ACT, el puntaje promedio fue de 20 ± 3.89 puntos, una mediana de 21 puntos, rango mínimo de 11 y máximo de 25 puntos. El 65% de los pacientes (n = 39) obtuvieron un puntaje de entre 20-25 puntos (bien controlado), 18.3% (n = 11) tuvieron puntajes entre 16 a 19 puntos (parcialmente controlados) y 16.7% (n = 10) reportaron puntajes entre 5 y 15 puntos (no controlados). En cuanto a los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la media reportada fue $89.86 \pm 3.89\%$, una mediana de 88.5% con rango mínimo de 56% y máximo de 121%. El 85% (n = 51) de los pacientes obtuvieron un valor superior al

70% (leve) de su valor predicho (VP) (71.6% con FEV₁ > 80%), 11.7% (n = 7) con valores de entre 60-69% del VP (moderado) y 3.3% (n = 2) con valores de entre 50 y 59% del VP (moderadamente grave).

En el análisis de correlación entre el control del asma de acuerdo con la clasificación del ACT y el grado de obstrucción de acuerdo al valor de FEV₁, se encontró un coeficiente de correlación de Spearman de $r = -0.115$ ($p = 0.383$) (Figura 5). Al analizar la correlación entre la clasificación de control según ACT y el valor en porcentaje del FEV₁, se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de $r = -0.002$ ($p = 0.989$) (Figura 6). Por último, se hizo un análisis de correlación entre el puntaje obtenido en el ACT y el porcentaje del FEV₁, y se encontró un coeficiente de correlación de Pearson de 0.017 ($p = 0.896$) (Figura 7).

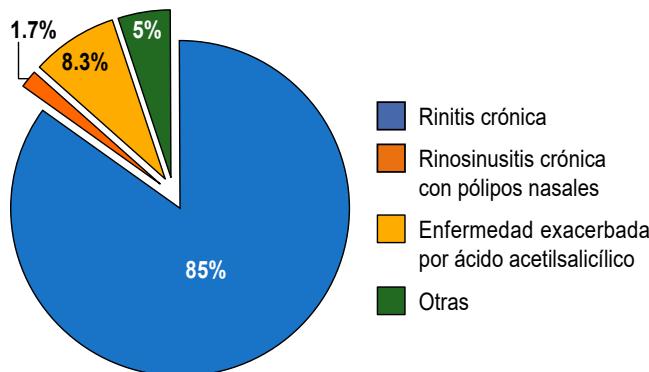


Figura 4: Relación de comorbilidades presentes en el grupo de pacientes estudiado.

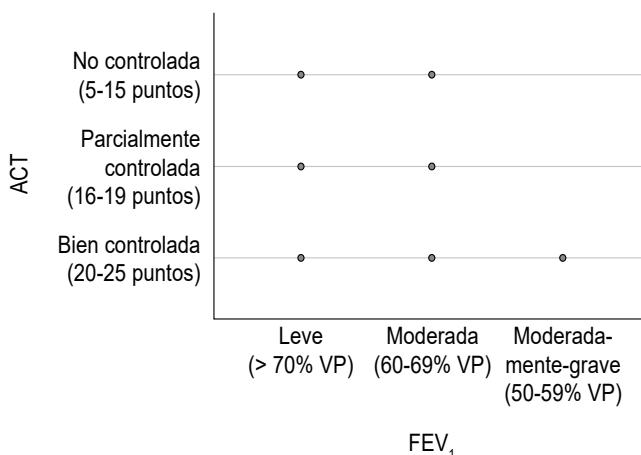


Figura 5: Correlación entre la clasificación del control del asma de acuerdo al puntaje del ACT (Asthma Control Test) y la clasificación del grado de obstrucción de acuerdo al FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en la espirometría. VP = valor predicho.

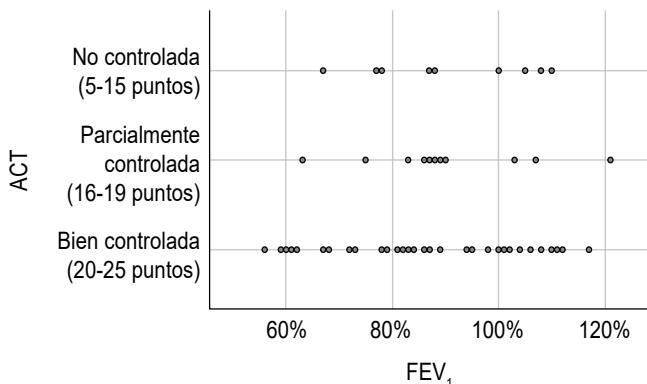


Figura 6: Correlación entre la clasificación del control del asma de acuerdo al puntaje del ACT (Asthma Control Test) y el grado de obstrucción en porcentaje de acuerdo al FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en la espirometría.

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad crónica no transmisible que afecta de manera importante el estado de salud y calidad de vida de los pacientes.^{5,6} Afecta a todas las edades, con un inicio regularmente en la infancia temprana.¹⁶ Específicamente en nuestro medio, la Ciudad de México, tiene una incidencia de 108 por cada 100,000 habitantes, y aqueja principalmente a niños de cinco a nueve años, seguido del grupo de uno a cuatro años.¹⁸

En cuanto a las características sociodemográficas, en nuestro estudio la mayoría de la población correspondió al sexo femenino (78.3%), lo cual concuerda con la literatura internacional que reporta una tasa más alta de asma en mujeres adultas. Este fenómeno ha sido atribuido a factores como los efectos de las hormonas sexuales, condiciones socioeconómicas, comorbilidades y el acceso a la atención médica. Sin embargo, observamos una mayor frecuencia de pacientes entre los 41-50 años y de 51-60 años, lo que podría estar relacionado con el perfil de pacientes atendidos en nuestra unidad.¹⁹

En términos del nivel educativo, 20% de los pacientes presentó un nivel educativo básico y 51.6% reportó estudios de educación superior, lo cual es relevante ya que estudios previos han relacionado un bajo nivel educativo con una baja alfabetización en salud, ya que este limita la comprensión de la enfermedad, la percepción de la necesidad de medicación y, en consecuencia, el control inadecuado del asma, lo que puede resultar en un aumento de las exacerbaciones.²⁰ Si bien se observó que 51.6% de la población contaba con un nivel educativo de nivel superior-postgrado, en el modelo de regresión lineal que se hizo para determinar el efecto

de este sobre la correlación entre el ACT y el FEV₁, se observó que el nivel educativo sí tuvo un efecto, aunque bajo, lo cual resulta importante a la hora de decidir su uso y el valor que se le da para determinar el grado de control en los pacientes.

En cuanto a las comorbilidades, la rinitis crónica fue la comorbilidad más frecuente en nuestro estudio, con un 85% de los pacientes afectados. Este valor es superior a la prevalencia documentada en la cohorte U-BIOPRED, que reporta una prevalencia de rinitis de hasta 60% en pacientes con asma no severa. Además, observamos una baja prevalencia de rino-sinusitis crónica con pólipos nasales (1.7%), lo cual difiere con la literatura, donde se ha documentado una prevalencia cercana a 20%. También se encontraron comorbilidades como la EPOC y la ERGE en el 5% de los pacientes, lo cual es inferior a lo descrito en otras cohortes, donde la prevalencia de ERGE en pacientes con asma leve a moderada es aproximadamente de 21%, y la de EPOC varía entre 3.2% y 51.4%,²¹ hecho que podría ser atribuible a la falta de diagnóstico de estas comorbilidades, ya que no todos los pacientes tienen una valoración multidisciplinaria completa o bien no se documentan en el expediente.

El ACT es una herramienta estandarizada y autoaplicable que evalúa el control de la sintomatología del asma. Sin embargo, su interpretación puede verse influenciada por la comprensión subjetiva del paciente, lo que introduce un posible sesgo. En contraste, las pruebas de función pulmonar como la espirometría proporcionan valores objetivos en tiempo real que son fundamentales para el diagnóstico y seguimiento del asma. El control del asma requiere el uso de múltiples herramientas que permitan una evaluación integral. Sin embargo, en nuestro país, la obtención de pruebas de función pulmonar sigue siendo un reto debido a las

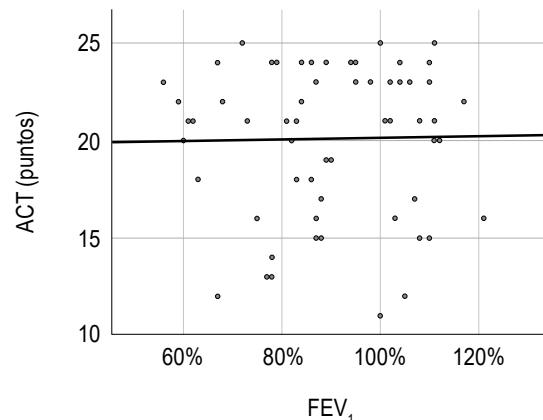


Figura 7: Correlación entre el puntaje del ACT (Asthma Control Test) y el porcentaje del FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).

limitaciones en el acceso a las mismas. Ante esta dificultad, hace 20 años se desarrolló el ACT como una herramienta sencilla de evaluación multidimensional basada en la percepción del paciente sobre el control de su enfermedad. Este cuestionario se diseñó a partir de criterios de expertos, incorporando como variables 22 ítems, valores prebroncodilatador del FEV₁, una clasificación de control dada por el especialista con base en las guías de ese momento (2004) y el ajuste de la medicación. En un estudio que incluyó a 471 pacientes (12-94 años) de seis centros médicos de Estados Unidos, se encontró que 52.2% de los pacientes eran clasificados como «bien controlados» y 18.1% como «completamente controlados», mientras que el valor medio del FEV₁ predicho fue de 84.9% y 64% de los pacientes tenían un valor por arriba del 80% predicho. El coeficiente de correlación entre la valoración realizada por el especialista y las puntuaciones del ACT fue alta ($r = 0.45$), mientras que la correlación entre la valoración hecha por el especialista y los valores de FEV₁ fue moderada ($r = 0.37$), y la correlación entre el ACT y el FEV₁ fue débil ($r = 0.19$).^{22,23} En nuestro estudio, se encontró una correlación inversa cuando se analizaron las variables de forma cualitativa y una correlación débil en el análisis de las variables en forma cuantitativa. En 65% de nuestros pacientes se documentó un adecuado control de acuerdo al puntaje del ACT y 11.2% de ellos presentaban porcentajes de FEV₁ en niveles de obstrucción moderada y moderadamente grave, lo cual puede explicarnos falta de correlación entre el ACT y el FEV₁, y, más importante aún, nos permite ver que el ACT reporta un porcentaje significativo de pacientes con algún grado de obstrucción clasificados como «controlados». Esto concuerda con lo expresado en un estudio realizado en España por Álvarez-Gutiérrez y colegas, donde se observó una correlación significativa pero escasa entre los valores de FEV₁ y ACT, ya que solo 26.3% de los pacientes con ACT ≤ 18 puntos presentaron un FEV₁ menor al 80%.¹⁴

Al igual que nosotros, los estudios previos realizados en Japón por Shingo y colaboradores y Shirai T y su equipo,²⁴ así como en España por Álvarez-Gutiérrez y su grupo¹⁴ documentaron una correlación débil entre el grado de control determinado a través del ACT y los valores de FEV₁. A diferencia de ellos, en el análisis cualitativo encontramos una relación inversa, por lo que hicimos un análisis de regresión lineal para documentar si variables como el nivel de escolaridad o la presencia de comorbilidades pudieron haber influido en estos resultados, encontrando que la escolaridad

sí tuvo un efecto significativo, aunque pequeño, en el modelo, no así la presencia de comorbilidades.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo parecen evidenciar que no existe una correlación entre la clasificación del grado de control de acuerdo al ACT y los valores del FEV₁ en pacientes con asma leve a moderado.

Estos resultados parecen indicar que el cuestionario de ACT pudiera no ser una buena herramienta para valorar el grado de control en el seguimiento de los pacientes con asma en nuestro medio, o bien, que sería importante considerar factores como el nivel educativo al momento de decidir o no utilizar este tipo de herramientas en nuestra población.

Por ello, aunque el ACT se ha propuesto como una herramienta accesible para la vigilancia de los pacientes con asma, su uso no debe ser considerado el único recurso para la evaluación del control del asma y no debe sustituir la valoración clínica realizada por el médico especialista ni los estudios de espirometría, que proporcionan información objetiva y crucial para el adecuado seguimiento y manejo de los pacientes con asma.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available in: www.ginasthma.org
2. Tarasidis GS, Wilson KF. Diagnosis of asthma: clinical assessment. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2015; 5 (S1). Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/ialr.21518>
3. Zhou J, Yi F, Wu F, Xu P, Chen M, Shen H et al. Characteristics of different asthma phenotypes associated with cough: a prospective, multicenter survey in China. *Respir Res* [Internet]. 2022; 23 (1). Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-022-02104-8>
4. Moral Gil L, Asensio de la Cruz O, Lozano Blasco J. ASMA: aspectos clínicos y diagnósticos. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2: 103-115.
5. Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to FEV1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *J Asthma* [Internet]. 2011; 48 (9): 901-906. Available in: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.611958>
6. Armeftis C, Gratiou C, Siafakas N, Katsaounou P, Pana ZD, Bakakos P. An update on asthma diagnosis. *J Asthma* [Internet]. 2023; 60 (12): 2104-2110. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2023.2228911>
7. Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A, Soto-Ramos M, Luna-Pech JA, Elizondo-Ríos A et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2020; 67 Suppl 2: S1-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v67i0.760>
8. Dirección General de Epidemiología (DGEPI). Anuario de morbilidad 1984-2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/index.html>

9. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020; 36: 118-127. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
10. Nguyen VN, Chavannes NH. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and Asthma Control Test score and spirometry parameters in on-treatment- asthmatics in Ho Chi Minh City. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020; 12 (5): 2197-2209. Available in: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2020.04.01>
11. Nawaz SF, Ravindran M, Kuruvilla ME. Asthma diagnosis using patient-reported outcome measures and objective diagnostic tests: now and into the future. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2022; 28 (3): 251-257. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000871>
12. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* [Internet]. 2022; 60 (1): 2101499. Available in: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
13. Wojtczak HA, Wachter AM, Lee M, Burns L, Yusin JS. Understanding the relationship among pharmacoadherence measures, asthma control test scores, and office-based spirometry. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2012; 109 (2): 103-107. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2012.05.018>
14. Álvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, Martín-Villasclaras JJ, Martín Etchegoren B, Romero-Romero B et al. Relación del test de control del asma (ACT) con la función pulmonar, niveles de óxido nítrico exhalado y grados de control según la Iniciativa Global para el Asma (GINA). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010; 46 (7): 370-377. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.04.003>
15. Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F et al. Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma* [Internet]. 2012; 49 (3): 317-323. Available in: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.6610084>
16. Yangui F, Ayari R, Abouda M, Charfi MR. The relationship between the fraction of exhaled nitric oxide and the level of asthma control. *Tunis Med*. 2019; 97 (7): 891-897.
17. Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Higuchi O et al. Association between the results of the childhood asthma control test and objective parameters in asthmatic children. *J Asthma* [Internet]. 2011; 48 (10): 1076-1080. Available in: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.629356>
18. Dirección General de Epidemiología (DGEPI). Incidencia de asma (J45, J46) por grupos de edad [Internet]. 2022. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2022/incidencia/incidencia_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf
19. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2021; 30 (162): 210067. Available in: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>
20. Grant T, Croce E, Matsui EC. Asthma and the social determinants of health. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2022; 128 (1): 5-11. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.002>
21. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2022; 132 (4). Available in: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.16250>
22. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004; 113 (1): 59-65. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
23. Nelsen LM, Kosinski M, Rizio AA, Jacques L, Schatz M, Stanford RH et al. A structured review evaluating content validity of the Asthma Control Test, and its consistency with U.S. guidelines and patient expectations for asthma control. *J Asthma* [Internet]. 2022; 59 (3): 628-637. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2020.1861624>
24. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2008; 101 (6): 608-613. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60223-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60223-2)

Correspondencia:

Karina Amador-Gutiérrez

E-mail: draamadorgtz@gmail.com

Recibido: 19/12/2024.

Aceptado: 10/05/2025.

Manifestaciones gastrointestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

Gastrointestinal manifestations in a cohort of patients with chronic granulomatous disease at the National Institute of Pediatrics

Dra. Hiromi Onuma Zamayo, *‡¹ Dr. Uriel Pérez Blanco, *§^{1,2}
Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, *‡^{**} Dra. Sara Espinosa Padilla, *§^{†,‡}
Dra. Lizbeth Blancas Galicia^{*,§,§§}

RESUMEN. **Introducción:** la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad caracterizado por un defecto a nivel del complejo NADPH oxidasa, con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas y al desarrollo de manifestaciones inflamatorias, principalmente gastrointestinales. **Objetivo:** describir el tipo y la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en pacientes pediátricos con EGC en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** se incluyeron pacientes mexicanos con EGC con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría y se realizó un análisis descriptivo de las variables. **Resultados:** se registraron 52 pacientes con EGC, 42 (80.8%) hombres; 35 (67.3%) con patrón de herencia ligada al cromosoma X. La mediana de edad fue 54 meses al diagnóstico. Las manifestaciones gastrointestinales se presentaron en 45 pacientes (86.5%); las más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%), diarrea crónica (46.2%), vómito (42.3%), constipación (21.2%), oclusión intestinal (2.1%) y enfermedad perianal (fisuras y abscesos perianales) en 17.5% de los casos. Los pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB* presentaron más de cuatro síntomas gastrointestinales (28.8%, n = 15). De los seis pacientes en los que se realizó estudio endoscópico en tracto gastrointestinal, en ninguno se confirmó, por histopatología, enfermedad inflamatoria intestinal. **Conclusión:** el estudio reveló que, en la cohorte mexicana, las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en pacientes con EGC y existe un porcentaje menor de enfermedad inflamatoria intestinal, comparado con la literatura internacional. Es importante el reconocimiento de estos síntomas para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica, manifestaciones gastrointestinales, NADPH oxidasa, enfermedad inflamatoria intestinal, endoscopia gastrointestinal, fagocitosis.

ABSTRACT. **Introduction:** chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity innate characterized by a defect at the NADPH oxidase complex, leading to increased susceptibility to bacterial and fungal infections, along with significant inflammatory manifestations, particularly in the gastrointestinal tract. **Objective:** this study aims to detail the type and frequency of gastrointestinal manifestations in pediatric patients with CGD at a tertiary care hospital. **Material and methods:** we included Mexican patients with CGD who were monitored at National Institute of Pediatrics and conducted a descriptive analysis of relevant variables. **Results:** a total of 52 patients with CGD were identified, comprising 42 males (80.8%), with 35 (67.3%) exhibiting X-linked inheritance. The median age at diagnosis was 54 months. Gastrointestinal symptoms were noted in 45 patients (86.5%), including abdominal pain (53.8%), chronic diarrhea (46.2%), and vomiting (42.3%) as the most prevalent. Additional findings included constipation (21.2%), intestinal obstruction (2.1%), and perianal conditions (17.5%). Patients with pathogenic variants in *CYBB* gene experienced more than four gastrointestinal symptoms (n=15; 28.8%). Among the six patients who underwent gastrointestinal endoscopy, none were diagnosed with inflammatory bowel disease

* Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

‡ Departamento de Inmunología Clínica.

§ Laboratorio de Inmunodeficiencias.

ORCID:

† 0000-0001-7961-5291

‡ 0009-0000-2156-2166

** 0000-0002-7609-3923

†† 0000-0003-4859-3151

§§ 0000-0002-3861-8864

doi: 10.35366/121447



Citar como: Onuma ZH, Pérez BU, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa PS, Blancas GL. Manifestaciones gastrointestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 12-18. <https://dx.doi.org/10.35366/121447>

(IBD) through histopathological evaluation. **Conclusion:** the study revealed that gastrointestinal manifestations are frequent in CGD Mexican patients and there is a lower percentage of IBD compared to the international literature. Recognizing these symptoms is crucial for prompt diagnosis and treatment.

Keywords: chronic granulomatous disease, gastrointestinal manifestations, NADPH oxidase, inflammatory bowel disease, gastrointestinal endoscopy, phagocytosis.

Abreviaturas:

EGC = enfermedad granulomatosa crónica

EII = enfermedad inflamatoria intestinal

NADPH = fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido

NIH = National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud)

USIDNET = United States Immunodeficiency Network (Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad caracterizado por una alteración funcional del complejo enzimático de la NADPH oxidasa de las células fagocíticas.¹ El complejo está formado por varias subunidades: gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p40^{phox} y p67^{phox}. La proteína Eros no es parte del complejo, pero es indispensable para la síntesis de gp91^{phox}. Cada una de estas proteínas está codificada por un gen: CYBA (p22^{phox}), NCF1 (p47^{phox}), NCF2 (p67^{phox}), NCF4 (p40^{phox}) y CYBC1 (Eros). CYBB codifica a gp91^{phox} y se transmite con herencia ligada al cromosoma X; el resto de los genes de forma autosómica recesiva.²

La enzima NADPH oxidasa produce las especies reactivas de oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso) que participan en la destrucción de los microorganismos y en la regulación de la respuesta inflamatoria. Los pacientes con EGC presentan, por un lado, infecciones graves y recurrentes por bacterias y hongos; y por otro lado, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.^{3,4} Las manifestaciones inflamatorias se han descrito más frecuentemente en el tracto gastrointestinal.⁴ En varias cohortes internacionales de EGC, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tipo Crohn se ha descrito en 4-58% de los casos;^{5,6} sin embargo, en la cohorte mexicana, sólo se reportó este diagnóstico en 4.3% de los pacientes.⁷ Los síntomas de la EII pueden preceder a las manifestaciones infecciosas e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, sangrado de tubo digestivo y/o síndrome de malabsorción intestinal.⁴

Dentro del espectro de la enfermedad, se describe también el desarrollo de fistulas, estenosis, abscesos perianales y granulomas, típicamente en colon e íleon, generando síntomas de obstrucción intestinal.⁸

Las manifestaciones gastrointestinales pueden ser inespecíficas y sutiles, lo que conlleva un diagnóstico tardío y el desarrollo de complicaciones como: mayor

número de episodios infecciosos asociados al manejo inmunosupresor para lograr el control de la enfermedad, retraso en el crecimiento y necesidad de requerir procedimientos gastrointestinales, incrementando significativamente la morbimortalidad de los pacientes.^{9,10}

Por lo tanto, dentro del seguimiento de los pacientes con EGC, es importante el reconocimiento de estos síntomas para un diagnóstico y tratamiento oportuno. Para ello es importante contar con la colaboración de gastroenterología para determinar qué pacientes ameritan endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, con el fin de crear un impacto positivo en la calidad de vida y supervivencia global de los pacientes.^{3,4}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar el tipo y frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico confirmado de EGC y con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2005 y enero de 2021. El diagnóstico se realizó mediante la técnica 1, 2, 3 dihidrorodamina (DHR) por citometría de flujo o a través de la detección de la variante patogénica en el gen blanco y/o subunidad alterada por medio de la determinación de la expresión de la proteína. La recolección de datos se efectuó a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se expresó en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como medianas y rangos. Se utilizó el software SPSS versión 25.0 para el análisis de datos.

RESULTADOS

El estudio incluyó 52 pacientes con EGC, con mediana de edad de 54 meses (rango 4-215 meses) en el momento del diagnóstico. De los pacientes incluidos, el 80.8% (n = 42) fueron hombres y el 19.2% restante mujeres (n = 10). El 75% (n = 39) permanecían vivos al momento del estudio y el 25% fallecieron (n = 13). El 67.3% (n = 35) de los pacientes presentaron herencia ligada a X y el restante 32.7% (n = 17) autosómica recesiva (**Tabla 1**). Se identificaron mutaciones hemigigotas del gen CYBB en 33 pacientes (63.5%), las

Tabla 1: Características demográficas de 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

	n (%)
Edad (meses) media al momento del diagnóstico*	54 [4-215]
Sexo	
Femenino	10 (19.2)
Masculino	42 (80.8)
Tipo de herencia	
Ligada al X recesiva	35 (67.3)
Autosómica recesiva	17 (32.7)
Gen y proteína afectada	
CYBB; gp91 ^{phox}	33 (63.5)
NCF1; p47 ^{phox}	7 (13.5)
CYBA; p22 ^{phox}	4 (7.7)
NCF2; p67 ^{phox}	8 (15.4)

* Media [rango].

cuales incluyeron delecciones ($n = 9$), sin sentido ($n = 6$), con cambio erróneo ($n = 15$), en sitio de empalme ($n = 2$) e inserción ($n = 1$). En ocho (15.4%) pacientes, se reportaron mutaciones bialélicas en NCF2, correspondientes a seis mutaciones homocigotas (delección $n = 2$, sin sentido $n = 1$, con sentido erróneo $n = 2$, en sitio de empalme $n = 1$) y dos mutaciones heterocigotas compuestas (delección + sin sentido; delección + con sentido erróneo). Otras mutaciones homocigotas se encontraron en CYBA ($n = 4$, 7.7%) y en NCF1 ($n = 7$, 13.5%) (**Tabla 2**). No se identificaron mutaciones en NCF4 ni en CYBC1.

Manifestaciones gastrointestinales

Se presentaron manifestaciones gastrointestinales en 86.5% ($n = 45$) de los pacientes con EGC. Las más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%, $n = 28$) y diarrea crónica (46.2%, $n = 24$). El 42.3% ($n = 22$) presentó vómito, seguido de constipación (21.2%, $n = 11$) y náuseas (23.1%, $n = 12$). En cavidad oral, el 23.1% ($n = 12$) de los pacientes presentó gingivitis generalizada y el 21.2% ($n = 11$) reportó sangrado de tubo digestivo bajo (hematoquecia o rectorragia). La disfagia se registró en tres (5.8%) pacientes, siendo causada por diferentes condiciones: 1) debido a un absceso cervical, 2) por compresión extrínseca del esófago superior a causa de una vena subclavia derecha aberrante y 3) por una esofagitis crónica leve. Se encontraron fisuras y abscesos perianales en 3.8% ($n = 2$) y 13.5% ($n = 7$) de los casos, respectivamente; dos pacientes con abscesos perianales requirieron manejo quirúrgico. En dos casos,

la oclusión intestinal se presentó secundaria a tuberculosis intestinal, requiriendo intervención quirúrgica; otros tres pacientes presentaron pseudooclusión intestinal, lo que ameritó únicamente manejo médico (**Tabla 3**).

De los 52 pacientes, el 46.6% ($n = 21$) presentaron cuatro o más síntomas/signos gastrointestinales

Tabla 2: Genotipo de 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Tipo de variantes patogénicas en genes blanco	n (%)
CYBB	33 (63.5)
Con sentido erróneo	15
Delección	9
Sin sentido	6
En sitio de empalme	2
Inserción	1
NCF2	8 (15.4)
Con sentido erróneo	2
Delección	2
Sin sentido	1
En sitio de empalme	1
Delección + sin sentido	1
Delección + con sentido erróneo	1
NCF1	7 (13.5)
Delección	7
CYBA	4 (7.7)
Delección	1
Sin sentido	1
Con sentido erróneo	1
Sítio de empalme	1

Tabla 3: Manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Manifestación gastrointestinal	n (%)
Dolor abdominal	28 (53.8)
Diarrea crónica	24 (46.2)
Vómito	22 (42.3)
Constipación	11 (21.2)
Náuseas	12 (23.1)
Gingivitis generalizada	12 (23.1)
Sangrado de tubo digestivo (hematoquecia/rectorragia)	11 (21.2)
Disfagia	3 (5.8)
Fisuras perianales	2 (3.8)
Abscesos perianales	7 (13.5)
Oclusión intestinal	5 (9.6)
Enfermedad tipo Crohn	0 (0.0)

Tabla 4: Relación entre sexo, tipo de herencia y manifestaciones gastrointestinales en 52 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Paciente	Sexo	Tipo de proteína alterada	Manifestaciones gastrointestinales
1	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, vómito
2	F	p67 ^{phox}	Dolor abdominal, constipación, diarrea, fisura perianal
3	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, oclusión intestinal*
4	F	p67 ^{phox}	Ninguna
5	M	p67 ^{phox}	Gingivitis
6	F	p22 ^{phox}	Ninguna
7	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, disfagia,‡ gingivitis
8	M	gp91 ^{phox}	Hematoquecia, vómito
9	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis
10	M	p47 ^{phox}	Diarrea, oclusión intestinal*
11	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, constipación, vómito
12	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, disfagia§
13	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, vómito
14	M	gp91 ^{phox}	Absceso perianal
15	M	p67 ^{phox}	Diarrea
16	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito
17	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito
18	M	gp91 ^{phox}	Diarrea, vómito
19	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal
20	M	p22 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, vómito, gingivitis
21	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, vómito, absceso perianal
22	M	p47 ^{phox}	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea, disfagia¶
23	F	p47 ^{phox}	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, gingivitis
24	F	p67 ^{phox}	Constipación
25	M	gp91 ^{phox}	Constipación, vómito, oclusión intestinal
26	M	gp91 ^{phox}	Vómito
27	M	gp91 ^{phox}	Ninguna
28	M	p67 ^{phox}	Hematoquecia, diarrea, vómito
29	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito
30	M	p22 ^{phox}	Absceso perianal
31	M	p67 ^{phox}	Diarrea, dolor abdominal, absceso perianal
32	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal
33	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, hematoquecia, diarrea, vómito, pseudooclusión intestinal, fistula enterocutánea
34	M	p47 ^{phox}	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea
35	M	gp91 ^{phox}	Absceso perianal
36	M	p47 ^{phox}	Ninguna
37	M	gp91 ^{phox}	Náuseas
38	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, constipación, hematoquecia, diarrea, pseudooclusión intestinal
39	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis, absceso perianal
40	M	gp91 ^{phox}	Ninguna
41	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, gingivitis, absceso perianal, vómito
42	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, gingivitis
43	M	gp91 ^{phox}	Constipación, vómito
44	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, vómito
45	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, vómito
46	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, vómito
47	F	p47 ^{phox}	Ninguna
48	F	p47 ^{phox}	Ninguna
49	M	gp91 ^{phox}	Dolor abdominal, diarrea
50	M	gp91 ^{phox}	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómito, gingivitis
51	F	p47 ^{phox}	Constipación
52	F	p22 ^{phox}	Dolor abdominal, diarrea, gingivitis, fisura perianal

* Por tuberculosis intestinal. ‡ Por absceso cervical. § Por vena subclavia derecha aberrante. ¶ Esofagitis crónica leve.

F = femenino. M = masculino.

Tabla 5: Hallazgos endoscópicos en seis pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Hallazgo endoscópico	n (%)
Esofagitis crónica leve	1 (16)
Pangastropatía erosiva	4 (66)
Bulboduodenitis	2 (33)
Úlceras duodenales	1 (16)
Pancolitis nodular	1 (16)

concomitantes al momento del estudio. En pacientes con variantes patogénicas en el gen *CYBB*, la afección gastrointestinal fue más frecuente, presentando más de cuatro síntomas gastrointestinales en el 28.8% (n = 15) de los casos. Los pacientes con enfermedad autosómica recesiva presentaron más de cuatro síntomas gastrointestinales en el 11.5%: *NCF1* 3.8% (n = 2), *CYBA* 3.8% (n = 2), *NCF2* 3.8% (n = 2) (**Tabla 4**). Se realizó estudio endoscópico del tracto gastrointestinal en el 11.5% (n = 6) de los pacientes. En cinco casos se realizó panendoscopia, reportándose principalmente la presencia de esofagitis crónica leve, pangastropatía erosiva, bulboduodenitis y úlceras duodenales. En un paciente se realizó colonoscopia, reportando pancolitis nodular (**Tabla 5**). Las principales indicaciones para la realización del estudio fueron dolor abdominal y sangrado del tubo digestivo bajo. Un paciente desarrolló fistulas enterocutáneas como manifestación similar a enfermedad de Crohn; sin embargo, en ningún caso se corroboró la presencia de enfermedad intestinal inflamatoria por estudio histopatológico. Todos los pacientes fueron negativos para infección por *Helicobacter pylori* y las úlceras duodenales fueron negativas para etiologías fúngicas y virales.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen las características demográficas y manifestaciones inflamatorias gastrointestinales de 52 pacientes con EGC en un hospital de tercer nivel. Se reportó una mediana de edad al diagnóstico de 54 meses, específicamente en 76% de los pacientes antes de los cinco años de edad, similar a lo reportado en India, Europa y Estados Unidos.¹¹⁻¹³

El 67.3% (n = 35) de los pacientes presentaron variantes patogénicas en el gen *CYBB* y defecto a nivel de la glucoproteína transmembrana gp91^{phox} con un patrón ligado al X, lo cual explica la predominancia del género masculino con 80.8% (n = 42). Esto se ha reportado también en otras revisiones internacionales.^{13,14}

Con respecto a la enfermedad autosómica recesiva, las variantes patogénicas en *NCF2* se presentaron en el 15.4% (n = 8) de los casos, lo cual difiere con otras cohortes donde los defectos en *NCF1* son más frecuentes hasta en un 30%.¹⁵

En este estudio el 86.5% (n = 45) de los pacientes presentaron alguna manifestación gastrointestinal, siendo mayor que lo reportado en otras series de Estados Unidos, India y Francia, donde dichas manifestaciones se presentaron en 32.8 a 60% de los pacientes.^{5,14,16}

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron dolor abdominal (53.8%), diarrea (46.2%), vómito (42.3%) y constipación (11%), los cuales también se presentan con mayor frecuencia en otras revisiones internacionales.^{16,17}

La gingivitis generalizada se reportó en el 23.1% (n = 12) de los casos, lo cual fue similar a lo reportado en la cohorte mexicana,⁷ sin embargo, en un menor porcentaje, comparado con otras series a nivel internacional, donde se reporta hasta en el 58% de los casos.¹⁷ Esto posiblemente por un infradiagnóstico y menor concientización sobre la enfermedad periodontal en nuestro país.⁴

En el registro de la Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos (USIDNET, por sus siglas en inglés), se reportaron dolor abdominal, diarrea crónica y constipación en 26.8, 8.7 y 12.3%, respectivamente; sin embargo, la diarrea crónica estaba presente en todos los pacientes con diagnóstico de EII confirmado por histopatología, lo cual resalta la necesidad de excluir dicho diagnóstico en este grupo de pacientes.¹⁰

La presencia de enfermedad perianal (abscesos y fistulas perianales) se encontró en un 17.3% (n = 9), siendo similar a lo reportado en la primera cohorte mexicana, Estados Unidos e Israel,^{7,10,13,18} sin embargo, su presencia fue menor, comparado con series de China, donde el hallazgo de abscesos perianales es del 38.5%.⁹

La EII en pacientes con EGC se ha descrito en el 4-58% de los casos y presenta similitudes histológicas y endoscópicas con la enfermedad de Crohn, que incluyen: afección de cualquier parte del tracto gastrointestinal, presencia de un fenotipo inflamatorio con desarrollo de erosiones, estenosis, fistulas entéricas, fisuras perianales y visualización de granulomas en el examen histológico;¹⁹ sin embargo, es importante entender la EII en estos pacientes como una entidad distinta por el tipo de tratamiento e impacto en la morbilidad.¹⁹

En la cohorte mexicana, la presencia de granulomas intestinales se reportó en un 11%, y la coexistencia con EII en cuatro (4.3%) casos.⁷ Sin embargo, en nuestra revisión, en ningún paciente se reportaron datos sugestivos de granulomas intestinales por estudios de gabinete. En cuanto a los hallazgos endoscópicos, en

la cohorte de Khangura y colaboradores, se reportaron presencia de esofagitis en 21% de los pacientes, junto con involucro gástrico y duodenal en 74 y 37% de los sujetos, respectivamente, destacando la presencia de eritema, erosiones y úlceras. Asimismo, se reportó la presencia de colitis en el 74% y el 93% afección anorrectal (fístulas, úlceras, fisuras, eritema o erosiones).⁸

En nuestra revisión, se realizó estudio endoscópico a seis pacientes, destacando la presencia de esofagitis, bulboduodenitis, y sólo en uno se reportó pancolitis nodular; sin embargo, en ningún paciente se confirmó el diagnóstico de EGI por histopatología, lo cual demuestra la necesidad de determinar aquellos casos que ameritan un estudio endoscópico para identificar estas manifestaciones y lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.⁴

En publicaciones como la de Falcone y Magnani, se estableció que los pacientes con variantes patogénicas en *CYBB* (ECG ligada al X) presentan mayor frecuencia y desarrollo de manifestaciones infecciosas e inflamatorias de tipo intestinal, comparado con pacientes con enfermedad autosómica recesiva.^{14,20}

En nuestro estudio, los pacientes con variantes patogénicas en *CYBB* presentaron mayor número de manifestaciones gastrointestinales (28.8%), sobre todo enfermedad perianal, contrastado con aquellos con enfermedad autosómica recesiva (11.5%) (*Tabla 4*).

Un estudio realizado por Kuhns y colaboradores encontró que la gravedad de las manifestaciones inflamatorias y la tasa global de supervivencia se relaciona directamente con la producción residual de especies reactivas de oxígeno, independientemente del gen afectado y del tipo de herencia,¹⁵ sin embargo, los resultados en la cohorte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) reportaron que ni el genotipo ni la producción residual de especies reactivas predijeron el fenotipo, la aparición y severidad de las manifestaciones gastrointestinales.²¹

Estos hallazgos sugieren la necesidad de futuras investigaciones para poder determinar qué factores y/o biomarcadores predicen el desarrollo de manifestaciones inflamatorias en estos pacientes al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.²¹

CONCLUSIÓN

Este estudio reveló que las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en pacientes mexicanos con EGI y que aún existe subdiagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, comparado con la literatura internacional. Lo anterior ilustra la importancia de contar con personal médico capacitado para la detección temprana, así como la necesidad de un manejo interdisciplinario con el servicio de gastroenterología y la creación de nuevas herramientas de tamizaje para el diagnóstico

y tratamiento oportuno de estos pacientes, con el fin de mejorar la calidad de vida, la supervivencia y la morbilidad.

REFERENCIAS

1. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 61 (2): 101-113.
2. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Aldhekri H, Coomber EL, Dufficy ER et al. EROS/CYBC1 mutations: decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (2): 782-785.e1.
3. León-Lara X, Rodríguez-D'Cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taipe IL, Espinosa-Padilla S et al. Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica [Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67 (4): 370-380. Spanish.
4. Toledo M, Campos A, Scheffler-Mendoza S, León-Lara X, Onuma-Zamayo H, Espinosa S et al. Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica [Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2021; 68 (3): 198-205.
5. Raptaki M, Varela I, Spanou K, Tzanoudaki M, Tantou S, Liatsis M, Constantinidou N et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol.* 2013; 33 (8): 1302-1309. doi: 10.1007/s10875-013-9940-z. Epub 2013 Oct 1. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2014; 34 (8): 1018.
6. Robles-Marhuenda A, Álvarez-Troncoso J, Rodríguez-Peña R, Busca-Arenzana C, López-Granados E, Arnalich-Fernández F. Chronic granulomatous disease: single-center spanish experience. *Clin Immunol.* 2020; 211: 108323.
7. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarce C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (3): 475-493.
8. Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezado M, Zhao X, Marciano B et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (3): 395-402.e5.
9. Zhou Q, Hui X, Ying W, Hou J, Wang W, Liu D et al. A cohort of 169 chronic granulomatous disease patients exposed to BCG vaccination: a retrospective study from a single center in Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol.* 2018; 38 (3): 260-272.
10. LaBere B, Gutierrez MJ, Wright H, Garabedian E, Ochs HD, Fuleihan RL et al. Chronic granulomatous disease with inflammatory bowel disease: clinical presentation, treatment, and outcomes from the USIDNET registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (5): 1325-1333.e5.
11. Rawat A, Vignesh P, Sudhakar M, Sharma M, Suri D, Jindal A et al. Clinical, immunological, and molecular profile of chronic granulomatous disease: a multi-centric study of 236 patients from India. *Front Immunol.* 2021; 12: 625320.
12. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009; 4 (4): e5234.
13. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI et al. Chronic granulomatous disease. Report on a

- national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (3): 155-169.
- 14. Magnani A, Brosselin P, Beaute J, de Vergnes N, Mouy R, Debre M et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 655-662.e8.
 - 15. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363 (27): 2600-2610.
 - 16. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004; 114 (2): 462-468.
 - 17. Pasic S, Minic A, Minic P, Veljkovic D, Lilic D, Slavkovic B et al. Long-term follow-up and prognosis of chronic granulomatous disease in Yugoslavia: is there a role for early bone marrow transplantation? *J Clin Immunol*. 2003; 23 (1): 55-61.
 - 18. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T et al. Chronic granulomatous disease: clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol*. 2017; 92 (1): 28-36.
 - 19. Yang AH, Sullivan B, Zerbe CS, De Ravin SS, Blakely AM, Quezado MM et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11 (5): 1401-1416.
 - 20. Falcone EL, Holland SM. Gastrointestinal complications in chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019; 1982: 573-586.
 - 21. Kamal N, Taneja SL, Ali R, Quinn G, Kuhns DB, De Ravin SS et al. Determining predictors of gastrointestinal disease in patients with chronic granulomatous disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (6): S-1145-S-1146.

Correspondencia:

Dra. Lizbeth Blancas Galicia

Laboratorio de Inmunodeficiencias. Instituto Nacional de Pediatría
Torre de Investigación 9º piso, Insurgentes Sur 3700, Letra C,
Alc. Coyoacán, C.P. 04530. Ciudad de México, México.
Tel: 5510840900
E-mail: blancas.lizbeth@gmail.com

Recibido: 07/08/2024.

Aceptado: 19/08/2024.

Tos crónica. Una perspectiva integral

Chronic cough. An integral perspective

Dr. Gerardo T López-Pérez,* Dr. Leobardo López Medina,‡ Dr. Luis Carlos Cruz Sánchez§

RESUMEN. Se presenta un análisis de las características más relevantes de la tos crónica en niños y adultos. Es uno de los síntomas que más afectan a la población de todas las edades y que obligan a acudir al médico después de recibir múltiples tratamientos. Existen diversas causas subyacentes que la propician; sin embargo, pocas veces se llega al diagnóstico certamente y en las primeras visitas. En muchas ocasiones, también se ve afectada la calidad de vida y la economía de los pacientes y sus familias. Se propone hacer un abordaje minucioso antes de instaurar algún tratamiento.

Palabras clave: tos crónica, fisiopatogenia de tos crónica, etiología de tos crónica, tratamientos de tos crónica.

ABSTRACT. An analysis of the most relevant characteristics of chronic cough in children and adults is presented. It is one of the symptoms that most affect the population of all ages and that forces to go to the doctor after receiving multiple treatments. There are various underlying causes that lead to it; however, the diagnosis is rarely reached accurately and in the first visits. The quality of life and the economy of patients and their families are also affected on many occasions. It is proposed to make a thorough approach before establishing any treatment.

Keywords: chronic cough, physiopathogenesis of chronic cough, etiology of chronic cough, chronic cough treatments.

Abreviaturas:

ANR = reflejo auditivo-tos de Arnold (*Arnold's Nerve cough Reflex*)

BBP = bronquitis bacteriana prolongada

ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico

IC95% = intervalo de confianza del 95%

OR = razón de posibilidades (*odds ratio*)

RGE = reflujo gastroesofágico

SHT = síndrome de hipersensibilidad a la tos

TAC = tomografía axial computarizada

INTRODUCCIÓN

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC), la tos crónica es el síntoma de presentación más común en pacientes de todas las edades en el ámbito ambulatorio de atención primaria.¹ La tos es un comportamiento defensivo pulmonar primario que es fundamental para mantener la permeabilidad y limitar la exposición en las vías respiratorias y los pulmones a estímulos potencialmente dañinos. Entre el 20 y 46% de los pacientes que acuden a clínicas especializadas en tos tienen tos de causa desconocida y refractaria a los tratamientos modificadores de la enfermedad a pesar de evaluaciones clínicas exhaustivas.²

Una encuesta en Internet realizada en 29 países europeos reveló que el 70% de los sujetos con tos problemática percibieron que su médico no había «tratado su tos a fondo», en el 57% que los medicamentos habían tenido efecto limitado y ninguna efectividad en

Citar como: López-Pérez GT, López ML, Cruz SLC. Tos crónica. Una perspectiva integral. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 19-34. <https://dx.doi.org/10.35366/121448>



el 36%. Y sólo el 7% de los encuestados informó que los medicamentos habían tenido resultados favorables.³

FISIOLOGÍA DE LA TOS

Dos vías nerviosas participan en la tos

1. Vía aferente, que comprende al nervio vago y ramas del glosofaríngeo que llegan al centro de la tos, ubicado en el sistema nervioso central, a nivel de la médula oblonga.
2. Vía eferente, que comprende los nervios vago, frénico y espinales motores, que van a inervar faringe, diafragma, músculos de la pared torácica, músculos de la pared abdominal y del piso pélvico.

Los receptores de la tos se encuentran ampliamente ubicados en la laringe, tráquea y carina, y en bronquios; pero también en nariz, senos paranasales, conducto auditivo, pleura, pericardio, diafragma y estómago.⁴

La tos puede ser un reflejo iniciado por estímulos que despolarizan las terminales de las neuronas sensoriales en el árbol broncopulmonar y transmiten esta información a las redes respiratorias del tronco encefálico, de modo que el patrón normal de respiración se reconfigura temporalmente en un patrón motor de la tos. Como reflejo, esta respuesta es rápida y permite la detección y expulsión rápida de irritantes de las vías respiratorias, sin necesidad de un mayor control cerebral. Los detectores sensoriales para la tos refleja no son homogéneos, en parte porque al menos dos poblaciones diferentes de neuronas sensoriales vagales (neuronas nodosis y de los ganglios yugulares) pueden provocar tos. Las neuronas de los ganglios nodosos de conducción rápida mielinizadas que responden a estímulos mecánicos puntiformes (similares al tacto) y ácidos en las vías respiratorias grandes están perfectamente posicionadas para responder a partículas extrañas, moco y ácido gástrico aspirado. Por otro lado, las neuronas de los ganglios yugulares (nociceptores) amielínicas y

de conducción más lenta también pueden provocar tos. Estas neuronas son sensibles a una amplia variedad de estímulos químicos nocivos, entre los que se incluye la capsaicina de los chiles picantes, y se ubican de forma más amplia en todo el árbol respiratorio. Se cree que los nociceptores son las neuronas sensoriales primarias importantes para la tos excesiva en la enfermedad inflamatoria (*Tabla 1*). Aunque la tos de los nociceptores puede ser refleja, esta vía también proporciona entradas ascendentes a las regiones cerebrales subcorticales y corticales que son responsables de inducir sensaciones perceptibles de irritación de las vías respiratorias que conducen a la modulación conductual de la tos. Estas sensaciones a menudo se manifiestan como la necesidad de toser, un síntoma común y distinto de muchas enfermedades pulmonares que permite a los sujetos tomar conciencia de su función pulmonar y, a su vez, participar en procesos conscientes y cognitivos capaces de promover o suprimir la tos. En este sentido, la tos voluntaria, el carraspeo y la supresión de la tos son características de comportamiento comunes en pacientes con enfermedad respiratoria y pueden ser tan importantes como la tos refleja.⁵

Los mecanismos que regulan la plasticidad central en los circuitos neurales de la tos aún no se comprenden bien. Sin embargo, se han observado similitudes notables en la presentación clínica de la tos, el dolor y las hipersensibilidades al prurito, que sugiere mecanismos centrales comparables desde su desarrollo. En pacientes con síndromes dolorosos, la sensibilización periférica de las neuronas sensoriales después de la inflamación o lesión tisular induce una sensibilización central, aumentando la neurotransmisión excitadora del glutamato espinal y disminuyendo la neurotransmisión inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés).

Estos cambios en la eficacia sináptica coinciden con el reclutamiento, activación o ambos de microglía, astrocitos y oligodendrocitos en el asta dorsal espinal y en otras partes de la vía de procesamiento del dolor y la liberación de una pléthora de mediadores inflamato-

Tabla 1: Neuronas sensoriales vagales que median la tos.

Tipo de neurona	Fibras A del mecanorreceptor	Fibras nociceptor C y A
Origen vagal	Ganglios nasales	Ganglios yugulares
Terminaciones	Laringe	Ampliamente en las vías respiratorias
	Tráquea	y los pulmones
	Bronquios principales	
Estímulos	Tocar/puntuar	Amplia gama de mediadores
	Soluciones ácidas	inflamatorios y químicos
	Soluciones bajas en cloro	

rios, incluyendo adenosín trifosfato (ATP), la quimiocina CXCL12, interleucina-1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor neurotrófico derivado del cerebro y factor de crecimiento nervioso. Estos mediadores pueden aumentar aún más la excitabilidad de las neuronas centrales, que a su vez pueden aumentar la activación glial y la neuroinflamación.^{6,7}

El reflejo tusígeno consta de tres fases

1. Fase inicial, que corresponde a una inspiración profunda.
2. Fase compresiva, en la que se produce el cierre de la glotis, la relajación diafragmática y, simultáneamente, la contracción de la musculatura respiratoria, con un importante aumento de la presión intratorácica.
3. Fase expulsiva, en la que se abre la glotis en forma súbita, produciéndose un escape explosivo del aire atrapado en la vía aérea.⁸

EVALUACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico se establece considerando de forma conjunta una combinación de criterios clínicos, la exploración física, las exploraciones radiográficas y funcional de la ventilación, así como la desaparición de la tos tras un tratamiento específico.

Anamnesis: obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, rinorrea, alteraciones de la olfacción.

Exploraciones: rinoscopia anterior simple y, en algunos casos, endoscopia, por las que se puede observar el paso de secreciones por la rinofaringe.

Otras pruebas complementarias: alérgicas cutáneas, rinomanometría anterior, radiografías y tomografía axial computarizada (TAC) de senos. La radiografía de senos en cuatro proyecciones tiene un valor predictivo positivo para el diagnóstico de la sinusitis en un 57-81% y negativo en un 95-100%, motivo por el que la TAC de senos, a pesar de poseer una mejor sensibilidad, debería quedar reservada a pacientes potencialmente complicados o con nula respuesta terapéutica.

Respuesta favorable a su tratamiento. Probablemente la herramienta más útil en el manejo de la tos crónica.⁹

CLASIFICACIÓN

Tos crónica en adultos

Se define como síntomas que duran más de ocho semanas, mientras que la tos aguda dura menos de tres semanas y la subaguda de tres a ocho semanas.

El apoyo radiográfico de tórax es útil para descartar la mayoría de las afecciones torácicas infecciosas, inflamatorias y malignas. Sin embargo, cuando los hallazgos del examen físico son normales y no hay señales de alerta, no es necesaria la tomografía computarizada de tórax y los senos nasales de rutina, ni la broncoscopia inicial.¹⁰

Cuatro afecciones explican la mayoría de los casos: síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, asma, bronquitis eosinofílica no asmática y enfermedad por reflujo gastroesofágico/enfermedad por reflujo laringofaríngeo.^{11,12}

Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores. Anteriormente conocido como síndrome de goteo postnasal, fue acuñado en la guía del *American College of Chest Physicians* de 2006.¹³ La mejoría clínica debe ocurrir en unos días o semanas y hasta dos meses. Si se sospecha rinosinusitis crónica, se debe realizar una tomografía computarizada de los senos nasales o una nasolaringoscopia flexible. No se recomienda la radiografía de los senos nasales debido a la sensibilidad limitada sobre todo si requiere una valoración quirúrgica.¹⁴

Asma. Su prevalencia en pacientes con tos crónica varía del 24 al 29%.¹⁵ La resolución de la tos después del tratamiento del asma también es diagnóstica. Los síntomas deben desaparecer en una o dos semanas después de comenzar el tratamiento.¹⁶

Bronquitis eosinofílica no asmática. Se caracteriza por tos crónica en pacientes sin síntomas o con evidencia objetiva de obstrucción variable del flujo de aire con respuesta normal de las vías respiratorias en una prueba de inhalación de metacolina y eosinofilia en el esputo.¹⁷

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y enfermedad por reflujo laringofaríngeo. La prevalencia de éstas como factores causantes de la tos crónica varía de 0 a 73%. Las manifestaciones asociadas, como pirosis, regurgitación, sabor agrio, ronquera y sensación de globo, son indicios de sospecha clínica.¹⁸

Otra causa que debe considerarse y que el clínico debe tener presente es la ingesta de fármacos. Se ha informado tos relacionada con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en 5 a 35% de los pacientes y es más común en mujeres. Puede comenzar entre horas y meses después de la primera dosis. Cuando se suspende el medicamento, la resolución de la tos debe ocurrir dentro de una semana a tres meses.¹⁹

Síndrome de hipersensibilidad a la tos (SHT). Fue definido por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea, después de encuestar a líderes de opinión, como un «trastorno caracterizado por tos molesta a menudo desencadenada por bajos niveles de

exposición térmica, mecánica o química» (que representa una mayor sensibilidad a las tres modalidades de estímulo que pueden activar las neuronas sensoriales e inducir tos). Además, muchos pacientes reportan sensaciones anormales en la faringe o laringe descriptas como cosquilleo, picazón o similar consistente con hipersensibilidad neural o parestesia. La introducción del concepto de SHT refleja el hecho de que muchos pacientes tosen ante estímulos que normalmente no provocan tos, como hablar, reír, comer alimentos secos que se desmoronan, oler perfumes y otras actividades cotidianas similares. Aunque este fenotipo no está respaldado universalmente y podría no ser característico de todos los pacientes con tos crónica, es demostrable en pacientes individuales en muchas enfermedades diferentes. Por lo tanto, la identificación de los principales mecanismos que contribuyen al SHT es un enfoque dentro de la disciplina porque podría brindar oportunidades terapéuticas para ayudar a controlar la tos cuando las terapias específicas de la enfermedad no lo logran.²⁰

Tos persistente de origen inexplicable. Es un problema de salud importante que ocurre en hasta un 5 a 10% de los pacientes que buscan asistencia médica por tos crónica. Los pacientes con tos crónica inexplicable experimentan importantes deterioros en la calidad de vida. Sufren una tos crónica que persiste, a menudo durante muchos meses o años, a pesar de la investigación y el tratamiento sistemáticos de las causas conocidas. Puede ocurrir en tres circunstancias diferentes: 1) tos crónica sin causa diagnosticable, 2) tos crónica explicada pero refractaria, y 3) tos crónica inexplicable y refractaria. Los pacientes pueden tener investigaciones negativas para la tos crónica y someterse a ensayos de terapia empírica, y si éstos son negativos, el paciente tiene tos crónica refractaria inexplicable.

Se recomienda que con pruebas negativas de hiperreactividad bronquial y eosinofilia (eosinófilos en el esputo, óxido nítrico exhalado) no se prescriban corticosteroides inhalados. Así mismo, se propone un ensayo terapéutico de gabapentina siempre que los posibles efectos secundarios y el perfil de riesgo-beneficio se discutan con los pacientes antes de usar el medicamento, y se reevalúa el perfil riesgo-beneficio a los seis meses antes de continuar con el fármaco. Si existe un estudio negativo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico ácido, no se recomienda la terapia con inhibidores de la bomba de protones.^{21,22}

Tos por causa laboral. Se estima que la actividad laboral puede contribuir a la tos que ocurre en el asma en un 18% y en la que aparece en el EPOC en un 15%. Sin embargo, hay poca evidencia del riesgo atribuible a la población de tos relacionada con el trabajo. Una estimación ha sido del 4 al 18%, pero la distinción entre

las causas personales de la tos y las causas laborales no ha sido clara. Para los pacientes con una causa ocupacional de tos, el diagnóstico tiene implicaciones adicionales más allá de la identificación de las causas específicas de la tos, entre las que se incluyen: 1) la posible necesidad de modificar las condiciones de trabajo o incluso de cambiar de trabajo y/o dejar un lugar de trabajo; 2) la necesidad de brindar apoyo objetivo para un reclamo de compensación para trabajadores; y 3) la necesidad de considerar posibles efectos similares en los compañeros de trabajo y de introducir medidas de protección adecuadas para reducir los riesgos. Como ocurre con las causas ambientales alérgicas o irritantes de la tos, el control o evitar la exposición es a menudo un componente clave del tratamiento. El uso de equipo de protección respiratoria en el trabajo puede ser eficaz para exposiciones transitorias, pero no sustituye el control apropiado de las concentraciones de aire en el lugar de trabajo mediante la sustitución de productos peligrosos cuando sea posible, el uso de robótica.²³

Tos crónica en niños

La tos crónica en menores de 15 años se define como una tos que dura más de cuatro semanas.²⁴ En un estudio realizado en 2002 en una población de 2,275 niños de uno a 15 años que vivían en zonas rurales de la India, la tos crónica recurrente estaba presente en el 1.06% de los casos.²⁵ Mientras que en un estudio realizado en China en 2010 en niños que viven en seis áreas urbanas diferentes, se observó un aumento del 21-28% en la tos crónica por cada aumento intercuartílico en la concentración de contaminantes atmosféricos, como partículas totales en suspensión, dióxido de nitrógeno y dióxido de azufre.²⁶ Los datos de un estudio de prevalencia australiano que se llevó a cabo en una cohorte de niños alistados después de un ingreso a urgencias por enfermedad respiratoria aguda informaron que el 20% de los niños (de uno a 14 años de edad) tenían tos crónica.²⁷

Para los niños de \leq 14 años con tos crónica, se sugiere que se determinen las expectativas de los padres (y cuando sea apropiado, del niño) y que se busquen y aborden sus preocupaciones específicas.²⁸

Las causas más comunes de tos crónica en niños de seis a 14 años de edad son el asma, la bronquitis bacteriana prolongada y el síndrome de la tos de vías aéreas superiores.²⁹

En un estudio australiano realizado en 2006 recomendaron, después del abordaje clínico, a la radiografía de tórax y la espirometría como herramientas de diagnóstico que deben usarse en niños que han tenido tos durante más de cuatro semanas y cuyo diagnóstico sea impreciso.³⁰

En 34 estudios se demostró que la razón de posibilidades (OR, por sus siglas en inglés) entre la exposición al tabaquismo de los padres y la tos de los padres fue de 1.40 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.27-1.53).³¹

En una población rural india de 2,275 niños, se reportó al asma como la causa más común de tos crónica en el 66.7% del grupo estudiado, seguido del goteo postnasal en el 25%. Se reconoció a los antecedentes familiares de tabaquismo en el 16.7% de los casos, lo que contrasta con el 6.4% en el grupo control ($p = 0.05$).²⁵

En otro estudio se encontró que la contaminación era un vínculo causal significativo para la tos crónica, así como la exposición a mohos domésticos y la presencia de perros durante el primer año de vida (OR 1.89; IC95%: 1.31-2.71 y OR 1.87; IC95%: 1.12-3.11, respectivamente). La exposición de perros en interiores durante el primer año de vida aparentemente mantiene sus efectos incluso durante la adolescencia (OR 2.03; IC95%: 1.12-3.67).³²

Uno de cada cinco niños atendidos en un departamento de emergencias por infección respiratoria aguda desarrolló tos crónica y el 33% de éstos fueron diagnosticados con un trastorno respiratorio crónico no detectado previamente (asma, traqueobroncomalacia, trastorno por aspiración o asma).³³

Se ha informado que en los centros de atención primaria los predictores para adquirir tos crónica se asocian con una edad menor a 12 meses, eccema, asistencia a la guardería, antecedentes de tos crónica, etnia indígena de los padres y bajos ingresos. Sin embargo, la generalización de estos datos debe ser empleada con prudencia.³⁴

En 362 niños, atendidos en seis centros médicos australianos y que tenían menos de seis años de edad, se observó que el 26% desarrolló tos crónica después de una infección respiratoria aguda; los predictores independientes del desarrollo de tos crónica fueron edad más joven, tos de mayor duración en el momento de la inscripción, historial de sibilancias en los últimos 12 meses y de otras afecciones médicas, así como nacimiento prematuro. Entre los asistentes a la guardería, los predictores de tos crónica fueron tener: antecedentes de tos crónica, una mascota doméstica; una mayor duración de la enfermedad al momento del ingreso; erupción cutánea con picazón intermitente previa; vacunación prenatal contra la influenza y asistencia continua a la atención infantil mientras está enfermo. Estos factores no cambiaron sustancialmente cuando los niños para los que se desconocía el estado de la tos al día 28 se reclasificaron como tos crónica o tos resuelta en los análisis de sensibilidad.³⁵

Para los niños ≤ 14 años, no es recomendable que se presuma que las etiologías comunes de la tos

crónica en adultos sean causas comunes en los niños, y que la edad y el entorno clínico (por ejemplo, país y región) se tomen en consideración al evaluar y controlar su tos crónica.²⁸

Para los niños ≤ 14 años con tos inespecífica, se sugiere que, si la tos no se resuelve dentro de dos a cuatro semanas, el niño debe ser reevaluado para detectar la aparición de indicadores etiológicos específicos (*Tabla 2*).²⁸

La tos seca y húmeda son los principales rasgos fenotípicos de la tos crónica en los niños.³⁶ Ambos son indicadores potenciales de condiciones patológicas, aunque puede ocurrir una transformación de una condición a otra. Existen cuatro causas de tos crónica en la edad pediátrica con diversas presentaciones fenotípicas,³⁷ a saber:

Bronquitis bacteriana prolongada (BBP)

En un estudio multicéntrico australiano se observó en el 54% de los niños menores de dos años ($n = 124$), en el 40% de los niños de entre dos y cuatro años ($n = 126$), en el 27% de los niños entre seis y 12 años ($n = 82$), y en el 29% de los mayores de 12 años ($n = 14$).³⁸

Se caracteriza por:³⁹

1. Presencia de tos húmeda o productiva crónica continua (> 4 semanas de duración).
2. Ausencia de síntomas o signos (es decir, indicadores de tos específicos) que sugieran otras causas de tos húmeda o productiva, con radiografía de tórax normal o con cambios peribronquiales.
3. La tos se resuelve después de un curso de dos a cuatro semanas de un antibiótico oral apropiado amoxicilina con inhibidor de betalactamasa (ácido clavulánico o sulbactam).

Aunque los niños con BBP tienen tos húmeda, generalmente carecen de síntomas sistémicos. La mayoría son en edad preescolar y es probable que hayan asistido a guarderías; puede diagnosticarse erróneamente como asma (tos nocturna). Y se asocia frecuentemente con malacia.⁴⁰ Ésta, se observó con una frecuencia significativamente mayor en la población aborigen que en la población blanca (29.4% frente a 6.7%, $p = 0.001$).³⁸

Actualmente, el conocimiento de la BBP está aumentando según las observaciones clínicas que muestran que la recurrencia es un precursor potencial de la enfermedad pulmonar supurativa crónica o las bronquiectasias.

Se ha revelado que en una infección bacteriana de las vías respiratorias inferiores con *H. influenzae*,

M. catarrhalis y/o *S. pneumoniae*, pueden coexistir adenovirus.⁴¹

Se recomiendan dos semanas de antibióticos dirigidos a bacterias respiratorias comunes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*); cuando la tos húmeda persiste después de dos semanas de antibióticos apropiados, se pueden dar dos semanas adicionales y cuando la tos húmeda persiste después de cuatro semanas de antibióticos, se sugiere se realicen más investigaciones (p. ej., broncoscopia flexible con cultivos cuantitativos y sensibilidades con o

sin TAC de tórax). Cuando por lavado broncoalveolar o esputo se confirme densidad de bacterias respiratorias ($\geq 10^4$ UFC/mL), se recomienda emplear el término «basado microbiológicamente-BBP» (o BBP-micro) para diferenciarlo del BBP de base clínica (BBP sin confirmación de bacterias de las vías respiratorias inferiores).³⁶

Tos postinfecciosa viral

La incidencia anual media de enfermedad respiratoria total por persona año varía de 5.0 a 7.95 en niños me-

Tabla 2: Indicadores etiológicos de tos crónica.

Anomalía	Ejemplos de etiología
Síntomas o signos	
Hallazgos auscultatorios	Sibilancias: ver más abajo Crepitaciones: cualquier lesión de las vías respiratorias (por secreciones) o enfermedad del parénquima, como enfermedad intersticial Anomalías asociadas de las vías respiratorias, insuficiencia cardiaca, arritmia Arritmia, asma Inhalación de cuerpo extraño Cualquier enfermedad pulmonar de las vías respiratorias o del parénquima Cualquier enfermedad pulmonar de las vías respiratorias o del parénquima Enfermedad pulmonar supurativa Bronquitis bacteriana prolongada, enfermedad pulmonar supurativa, aspiración recurrente, infecciones atípicas, tuberculosis, panbronquiolitis difusa Cualquier enfermedad de las vías respiratorias o del parénquima Sinusitis crónica (bronquitis bacteriana prolongada), discinesia ciliar primaria Cualquier enfermedad sistémica grave, incluida la enfermedad pulmonar, aspiración Cualquier enfermedad sistémica grave, incluida la pulmonar, como la fibrosis quística Hendiduras/problems laríngeos, anomalías de las vías respiratorias Enfermedad pulmonar supurativa, anomalías vasculares Cualquier enfermedad de las vías respiratorias o del parénquima, enfermedad cardiaca Enfermedad pulmonar por aspiración Inmunodeficiencia, infecciones atípicas, enfermedad pulmonar supurativa, anomalías pulmonares congénitas, fistulas tipo H tráquea-esofágica Inmunodeficiencia Múltiples causas (p. ej., segunda fistula tipo H, bronquiectasia, aspiración, asma)
Disnea de esfuerzo	Obstrucción grande de las vías respiratorias (p. ej., por aspiración de un cuerpo extraño, malacia o estenosis, anillos vasculares, linfadenopatía y tumores mediastínicos)
Dolor facial/secreción nasal purulenta	La tuberculosis debe considerarse en entornos seleccionados (p. ej., alta prevalencia o VIH)
Dificultades de alimentación	Asma, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis
Falta de crecimiento	
Voz ronca/estridor	
Hemoptisis	
Hipoxia/cianosis	
Anormalidad del neurodesarrollo	
Neumonía recurrente	
Infecções recurrentes	
Historia previa de enfermedad pulmonar o esofágica crónica (p. ej., enfermedad pulmonar neonatal, atresia esofágica)	
Sibilancias: monofónicas	
Sibilancias: polifónicas	
Pruebas	
Radiografía de tórax (distinta de los cambios peribronquiales) o anomalía de la espirometría	Cualquier enfermedad cardiopulmonar

nores de cuatro años a 2.4 a 5.02 en niños de 10 a 14 años.⁴² Despues de las infecciones del tracto respiratorio superior, la tos aguda por lo general se resuelve en una a tres semanas, pero el 10% puede toser durante > 20 a 25 días.⁴³ Sin embargo, existen pocos datos sobre la fisiopatología o la evolución natural de la tos crónica postvírica más allá de los 25 días. En el seguimiento de 839 niños, 627 (75%) tosieron durante menos de siete días y 171 (20%) durante más de 28 días; de los que tenían tos crónica (> 28 días), se encontró una enfermedad nueva y grave (p. ej., bronquiectasias, aspiración) en 36 de los 171 niños que fueron examinados clínicamente.³³

Tos ferina y micoplasma

Debe sospecharse de tos ferina, especialmente si el niño ha tenido un contacto conocido con alguien con tos ferina, incluso si el niño está completamente inmunizado. La tos suele ser espasmódica.⁴⁴ Las sibilancias no se asocian clásicamente con la tos ferina, pero un estudio concluyó que las sibilancias no deben usarse para excluir la tos ferina en niños con tos crónica. Estas infecciones pueden presentarse como tos crónica sin síntomas asociados. La duración media de la tos en los niños menores de seis años no vacunados (para la tos ferina) fue de 52 a 61 días y de 29 a 39 días para los niños vacunados.⁴⁵

En un estudio se identificaron 115 agentes etiológicos en el 64% (99/155) de los episodios con tos durante menos de 100 días. El agente único más común fue *B. pertussis* en 56% (64/115), con un periodo medio de tos de 51 días, seguido de *M. pneumoniae* en 26% (30/115), periodo medio de tos de 23 días, *C. pneumoniae* en 17% (19/115), 26 días y *B. parapertussis* 2% (2/115). No se realizaron otros estudios microbianos y no se consideraron otras posibles etiologías de la tos. Un factor que debe tenerse en cuenta al analizar tales resultados es determinar si el agente infeccioso aislado es realmente la causa de la tos.⁴⁶

Tuberculosis

Para los pacientes con tos en países o entornos de alta prevalencia de tuberculosis (TB) se deben realizar pruebas de detección de TB independientemente de la duración de la tos. Para los pacientes con tos y con riesgo de tuberculosis pulmonar, pero con bajo riesgo de tuberculosis farmacorresistente que viven en países con alta prevalencia de tuberculosis, se recomienda que las pruebas Xpert MTB/RIF, cuando estén disponibles, reemplacen la microscopía de esputo para las pruebas de diagnóstico iniciales, pero las radiografías de tórax

también se deben realizar en pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar cuando sea posible y cuando los recursos lo permitan.⁴⁷

Bronquiectasias

La bronquiectasia por fibrosis no quística es una anomalía estructural de las vías respiratorias caracterizada por una dilatación y distorsión anormales, que conduce a infecciones e inflamación crónicas recurrentes de las vías respiratorias. Las infecciones prolongadas, persistentes o recurrentes y la inflamación neutrofílica son la base de la lesión pulmonar. Estas lesiones se asocian típicamente con un aclaramiento mucociliar deficiente y respuestas inflamatorias mal reguladas.^{48,49} Su presentación fenotípica se caracteriza por ser una tos húmeda/productiva crónica o recurrente que ocurre especialmente entre infecciones virales. El esputo puede ser purulento especialmente por las mañanas, incluso después de una terapia antibiótica prolongada (cuatro semanas), puede haber hemoptisis. Presenta síntomas similares al asma que no responden al tratamiento, disnea de esfuerzo, fatiga, dedos en palillo de tambor, deformidad de la pared torácica, crepitaciones pulmonares persistentes y poca ganancia de peso.⁵⁰

Malacia

La malacia es una afección caracterizada por una colapsabilidad anormal de las vías respiratorias causada por la debilidad de las paredes de las vías respiratorias y su cartílago de soporte, así como por el aumento de la flacidez de la porción membranosa de las vías respiratorias centrales.⁵¹ Este trastorno puede surgir de forma congénita (a partir de trastornos asociados con una maduración alterada del cartílago o en combinación con otras anomalías, como fístula traqueoesofágica o síndromes congénitos) o puede ser adquirido. Este último incluye intubación, traumatismo, infección, inflamación crónica o compresión extrínseca de larga duración por componentes de origen tumoral, vascular, esquelético o quístico. El colapso causa obstrucción del flujo de aire y sibilancias, estridor o ambos. Si la lesión es extratorácica, el colapso y los ruidos de las vías respiratorias ocurren principalmente durante la inspiración. Si la lesión es intratorácica, el colapso y los ruidos de las vías respiratorias se producen principalmente durante la exhalación.⁵² La inestabilidad de la pared traqueal es tal que la compresión dinámica más marcada de la tráquea que se produce durante la tos puede afectar, en lugar de mejorar, la eficacia de la tos para eliminar la mucosidad, produciendo el característico sonido metálico de la tos. La tos dificulta las actividades diarias, se asemeja a un

ladrido parecido al de una foca o tos inusual (los padres pueden identificar a su hijo con solo escuchar la tos). Cuando hay sibilancias son de tono bajo, homófono, se modifican en la posición prona y no cambia o empeora después de los beta-agonistas. El estridor generalmente empeora con la alimentación, el llanto, la posición supina y la agitación. En la alimentación ocurre disfagia, regurgitación, obstrucción respiratoria intermitente, desaturación arterial o cianosis durante la alimentación. Esta entidad tiene mayor prevalencia en niños con síndromes que involucran trastornos cardíacos, fistula traqueoesofágica, displasia broncopulmonar y todos aquellos que se han sometido a intubación prolongada o traqueotomía.⁵³

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Ante la sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, se deben seguir las pautas para conformarla y se recomienda que no se utilicen tratamientos cuando no haya características clínicas gastrointestinales de reflujo gastroesofágico como regurgitación recurrente, postura distónica del cuello en bebés o acidez de estómago/dolor epigástrico en niños mayores; y cuando se tengan síntomas y signos o pruebas compatibles con reflujo patológico gastroesofágico, se recomienda sean tratados de acuerdo con las pautas por cuatro a ocho semanas y su respuesta debe reevaluada.²⁸

Síndrome de tos somática y tos tics

«Tos de hábito» es un trastorno de tics vocales. Debido a que estos niños responden a las mismas intervenciones conductuales que se usan para un trastorno de tic, se sigue usando los mismos términos. La tos nocturna o tos con carácter de ladrido o bocinazo no debe usarse para diagnosticar o excluir la tos psicógena o habitual; cuando la tos crónica que ha permanecido sin explicación médica después de una evaluación integral basada en las pautas de manejo más actualizadas, se sugiere que el diagnóstico de tos con tics se realice cuando el paciente manifieste las características clínicas básicas de los tics que incluyen supresibilidad, distracción, sugestión, variabilidad y la presencia de una sensación premonitoria, ya sea que la tos sea única o uno de muchos tics. Se sugiere: 1) no utilizar los términos diagnósticos tos habitual y tos psicógena, y 2) sustituir el término diagnóstico tos tic por tos habitual para ser coherente con la clasificación de enfermedades del DSM-5 y sustituir con el término diagnóstico de trastorno de tos somática por tos psicógena para que sea coherente con la clasificación antes mencionada. El diagnóstico de trastorno de tos somática sólo se puede hacer después de que se haya realizado una evaluación

exhaustiva que incluya descartar los trastornos de tics y las causas poco comunes y el paciente cumpla con los criterios del DSM-5 para un síntoma somático; y ante esto se recomiendan ensayos no farmacológicos de hipnosis o terapia de sugerencia o combinaciones de tranquilidad, asesoramiento o derivación a un psicólogo y/o psiquiatra.⁵⁴

Asma

Los niños con asma pueden presentar tos, la mayoría de los niños con tos aislada no tienen asma.^{55,56} La tos en los niños asociada con el asma sin una infección respiratoria coexistente suele ser seca. Si bien casi todos los niños con asma tienen tos intermitente, sibilancias y/o síntomas inducidos por el ejercicio, sólo alrededor de una cuarta parte de los niños con estos síntomas tienen asma.⁵⁷ En un estudio se concluyó que «la tos crónica no está asociada con los perfiles celulares que sugieren asma y de forma aislada no debe tratarse con medicamentos profilácticos contra el asma».⁵⁸ Se ha llegado a la conclusión que «la tos persistente y los resfriados recurrentes en el pecho sin sibilancias no deben considerarse una variante del asma». Un estudio comunitario transversal de 1,178 niños también informó que la tos persistente (> 3 semanas) en ausencia de sibilancias difiere en aspectos importantes del asma clásica y se asemeja a la población asintomática y concluyó que «la variante de la tos de asma es probablemente un nombre inapropiado para la mayoría de los niños en la comunidad que tienen tos persistente».^{59,60}

Trastornos de las vías respiratorias superiores

La tos se incluye en el complejo de síntomas de la rinosinusitis aguda (> 10 días) y crónica (> 90 días).⁶¹ En ambas condiciones, el tratamiento de primera línea recomendado son los antibióticos (amoxicilina o amoxicilina-clavulánico/amoxicilina-sulbactam durante 7-10 y 20 días, respectivamente).⁶²

Los patógenos bacterianos comunes en la sinusitis son idénticos a los de BBP⁶³ y, hasta la fecha, ningún estudio ha realizado broncofibroscopia en niños con sinusitis aguda o crónica para determinar si la tos crónica está relacionada con una infección de las vías respiratorias inferiores. No hay ensayos clínicos controlados sobre terapias para los trastornos de las vías respiratorias superiores en niños más pequeños con tos inespecífica, aunque la mayoría se trataba con antibióticos y en algunos con esteroides inhalados. Se encuentran disponibles pautas actualizadas para el manejo de la rinitis alérgica, pero no hay datos específicos para la tos.⁶⁴

Tos crónica nocturna

La tos nocturna se usa a menudo como un indicador directo de asma, ya que a menudo se informa que los niños con asma tienen tos nocturna molesta, pero un estudio comunitario encontró que sólo un tercio de los niños con tos nocturna aislada (ausencia de sibilancias, dificultad para respirar u opresión en el pecho) tuvo una enfermedad similar al asma.⁶⁵

El principal problema al utilizar el síntoma de tos nocturna sólo es la falta de fiabilidad y la inconsistencia de su informe en comparación con las mediciones objetivas.⁶⁶ Además, la tos nocturna se asocia de forma independiente con índices socioeconómicos reducidos en los escolares. También se ha informado un aumento de la tos nocturna con reflujo gastroesofágico (RGE) y trastornos del ronquido.⁶⁷ En niños, los estudios que involucran tos nocturna deben interpretarse reconociendo que la tos nocturna de los niños se correlaciona pobremente con las medidas objetivas y con el informe sesgado de los síntomas respiratorios.^{68,69}

Aspiración de cuerpo extraño

Aunque las presentaciones suelen ser agudas, la tos crónica también puede ser el síntoma de presentación en una aspiración de cuerpo extraño que se haya pasado por alto previamente. La tos es el síntoma más común en la mayoría de las series (hasta un 88%), pero no en todas. Otros síntomas dominantes incluyeron disminución de los ruidos respiratorios y sibilancias (45%). Siempre se debe buscar el antecedente de un episodio de asfixia en niños con tos crónica, ya que la pérdida de un cuerpo extraño da como resultado daño pulmonar a largo plazo. Sin embargo, como la aspiración puede no ser testigo, una historia negativa no descarta esta causa. Una radiografía de tórax normal no excluye la aspiración de cuerpos extraños.^{70,71}

Causas otogénicas: reflejo auditivo-tos de Arnold

En aproximadamente el 2.3 al 4.2% de las personas (bilateral en 0.3-2%), la rama auricular del nervio vago está presente y se puede provocar el reflejo de tos-óido de Arnold. La prevalencia del reflejo auditivo-tos de Arnold (ANR) en niños con tos crónica es similar a la de niños sanos. Debido a que la tos refleja es un fenómeno vagal y el nervio vago esencialmente transmite la biorretroalimentación desde sus receptores periféricos al sistema nervioso central (SNC), y porque el oído externo es el único sitio del cuerpo donde el nervio vago tiene su única rama periférica cutánea (es decir, la rama auricular), el nervio de Arnold se ha

considerado una ventana al cerebro. Se encontró una prevalencia aumentada del 25.5% en adultos con tos crónica. Este hallazgo sugiere que evaluar la presencia de un ANR positivo podría ser un método para analizar la presencia del síndrome de hipersensibilidad a la tos. Y ocurre cuando hay cerumen impactado y cuerpos extraños; pelos, tubos de ventilación de compensación de presión de plástico desprendidos y colesteatomas rara vez han sido las causas de tos crónica al activar el ANR. El reflejo puede ser provocado por palpación de la pared posteroinferior del meato acústico externo (canal auditivo) o por estimulación mecánica del canal auditivo con inserción de un aplicador con punta de algodón de 3 a 5 mm durante 2 a 3 segundos. Debido a la presencia de este reflejo, los oídos siempre deben examinarse en pacientes con tos crónica y se debe eliminar cualquier material o estructura extraña.^{72,73}

Tabaquismo y tos crónica

En un estudio con de 2,275 niños, reportaron al asma como la causa más común de tos crónica en el 66.7%, seguido del goteo postnasal en 25%. Se reconoció que había antecedentes familiares de tabaquismo en 16.7% de los casos, lo que contrasta con el 6.4% en el grupo control ($p = 0.05$). No hubo una asociación significativa con el hacinamiento, la presencia de mascotas o la categoría de combustible empleado para cocinar en casa.³⁸

Los mecanismos propuestos de daño suceden cuando el humo de la corriente principal (que es el que se genera al respirar a través de la colilla de un cigarrillo, cigarro o pipa encendidos) y deposita radicales libres por cada aspirada. La fase conocida como de vapor contiene cadmio, cianuro de hidrógeno, acetaldehído, acroleína, sulfuro de hidrógeno y compuestos orgánicos volátiles; la siguiente fase, conocida como de partículas, deposita alquitrán. Ambas fases contienen altas concentraciones de radicales libres.²³

Cerca del 60% de las partículas inhaladas se depositan en el pulmón. La nicotina no protonada o de base libre se disuelve fácilmente en el líquido pulmonar y pasa a la sangre. Además de la mutagenicidad, el humo del tabaco es perjudicial e incluso citotóxico para las células epiteliales que recubren el tracto respiratorio.⁷⁴

El humo de segunda mano, que es el que rodea a un fumador activo, es una combinación de humo secundario proveniente de la punta encendida de un cigarrillo húmedo y humo principal exhalado. La combustión en el humo de la corriente secundaria se produce a una temperatura más baja que la del humo de la corriente principal a 400 °C. La exposición al humo de segunda mano, especialmente por el tabaquismo materno, se ha relacionado con enfermedades del tracto respiratorio

inferior en lactantes y preescolares, y con la tos y asma en niños en edad escolar (*Tabla 3*).⁷⁵

El humo del cigarrillo afecta el tracto respiratorio desde la laringe hasta los alvéolos. La inflamación laringea y el edema de Reinke de las cuerdas vocales son hallazgos comunes en los fumadores. El edema de Reinke ocurre cuando hay edema de la capa superficial de la lámina propia en las cuerdas vocales, y se caracteriza por fibras de colágeno fragmentadas y sueltas que se entremezclan con el estroma mixoide.⁷⁶

Se recomienda, para los niños ≤ 14 años con tos crónica, utilizar protocolos o algoritmos de manejo de la tos específicos para niños para determinar la causa de la tos (prueba en las características de la tos y la historia clínica asociada, como el uso de indicadores de tos específicos como la presencia de tos productiva) y se recomienda que se realice una radiografía de tórax y, cuando sea apropiado para la edad, una espirometría (pre y postagonista β_2). Se recomienda, también, no realizar pruebas adicionales de forma rutinaria (por ejemplo, prueba de punción cutánea, Mantoux, broncoscopia, tomografía computarizada de tórax); éstas deben individualizarse y realizarse de acuerdo con el entorno clínico y los síntomas y signos clínicos del niño. Y basar el tratamiento en la etiología de la tos; no se debe utilizar un enfoque empírico destinado a tratar el síndrome de tos de las vías respiratorias superiores debido a una afección de rinosinusitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o asma, a menos que estén presentes otras características consistentes con estas afecciones.^{23,28}

TRATAMIENTO

Antes de recibir el tratamiento adecuado, muchos niños con tos crónica y sus familias continúan experimentando consultas médicas innecesarias o recurrentes con un gran impacto en su calidad de vida. Fisiológicamente, existen similitudes y también diferencias significativas entre adultos y niños.⁷⁷ Como era de esperar, las etiologías y el tratamiento de la tos en los niños difieren de los utilizados para los adultos. La tos crónica en

un niño debe tratarse sobre la base de la etiología; no hay evidencia que apoye el uso de medicamentos para aliviar la tos sintomática. Los beneficios para el niño de hacer un diagnóstico preciso y prescribir un tratamiento adecuado se extienden, por lo tanto, mucho más allá de simplemente eliminar la tos.⁷⁸

La *Tabla 4* resume las terapias empleadas para la tos con el tiempo de respuesta, evidencia y limitaciones.²⁸

CONCLUSIONES

En el abordaje de la tos crónica o persistente debemos hacer una historia clínica lo más completa y sustentada con un interrogatorio adecuado (*Tabla 5*).⁷⁹ Y posteriormente establecer una ruta diagnóstica lo más ordenada (*Figura 1*).⁴⁷

Por lo que finalmente se debe tener presentes los siguientes puntos:

1. El uso de antitusígenos puede tener un pequeño efecto en el control de la tos aguda en niños y la Academia Americana de Pediatría ha advertido sobre los efectos secundarios de la codeína y del dextrometorfano para el tratamiento de cualquier tipo de tos, especialmente en niños pequeños.
2. No hay evidencia sobre el beneficio del uso de β_2 -agonistas, anticolinérgicos, cromoglicato, ketotifeno y antagonistas de los leucotrienos en el tratamiento de la tos crónica inespecífica en niños.
3. A diferencia de en los adultos, la eficacia de los antihistamínicos y/o descongestivos en niños pequeños es similar al placebo, aunque en niños adolescentes, en los que la etiología de la tos se asemeja más a la de los adultos, pueden llegar a ser más eficaces, sobre todo en el caso de congestión nasal. Se ha observado que la cetirizina (un antihistamínico de segunda generación) fue significativamente más eficaz que el placebo para reducir la tos crónica en niños asociada con rinitis alérgica estacional, y el efecto se observó dentro de las dos semanas de tratamiento.

Tabla 3: Sustancia que incluyen las diversas fases del tabaco.⁷⁵

Fase de vapor	Fase de partículas
Nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono, acetaldehído, metano, cianuro de hidrógeno, ácido nítrico, acetona, acroleína, amoníaco, metanol, sulfuro de hidrógeno, hidrocarburos, nitrosaminas en fase gaseosa y compuestos carbonílicos y metales pesados	Ácidos carboxílicos, fenoles, agua, humectantes, nicotina, terpenoides, ceras de parafina, nitrosaminas específicas del tabaco, hidrocarburos aromáticos policíclicos y catecolas

Tabla 4: Resumen de las terapias utilizadas para la tos inespecífica según lo informado en la literatura basada en ensayos controlados.

Terapia	Tiempo para responder	Nivel de evidencia	Limitaciones y consideraciones de datos
Antihistamínicos			Eventos adversos (especialmente con antagonista H1)
Tos aguda	1 semana	Revisión sistemática (con medicamentos OTC)	No beneficioso de tres ECA en niños
Tos crónica	2 semanas	Revisión sistemática	No beneficioso en revisión sistemática. Un solo estudio pequeño mostró beneficio a las dos semanas del tratamiento de la tos alérgica en niños con alergia al polen con cetirizina
Antimicrobianos (para la tos crónica húmeda/productiva)	2 semanas	Revisiones sistemáticas y metaanálisis	Algunos pueden requerir cuatro semanas
Terapia de tipo asma			
Cromonas	2 semanas	Revisión sistemática	Solo ensayo abierto
Anticolinérgicos	4 semanas	Revisión sistemática, series de casos únicos	Sin ensayos en niños. Serie de casos poco clara
Corticosteroides inhalados	2-4 semanas	ECA, revisión sistemática	Pequeño beneficio si lo hay, evento adverso
Corticosteroides orales	Irrelevante	Sin ECA	Sin ECA, eventos adversos
Agonista beta-2			Eventos adversos
Tos aguda	Irrelevante	Revisión sistemática	No beneficioso
Tos crónica		Revisión sistemática, ECA	No beneficioso
Teofilina	1-2 semanas	Estudios observacionales. Revisión sistemática	Sin ECA, eventos adversos
Antagonista del receptor de leucotrienos		Revisión sistemática	Sin ensayos en niños
Terapia de ERGE			
Agentes de motilidad	Irrelevante	Ensayo único controlado	Ningún beneficio, eventos adversos, la revisión sistemática sobre metoclopramida no mostró ningún beneficio para el RGE, pero la tos no fue una medida de resultado
Supresión de ácido	Irrelevante	Revisiones sistemáticas	Eventos adversos
Fórmula espesante o antirreflujo de alimentos	1 semana	Revisión sistemática, ECA	Datos no concluyentes; un aumento reportado en la tos y una segunda reducción
Posicionamiento de la cabeza	Irrelevante	Revisión sistemática	Ningún beneficio, la sistemática no mostró ningún beneficio para el RGE y la tos no fue una medida de resultado
Funduplicatura		Sin datos	Sin ECA, eventos adversos
Terapia herbal antitusiva		Sin datos	Sin ECA
Terapia nasal			
Esteroides nasales	1-2 semanas	ECA	Principalmente adultos y niños mayores (> 12 años) en ECA, beneficioso cuando se combina con antibióticos para la sinusitis
Otros aerosoles nasales		Sin datos	Sin ECA, eventos adversos
En el mostrador			
Tos aguda	Irrelevante	Revisión sistemática	La miel puede ser beneficiosa, otros medicamentos de venta libre no lo fueron
Tos crónica		Revisión sistemática de codeína	Sin estudios
Terapias físicas, vapor, frotaciones		Sin datos	Sin ECA, eventos adversos (p. ej., quemaduras)

ECA = ensayo controlado aleatorio. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico. OTC = sin receta. RGE = reflujo gastroesofágico. Sin datos = sin datos pediátricos.

Tabla 5: Evaluación por interrogatorio de causas de tos crónica.

Pregunta	Possible respuesta	Diagnóstico presuntivo
¿Tiempo de evolución?	Niños < 4 semanas > 4 semanas Adulto < 4 semanas > 8 semanas De 4 a 8 semanas	Aguda Crónica Aguda Crónica Subaguda
¿Cómo empezó la tos?	Comienzo muy agudo	Coinciendo con un catarro Aspiración de cuerpo extraño Causa infecciosa (tos postviral)
¿Cuándo empezó la tos?	Neonatal (primeros días de vida)	Aspiración Malformación cardiaca Fibrosis quística Discinesia ciliar Infección pulmonar intraútero
¿Cómo es la tos? (descripción)	Tos seca repetitiva que remite durante el sueño Tos áspera, metálica Tos productiva (húmeda) Tos con expulsión de moldes de las vías aéreas Paroxística, espasmódica Cianosante Emetizante Hemoptoica Tos con semblante indiferente del niño, que se incrementa al prestarle atención	Enfermedad pulmonar crónica supurativa (bronquiectasias) Fibrosis quística Síndrome pertusoide Fibrosis quística Bronquiectasias Tuberculosis Tumores Hemosiderosis pulmonar Malformación arteriovenosa pulmonar Tos psicógena Hábito tisúgeno Traqueal o laríngea (traqueobroncomalacia) Bronquitis plástica Aspiración de cuerpo extraño Colapso lobular Tuberculosis Lesión intratorácica de expansión rápida
¿Es continuadamente progresiva?		
¿Es único síntoma o está asociada?	Tos aislada Asociada a sibilancias Asociada a enfermedad, neumonía recurrente o infiltrados intersticiales Detención de crecimiento	Tos aislada inespecífica Bronquitis viral recurrente Tos psicógena Asma Aspiración de cuerpo extraño Compresión de vías aéreas o traqueobroncomalacia Bronquiolitis obliterante, enfermedad intersticial pulmonar Enfermedad pulmonar crónica neonatal y, más raramente, cardiopatías o grandes shunts D-I Fibrosis quística, inmunodeficiencias Discinesia ciliar, aspiración pulmonar recurrente, aspiración de cuerpo extraño, tuberculosis, bronquitis bacteriana persistente
¿Qué desencadena la tos?	Ejercicio, aire frío Estar acostado La ingestión	Asma Goteo postnasal, reflujo gastroesofágico Aspiración pulmonar recurrente

D-I = derecha-izquierda.

Modifica de: Shields MD et al.⁷⁹

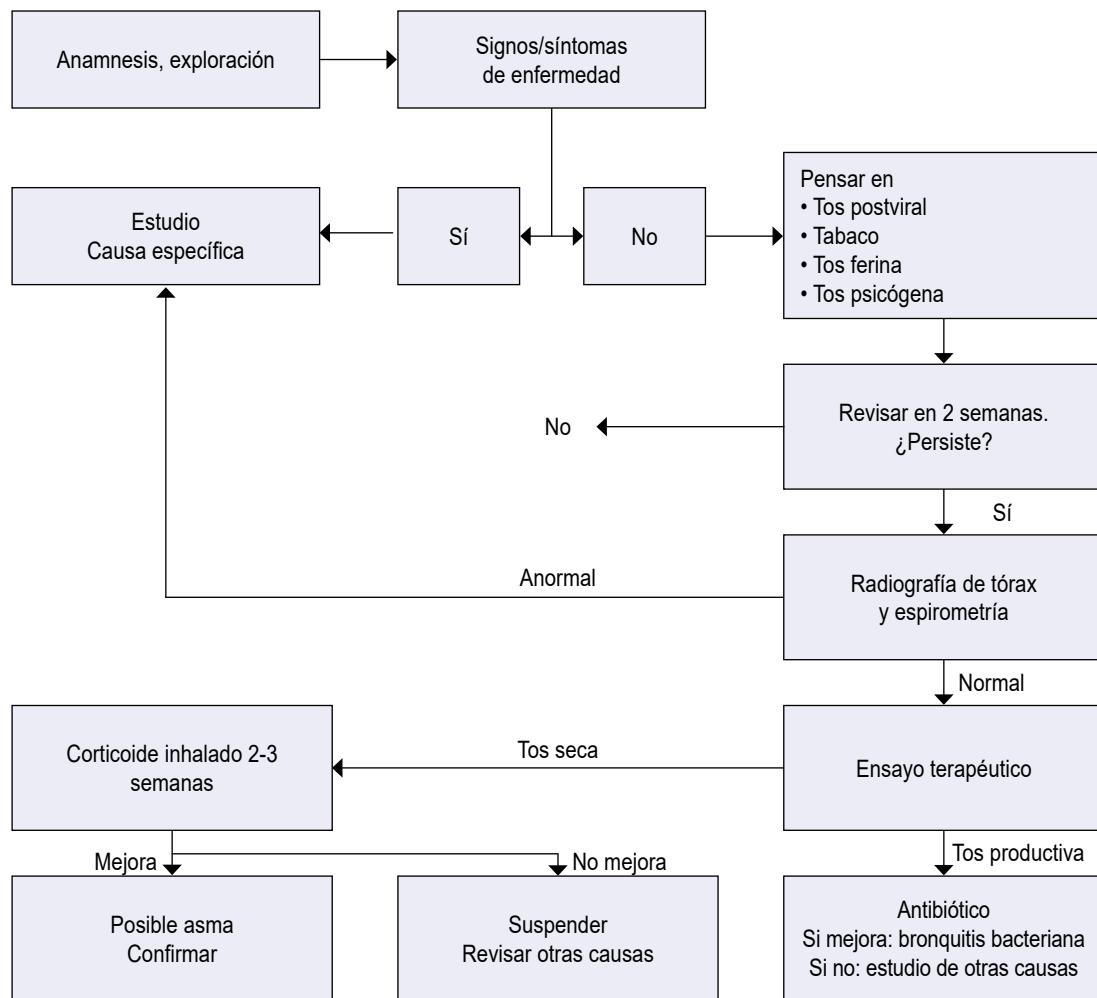


Figura 1: Ruta diagnóstica y terapéutica en tos crónica.

Tomada de: Praena-Crespo M et al.⁴⁷

4. Los corticoides nasales son útiles en niños mayores con sospecha de sinusitis o rinitis.
5. No hay evidencia para recomendar un tratamiento empírico antirreflujo en los casos de tos crónica inespecífica en la infancia.
6. En niños con tos inespecífica y factores de riesgo para asma (atopia, tos que empeora con el ejercicio, patrón obstructivo en la espirometría con test broncodilatador positivo, test de esfuerzo positivo) se recomienda iniciar el ensayo terapéutico con dosis de 400 µg/día de budesonida o equivalente durante un periodo de 2-4 semanas (guía americana) o de 8-12 semanas (guía británica); se evalúa su eficacia en 2-4 semanas y, si no se observa mejoría, se sugiere no incrementar la dosis del corticoide inhalado, retirarla y vigilar la posible aparición de nuevos signos o síntomas que orientan hacia una tos específica.

Si el tratamiento es eficaz, sólo puede realizarse el diagnóstico de tos como equivalente asmático cuando reaparece la sintomatología al retirar el tratamiento y vuelve a presentar una respuesta positiva al reiniciar el mismo.

7. En el caso de tos crónica inespecífica productiva, hay estudios que avalan la utilización de un ciclo de tratamiento antibiótico prolongado con amoxicilina-clavulánico o con sulbactam durante 2-3 semanas ante la sospecha de una bronquitis bacteriana persistente.
8. En adultos, la ansiedad es un factor de riesgo independiente bien conocido para la tos crónica. En niños mayores la tos también puede verse influenciada por factores psicológicos pues, al igual que en los adultos, la tos es modulada corticalmente

- y factores psicológicos pueden coexistir con una etiología orgánica.
9. Antes de iniciar cualquier ensayo terapéutico es importante explicar a los padres la evolución natural de la tos en los procesos infecciosos de vías respiratorias superiores, la probabilidad de solapamiento de infecciones (especialmente en niños de corta edad que acuden a guardería), la existencia del efecto periodo de la tos y determinar las expectativas de resolución de la tos con el tratamiento.

REFERENCIAS

1. National Ambulatory Medical Care Survey: 2013 State and National Summary Tables. Available in: https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2013_namcs_web_tables.pdf
2. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ*. 2015; 351: h5590.
3. Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015; 193 (3): 401-408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
4. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Ando F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med*. 2012; 7 (1): 5. doi: 10.1186/2049-6958-7-5.
5. McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, Mazzzone SB. Translational review: Neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (5): 1392-1402. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.004.
6. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 35: 81-86.
7. Borghi SM, Fattori V, Hohmann MSN, Verri WA. Contribution of spinal cord oligodendrocytes to neuroinflammatory diseases and pain. *Curr Med Chem*. 2019; 26 (31): 5781-5810. doi: 10.2174/0929867325666180522112441.
8. Jofré PD, García CK. Tos en otorrinolaringología: Revisión actualizada del enfoque clínico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2017; 77: 456-466.
9. De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret JJ et al. Tos crónica. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (5): 236-245.
10. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1715-1721.
11. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 1S-23S.
12. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel*. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018; 153 (1): 196-209.
13. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 63S-71S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.63S.
14. Srivastava M, Tyagi S, Kumar L. Comparative evaluation of chronic rhinosinusitis patients by conventional radiography, computed tomography and diagnostic nasal endoscopy (DNE). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 68 (2): 173-178.
15. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 75S-79S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.75S.
16. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (3): CD009305. doi: 10.1002/14651858.CD009305.pub2.
17. Dabrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, Domeracka-Kolodziej A, Domagala-Kulawik J, Krenke R et al. Causes of chronic cough in non-smoking patients. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 873: 25-33. doi: 10.1007/5584_2015_153.
18. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 150 (6): 1341-1360. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1458.
19. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 169S-173S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
20. Mazzzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 636-646.
21. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149 (1): 27-44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
22. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(4):151-157
23. Tarlo SM, Altman KW, Oppenheimer J, Lim K, Vertigan A, Prezant D et al. Occupational and environmental contributions to chronic cough in adults: chest expert panel report. *Chest*. 2016; 150 (4): 894-907.
24. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 260S-283S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
25. Singh D, Arora V, Sobti PC. Chronic/recurrent cough in rural children in Ludhiana, Punjab. *Indian Pediatr*. 2002; 39 (1): 23-29.
26. Pan G, Zhang S, Feng Y, Takahashi K, Kagawa J, Yu L et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir Med*. 2010; 104 (12): 1903-1911. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.018.
27. Redondo MR. Tos crónica en pediatría. *Pediatr Integral*. 2016; 20 (1): 7-15.
28. Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS; CHEST expert cough panel. managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020; 158 (1): 303-329.
29. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest*. 2008; 134 (6): 1122-1128. doi: 10.1378/chest.08-0885.
30. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax*. 2006; 61 (8): 694-698. doi: 10.1136/thx.2005.056986.
31. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997; 52 (12): 1081-1094. doi: 10.1136/thx.52.12.1081.
32. Simoni M, Lombardi E, Berti G, Rusconi F, La Grutta S, Piffer S et al. Effects of indoor exposures on respiratory and allergic disorders. *Epidemiol Prev*. 2005; 29 (2 Suppl): 57-61.
33. O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM et al. Chronic cough postacute respiratory illness

- in children: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2017; 102 (11): 1044-1048. doi: 10.1136/archdischild-2017-312848.
34. Hall KK, Chang AB, Anderson J, Arnold D, Goyal V, Dunbar M et al. The incidence and short-term outcomes of acute respiratory illness with cough in children from a socioeconomically disadvantaged urban community in australia: a community-based prospective cohort study. *Front Pediatr.* 2017; 5: 228. doi: 10.3389/fped.2017.00228.
35. Au-Yeung YT, Chang AB, Grimwood K, Lovie-Toon Y, Kaus M, Rablin S et al. Risk factors for chronic cough in young children: a cohort study. *Front Pediatr.* 2020; 8: 444. doi: 10.3389/fped.2020.00444.
36. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (4): 907-913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
37. Chang AB, Van Asperen PP, Glasgow N, Robertson CF, Mellis CM, Masters IB et al. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? Development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough. *Chest.* 2015; 147 (3): 745-753. doi: 10.1378/chest.14-2155.
38. Bergamini M, Kantar A, Cutrera R, Interest Group IPC. Analysis of the literature on chronic cough in children. *Open Respir Med J.* 2017; 11: 1-9.
39. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, Gibson PG, Marchant JM et al. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51 (3): 225-242. doi: 10.1002/ppul.23351.
40. Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, di Palmo E, Bertelli L, Pession A et al. When the cough does not improve: a review on protracted bacterial bronchitis in children. *Front Pediatr.* 2020; 8: 433. doi: 10.3389/fped.2020.00433.
41. Wurzel DF, Mackay IM, Marchant JM, Wang CY, Yerkovich ST, Upham JW et al. Adenovirus species C is associated with chronic suppurative lung diseases in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (1): 34-40. doi: 10.1093/cid/ciu225.
42. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2003; 20 (6): 696-705.
43. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ.* 2013; 347: f7027.
44. Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S; Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics.* 2003; 112 (5): 1069-1075. doi: 10.1542/peds.112.5.1069.
45. Taylor ZW, Ackerson B, Bronstein DE et al. Wheezing in Children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (4): 351-354.
46. Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H et al. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31 (3): 281-286.
47. Praena CM, Callen BM. Tos crónica. *An Pediatr Contin.* 2010; 8 (1): 1-9.
48. Amalakuan B, Maselli DJ, Martinez-Garcia MA. Update in bronchiectasis 2014. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192 (10): 1155-1161. doi: 10.1164/rccm.201505-0926UP.
49. Kumar A, Lodha R, Kumar P, Kabra SK. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: clinical profile, etiology and outcome. *Indian Pediatr.* 2015; 52 (1): 35-37. doi: 10.1007/s13312-015-0563-8.
50. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Does failed chronic wet cough response to antibiotics predict bronchiectasis? *Arch Dis Child.* 2014; 99 (6): 522-525. doi: 10.1136/archdischild-2013-304793.
51. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest.* 2005; 127 (3): 984-1005. doi: 10.1378/chest.127.3.984.
52. Masters IB, Chang AB, Patterson L, Wainwright C, Buntain H, Dean BW et al. Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34 (3): 189-195. doi: 10.1002/ppul.10156.
53. Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr.* 2012; 160 (1): 88-92. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.049.
54. Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest.* 2014; 146 (2): 355-372. doi: 10.1378/chest.14-0795.
55. McKenzie S. Cough but is it asthma? *Arch Dis Child.* 1994; 70: 1-2.
56. Chang AB. State of the art: cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28 (1): 59-70.
57. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. 2019. Available in: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/asthma/btssign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019/>
58. Marguet C, Jouen Boeddes F, Dean TP et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (5 pt 1): 1533-1540.
59. Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 977-981.
60. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child.* 1998; 79 (5): 411-414.
61. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151 (4): 542-553.
62. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet.* 2018; 392: 866-879.
63. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119 (6): 489-511.
64. Brozek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (4): 950-958.
65. Ninan TK, Macdonald L, Russell G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child.* 995; 73: 403-407.
66. Chang AB, Newman RG, Carlin J et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur Respir J.* 1998; 11 (2): 462-466.
67. Lu LR, Peat JK, Sullivan CE. Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma. *Chest.* 2003; 124 (2): 587-593.
68. Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT et al. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 1459-1463.
69. Dales RE, White J, Bhumgarra C et al. Parental reporting of children's coughing is biased. *Eur J Epidemiol.* 1997; 13 (5): 541-545.
70. Martin A, van der Meer G, Blair D et al. Long-standing inhaled foreign bodies in children: characteristics and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 49-53.
71. Sink JR, Kitsko DJ, Georg MW et al. Predictors of foreign body aspiration in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155 (3): 501-507.

72. Irwin RS. When evaluating patients with chronic cough, should clinicians routinely test the Arnold nerve reflex, look in the ears, or do both? *Chest*. 2020; 158 (1): 19-20. doi: 10.1016/j.chest.2020.01.010.
73. Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinic-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat*. 1998; 20 (4): 253-257.
74. US Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3. Chemistry and toxicology of cigarette smoke and biomarkers of exposure and harm. In: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2010.
75. US Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 6. Respiratory effects in children from exposure to secondhand smoke. In: The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: National Center for Biotechnology Information; 2006.
76. Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2008; 118 (8): 1500-1503.
77. Chang AB. Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung*. 2010; 188 Suppl 1: S33-S40. doi: 10.1007/s00408-009-9166-2.
78. Kantar A, Bernardini R, Paravati F, Minasi D, Sacco O. Chronic cough in preschool children. *Early Hum Dev*. 2013; 89 Suppl 3: S19-S24. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.018.
79. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R; British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008; 63 Suppl 3: iii1-iii15.

Correspondencia:

Dr. Gerardo T López-Pérez

Asistencia Pediátrica Integral, Ciudad de México.

E-mail: apiger3@gmail.com

Recibido: 24/04/2025.

Aceptado: 23/05/2025.

Neutropenia congénita grave y cataratas: ¿asociación o parte de la misma enfermedad?

Severe congenital neutropenia and cataract: association or part of the same spectrum?

Dr. Miguel García-Domínguez, *‡ Dra. Oyuki Carolina Blanco-Gómez, *§
Dra. Rosalía Heras-Salazar, *|| Dra. Daniela Arce-Cabrera*||

RESUMEN. **Introducción:** la neutropenia congénita grave a menudo está relacionada con síndromes clínicos bien definidos con afección de diversos órganos y sistemas. **Caso clínico:** presentamos un lactante masculino de tres años de edad con neutropenia congénita grave, neumonía y diarrea, así como absceso inguinal. En la exploración física se encontró la presencia de catarata bilateral congénita. Inició tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos y monocitos, e inmunoglobulina intravenosa cada 21 días. El estudio genético reveló una deficiencia del gen CLPB, conocida como aciduria 3-metilglutacónica. **Conclusión:** en la actualidad se debe hacer uso de las herramientas genéticas en los errores innatos de la inmunidad para establecer un diagnóstico y correlación genotípico-fenotípico, y ofrecer una terapia dirigida.

Palabras clave: neutropenia congénita grave, aciduria 3-metilglutacónica, deficiencia de CLPB.

ABSTRACT. **Introduction:** severe congenital neutropenia is often associated with well-defined clinical syndromes involving various organs and systems. **Clinical case:** we present a three-year-old male infant with severe congenital neutropenia, pneumonia, diarrhea, and an inguinal abscess. Physical examination also revealed bilateral congenital cataracts. He was treated with granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) and intravenous immunoglobulin every 21 days. Genetic testing revealed a deficiency in the CLPB gene, known as 3-methylglutaconic aciduria. **Conclusion:** genetic tools should now be used in inborn errors of immunity (IEI) to establish a diagnosis and correlate genotype-phenotype, and to offer targeted therapy.

Keywords: severe congenital neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, CLPB deficiency.

Abreviaturas:

3-MGA-uria = aciduria 3-metilglutacónica (3-MethylGlutaconic Aciduria)

CLPB = peptidasa caseinolítica B (Caseinolytic Peptidase B)

G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte Colony Stimulating Factor)

GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

IUIS = International Union of Immunological Societies expert committee (Comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas)

NCG = neutropenia congénita grave

TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas

TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

* Hospital Pediátrico de Sinaloa.
Culiacán, Sinaloa, México.

‡ Departamento de Inmunología.

§ Departamento de Pediatría.

|| Departamento de Oftalmología.

|| Departamento de Oncología.

doi: 10.35366/121449

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave (NCG) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en la diferenciación y/o maduración de los granulocitos neutrófilos. Se

Citar como: García-Domínguez M, Blanco-Gómez OC, Heras-Salazar R, Arce-Cabrera D. Neutropenia congénita grave y cataratas: ¿asociación o parte de la misma enfermedad? Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2025; 34 (1): 35-39. <https://dx.doi.org/10.35366/121449>

incluye en el grupo V de errores innatos de la inmunidad (EII) como defectos congénitos del número o la función de los fagocitos, según la IUIS (International Union of Immunological Societies expert committee), actualizado en 2022.^{1,2} La NCG aumenta el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes, potencialmente mortales (otitis, gingivitis, celulitis, neumonía, abscesos y septicemia), desde el nacimiento hasta la edad adulta. Puede formar parte de síndromes bien definidos que presentan manifestaciones en diferentes órganos y sistemas (piel, sistema nervioso central, corazón, sistema urogenital, etcétera), lo que representa un reto en el diagnóstico. El uso de las herramientas genéticas actuales permite comprender el mecanismo fisiopatológico para establecer un tratamiento multidisciplinario específico.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino, tres años de edad, producto de gesta 7, sin complicaciones perinatales. Hermanos sanos. A los cuatro meses de edad, desarrolló neumonía bacteriana, tratada con oxígeno suplementario y cefuroxima intravenosa por siete días. A los seis meses de edad, presentó bronquiolitis viral, gastroenteritis con deshidratación hiponatrémica leve, dermatitis perianal, leucopenia y neutropenia con respuesta favorable a broncodilatadores, líquidos intravenosos y cefotaxima intravenosa. A los siete meses de edad, nuevo episodio de neumonía viral. En el examen físico se observó catarata bilateral (Figura 1C), confirmada por ecografía bilateral de ambos ojos.

Debido a infecciones recurrentes, neumonía y sepsis abdominal, con hemocultivo periférico para *Candida* y episodios de neutropenia (Tabla 1), se realizaron estudios de extensión complementarios para NCG (Figura 2). El frotis de médula ósea mostró una disminución de

precursores granulocíticos con una maduración mínima de neutrófilos (Figura 1A), por lo que se inició tratamiento con GM-CSF a dosis de 7.5 mg/kg, profilaxis con trimetoprima-sulfametoazol e itraconazol (5 mg/kg), así como el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 1 g/kg. Durante el seguimiento presentó un absceso inguinal derecho tratado con clindamicina durante seis días (Figura 1B). Se efectuó cirugía de catarata exitosa a los ocho meses de edad. Se realizó el panel de secuenciación de nueva generación (SNG) para errores innatos de la inmunidad, que reportó una variante patogénica del gen CLPB (c.1222A>G p.Arg408Gly) y una posible variante patogénica de CLPB (c.1700A>G p.Tyr576Cys). Actualmente se encuentra en tratamiento con G-CSF a dosis de 10 mg/kg cada tercer día, profilaxis antimicrobiana y uso de inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg cada cuatro semanas, así como en protocolo de estudio para trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

DISCUSIÓN

La prevalencia de NCG se estima entre 3 y 8.5 casos por cada millón de personas.⁴ Desde su primera descripción en 1992 hasta la última década, el diagnóstico genético de NCG se reconoce en aproximadamente el 70% de los casos, siendo el gen ELANE la causa más frecuente (60%), mientras que en el 30% restante no se identifica el origen genético.⁵

Se han determinado diferentes genes para NCG con diversos patrones de herencia; sin embargo, existen casos de NCG asociados con síntomas y trastornos que van más allá del sistema hematológico, con enfermedades multisistémicas más complejas. Mediante herramientas como la secuenciación de nueva generación o la secuenciación del exoma, se han identificado nuevos genes causales.^{6,7}

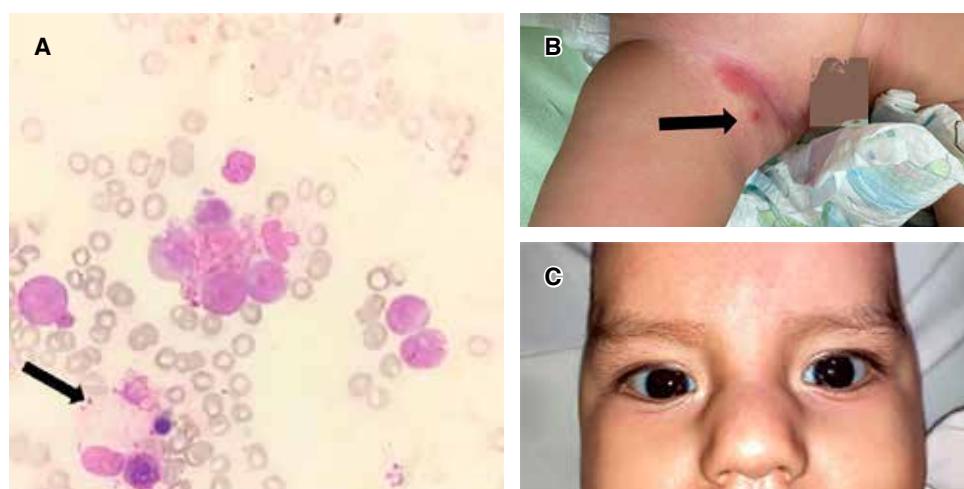


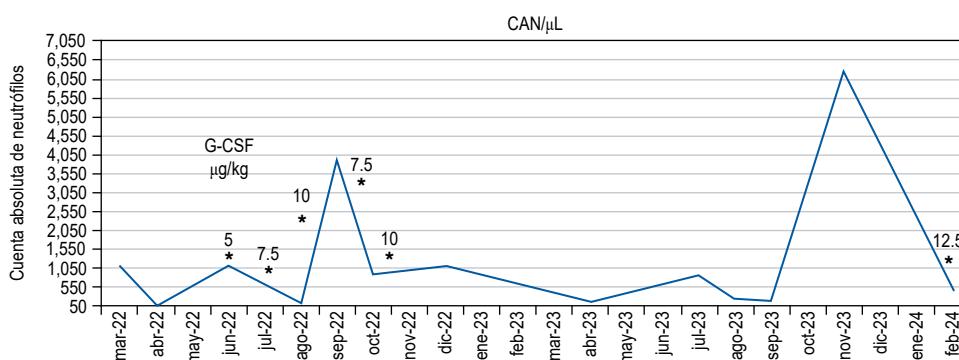
Figura 1:

A) Frotis de médula ósea con una marcada disminución de precursores granulocíticos, mieloblastos con vacuolaciones prominentes y un macrófago activado (flecha), mientras que los neutrófilos maduros están ausentes. **B)** Absceso inguinal derecho (flecha). **C)** Reflejo rojo anormal en ambos ojos.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, estudios inmunológicos y de secuenciación de nueva generación.

Manifestaciones clínicas (meses)	Estudios iniciales	Pruebas microbiológicas	Pruebas inmunológicas
Neumonía (4, 6, 7, 13, 16, 20 y 22)	Hemograma: Plaquetas $291 \times 10^3/\mu\text{L}$ Leucocitos $9.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ Neutrófilos $1.19 \times 10^3/\mu\text{L}$ Linfocitos $4.22 \times 10^3/\mu\text{L}$ Monocitos $3.33 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eosinófilos $0.70 \times 10^3/\mu\text{L}$ Basófilos $0.13 \times 10^3/\mu\text{L}$	IgG antitoxoplasma 3.51 IgM antitoxoplasma 0.202 IgM antirrubéola 0.251 Antirrubéola < 0.170 IgG anticitomegalovirus < 0.150 Anticitomegalovirus 0.167 Anti-VIH negativa TORCH (-) TB (-) VEB (-) VHA, VHB y VHC negativas	IgG 1,529.00 mg/dL IgM 97.00 mg/dL IgA 127.00 UI/mL IgE 7.53 UI/mL C3: 113 mg/dL C4: 26 mg/dL Poblaciones linfocitarias (recuento absoluto) CD3+: 5,912/mm ³ (3,000-5,000) CD4+: 2,821/mm ³ (2,000-4,000) CD8+: 956/mm ³ (350-2,200) CD19+: 1,269/mm ³ (430-3,300) CD 16/56+: 866/mm ³ (180-720)
Cataratas congénitas bilaterales (4)			
Gastroenteritis bacteriana (7)			
Sepsis abdominal (7)			
Dermatitis perianal (5, 7)			
Absceso inguinal derecho (9)			
Choque séptico (13 y 20)			
Infección por SARS-CoV-2 (13)	Hb 10.1 g/dL, Hto 32.60% Na 136 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 102 mEq/L, calcio 9.2 mg/dL, fósforo 5.9 mg/dL, magnesio 2 mg/dL Procalcitonina 0.05 ng/dL, PCR 1.1 mg/dL, glucosa 104 mg/ dL, urea 21 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre 10 mg/dL, creatinina 0.3 mg/dL		
	Tiempo de protrombina 14.6 s, tiempo parcial de protrombina 32.4 s	Hisopado nasal PCR positivo para rinovirus (4 m)	Secuenciación de nueva generación: positivo para deficiencia de CLPB (8 m) Heterocigotos c.1222A>G p.Arg408Gly c.1700A>G p.Tyr576Cys
Ecocardiograma			
Tomografía computarizada de tórax			
Resonancia magnética cerebral			

AV = auriculoventricular. CBC = conteo sanguíneo completo. Hb = hemoglobina. Hto = hematocrito. m = meses. PCR = proteína C reactiva. RT-PCR = Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa). SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave). TB = tuberculosis. VA = ventrículo-arterial. VEB = virus de Epstein-Barr. VHA = virus de la hepatitis A. VHB = virus de la hepatitis B. VHC = virus de la hepatitis C.

**Figura 2:**

Cuenta absoluta de neutrófilos al momento del diagnóstico hasta la actualidad y administración de G-CSF. CAN = cuenta absoluta de neutrófilos. G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (*colony stimulating factor-granulocytes*).

Desde la década de los 90, una entidad conocida como aciduria 3-metilglutacónica (3-MGA-uria) se asocia con varios subgrupos con afecciones multisistémicas y progresivas (grupos I a V) que afectan los tejidos con mayor necesidad de metabolismo oxidativo (sistema nervioso central, músculo cardíaco y esquelético),^{8,9} específicamente en el grupo IV, denominado «tipo no clasificado», con actividad enzimática de la 3-metilglutacil-CoA hidratasa normal. Se han descrito variantes genéticas bialélicas en el homólogo de la peptidasa caseinolítica B (CLPB), que se asocian con un síndrome caracterizado por cataratas, regresión psicomotora grave en episodios de fiebre, epilepsia e infecciones recurrentes por neutropenia.^{10,11}

En 2017, se desarrolló un sistema de puntuación para predecir la evolución clínica de 31 pacientes con defectos de CLPB. Debido a las diferentes características clínicas y moleculares, se observó una relación genotipo-fenotipo en las distintas poblaciones estudiadas (de ascendencia europea, australiana y norteamericana). La evaluación se realizó desde el periodo fetal hasta el postnatal, desde el desarrollo neurológico normal hasta la encefalopatía grave y progresiva asociada con hipertensión, atrofia cerebral progresiva, trastorno del movimiento, presencia de cataratas, neutropenia e infecciones graves. Se puntuó de la siguiente manera: inicio neonatal (2 puntos); inicio postnatal: cataratas (1 punto), neutropenia (1 punto), 3-MGA-uria (1 punto), alteración del tono muscular (hipertensión o hipotonía) (1 punto), trastorno del movimiento (distorción, temblor, ataxia, etcétera) (1 punto), convulsiones (1 punto), atrofia cerebral en resonancia magnética o autopsia (1 punto), puntuación de Apgar < 5 al nacer (1 punto), muerte neonatal (10 puntos), muerte en etapas posteriores de la vida (5 puntos), discapacidad intelectual/retraso global del neurodesarrollo: negativo (0 puntos), leve (1 punto), moderado (2 puntos) y/o grave (3 puntos). La puntuación máxima alcanzable fue de 28 puntos. Se consideró grave la presencia de fenotipo con puntuación > 15; moderado de 5 a 15 puntos y leve < 5 puntos.¹²

La edad promedio de los 31 casos fue de 17.5 años. El 12.9% de los casos presentó un fenotipo leve (3-4 puntos), el 42% moderado (puntuación media de 10) y el 45% grave (puntuación media de 21), con una mortalidad de 58%, siendo de 100% en la forma grave. De los 31 pacientes del estudio, se reportaron 22 mutaciones diferentes en 18 familias estudiadas.^{10,12-16} Warren y colaboradores documentaron pacientes con el síndrome CLPB y grados variables de neutropenia, 20% de estos incluso sin niveles bajos de neutrófilos. Las variantes bialélicas observadas en el síndrome CLPB se encuentran dispersas por toda la proteína, con más de una variante con cambio de marco de lectura o

sin sentido, mientras que el síndrome CLPB con NCG muestra heterocigosidad, sin sentido y localización en el dominio de unión a ATP C-terminal.¹¹

Todos los pacientes con CLPB-NCG fueron diagnosticados antes de los cinco años debido a la recurrencia de infecciones graves previas al uso de la terapia con GM-CSF. Todos presentaron una detención de la maduración mieloide. Esta alteración de la diferenciación granulocítica se debió, al menos en parte, al aumento de la apoptosis de los precursores granulocíticos tempranos sin cambios en el estado del ciclo celular. Además, se observó una menor presencia de cataratas, 3-MGA-uria y epilepsia.¹¹

Presentamos el primer paciente pediátrico con deficiencia de CLPB registrado en LASID (*Latin American Society for Immunodeficiencies*) hasta julio de 2024, con un total de 9,778 pacientes, de los cuales 744 (7.6%) pertenecen al grupo V de la clasificación IUIS 2022 (defectos congénitos del número o la función de los fagocitos),¹⁷ con un fenotipo de CLPB leve con neutropenia grave persistente a pesar del uso de altas dosis de GM-CSF, así como del uso de IgIV mensual. El tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en CLPB no está reportado en la literatura debido a que el estado del NCG es variable; sin embargo, debido a la neutropenia severa y al fenotipo leve sin compromiso neurológico severo, y límite del intelecto, puede ser una alternativa para evitar un desenlace fatal por recurrencia de infecciones severas y/o progresión a síndrome mielodisplásico.

CONCLUSIONES

La NCG debe confirmarse con las herramientas genéticas actuales, para determinar y/o correlacionar el fenotipo-genotipo y establecer una terapia para la condición hematológica y para los demás sistemas afectados, prevenir y tratar complicaciones futuras, así como establecer un pronóstico para cada paciente.

REFERENCIAS

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022; 42 (7): 1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022; 42 (7): 1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
3. Kwon SS, Cho YK, Hahn S, Oh J, Won D, Shin S, et al. Genetic diagnosis of inborn errors of immunity using clinical exome

- sequencing. *Front Immunol.* 2023; 14: 1178582. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178582.
4. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27 (1): 1-17, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.11.003.
 5. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17032. doi: 10.1038/nrdp.2017.32.
 6. Dobrewa W, Bielska M, Babol-Pokora K, Janczar S, Mlynarski W. Congenital neutropenia: from lab bench to clinic bedside and back. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2024; 793: 108476. doi: 10.1016/j.mrrev.2023.108476.
 7. Parisi X, Bledsoe JR. Discerning clinicopathological features of congenital neutropenia syndromes: an approach to diagnostically challenging differential diagnoses. *J Clin Pathol.* 2024; 77 (9): 586-604. doi: 10.1136/jcp-2022-208686.
 8. Gibson KM, Elpeleg ON, Jakobs C, Costeff H, Kelley RI. Multiple syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. *Pediatr Neurol.* 1993; 9 (2): 120-123. doi: 10.1016/0887-8994(93)90046-f.
 9. Gunay-Aygun M. 3-Methylglutaconic aciduria: a common biochemical marker in various syndromes with diverse clinical features. *Mol Genet Metab.* 2005; 84 (1): 1-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.12.003.
 10. Saunders C, Smith L, Wibrand F, Ravn K, Bross P, Thiffault I et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2015; 96 (2): 258-265. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.020.
 11. Warren JT, Cupo RR, Wattanasirakul P, Spencer DH, Locke AE, Makaryan V et al. Heterozygous variants of CLPB are a cause of severe congenital neutropenia. *Blood.* 2022; 139 (5): 779-791. doi: 10.1182/blood.2021010762.
 12. Pronicka E, Ropacka-Lesiak M, Trubicka J, Pajdowska M, Linke M, Ostergaard E et al. A scoring system predicting the clinical course of CLPB defect based on the foetal and neonatal presentation of 31 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (6): 853-860. doi: 10.1007/s10545-017-0057-z.
 13. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet.* 2015; 96 (2): 245-257. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.013.
 14. Kanabus M, Shahni R, Saldanha JW, Murphy E, Plagnol V, Hoff WV et al. Bi-allelic CLPB mutations cause cataract, renal cysts, nephrocalcinosis and 3-methylglutaconic aciduria, a novel disorder of mitochondrial protein disaggregation. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38 (2): 211-219. doi: 10.1007/s10545-015-9813-0.
 15. Kiykim A, Garncarz W, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Kiykim E, Yesil G et al. Novel CLPB mutation in a patient with 3-methylglutaconic aciduria causing severe neurological involvement and congenital neutropenia. *Clin Immunol.* 2016; 165: 1-3. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.008.
 16. Capo-Chichi JM, Boissel S, Brustein E, Pickles S, Fallet-Bianco C, Nassif C et al. Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Med Genet.* 2015; 52 (5): 303-311. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102952.
 17. Latin American Society for Immunodeficiencies [Internet]. LASID; 2024. Available in: <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/view>

Correspondencia:

Dr. Miguel García-Domínguez
 Hospital Pediátrico de Sinaloa
 Departamento de Inmunología
 Calle Constitución 530, Jorge Almada,
 80200 Culiacán Rosales, Sinaloa.
E-mail: miguelgarcia.alergia@gmail.com



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

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

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

I. Artículo original:

Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

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

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

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *Keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se

reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.

- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

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

IV. Comunicaciones breves:

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

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor:

Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. Artículo de historia:

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

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

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

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki
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.



