



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS ASMÁTICOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD SIN
MARCHA ATÓPICA EN EL HOSPITAL ADOLFO LOPEZ MATEOS.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. DOMINGO FLORERO CORTÉS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS: DR. JESÚS LÓPEZ TIRO

No. DE REGISTRO: 280.2013

2014

MÉXICO D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALÁ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. J. JESUS LÓPEZ TIRO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCION. La marcha atópica describe la historia natural de la enfermedad atópica caracterizada por la aparición cronológica de las manifestaciones clínicas: alergia a alimentos, dermatitis atópica y posteriormente rinitis alérgica y asma. El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que se caracteriza por obstrucción reversible o parcialmente reversible de estas, además de hiperrespuestas a diferentes estímulos y se caracteriza clínicamente por tos, disnea y sibilancias. Desde el punto de vista práctico, una definición operativa de la enfermedad en los niños menores de 5 años de edad, es la presencia de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en los últimos 6 meses, una vez que se ha descartado otras enfermedades menos frecuentes. Existe un porcentaje importante de pacientes menores de 5 años de edad que debutan con asma sin haber desarrollado marcha atópica, sin embargo no se han establecido factores de riesgo para el desarrollo de asma sin marcha atópica.

OBJETIVO. Determinar los factores de riesgo en niños con asma menores de 5 años de edad sin marcha atópica

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio clínico controlado, observacional, prospectivo, comparativo de casos y controles de Abril a Julio del 2013, en el servicio de alergología e inmunología clínica del hospital Adolfo López Mateos, Se reclutaron niños de 2 a 5 años de edad, con diagnóstico de asma.

Se realizó historia clínica completa, haciendo énfasis en el desarrollo de marcha atópica, IgE sérica total, biometría hemática, serie esofagogastroduodenal y se realizaron pruebas cutáneas.

En las madres de los niños se les tomó biometría hemática, IgE sérica total y pruebas cutáneas.

Al término de la recolección de datos se compararon las diferencias entre ambos grupos por cada variable por separado. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 12.0.a través de la medición de la T de student obteniendo el valor de p para variables cuantitativas y OR para cualitativas.

RESULTADOS. De un total de 45 pacientes, divididos en dos grupos: 32 pacientes sin marcha atópica y 13 pacientes con marcha atópica, con edad promedio de 44.4 meses, se encontraron como factores asociados con la inexistencia de marcha atópica en el niño asmático niveles bajos IgE del paciente ($p < 0.001$), IgE materna ($p < 0.001$) y eosinófilos en moco nasal del paciente ($p < 0.001$) como variables analizadas por separado y posteriormente mediante un modelo de regresión logística obteniendo que los niveles bajos de IgE materna (OR=1.06, $p = 0.040$) influyen en la presencia de asma en el menor de 5 años sin desarrollo de marcha atópica con R^2 de 0.7592.

CONCLUSIONES. Los valores de IgE del paciente e IgE materna bajos, así como eosinófilos en moco nasal bajos son factores asociados a la inexistencia de marcha atópica en el niño que debuta con asma.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The atopic march describes the natural history of atopic disease characterized by the chronological appearance of clinical manifestations: food allergy, atopic dermatitis and allergic rhinitis and asthma later. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that is characterized by reversible or partially reversible obstruction of these hyperresponsiveness to different stimuli and is clinically characterized by cough, dyspnea and wheezing. From the practical point of view, an operational definition of the disease in children under 5 years of age, is the presence of recurrent wheezing and / or cough in the last 6 months, once it has ruled out other less common diseases. A significant percentage of patients under 5 years of age presenting with asthma without developing atopic march, however have not been established risk factors for developing asthma without atopic march.

TARGET. To determine the risk factors in children with asthma under 5 years of age without atopic march.

MATERIALS AND METHODS. A controlled, observational, prospective, case-control comparison from April to July 2013 clinical study was performed in the service of allergy and clinical immunology hospital Adolfo Lopez Mateos, recruited children 2 to 5 years of age, diagnosed asthma. Complete medical history and physical examination, with emphasis on the development of atopic march, total serum IgE, blood count, upper gastrointestinal series and skin tests were performed. In the mothers of the children were taken blood count, serum total IgE and skin tests. After the data collection differences between groups for each variable were compared separately. For statistical analysis program STATA version 12.0. A through measurement of T student obtaining the value of p for quantitative variables and was used for qualitative OR.

RESULTS . From a total of 45 patients divided into two groups: 32 patients without atopic march and 13 patients with atopic march, with a mean age of 44.4 months, were found as factors associated with the absence of atopic march in children with asthma levels low IgE patient ($p < 0.001$), maternal IgE ($p < 0.001$) and eosinophils in nasal mucus of patients ($p < 0.001$) and subsequently analyzed separately using a logistic regression model to obtain variables that low levels of maternal IgE (OR = 1.06, $p = 0.040$) influence the presence of asthma in children under 5 years without developing atopic march with R2 of 0.7592.

CONCLUSIONS. Los patient IgE levels and low maternal IgE and eosinophils in nasal mucus low are associated with the absence of atopic march in children with asthma debuting factors.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios por permitirme vivir, por estar a mi lado siempre, por cuidar de mi, por pelear mis batallas.

Agradesco a mi familia en general por impulsarme siempre, este objetivo es de ustedes tambien, porque siempre han estado apoyandome y nunca me han dejado caer, porque siempre ha sido mi inspiración para seguir adelante sin importar lo duro que a veces sean las circunstancias, gracias por soportar mi ausencia, porque se que tambien para ustedes no ha sido fácil el compartir el poco tiempo que he tenido para estar en mi hogar.

Agradesco a mi papa Felipe por ser mi apoyo en todo momento y enseñarse con su ejemplo la importancia del sacrificio y el esfuerzo día a día, del valor de la honestidad y sinceridad, este objetivo tambien es suyo y todos sus esfuerzos ahora rinden frutos.

Agradezco a mi mama Carmen quien ha sido mi apoyo y consuelo en momentos malos, pero que siempre ha tenido una palabra de aliento que me ha ayudado a seguir adelante, gracias por su amor y dedicación, por ser un ejemplo de lucha y esfuerzo constante, por ser un pilar importante en la familia.

Gracias a mi Hermana Nova, por su ejemplo de vida, por su integridad, por su nobleza, por su disponibilidad y ayuda en los inicios de mis estudios y a todos mis hermanos por ser ejemplo de trabajo, honestidad y espíritu de superación, gracias en general a toda mi familia, incluyendo sobrinos y cuñadas por demostrar en cada momento valores y principios que nos permiten continuar unidos como familia.

Y sobretodo gracias a mi esposa Ari, por todo su amor, apoyo y comprensión, por ser el gran ser humano que es, por su entrega y sensibilidad, por su esfuerzo, por impulsarme en todo momento, sabes que estas en mi corazón.

A mis profesores; al Dr. Javier Gómez vera y al Dr. Jesús López Tiro por su profesionalismo.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

INTRODUCCIÓN

La marcha atópica se define como el camino clínico que recorre el enfermo atópico durante la evolución cronológica de sus enfermedades alérgicas; se presenta en aquellos individuos que teniendo una base genética de herencia atópica, se ponen en contacto con sustancias externas que actúan como alérgenos y les desencadenan una respuesta inmunológica alterada con activación de la línea celular de linfocitos helper Th2, produciéndose citocinas inflamatorias que estimularán una respuesta humoral con altos niveles de anticuerpos específicos de inmunoglobulina IgE, perpetuando las manifestaciones clínicas de inflamación crónica y recurrentes en los sitios de contacto con los alérgenos como pueden ser tubo digestivo, piel y vías respiratorias.¹

Actualmente se observa que la marcha alérgica o atópica inicia desde la manifestación gastrointestinal (alergia alimentaria) y cutánea (dermatitis atópica) progresando hasta las formas que afectan las vía respiratoria (enfermedades silbantes, rinitis, rinosinusitis y asma bronquial) todas ellas son expresiones de un idéntico proceso patológico de naturaleza inflamatoria crónica y recurrente en diferentes aparatos y regiones corporales que tienen una superficie de contacto con los alérgenos externos (tubo digestivo, piel, vía respiratoria)¹

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que se caracteriza por obstrucción reversible o parcialmente reversible de estas, además de hiperrespuestas a diferentes estímulos y se caracteriza clínicamente por tos, disnea y sibilancias.²

Desde el punto de vista práctico, una definición operativa de la enfermedad en los niños menores de 5 años de edad, es la presencia de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en los últimos 6 meses, una vez que se ha descartado otras enfermedades menos frecuentes.²

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que participan diversas células y mediadores químicos; se acompaña de una mayor reactividad traqueobronquial que provoca en forma recurrente tos, sibilancias, disnea y aumento del trabajo respiratorio, principalmente en la noche o en la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo que a menudo es reversible de forma espontánea o como respuesta al tratamiento.²

Las células inflamatorias de la vía aérea incluyen eosinófilos, macrófagos, mastocitos y linfocitos activados en relación a varias citocinas, moléculas de adhesión y otros mediadores, resultando en inflamación aguda, subaguda o procesos crónicos que alteran el tono de la vía aérea, moduladores de la permeabilidad vascular con incremento en la secreción de moco y alterando la estructura de la vía aérea reversiblemente o irreversiblemente, existe hiperreactividad de la vía aérea en respuesta a alérgenos, irritantes medioambientales, infecciones virales y ejercicio. La obstrucción resulta de la broncoconstricción, edema, moco y frecuentemente remodelación permanente.

ANTECEDENTES

El asma ha estado presente en la historia del hombre desde tiempos remotos. Los primeros inicios de la enfermedad, se encuentran plasmados en el papiro de Ebers en Egipto, donde se halló la descripción jeroglífica sobre un remedio antiguo, basado en una mezcla de hierbas, las cuales se inhalaban para producir alivio de los síntomas.

El Corpus hippocraticum es el primer texto donde se hace referencia al asma como una enfermedad y no como un síntoma, ésta afectaba con mayor frecuencia a pescadores, sastres y herreros.

Galeno, en el año 130-200 a.C., describió el asma como una obstrucción bronquial cuyo remedio era tomar sangre de Búho con vino tinto.

Maimónides hacia 1135 y 1204 d.C. quién fuera médico rabino y filósofo, vivió en Andalucía, Marruecos y Egipto y ahí practicó la medicina en diversas cortes de sultanes. Dentro sus textos reveló que los síntomas iniciaban por la mañana con el clima frío, en especial en los meses de lluvia y durante los meses cálidos los síntomas disminuían. Él sugería moderar el uso de medicamentos fuertes, tomar abundantes líquidos, obtener suficientes horas de sueño, moderar la actividad sexual y tomar sopa de pollo.³

Jean Baptiste Van Helmont, fisiólogo, químico y médico originario de Bélgica que vivió de 1579-1644 aseguraba que el asma provenía de alteraciones bronquiales.

En 1633-1714 Bernardino Ramazzini, observó una relación entre los síntomas del asma, la exposición al polvo de origen orgánico y la actividad física.

Hasta los inicios del siglo XX, el asma fue considerada como una enfermedad psicósomática, lo que llevó a un retraso importante en la investigación de otros agentes y sus mecanismos fisiopatológicos, durante los años de 1930 y 1950, el asma fue conocida como una de las siete enfermedades capitales. Los médicos la describían como un síntoma psiquiátrico, en ocasiones asociado a la represión del llanto por la madre.

Fue hasta 1960 cuando el asma fue reconocida como una entidad multifactorial, con alta morbilidad y al fin cobró importancia como un tema de salud mundial.

Actualmente el asma es uno de los padecimientos crónicos con mayor prevalencia en el mundo, se estima que la padecen alrededor de 300 millones de personas. En años recientes ha aumentado su incidencia en niños y en adultos en las últimas décadas a la par de la rinitis alérgica y el eccema. En el 2004, la Iniciativa Global contra el Asma (GINA), reportó una mortalidad máxima a nivel mundial de 2 personas por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años

En México, la mortalidad estimada es de 0.5 casos por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años (mortalidad general) y de 14.5 fallecimientos al año por cada 100,000 casos de asma. Esto nos sitúa en el octavo lugar en mortalidad a nivel mundial, donde China tiene el primer lugar con 36.7 muertes por cada 100,000 casos de asma.³

En el estudio realizado por ISAAC en 1990, se recopilaron datos sobre 450,000 niños en los 56 países participantes, se encontró una diferencia de 20 veces en la prevalencia del asma y de 60 veces en las patologías alérgicas. ISAAC realizó un estudio con base en un cuestionario para detectar la prevalencia de síntomas asociados al asma durante 12 meses. En este estudio

Inglaterra, Nueva Zelanda y Australia tuvieron la prevalencia más alta en comparación con otros países en vías de desarrollo como Indonesia, Albania y Rumania que figuraron como los países con menor prevalencia de síntomas relacionados al asma. México se encontró en el lugar 46 de 56 participantes en el estudio.³

En México, de acuerdo con el estudio internacional de asma y alergia en niños, en el año 2000 existía una prevalencia de asma de 6.6%, con incidencia de 298.1 x 100,000 habitantes en el 2003, en el 2007 se calculó una tasa de 308 x 100,000 habitantes. Considerando las cifras oficiales de asma en México, la incidencia promedio en los últimos cinco años fue mayor en Tabasco y Yucatán (7.78 y 7.75 por 1,000 habitantes, respectivamente) que en Tlaxcala y Puebla (0.50 y 1.02 por 1,000 habitantes, respectivamente) confirmando la variabilidad de su incidencia.¹³

En el Distrito Federal la incidencia del asma es de 1,019.67 por 100,000 habitantes hasta el año 2012.¹⁴

En los últimos años se han realizado estudios en la ciudad de México, determinando que la prevalencia es de 8 – 12 %, el grupo de adolescentes de 13 a 14 años es el más afectado, con una prevalencia de 9.9%, mientras que en el grupo de escolares de seis a siete años es de 6.8%. Dentro de la población pediátrica, el asma en menores de 5 años representa hasta el 44% de los casos, con una prevalencia de 22% hasta los 4 años de edad. Con una relación de sexos hombre: mujer de 1-2. Sin duda algo importante es que los niños de 1 a 4 años de edad representan el grupo con mayor número de hospitalizaciones dentro del grupo pediátrico; y de todas estas hospitalizaciones el 10% llegan a ser asmas severas. En general en el grupo de menores de 5 años hasta un 35% de los pacientes con asma requieren hospitalizaciones en algún tiempo de su evolución.¹⁷

Tan es así, que los niños de 1 a 4 años tienen 66.3 hospitalizaciones por cada 10,000 habitantes por año. Dentro de los niños menores de 6 años las readmisiones hospitalarias por causa del asma son hasta del 75%. Con una mortalidad de 2.4 casos por cada millón de habitantes por año. Y los niños tienen 1.4 veces más mortalidad que las niñas, dentro de este grupo de edad.¹⁷

Se han tratado de identificar factores de riesgo para presentar la enfermedad y se han documentado varios como el bajo peso al nacer, (riesgo de 3.4 veces más para padecer la enfermedad), requerimiento de oxígeno suplementario al nacer (2.4 veces más riesgo), antecedentes de uso de ventilación con presión positiva al nacer (3.3 veces más riesgo), tabaquismo materno positivo durante el embarazo (2.8 veces más riesgo), antecedentes hereditarios maternos de asma (9.7 veces más riesgo), falta de atención prenatal (4.7 veces más riesgo).¹⁷

También se han investigado ciertos factores anatómicos que favorecen el asma en este grupo de edad, estos cambios morfológicos incluye: estrechamiento desproporcionado de las vías aéreas periféricas, propiedades elásticas pulmonares disminuidas, conductancia aérea disminuida, un incremento cuantitativo del músculo liso bronquiolar y una hiperplasia de las glándulas mucosas.¹⁷

Las infecciones virales también han sido asociadas con el desarrollo del asma, sin embargo hay trabajos que discrepan esta posibilidad, por una parte se han encontrado estudios que sostienen fuertemente la asociación de eventos de bronquiolitis ocasionados por virus (virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza, rinovirus, adenovirus) que su manifestación principal son sibilancias secundarios a la hiperreactividad bronquial y predisponen a asma en un futuro. No

obstante, es importante esclarecer que aquellos individuos que tengan la información genética para poder responder en forma continua y prolongada a estos estímulos para desarrollar hiperreactividad bronquial condicionen el asma de forma definitiva.¹⁷

Se sabe que los niños en pobreza acuden 4 veces más a los servicios de urgencias, que su contraparte económica, pues para sus familias es más difícil mantener un tratamiento adecuado a través de la asistencia a consulta regular y de utilización continua de medicamentos que representan gastos familiares importantes. También la pobreza se ha relacionado con la mayor exposición a ciertos alérgenos como cucarachas y ácaros, que al parecer en zonas marginadas son más abundantes.¹⁷

JUSTIFICACIÓN.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la adolescencia. La importancia de esta patología radica en el carácter de enfermedad crónica que afecta la calidad de vida, al ausentismo escolar y los elevados costos sanitarios que genera. La trascendencia de esta patología se destaca en su elevada prevalencia y su gran variabilidad, siendo su prevalencia entre 8 y 20%.

Dentro de la población pediátrica, el asma en menores de 5 años de edad representan hasta el 44% de los casos con una prevalencia de 22% hasta los 4 años de edad. Sin duda algo importante es que los niños de 1 a 4 años de edad representan el grupo con mayor número de hospitalizaciones dentro del grupo pediátrico; y de todas estas hospitalizaciones el 10% llegan a ser asma severa. Los niños en pobreza acuden 4 veces más a los servicios de urgencias, que su contraparte económica, pues para sus familias es más difícil mantener un tratamiento adecuado.

La justificación de investigar la incidencia y los principales factores o marcadores que intervienen en el desarrollo de asma en el menor de 5 años sin marcha atópica, radica en ampliar los conocimientos al respecto, ya que no se cuenta con investigaciones similares. De acuerdo con reportes de consulta externa de nuestro servicio de alergología, se ha establecido que un gran número de pacientes debutan con asma, identificar los principales factores de riesgo sería de utilidad para los médicos con fines pronósticos y preventivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo que presentan los niños menores de 5 años de edad con asma sin marcha atópica?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar los factores de riesgo asociados en los niños con asma menores de 5 años de edad sin marcha atópica

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Estimar las discrepancias entre los niños con asma menores de 5 años con antecedentes de marcha atópica y sin antecedentes de marcha atópica

Identificar las principales comorbilidades que puedan fuertemente intervenir en los pacientes con asma menores de 5 años en ausencia de marcha atópica

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio clínico controlado, observacional, prospectivo, comparativo de casos y controles con seguimiento a 4 meses.

Se reclutaron pacientes de 2 a 5 años de edad, con diagnóstico de asma del servicio de alergología e inmunología clínica del hospital regional Adolfo López Mateos, entre Abril a julio del 2013, los pacientes ingresados debieron reunir los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 2 a 5 años de edad con criterios clínicos de asma como sibilancias frecuentes durante los tres primeros años de vida con un criterio mayor (asma en los padres con diagnóstico médico o el paciente tenga eccema con diagnóstico médico) o dos menores (rinitis alérgica con diagnóstico médico, sibilancias independiente de resfriados y eosinofilia 4%) propuesto por el Dr. Castro.²⁴ cada paciente requirió de un consentimiento informado firmado del padre, madre o representante legal. Al ser incluidos, los pacientes fueron divididos en dos grupos:

El primer grupo fue constituido de pacientes con antecedentes de marcha atópica, los cuales fueron catalogados como aquellos que presentaron de manera cronológica la aparición de dermatitis atópica, rinitis alérgica y por último asma.

El segundo grupo se incluyeron a pacientes que desarrollaron asma en ausencia o sin antecedentes de marcha atópica.

Se excluyeron pacientes fuera del rango de edad, pacientes con comorbilidades como insuficiencia cardíaca, inmunodeficiencias primarias o secundarias, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, cuerpo extraño y bronquiectasias, así como padres que no aceptaron ingresar al estudio.

Se eliminaron a los pacientes que abandonaron el estudio y aquellos que no siguieron las indicaciones requeridas para la realización del mismo.

Los dos grupos se les realizó historia clínica completa, evaluándose las siguientes variables: presencia o no de marcha atópica, antecedentes de atopia familiar, reflujo gastroesofágico, número y motivos de internamientos previos (neumonía, crisis de asma, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, otitis, etc.) antecedente de prematuridad, presencia de tabaquismo pasivo, antecedente de alimentación al seno materno, edad de ablactación, peso al nacer, calificación de apgar. A cada paciente de ambos grupos se les realizó: determinación sérica de IgE total, considerándose como valor normal de 5 - 68.9 UI/ml, de acuerdo a su grupo etario²², toma de biometría hemática con diferencial para la evaluación de eosinófilos periféricos absolutos considerándose valor normal de 50 a 350 eosinófilos/mm³ en el rango de 2-5 años de edad²², los valores igual o por arriba de 351 eosinófilos/mm³²³, se consideró eosinofilia. Se realizaron en ambos grupos citología nasal considerando como límite normal 5%.²³

A ambos grupos se les realizó pruebas cutáneas para aeroalergenos (*amaranthus palmerius*, *ambrosia eleator*, *artemisa tridentata*, *cosmos*, *capriola*, *fraxinus*, *quercus*, *Heleantus*, *ligustrum*, *schinus molle*, *rumex*, *prosopis*, *salix*, *abedul*), epitelio de gato (*felix domesticus*), perro (*canis familiaris*) y ácaros del polvo (*dermatophagoides farinae* y *pteronysinus*), los test cutáneos se realizaron bajo el método de Prick, se utilizaron extractos alergénicos no estandarizados a concentración de 1:20 peso/volumen; se consideró una prueba positiva aquella prueba que tuviera una reacción en pápula y eritema con un diámetro mayor de 3 mm superior al del diámetro mayor o promedio del control negativo de acuerdo a las guías mexicanas de inmunoterapia establecidas en el 2011.

A las madres de cada niño se les tomó biometría hemática, IgE sérica total (valor normal 5-114 UI/ml)²² y también se les realizó pruebas cutáneas aeroalergenos a los mismos extractos alergénicos utilizados en los grupos de estudio tomando en cuenta los mismos criterios según las guías mexicanas de inmunoterapia (se incluyeron a las madres de los niños por tener mejor disponibilidad de tiempo para acudir al centro hospitalario, ya que los padres no podían asistir por razones laborales).

Al término de la recolección de datos se compararon las diferencias entre ambos grupos por cada variable por separado, para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 12.0. A través de la medición de la T de student obteniendo el valor de p para variables cuantitativas y OR para cualitativas.

RESULTADOS.

Se ingresaron 45 pacientes de 2 a 5 años de edad con diagnóstico de asma divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de marcha atópica, 13 (28.89%) en el grupo de casos y 32 (71.11%) en el grupo de controles. se observó predominio del sexo masculino en ambos grupos, en el grupo con marcha atópica con 61.5% de hombres (n=8) y 38.4% de mujeres (n=5), mientras que en el grupo sin marcha atópica 19 pacientes eran del sexo masculino (59.3%) y 13 (40.6%) del femenino. La edad media de ambos grupos fue de 44.4 meses.

Los niveles de IgE sérica en el grupo con marcha atópica mostraron una media de 525.8 UI/ml y mientras que en el grupo sin marcha atópica fue de 99.8 UI/ml. (figura 1)

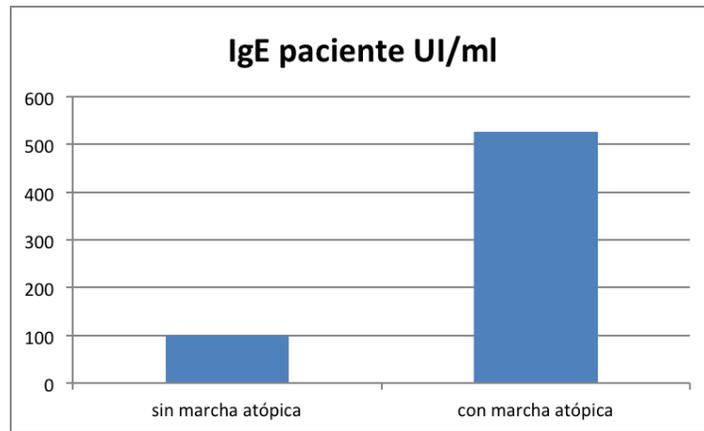


Figura 1. Muestra la IgE sérica mayor en el grupo con marcha atópica en comparación con el grupo sin marcha atópica

Los niveles de IgE materna sérica, mostraron los siguientes resultados: la media en el grupo de madres con niños que representan marcha atópica fue de 100.4 UI/ml y la media de IgE sérica de madres con niños sin marcha atópica fue de 31.9 UI/ml. (figura 2)

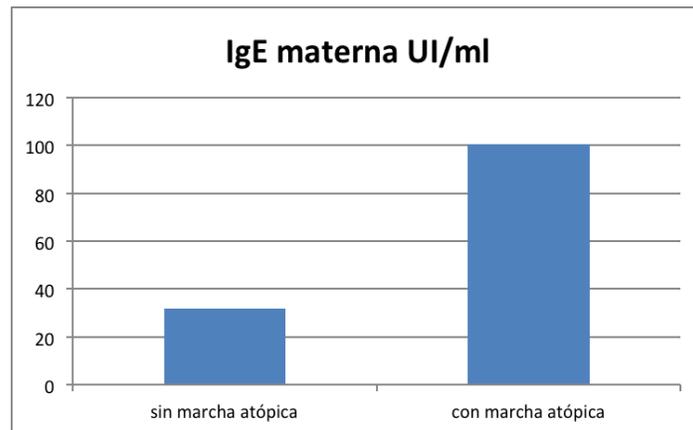


Figura 2. La media del valor de IgE materna fue menor en el grupo de pacientes sin marcha atópica respecto al grupo de pacientes con marcha atópica

En cuanto al porcentaje de eosinófilos en moco nasal en el grupo con marcha atópica fue significativamente mayor en relación al grupo sin marcha atópica. La media en el grupo con marcha atópica fue de 15.38% y en el grupo sin marcha atópica de 1.25%. (Figura 3)



Figura 3. El porcentaje de eosinófilos en moco nasal del grupo de pacientes sin marcha atópica fue menor en relación al grupo de pacientes con marcha atópica

Los eosinófilos totales del paciente, los valores fueron superiores en el grupo con marcha atópica en relación al grupo sin marcha atópica. La media en el grupo con marcha atópica fue de 476.15 eosinófilos totales y en el grupo sin marcha atópica de 275.12. Al analizar los resultados de eosinófilos totales de la madre, encontramos mayor número en el grupo sin marcha atópica respecto al grupo con marcha atópica. La media de eosinófilos totales de la madre en el grupo sin marcha atópica fue de 149.37 y en el grupo con marcha atópica fue de 138.07.

Reflujo gastroesofágico fue superior en el grupo sin marcha atópica en comparación con el grupo con marcha atópica, 2 pacientes (15%) del grupo con marcha atópica y 8 pacientes (25%) del grupo sin marcha atópica. La prematuridad en los niños con marcha atópica, ocurrió sólo en 7.69% (n=1) y en el grupo sin marcha atópica en 9.37% (n=3). El tabaquismo pasivo fue mayor en el grupo con marcha atópica con 15.38% en relación al grupo sin marcha atópica con 3.12%. La alimentación al seno materno en ambos grupos hubo alta incidencia de ésta variable, el grupo con marcha atópica fue mayor (92.30%) que en el grupo sin marcha atópica (84.37%)

La ablactación en ambos grupos fue a los 6 meses de edad en promedio, en el grupo con marcha atópica el 69.23% (n=9) a los 6 meses y en el grupo sin marcha atópica el 59.37% (n=19) a los 6 meses. La calificación de apgar a los 5 minutos al nacer el mayor número de pacientes de los dos grupos obtuvo 9. En el grupo con marcha atópica 12 pacientes (92.30%) y 26 pacientes (81.25%) en el grupo sin marcha atópica.

Las pruebas cutáneas realizadas en ambos grupos, el 100% (n=13) del grupo con marcha atópica y el 93.7% (n=30) del grupo sin marcha atópica fueron positivas, los alérgenos más frecuentemente identificados fueron: acaro (dermatophagoides pteronyssinus) en 76.9%(n=10) del grupo con marcha atópica y 68.7% (n=22) del grupo sin marcha atópica.

Dentro de las principales causas de hospitalización en el grupo con marcha atópica fue neumonía (n=3) y en el grupo sin marcha atópica fue bronquiolitis (n=6).

RESULTADOS PRINCIPALES

VARIABLE	SIN MARCHA ATÓPICA	CON MARCHA ATÓPICA
Masculinos (n)	19	8
Femeninos (n)	13	5
IgE paciente (promedio por grupo)	99.8 UI/ml	525.8 UI/ml
IgE materna (promedio por grupo)	31.9 UI/ml	100.4 UI/ml
Eosinofilos moco nasal del paciente	1.25%	15.38%
Eosinofilos totales del Paciente	275.12 eosinófilos/mm ³	476.15 eosinófilos/mm ³
Eosinófilos totales de la madre	149.37 eosinófilos/mm ³	138.07 eosinófilos/mm ³
Reflujo gastroesofagico	8	2
Prematurez (n)	3	1
Tabaquismo pasivo (n)	1	2
Seno materno (n)	27	12
Alimentado con formula (n)	5	1
Edad de ablactación	6 meses	6 meses
Peso al nacer	2929 grs	2929 grs
Calificación de Apgar	9	9
Pruebas cutáneas (n) Del paciente	22 =Dermatophagoides pteronyssinus 1 =Quercus (encino) 1 =Chenopodium (epazote) y quercus (encino) 1 =Fraxinux (fresno) 1 =Leche 4 =Sin reacción	10 =Quercus (encino) 3 =Leche
Pruebas cutáneas de la Madre (n)	6 =Dermatophagoides pteronyssinus 2 =cucaracha 1 =Quercus (encino) 2 =Quercus(encino), Dermatophagoides pteronyssinus y farinae 17 = Sin reacción	1 =Dermatophagoides pteronyssinus 8 = Sin reacción
Motivo hospitalizaciones previas (n)	de 6 =Bronquiolitis 3 =Neumonía 1 =Otitis y crisis asmáticas 1 =Faringitis y crisis asmática 21 =Ninguna	3 =Neumonía 2 =Bronquiolitis 1 =Faringitis y crisis asmática 7 =Ninguna

Cuadro 1. Media de Variables estadísticamente significativas

	Sin marcha atópica n=32	Con marcha atópica n=13	Valor de p
IgE paciente	99.88 UI/ml	525.87 UI/ml	0.0000
IgE materna	31.98 UI/ml	100.40 UI/ml	0.0000
Eos. Moco nasal paciente	1.25 %	15.38%	0.0000

P significativa <0.05

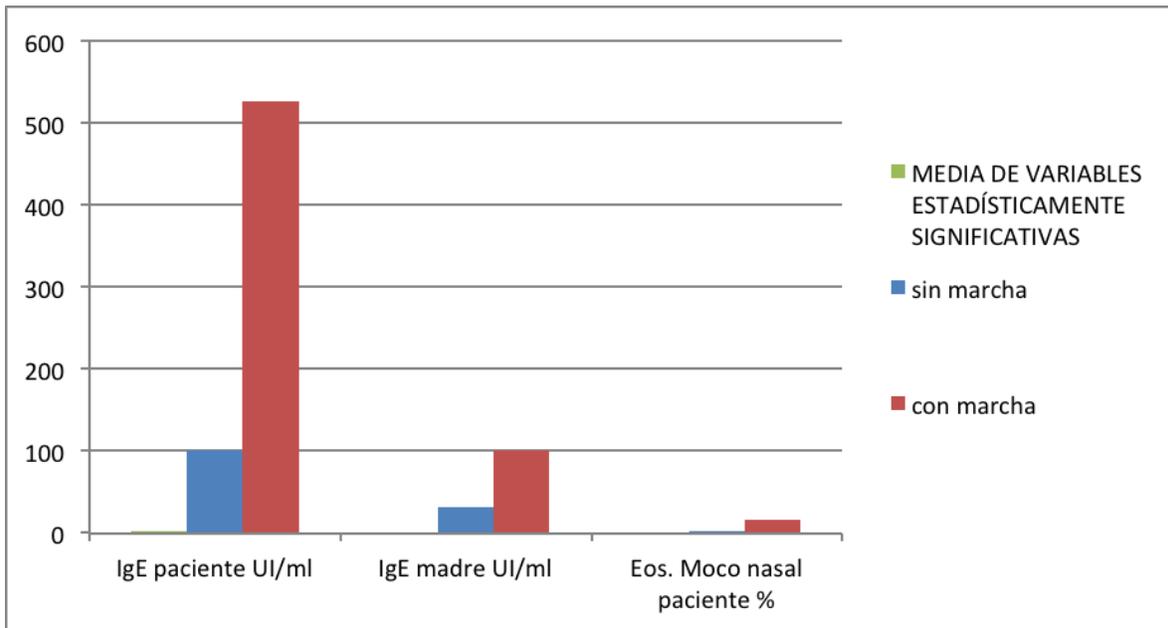


Figura 4. Comparación de variables estadísticamente significativas

DISCUSIÓN

La historia familiar de alergia es un predictor conocido muy importante en enfermedades alérgicas. El asma materna se asocia con incremento de cuatro veces al riesgo de sibilancias persistentes a los seis años de edad, el antecedente de asma en los padres y de pruebas cutáneas positivas se relaciona con aumento de la prevalencia de sensibilización a los 6, 11 y 16 años de edad, comparados con niños sin padres asmáticos o con sensibilización alérgica.¹⁵

El tabaquismo materno también se asocia con asma y alergia en la infancia.¹⁶ Existen diversos estudios relacionados con aspectos preventivos durante el embarazo y posterior al nacimiento que pueden asociarse con disminución del riesgo de marcha atópica en niños.^{18 19}

La alimentación exclusiva con leche humana hasta los cuatro meses se considera protectora en contra del asma y eccema atópico, especialmente en niños con antecedentes familiares de atopia.²⁰ sin embargo en otros estudios se ha reportado que ese factor protector sólo lo es hasta los cuatro años de vida, a partir de entonces los pacientes con esos antecedentes pueden cursar con asma.

La marcha atópica es un término que describe la progresión de los desórdenes atópicos, desde eccema en los infantes jóvenes e infantes pequeños a rinitis alérgica y finalmente asma en infantes más grandes y niños. El término atopia es derivado de la palabra griega que significa –extraño o fuera de lugar- y fue primeramente introducido por Coca y Cooke en 1923. La atopia es definida con una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE y una sensibilidad para responder a exposiciones comunes. La atopia se asocia con el desarrollo de eccema, rinoconjuntivitis y asma, todos componentes de la marcha atópica. El riesgo de desarrollar las 3 enfermedades es comúnmente multifactorial, involucra la influencia de factores genéticos y ambientales. Típicamente los signos clínicos de eccema preceden el desarrollo de rinitis alérgica y asma, lo que sugiere que el eccema marca el comienzo de la marcha atópica. En un estudio alemán desde el nacimiento, el eccema que se presentó antes de los 2 años fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de rinitis alérgica estacional a la edad de 7 años (OR 2.5). La marcha atópica es un paradigma útil para describir la progresión clínicamente observada de las enfermedades atópicas en ciertos niños.

El estudio demostró que los niños que presentan asma en ausencia de marcha atópica está relacionado a las concentraciones de IgE o de receptores de esta inmunoglobulina, lo que condiciona la falta de manifestaciones clínicas en etapas tempranas de la vida, donde además de los factores genéticos puede intervenir el medio ambiente al que está expuesto el paciente para la modificación de estos endotipos del asma. Conocer los factores asociados al desarrollo de asma sin marcha atópica sería útil para fines pronósticos y preventivos previó a la presentación de asma, teniendo en consideración el factor ambiental.

Es críticamente importante para la estratificación de riesgo un mayor entendimiento de qué es lo que coloca a un niño en un grupo de riesgo para desarrollar asma.

Se ha realizado anteriormente estudios que han tratado de identificar o determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de marcha atópica, como es el caso del estudio de casos y controles de Ramírez Del Pozo y colaboradores, en donde se incluyeron niños entre 2 a 12 años, 50 niños en el grupo marcha atópica y 50 controles, caracterizados por una enfermedad alérgica, encontrando como factores de riesgo asociados a la aparición de la marcha atópica ser del género masculino (OR =3.62), pruebas cutáneas positivas en los padres (OR=2.66) e infecciones urogenitales durante el embarazo (OR=4.95).²¹

Hasta el momento no se han reportado estudios para identificar factores asociados al desarrollo de asma en el niño sin haber presentado la evolución clínica cronológica de la marcha atópica, sin embargo se sabe que en la marcha atópica existen altos niveles de IgE sérica, principalmente en aquellos pacientes que presentan dermatitis atópica a diferencia de aquellos pacientes que no presentan tal enfermedad, por lo tanto cabría la posibilidad de esperar bajos niveles de IgE en pacientes que no han desarrollado marcha atópica.

Nosotros encontramos mayor frecuencia del género masculino en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa. Se observó mayor frecuencia de hospitalizaciones previas en el grupo con marcha atópica cuya principal causa fue neumonía, en el grupo sin marcha alérgica la principal causa de hospitalización fue bronquiolitis sin diferencia estadísticamente significativa.

Observamos mayor incidencia de antecedentes de atopia familiar en el grupo con marcha atópica (69.2%) que en el grupo sin marcha atópica (62.5%), en ambos grupos se observó alta incidencia de alimentación al seno materno sin diferencia estadísticamente significativa. En relación a la variable reflujo gastroesofágico se observó mayor incidencia en el grupo sin marcha atópica (25%) en comparación con el grupo con marcha atópica (15.38%) sin ser estadísticamente significativa. A diferencia en el grupo con marcha atópica fue mayor la incidencia de tabaquismo pasivo (15.38%) en relación con el grupo sin marcha atópica que solo fue de 3.12%. en cuanto a peso al nacer (2929 grs.), apgar al nacimiento (9) y edad de ablactación (6 meses) no hubo diferencias entre los dos grupos.

como resultado del análisis estadístico llevado a cabo de las variables estudiadas, resultó que la media de la IgE del paciente fue mayor en el grupo con marcha atópica (525.87 UI/ml) en comparación con el grupo sin marcha atópica (99.88%) mediante la T de student con una $p < 0.001$. la IgE materna fue menor en el grupo sin marcha atópica (31.98 UI/ml) en comparación con el grupo con marcha atópica (100.40 UI/ml) a través de la T de student con una $p < 0.001$. Y con respecto al porcentaje de los eosinófilos en moco nasal con valor estadístico fue menor en el grupo sin marcha atópica (1.25%) en relación a los de con marcha atópica (15.38% con $p < 0.001$). Lo que sugiere que tener niveles bajos en estas variables se asocia a asma en el menor de 5 años sin marcha atópica.

por último en el análisis de regresión logística con las tres variables significativamente estadísticas se observó la influencia de estos factores asociados en un 75% con una R^2 de 0.75 y la IgE materna con mayor influencia (OR 1.06, $p=0.04$)

No se han reportado estudios que evalúen factores asociados a asma en niños sin marcha atópica, considerando nuestro estudio como el primero que intenta determinar los principales factores relacionados con el desarrollo de asma en niños sin la aparición previamente de marcha. Sin embargo un punto débil de nuestro estudio fue la pequeña población de pacientes por lo que es necesario mayor número de investigaciones.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los principales factores asociados al desarrollo de asma sin marcha atópica fueron los niveles bajos de IgE del paciente, IgE materna y eosinófilos en moco nasal del paciente con valor estadístico. También cabe mencionar la mayor incidencia de reflujo gastroesofágico en los preescolares asmáticos sin marcha atópica. Nuestros resultados pueden servir para identificar aquellos niños previo al desarrollo de asma e implementar medidas preventivas de la enfermedad y pueden ser útiles en la realización de nuevas investigaciones, por lo que se necesitan más estudios con mayor número de pacientes y a largo plazo para determinar otros factores de riesgo involucrados.

REFERENCIAS

1. Aviña Fierro JA, Castañeda Gaytan D. Marcha alérgica: el camino de la atopía. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2006;15(2):50-56.
2. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención; México: Secretaría de Salud; 2008.
3. Piedras Madrazo MP, Huerta López J. Mortalidad por asma. *Alergia, Asma e inmunología pediátricas* 2011;20(3):107-119.
4. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Davadason S, Prescott L, Maternal smoking Is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *EurRespir J* 2006; 28: 721-729
5. Martinez FD, Wright AL, Lynn , Taussig, Holberg CJ, Halonen M, Wayne J, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The new England Journal of Medicine* 1995;332(3):133-138.
6. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Kent, Griffit, Holberg CJ, Martinez FD, Anne, Wright. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:538-543.
7. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-675.
8. Castro-Rodriguez JA, The Asthma Predictive Index: A very use ful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 212-2016.
9. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in Childhood: an epidemiology approach. *Allergol et immunopathol* 2008; 36(5):280-90.
10. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la Cohorte de Tucson a vista de pajaro. *Bol Pediatr* 2010; 50(1):30-36
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemasnke Jr. RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffler S, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. Atopic Characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
12. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención; México: Secretaría de Salud; 2008.
13. Vargas Becerra MH. Epidemiología del asma. *Neumología y cirugía de tórax* 2009;68:91-97
14. Roa CFM y cols. Tendencia del asma en México. *An Med (Mex)*2009;54:16-22
15. Crestani E. Guerra S, Wright AL Halonen M, Martinez FD. Parental asthma as a risk factor for the development of early skin sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 284-290
16. Martinez F, Wrigth A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W, et al. Asthma and Wheezing in the First six Years of life. *New Engl J Med* 1995; 332:133-138

17. Garcia Imperial DA, Huerta López JG Asma en menores de 5 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2003;12(3):82-88.
18. Sunger J, Anto J, Plana E, et al Maternal Atopy and Changes in parity. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1028-1032
19. Sausenthaler K, Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:530-537
20. Van Odijk j Kull I. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature on the mode of early feeding in infancy and Its impacton later atopic manifestations. *Allergy* 2007;839:833-843.
21. Ramírez-Del-Pozo ME, Gómez-Vera J, López-Tiro J. Factores de riesgo asociados al desarrollo de marcha atópica. Estudio de casos y controles. *Rev Alergia Mex* 2012;59(4):199-203.
22. Megan M. Tschudy, Kristin M Ancara. Manual Harriet Lane de pediatría. Decimonovena edición. El sevier Mosby
23. R. Cardona Villa, C. Serrano Reyes. *Alergia. Abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento.* Editorial médica panamericana.
24. García IDA y col. Asma en menores de 5 años. *alergia, asma e inmunología pediátricas* 2003;12(3):82-87