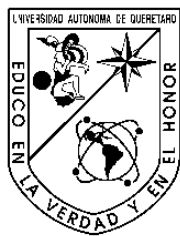


2025

Asociación entre rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca en
pacientes de 2-15 años del Hospital General Querétaro ISSSTE

Dra. Haruka Fátima Vargas
Watanabe



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

**Asociación entre rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de
vaca en pacientes de 2-15 años del Hospital General Querétaro
ISSSTE**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta:

DRA. HARUKA FÁTIMA VARGAS WATANABE

Dirigido por:

DR. EN C. ADRIÁN ENRIQUE HERNÁNDEZ MUÑOZ

Co-Director

DR. JESÚS ALEJANDRO MARTÍNEZ ABRAJAN

Querétaro, Qro. a marzo 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

Especialidad en Pediatría

Asociación entre rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca en
pacientes de 2-15 años del Hospital General Querétaro ISSSTE

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de
la Especialidad en Pediatría

Presenta:

Med. Gral. Haruka Fátima Vargas Watanabe

Dirigido por:

Dr. en C. Adrián Enrique Hernández Muñoz

Dr. Adrián Enrique Hernández

Muñoz Presidente

Med. Esp. Jesús Alejandro

Martínez Abrajan Secretario

Dra. Alejandra

Medina Hernández

Vocal

Dr. José Luis Piedra

Peña Suplente

Dr. Rodrigo Miguel González

Sánchez Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Marzo, 2025

México

Resumen

Introducción. La Rinitis Alérgica (RA) es la patología alérgica más común de la niñez; mediada por Inmunoglobulina E (IgE) y derivada por la exposición a alérgenos. Se ha observado que los pacientes con RA pueden tener antecedentes de Alergia a la Proteína de Leche de Vaca (APLV), lo cual se corrobora el diagnóstico mediante el *Prick Test* (PT). La APLV es la alergia alimentaria más común en los lactantes y en algunos casos se mantienen de por vida.

Objetivo. Determinar la asociación entre RA y APLV en pacientes de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE.

Material y métodos. Estudio transversal, analítico y correlacional, con una muestra de 93 pacientes de 2 a 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico de RA atendidos en la consulta de alergología. Identificándose la edad, sexo, así como factores de riesgo asociados a RA y APLV. Posteriormente se realizó PT, e identificación de niveles de IgE, para confirmar APLV. Se empleó estadística descriptiva y correlacional (r^2) para la identificación de asociaciones correlacionales entre la RA y la ALPV.

Resultados. En pacientes preescolares, se obtuvo un análisis de r^2 con un valor de 0.08, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.126$). En escolares se obtuvo un análisis de r^2 con un valor de 0.04, e igualmente la relación no fue significativa ($p=0.154433$). Por otro lado, en los adolescentes, se obtuvo un análisis de r^2 con un valor de 0.06 no significativo ($p=0.3878$). Respecto a los factores asociados prevalecieron el antecedente familiar de alergias, edad materna de 30 años durante el embarazo, nacimiento por cesárea, estancia en Cuidados Intensivos y lactancia materna exclusiva por menos de 3 meses.

Conclusiones. No se encontraron asociaciones significativas entre la RA y APLV; sin embargo. No obstante, ambas condiciones pueden estar influenciadas por múltiples factores externos que deben de ser estudiados en futuras investigaciones. Igualmente, la IgE y el PT son herramientas cruciales ya que favorecen la

identificación del alérgeno causante de la enfermedad, brindando así un tratamiento dirigido y personalizado a los pacientes.

Palabras clave (DeCS): Rinitis, Alérgica; Alergenos; Proteína Leche; Infante; Inmunoglobulina E; Prick Test

Abstract

Introduction. Allergic Rhinitis (AR) is the most common allergic disease in childhood; mediated by Immunoglobulin E (IgE) and induced by exposure to allergens. It has been observed that patients with AR have a history of Cow's Milk Protein Allergy (CMPA), the diagnosis can be confirmed by means of the Prick Test (PT). CMPA is the most common food allergy in infants and in some cases it persists for life.

Objective. To determine the association between AR and CMPA in patients aged 2 to 15 years who attend the allergology outpatient clinic of the Querétaro's General Hospital ISSSTE.

Material and methods. Cross-sectional, analytical and correlational study, with a sample of 93 patients aged 2 to 15 years, of both sexes, with a diagnosis of AR seen in the Allergology Clinic. Age, sex, as well as risk factors associated with AR and CMPA were identified. Subsequently, PT was performed and IgE levels were identified to confirm CMPA. Descriptive and correlational statistics (r^2) were used to identify correlational associations between AR and CMPA.

Results. In preschool patients, an r^2 analysis with a value of 0.08 was obtained, although it was not statistically significant ($p=0.126$). In schoolchildren, an r^2 analysis with a value of 0.04 was obtained, and the relationship was also not significant ($p=0.154433$). On the other hand, in adolescents, an r^2 analysis with a non-significant value of 0.06 was obtained ($p=0.3878$). Regarding the associated factors, the most prevalent were family history of allergies, maternal age of 30 years during pregnancy, birth by cesarean-section, a hospital stay in Intensive Care, and exclusive breastfeeding for less than 3 months.

Conclusions. No significant associations were found between AR and CMPA; however, both conditions can be influenced by multiple external factors that should be studied in future research studies. Likewise, IgE and PT are crucial clinical tools since they help to identify the allergens caused by the diseases, thus providing

targeted and personalized treatment to the patients.

Keywords (MeSH on Demand): *Rhinitis, Allergic; Allergens; Milk Protein; Infant; Immunoglobulin E; Prick Test*

Dedicatorias

A mi niña interior, que soñaba, con esperanza y determinación, ser pediatra. Hoy, después de tanto esfuerzo, amor por la medicina y los niños, este sueño se hace realidad. Gracias por nunca rendirte, por mantener la fe en ti misma y por seguir soñando en grande. Este logro es tuyo, y lo dedico con todo mi corazón.

A todos los niños que tuve el honor de atender, quienes, con su fortaleza, su ternura y su confianza, me enseñaron más de lo que jamás imaginé. Gracias por brindarme la oportunidad de aprender de cada uno de ustedes y por regalarme el privilegio de ser parte de su camino. Cada sonrisa, cada momento compartido, hace que cada día como pediatra sea un regalo invaluable.

Agradecimientos

A Dios, por bendecirme con su presencia en mi vida y por darme la fortaleza y sabiduría en cada paso que doy.

A mis padres, quienes, con su amor incondicional, comprensión y sacrificios, han sido el pilar fundamental en esta aventura. Gracias a ellos, soy quien soy hoy, y este logro es tan suyo como mío. Su apoyo ha sido mi motor.

A mi hermana, a quien amo profundamente. Gracias por ser mi compañera, ser inspiración y por hacerme mejor persona cada día.

A mis amigos, por su apoyo constante y por siempre motivarme a seguir adelante, incluso en los momentos más difíciles.

A mis adscritos y profesores, por su dedicación, enseñanza y compromiso. Cada uno de ustedes ha dejado una huella profunda en mi formación profesional.

Al Dr. Martínez Abrajan, por su valiosa contribución y por brindarme las herramientas necesarias para mi crecimiento profesional. Gracias, especialmente, por su disposición para escucharme, sus consejos y su apoyo continuo, que me han permitido avanzar hacia el cumplimiento de mis sueños.

Al Dr. Hernández Muñoz, por su invaluable orientación y por creer en este proyecto desde el principio. Gracias por su experiencia, conocimiento y por su apoyo constante en cada etapa de mi trabajo. Su guía ha sido fundamental para que esta tesis llegue a su culminación.

A la Universidad Autónoma de Querétaro y al Hospital General ISSSTE Querétaro, mi más profundo agradecimiento por brindarme la formación académica y hacer realidad este logro.

Índice

Abstract.....	v
Dedicatorias	vii
Agradecimientos.....	viii
Índice.....	ix
Abreviaturas.....	xi
I. Marco Teórico	1
a) Antecedentes.....	2
Antecedentes generales	2
Antecedentes específicos	5
b) Definición del problema	18
c) Justificación.....	19
d) Hipótesis	20
e) Objetivo general.....	20
f) Objetivos específicos.....	20
II. Material y Método	22
1. Diseño y tipo de estudio.....	22
2. Definición del universo.....	22
3. Tamaño de la muestra.....	22
4. Tipo de muestreo	22
5. Definición de las unidades de observación	23
6. Definición del grupo control (No aplica en este caso).....	23
7. Criterios de selección.....	23
7.1. Criterios de inclusión.....	23
7.2. Criterios de exclusión	23
7.3. Criterios de eliminación	24
8. Definición de variables y unidades de medida	24

III.	Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	27
IV.	Prueba piloto (No aplica en este caso).....	28
V.	Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	28
	Consideraciones éticas	29
VI.	Resultados	33
VII.	Discusión.....	40
VIII.	Conclusión	48
IX.	Referencias Bibliográficas.....	49
X.	Anexos.....	54
	Anexo no. 1. Cuestionario	54
	Anexo no. 2. Consentimiento informado.....	55

Abreviaturas

APLV: Alergia a las proteínas de leche de vaca

Fc: Fragmento cristalizante

FcεRI: Receptor I para el Fcε

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

ILC2: células linfoides innatas

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

LV: Leche de vaca

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAF: Factor activador de plaquetas

PAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Patógeno

PLV: Proteínas de la Leche de Vaca

PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patrones

PT: Prick Test

RA: Rinitis Alérgica

RAST: Pruebas radioalergosorbente

SEIPA: Síndrome de Enterocolitis Inducida por Proteínas de los Alimentos en niños

T_{fh}: linfocitos T cooperadores foliculares

TSLP: Linfopoyetina estromal tímica

Th0: Linfocito T vírgen

Th2: Linfocitos T cooperadores tipo 2

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular 1

I. Marco Teórico

La rinitis alérgica (RA) es aquella respuesta de hipersensibilidad tipo 1 intervenida por la inmunoglobulina E (IgE) de las membranas mucosas nasales, resultante de la exposición a alérgenos en una persona sensibilizada (Zhang, 2021). La RA es una de las patologías crónicas más habituales de la infancia. Sin embargo, en la práctica médica, permanece subdiagnosticada y subtratada. Su prevalencia ha incrementado de manera significativa en los últimos años, variando del 2-25%. A nivel global, se tasan 2 millones de días escolares perdidos por año, con afectación en la vida laboral en los padres de esos infantes (Agüero, 2023).

Es importante discutir los antecedentes familiares de RA, atopia o asma, ya que los niños pueden tener un mayor riesgo de desarrollar RA u otras enfermedades alérgicas. La “marcha alérgica”, descrita como una secuencia específica de trastornos atópicos, debe considerarse en niños y niñas con sospecha clínica. El diagnóstico de RA en niños debe basarse en tanto la anamnesis como las pruebas diagnósticas. El “Prick Test” o también conocida como la prueba de punción cutánea se acepta generalmente como el método preferido de prueba en niños (Zhang, 2021).

Debido a que es una enfermedad crónica con recaídas, directamente interrelacionada con la exposición al alérgeno, por lo que es indispensable la educación del paciente, para realizar un favorable control ambiental con acciones de evitación de alérgenos, y sobre todo el adecuado uso de su tratamiento médico. La asociación de RA con alergia alimentaria y síndrome de alergia oral es muy común. Los niños con RA a los 8 años asociaron hipersensibilidad alimentaria en el 51,1% y síndrome de alergia oral en el 24,8% (Pascual- Pérez, 2016).

Constituyen un problema de salud significativo las alergias alimentarias, ya que se han documentado su incremento en los últimos años. Estas patologías contienen un amplio espectro de trastornos que son consecuencias de respuestas inmunes adversas a antígenos alimentarios. Entre las principales reacciones alérgicas alimentarias, se encuentran involucradas las proteínas de leche de vaca (PLV), ya

que estas son de las primeras proteínas alimentarias de origen no humano ingeridas en la infancia, constituyendo la causa más habitual de alergia alimentaria en los primeros meses de vida (Larrosa-Haro, 2020; Toca, 2022).

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una entidad clínica asociada con una reacción inmunitaria adversa a algunas de sus fracciones proteínicas. Es la consecuencia de una respuesta inmunológica anormal que ocurre después de la ingesta de PLV, que cumple los siguientes mecanismos: mediado por inmunoglobulina E (IgE), no mediado por IgE o mixta (Toca, 2022).

En el presente trabajo se investiga la correlación de RA con APLV, ya que se ha demostrado la coexistencia de RA con alergia a algunos alimentos (Juan-Pineda, 2015).

Es posible que exista una relación directa entre la RA y las PLV con la presencia de los síntomas, siendo ambas entidades de las patologías de alergología más frecuentes en pediatría. Esto implica también una posibilidad de mejor atención al paciente, quien es el mayor beneficiado de la presente investigación.

a) Antecedentes

Antecedentes generales

La inmunología surge como parte del estudio de la microbiología, por la necesidad de prevenir, identificar y manejar las enfermedades de origen infeccioso. Por otro lado, a fines del siglo XIX y principios del XX, la observación de respuestas inmunológicas de “hipersensibilidad” relacionadas con la exposición a diversos “antígenos”, da origen al estudio de la alergia (González-Díaz, 2023).

Dentro de la historia de la inmunología, el primer reporte escrito relacionado data de alrededor del año 3700 año a.C. y corresponde a un jeroglífico encontrado en Menfis, capital del antiguo Egipto, en el que se representa al sacerdote Ruma con signos clínicos típicos de poliomielitis parálitica. En esa misma cultura, surge también el primer registro de un caso compatible con anafilaxia, ocurrido en el año 2640 a.C., que correspondió a la descripción de la muerte del faraón Menes ocurrida como consecuencia de la picadura de una avispa. Sin embargo, aún y cuando el

fenómeno de la anafilaxia se describe también en registros de la antigua Grecia y la literatura médica de la China ancestral, su caracterización ocurrió hasta principios del siglo XX (González-Díaz, 2023).

El origen de la palabra inmunidad, proviene del término latino *immunis*, significa “exento”, el cual hace referencia al estado de protección contra infecciones. La palabra alergia proviene del alemán *Allergie*, y está formada sobre el griego *ἄλλος állos* “otro” y *ἔργον érgon* 'trabajo’. Por lo que, etimológicamente, la alergia es una respuesta inmunitaria excesiva provocada en personas hipersensibles por la acción de sustancias específicas, principalmente de origen ambiental (González-Díaz, 2023).

El sistema inmunitario está constituido por las células y las moléculas responsables de la inmunidad y a su respuesta en conjunto a la introducción de sustancias extrañas se le define como respuesta inmunitaria. Las respuestas secuenciales y coordinadas contra los microorganismos se conocen como inmunidad innata e inmunidad adaptativa. (Abbas, 2022).

La inmunidad innata (también denominada inmunidad natural o nativa) es esencial para defender contra los microbios en las primeras horas o días siguientes a la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas (Abbas, 2022).

El sistema inmune innato reconoce ciertas estructuras o sustancias extrañas referidas como PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos), con ayuda de los receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs) localizados en la superficie celular de una variedad de células, debido a este reconocimiento se tiene la capacidad de actuar rápidamente después del encuentro con el antígeno extraño y constituye la respuesta inicial del huésped. Hay 3 principales mecanismos de acción de este sistema:

a) Fagocitosis: proceso por el cual el material extraño es englobado dentro de la célula fagocítica

b) Inflamación: Respuesta del sistema inmune en el cual mediante una serie de procesos detecta, aísla y elimina un agente extraño

c) Citotoxicidad: Daño provocado por la acción de anticuerpos específicos, complemento o por células citotóxicas (González-Díaz, 2023).

Existen además otras respuestas inmunitarias, las cuales son provocadas por la exposición a microorganismos infecciosos que aumentan en dimensión y capacidades defensivas con cada demostración sucesiva a un microbio en particular. A eso se le llama inmunidad adaptativa (inmunidad específica o inmunidad adquirida). Este sistema reconoce un gran número de sustancias microbianas y no microbianas, denominadas antígenos (Abbas, 2022).

El sistema inmune adaptativo se compone de 2 tipos de inmunidad: humoral y celular. La primera, es un proceso llevado a cabo por proteínas llamadas anticuerpos (pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas, producida por los linfocitos B). La inmunidad celular se lleva a cabo por los linfocitos T2 (González-Díaz, 2023).

El sistema inmunológico desempeña una tarea crucial en el sostenimiento de la salud y la defensa del cuerpo humano contra cualquier amenaza. Sin embargo, este sistema puede tener respuestas inmunológicas e inflamatorias exageradas que dan como resultado daño tisular, el cual también se le conoce como reacciones de hipersensibilidad. Existen cuatro tipos de hipersensibilidad, las cuales se nombran como tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV (Abbas, 2022; González-Díaz, 2023).

En la medicina clínica, las reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I), se traducen en alergias o atopias. Estas comienzan inmediatamente, a los pocos minutos de la provocación con el antígeno en una persona ya sensibilizada, y tiene consecuencias patológicas (hipersensibilidad). Los brotes de manera repetida de reacciones dependientes de la inmunoglobulina E (IgE) y de los mastocitos pueden dar lugar a enfermedades alérgicas crónicas, con lesión y reestructuración de los tejidos. Los antígenos que desencadenan reacciones alérgicas se denominan alérgenos. Los ejemplos más comunes de este tipo de hipersensibilidad, son

enfermedades como la dermatitis atópica, RA y asma. (Abbas, 2022; González-Díaz, 2023).

Como bien se mencionó anteriormente, para las reacciones alérgicas, presentan la elaboración IgE específica frente al alérgeno. La IgE, fue descubierta en 1966 por los inmunólogos japoneses Dr. Kimishige Ishizaka y la Dra. Teruko Ishizaka, mientras trabajaban en el Children's Asthma Research Institute and Hospital en Denver, Colorado. Identificaron la inmunoglobulina E (IgE) como una nueva clase de anticuerpo, directamente implicada en las reacciones alérgicas y anafilácticas (Cohen, 2005). Este avance ha sido un punto clave para la comprensión de la fisiopatología de las alergias, permitiendo avances en su diagnóstico y tratamiento.

En el pasado, el término atopia hacía referencia a una reacción que se encontraba “fuera de lugar”. Actualmente, se ha determinado que la alergia es mucho más que eso y se ha determinado como el trastorno inmunitario más frecuente, afectado cerca del 30% de todos los individuos en EE. UU. y Europa, y su prevalencia ha incrementado a nivel global. (Abbas, 2022).

Antecedentes específicos

Epidemiología de las enfermedades alérgicas

La prevalencia de las patologías alérgicas se encuentra en incremento, sobre todo, en los países económicamente avanzado, ocupando el 4to lugar por orden de frecuencia de las enfermedades numeradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tiotiu, 2023).

Durante más de una década, la relación entre estas enfermedades ha sido denominada en ocasiones “la marcha atópica”. La base de la marcha atópica radica sobre la teoría de que todas las patologías alérgicas pueden compartir un terreno común y que esta cohesión debe considerarse en su tratamiento (Ivancevich, 2019)

En particular, la fase de la primera infancia, donde la alergia alimentaria y la dermatitis atópica suelen estar presentes, es un período crucial para que una persona desarrolle RA y/o asma. Se ha reportado que la prevalencia de RA es del

5% al 50% en todo el mundo (Wise, 2023). Respecto a la RA, se estima a nivel mundial, la pérdida aproximada de 2, 000, 000 de días escolares por año, con consecuencias negativas de la productividad profesional en los padres de esos niños. Se estima que el costo de la RA genera un gasto de 24,8 mil millones de dólares anuales en Estados Unidos (Agüero, 2023).

Análisis epidemiológicos validados como *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), reportan que la RA es la patología respiratoria crónica más frecuente. Particularmente en este estudio, el cual México también participó se reportó 11.6 % de niños entre 6 y 7 años con rinitis. En adolescentes de 12 y 13 años, la prevalencia fue de 15.4 y 15.6% (Ivancevich, 2019).

En el 2013, un equipo de científicos mexicanos diseñó un cuestionario dirigido a realizar el diagnóstico de RA con fines epidemiológicos, el cual fue autorizado antes de aplicarlo en diferentes estados de la república. En cuatro ciudades de diferentes estados del centro y sur de México, se obtuvieron 8,159 cuestionarios contestados, en los cuales, se reportó una prevalencia de RA de 15% en mayores de 13 años y del 13% en niños de igual o menor de 12 años. También, otro conjunto de investigadores utilizó el cuestionario de ISAAC, donde a casi 15,000 niños en 5 ciudades del centro del país, se reportó una prevalencia de RA de 5.4 % (IC 95 % = 5.1-5.8) (Ivancevich, 2019).

Se reportó también, un estudio realizado en España, el cual documentó que la rinitis era el motivo de consulta más frecuente en alergología, ocupando el 55% de los casos. De estos, el 72% de los casos fueron de etiología alérgica (Mullol, 2019).

Por otro lado, la OMS sigue promoviendo la lactancia humana exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, entre los múltiples beneficios de la lactancia, envuelve en la lista de beneficios para la salud la prevención de enfermedades alérgicas. Se ha demostrado que los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva tienen menor riesgo de desarrollar APLV, rinitis y otros padecimientos atópicos, ayudando, además, en caso de presentarse, de una forma menos severa durante la infancia, en comparación a los alimentados con fórmula o alimentación mixta

(Cordero, 2018). Está descrito que las alergias alimentarias forman parte de un problema de salud que se ha observado su ascenso en los últimos años (Toca, 2022).

Las primeras proteínas alimentarias de origen no humano ingeridas por los niños son las proteínas de leche de vaca (PLV). Estas forman parte de la causa más frecuente de alergia alimentaria principalmente en los primeros meses de vida de los niños. El resultado de una respuesta inmunológica anómala que ocurre después de la ingesta de PLV, corresponde a lo que conocemos como alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), la cual se manifiesta por distintos mecanismos: mediado por inmunoglobulina E (IgE), no mediado por IgE o de naturaleza mixta (Toca, 2022).

La mayoría de los estudios reportados respecto a la APLV se ha enfocado en la etapa infantil y poco se conoce acerca de la etapa escolar y adolescencia. Numerosos estudios reportan que la prevalencia de APLV es mayor en los primeros años de vida, las cifras varían de 0.08% a 7.5%. Ivancevich reportó en su artículo, que, en Estados Unidos, la población adulta presenta una frecuencia de APLV del 1.9% y en México del 10.7%.

Alrededor del 70% de los niños con APLV alcanzan la tolerancia clínica a las PLV antes de los 2 años y el 60% antes de los 3 años, lo que indica una APLV transitoria. Los factores que son más predictivos para la resolución espontánea de la APLV son: nivel bajo de IgE específica de la leche (<2 kU/L), prueba de punción cutánea (SPT) de LV con ronchas pequeñas (<5 mm) y ausencia (o leve) de dermatitis atópica (de Jong, 2022).

Respecto a los síntomas asociados con APLV en los adolescentes, predominaron las manifestaciones cutáneas, correspondiente con diversas bibliografías descritas. Navarrete describe en su estudio, que el 9% de los niños con esta patología puede sufrir un evento anafiláctico y un 15% presentar síntomas graves a nivel respiratorio después de consumir LV. Aproximadamente el 50% de los niños con APLV desarrollan alergia a otros alimentos y hasta un 28% alergia a inhalantes

(asma o rinitis) antes de los 3 años.

Factores predisponentes y causas de alergias

Como bien se ha descrito anteriormente, las patologías alérgicas se encuentran en incremento. Existen múltiples causas, entre ellas se encuentran los factores genéticos, los cambios del estilo de vida, la contaminación ambiental, exposición a los componentes microbianos en los países industrializados, disminución de la lactancia, entre otros que modifican la respuesta del sistema inmunitario (Tiotiu, 2023).

Fisiopatología de las enfermedades alérgicas

La alergia es el modelo de enfermedad inflamatoria tipo 2, en la cual participan las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, de las cuales los linfocitos Th2, las ILC2, los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh), y otros tipos celulares secretan otras combinaciones (Abbas, 2022).

Las reacciones alérgicas requieren la producción de IgE específica contra el alérgeno, un proceso que involucra la interacción de linfocitos B y T. Esta IgE, que pertenece al isotipo de anticuerpo caracterizado por la cadena pesada ϵ , se adhiere a los receptores Fc presentes en los mastocitos. Al unirse al antígeno, activa estas células. La cantidad de IgE producida está influenciada por la capacidad individual de generar linfocitos Tfh específicos que liberan citocinas como IL-4 e IL-13, las cuales promueven el cambio de clase de anticuerpo a IgE en los linfocitos B (Abbas, 2022).

Este proceso de respuestas de los linfocitos T al expresar IL-4 e IL-13 al estar en contacto con antígenos, puede estar influido por diversos factores, como la naturaleza de los antígenos, el antecedente de la exposición al antígeno y los genes heredados (Male, 2021). La IL-4, promueve el reclutamiento de eosinófilos y otros linfocitos Th2 en los tejidos. La IL-13 estimula la secreción y producción de moco por parte de las células epiteliales (Holgate, 2018).

Los antígenos que provocan las reacciones de hipersensibilidad inmediata son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas. Su capacidad para desencadenar reacciones alérgicas puede encontrarse en relación con su medio químico. Estos antígenos, cuentan con algunas características típicas las cuales hacen que unos antígenos sean más alergénicos a otros. Algunas de estas características son: la masa molecular de baja a media (de 5 a 70 kDa), la estabilidad, la glucosilación y la solubilidad en los líquidos corporales (Abbas, 2022; Murphy, 2022).

Según estudios recientes, en diversas enfermedades alérgicas, la disfunción de la barrera epitelial puede inducir la liberación de citoquinas como IL-25, IL-33 y TSLP, que a su vez activan las células dendríticas, favoreciendo la migración a los ganglios linfáticos. Este proceso facilita la diferenciación de linfocitos T hacia fenotipos Th2 y Tfh, que secretan IL-4, IL-5 e IL-13, mediadores cruciales en la respuesta alérgica (González-Díaz, 2023; Smith et al., 2020). La IL-5, liberada por los linfocitos Th2, es crucial para la proliferación de eosinófilos en la médula ósea y su activación en los tejidos afectados durante la respuesta alérgica (White et al., 2021). La IL-13, desempeña una función importante en la activación de linfocitos T helper 2 (Th2), lo que contribuye a la producción de IgE en las células B y a la activación de eosinófilos. IL-13 también se involucra en la fibrosis tisular, al inducir la producción de colágeno en las células del tejido conectivo. Su acción es crucial en la regulación de la respuesta inflamatoria, mediando tanto la fase temprana como tardía de las reacciones alérgicas (Kopf, 2010).

Los linfocitos Th2, al diferenciarse, se dirigen hacia los tejidos expuestos al alérgeno para contribuir a la inflamación, mientras que los linfocitos Tfh permanecen en los órganos linfoides. Estos últimos promueven la activación de linfocitos B, favoreciendo el cambio de clase de anticuerpo hacia IgE mediante la interacción con IL-4, IL-13 y el ligando CD40 (Jones et al., 2019; González-Díaz, 2023).

La IgE normalmente está presente en el plasma en una concentración menor de 150 ng/ml y circula como un anticuerpo bivalente. La IgE específica frente al alérgeno producida por los plasmoblastos y las células plasmáticas ingresa en la circulación

y se ensambla a los receptores para la Fc de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes, logrando que estas células se sensibilicen y se alisten para generar una reacción a una exposición posterior al alérgeno (Abbas, 2022).

Los mastocitos, basófilos y eosinófilos, derivan de la médula ósea, desempeñan un papel clave en la inflamación alérgica. Su activación resulta en la liberación de mediadores que promueven la respuesta inmune frente a los alérgenos (Brown et al., 2020).

Los basófilos son granulocitos, que constituyen el 0,5% o menos de los leucocitos sanguíneos. Cuando los basófilos son reclutados en los tejidos donde se encuentra el antígeno, contribuyen a las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Esto es debido a que expresan el receptor I para el Fcε (FcεRI), se unen a la IgE y pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE. (Abbas, 2022).

Respecto a los eosinófilos, estos son un tipo de granulocito que desempeñan un papel clave en las reacciones alérgicas, especialmente en las fases tardías, donde se encuentran en los infiltrados inflamatorios. La diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea está influenciada por las citoquinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, y una vez maduros, circulan en la sangre. Su presencia es notable en los tejidos periféricos, particularmente en las mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario. Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas que se tiñen con eosina, y cuando se activan, al igual que los mastocitos y basófilos, liberan mediadores lipídicos como el PAF, prostaglandinas y leucotrienos cisteinílicos (Martin et al., 2021; Kumar & Sharma, 2022).

Las células y mediadores involucrados en las respuestas alérgicas son responsables de los cambios vasculares inmediatos y las reacciones inflamatorias tardías. En la fase inmediata de hipersensibilidad, se observa una reacción de habón y eritema, caracterizada por la dilatación de los vasos sanguíneos locales, la acumulación de eritrocitos y la fuga de plasma, lo que causa tumefacción. Esta respuesta se debe principalmente a la acción de la IgE y los mastocitos, y se presenta típicamente minutos después de la exposición al alérgeno (Martin et al., 2021). Posteriormente,

se desencadena una reacción de fase tardía, que se manifiesta de 2 a 4 horas después de la exposición, con la acumulación de leucocitos inflamatorios como eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos T cooperadores. Esta inflamación alcanza su máximo en las 24 horas y gradualmente disminuye. En algunos casos, esta reacción de fase tardía puede producirse sin una fase inmediata detectable, y su capacidad puede transferirse con anticuerpos anti-IgE o fármacos que estimulan la activación de mastocitos (Kumar & Sharma, 2022; López et al., 2021).

Rinitis Alérgica

La rinitis alérgica (RA) se determina como un trastorno sintomático de la nariz, el cual se caracteriza por presentar inflamación de la mucosa nasal, la cual es mediada por IgE y estimulada por la exposición de alérgenos. Existen diversas formas de clasificar la RA. De acuerdo con el tiempo, se clasifica en intermitente y persistente. La RA intermitente se define como síntomas con duración de menos de 4 días por semana o menos de 4 semanas consecutivas. Por otro lado, la RA persistente se define como la presentación de síntomas durante más de 4 días por semana durante al menos un mes. De acuerdo con la gravedad e impacto en la calidad de vida, la RA se puede clasificar en leve, moderada y grave. Según al momento de presentación de síntomas, se puede clasificar en estacional o perenne (Agüero, 2023).

La fisiopatología de la RA consiste en que, tras presentarse la primera exposición a un alérgeno, diversas células inflamatorias como linfocitos T, linfocitos B, mastocitos, macrófagos y eosinófilos que infiltran el revestimiento mucoso se activan y promueven la producción de IgE específica en individuos genéticamente predispuestos o atópicos. En caso de existir una reexposición, se inicia la liberación de múltiples mediadores inflamatorios responsables de los síntomas (Agüero, 2023).

En el examen físico podemos encontrar algunos datos que sugieren RA, como facies “alérgica” o “adenoides”, pliegue alérgico, líneas de Dennie-Morgan. En la

tabla 1 se detallan las manifestaciones y signos clínicos de la RA (Agüero, 2023).

El diagnóstico de AR en niños debe apoyarse en la historia clínica y estudios paraclínicos. La historia familiar y personal de atopía, la cronicidad o intermitencia de síntomas ayudan a pensar en origen alérgico. Es importante preguntar las características de los síntomas, influencia de los cambios ambientales, estacionalidad y síntomas persistentes. Se debe de buscar intencionadamente signos de la tríada clásica atópica: dermatitis atópica, rinoconjuntivitis y asma, así como la coexistencia o antecedentes de alergia alimentaria (Pascual-Pérez, 2016; Zhang, 2021).

Tabla 1 Manifestaciones y signos clínicos de RA y entidades asociadas	
Obstrucción nasal	Respiración bucal crónica Hiposmia o anosmia Sensación de alta de aire Voz nasal Disfunción de trompa de Eustaquio (taponamiento ótico, exudado, hipoacusia e infección) Sialorrea Odinofagia Ronquido
Rinorrea	Ruidos nasales Rinorrea Necesidad de aclararse la garganta (carraspeo) Tos Náuseas, dolor abdominal y disminución de apetito Distensión abdominal por aerofagia
Prurito palatino y nasofaríngeo	Frotamiento Cloqueo Movimientos linguales enérgicos
Estornudos	Lagrimo Cierre de párpados

Otros síntomas asociados	Epistaxis, fatiga, irritabilidad, prurito ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral
Ojeras alérgicas	Venodilatación por la inflamación alérgica
Líneas de Dennie-Morgan	Aumento de pliegues debajo de los párpados
Pliegue nasal transversal	Frotamiento de la nariz
Mucosa nasal	Pálida, con edema de cornetes y rinorrea serosa
Mucosa orofaríngea	Aspecto de “empedrado” (hiperplasia linfoide)
Xerosis	Piel seca y manchas blancas
Membranas timpánicas	Retraídas o con líquido seroso
Facies alérgica del respirador bucal	Paladar arqueado, boca abierta, mal oclusión dental

Alergia a la proteína de leche de vaca

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) representa una de las alergias alimentarias más comunes en los niños a nivel mundial. La APLV se puede clasificar en mediada por IgE de inicio inmediato, donde la reacción ocurre generalmente a los pocos minutos de la ingestión, o de inicio retardado no mediada por IgE, donde los efectos generalmente se desarrollan después de 2 horas o más y carecen de los síntomas típicos mediados por IgE (urticaria, angioedema, síntomas respiratorios y/o gastrointestinales o anafilaxia). El pronóstico de la APLV es favorable ya que la mayoría de los infantes superan la alergia durante la niñez (Chong, 2022; de Jong, 2022).

La leche de vaca (LV) (*Bos domesticus*) es consumida en grandes cantidades por personas de diferentes edades, en diversas presentaciones (líquida o procesada, cruda y cocinada). El primer antígeno no homólogo que los niños ingieren en cantidades importantes son las proteínas de la LV. Por cada 100 ml contiene 3 g de proteínas y más de 40 proteínas: todas estas son alérgenos potenciales. Los niños

con APLV están en su mayoría sensibilizados (presencia de IgE específica a las proteínas de la LV) a múltiples proteínas de la LV. Se puede encontrar sensibilización a las caseínas, incluidas las caseínas $\alpha 1$, $\alpha 2$, β y κ (que juntas son parte del 80% de las proteínas de la leche de vaca (PLV), y/o a las proteínas del suero, como la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina. La proteína más termolábil es la β -lactoglobulina, pero en algunas ocasiones, por ejemplo, posterior a un calentamiento vigoroso (121° durante 20 minutos), pueden llegar a incrementar su alergenicidad, formándose nuevas estructuras inmunológicamente más activas (de Jong, 2022; Pascual- Pérez, 2016).

La fisiopatología de la APLV comienza cuando las proteínas de la leche atraviesan el lumen intestinal y son reconocidas por las células M de la mucosa intestinal. Estas células transfieren la información a las células dendríticas de la submucosa, que actúan como presentadoras de antígenos. Posteriormente, los linfocitos T cooperadores (Th0) son activados y promueven una respuesta exagerada de los linfocitos Th2 mediante la secreción de citocinas como las interleucinas 4 y 13. Esta respuesta estimula a los linfocitos B para producir IgE específica contra el antígeno (Cubides-Munévar, 2020).

En las manifestaciones clínicas no mediadas por IgE, ciertas citocinas, como la IL-5 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), secretadas por los linfocitos Th0, inducen la activación de eosinófilos y el reclutamiento de neutrófilos. Estas acciones pueden ocasionar inflamación, dolor y disfunción orgánica. Cuando se produce una nueva exposición al alérgeno, se desencadena una reacción antígeno-anticuerpo que activa los linfocitos B preparados o promueve la degranulación de mastocitos y eosinófilos, generando síntomas en diferentes órganos (Cubides-Munévar, 2020).

Los síntomas de la APLV se manifiestan tras la exposición a las proteínas de la leche de vaca, ya sea por el consumo de productos lácteos en madres lactantes, fórmulas infantiles o leche bovina directamente. Dependiendo de la gravedad y el tiempo de reacción, las manifestaciones clínicas se clasifican en:

- Inmediatas: Aparecen en los primeros 30 minutos e incluyen urticaria, exantema, síndrome alérgico oral, angioedema facial, anafilaxia y aumento de IgE.
- Mediatas: Surgen horas después y suelen ser reacciones no mediadas por IgE, con predominio de síntomas gastrointestinales.
- Tardías: Aparecen entre el día 1 y el día 5. Pueden involucrar tanto mecanismos mediados como no mediados por IgE y se presentan con síntomas gastrointestinales, respiratorios o cutáneos, como rinitis, eccema, o incluso cuadros graves como enterocolitis o esofagitis (Cubides-Munévar, 2020).

La APLV afecta principalmente el sistema digestivo (50-60%), con deposiciones sanguinolentas como síntoma más común. Las manifestaciones cutáneas ocurren en 30-70% de los casos, mientras que las respiratorias se presentan en 20-30%, siendo raros los síntomas respiratorios aislados, como rinoconjuntivitis aguda o asma (Cubides-Munévar, 2020; Larrosa-Haro, 2020).

Las reacciones mediadas por IgE suelen incluir urticaria, angioedema y eritema perioral. La urticaria es la forma más frecuente, mientras que el angioedema afecta áreas no declives y tiene una distribución asimétrica. Por otro lado, la dermatitis atópica relacionada con APLV puede presentarse como eritema umbilical y periumbilical en un tercio de los niños menores de un año con dermatitis de inicio temprano (Larrosa-Haro, 2020).

En los casos no mediados por IgE, los síntomas suelen ser tardíos y predominan las manifestaciones digestivas, incluyendo síndromes como proctocolitis, enteropatía y síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca (SEIPA). Estos síntomas pueden confundirse con trastornos funcionales como cólicos, regurgitaciones o estreñimiento. Las alteraciones en las evacuaciones son comunes, pudiendo incluir diarrea, sangrado en heces y anemia crónica por déficit de hierro. El fallo de crecimiento también es una manifestación posible (Larrosa-Haro, 2020; Toca, 2022).

La proctocolitis afecta principalmente a lactantes de entre 2 y 8 semanas

alimentados con leche humana o fórmulas con proteínas de leche de vaca. En estos casos, la exclusión de la proteína de la dieta materna y del niño suele resultar en una mejora clínica hacia el primer año de vida (Larrosa-Haro, 2020; Toca, 2022).

Diagnóstico alergológico

Para el diagnóstico de enfermedades alérgicas, es importante realizar una completa historia clínica más exámenes diagnósticos

a) Historia clínica

La historia clínica mejora la precisión del diagnóstico y evita derivaciones, pruebas o tratamientos innecesarios. La historia debe combinarse con el examen físico, lo que puede no ser posible en algunos escenarios como la telemedicina. Se requiere confirmación con pruebas de diagnóstico para la progresión a inmunoterapia alérgica o terapia de evitación dirigida, o es deseable si la respuesta al tratamiento es inadecuada (Zhang, 2021).

Antecedentes familiares: Indagar la presencia de familiares con. Son factores predictivos para el progreso de enfermedad alérgica. Un niño con alergia en la familia incrementa el riesgo de que también ocurra en los hermanos, hasta 10 veces mayor que en la población general (Cubides-Munévar, 2020; Pascual-Pérez, 2016).

Antecedentes personales no patológicos. Es fundamental investigar el entorno que rodea al paciente, identificando posibles contactos con fuentes alérgicas. Aunque las estrategias para reducir la exposición a alérgenos interiores como ácaros y hongos, animales domésticos y alérgenos ocupacionales han logrado disminuir los niveles de exposición, su impacto en los síntomas y la progresión de la enfermedad ha sido limitado (Mullol, 2019).

Antecedentes prenatales y postnatales: Factores como el nacimiento prematuro, el parto por cesárea, el uso de antibióticos en etapas tempranas, la limitada lactancia materna y el uso de fórmulas infantiles se asocian parcialmente con el incremento de enfermedades crónicas no transmisibles en la infancia, incluidas las alergias (Agüero, 2023).

Antecedentes personales patológicos: Es importante investigar antecedentes de alergias para identificar la "marcha atópica", que suele iniciar con dermatitis atópica y progresar hacia RA y alergias alimentarias (González-Díaz, 2023).

Exploración física: Los hallazgos del examen físico incluyen empedrado faríngeo posterior, descarga nasal clara y cornetes inferiores agrandados, facies "alérgica" o "adenoides", saludo alérgico, pliegue alérgico, ojeras alérgicas o líneas de Dennie-Morgan (Agüero, 2023).

b) Pruebas diagnósticas

Es importante realizar pruebas diagnósticas, ya sea para confirmar o descartar alguna patología alérgica en pacientes con sospecha de alergia.

- Prick test (PT) o prueba cutánea:

Los pacientes pueden beneficiarse de la identificación de sus sensibilidades específicas. La prueba cutánea es una forma rápida y relativamente cómoda de probar varios antígenos con una precisión similar a otros métodos de prueba disponibles. Se realiza con lancetas, que vienen en una variedad de formas (Del Olmo de la Lama, 2019).

Generalmente, las lancetas están diseñadas para limitar la profundidad de penetración en la piel a 1 mm. Cuando se aplica un antígeno a la piel de una persona sensibilizada, el antígeno entrecruza los anticuerpos IgE en la superficie de los mastocitos cutáneos, lo que provoca la degranulación y la liberación de mediadores (incluida la histamina), lo que conduce a la formación de una reacción de roncha y erupción en 15 a 20 minutos. Después de aproximadamente 20 minutos, los resultados se leen midiendo el tamaño de la roncha por su diámetro mayor. Se consideran positivas las ronchas mayores o iguales a 3 mm de diámetro, en comparación con el control negativo. (Del Olmo de la Lama, 2019).

El PT se puede realizar en cualquier grupo de edad y es valiosa en poblaciones pediátricas dada la velocidad a la que se pueden aplicar múltiples antígenos y la incomodidad limitada que se experimenta durante la prueba. Además de un

excelente perfil de seguridad, el PT ha reportado una sensibilidad y especificidad de alrededor del 80% (Del Olmo de la Lama, 2019).

- Niveles totales de IgE sérico

En pacientes con patologías alérgicas como asma o rinitis, los niveles de IgE suelen ser significativamente más altos que en individuos sanos. Aunque un nivel elevado de IgE total puede sugerir atopía, no proporciona información específica sobre los alérgenos a los que el paciente es sensible (Zhang, 2021).

La evaluación de la IgE total puede ser útil para evaluar el estado atópico general; además, en casos seleccionados podría ayudar a guiar la terapia (es decir, predecir el resultado de la inmunoterapia específica con alérgenos) (Zhang, 2021). Los valores de referencia de IgE varían según la edad:

- 1 año: 0.8-15.2 UI/ml
- 2 años: 0.31-29.5 UI/ml
- 3 años: 0.19-16.9 UI/ml
- 4-5 años: 1.07-68.9 UI/ml
- 6-8 años: 1.03-161.3 UI/ml
- 9-10 años: 0.98-570.6 UI/ml
- 14 años: 2.06-195.2 UI/ml
- Adultos: 1.53-114 UI/ml (Kleinman, McDaniel y Molloy, 2021).

- Niveles específicos de IgE sérico

La prueba de IgE específica sérica se puede utilizar en pacientes que no pueden someterse a pruebas cutáneas de alergia. El uso de alérgenos altamente purificados o recombinantes puede aumentar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de las pruebas IgE específica (Zhang, 2021).

El análisis serológico o de sangre para el diagnóstico de alergias se basa en el principio de detectar los niveles de anticuerpos IgE circulantes contra alérgenos específicos en la sangre. Los análisis de sangre se realizan mediante diferentes

técnicas, como las pruebas radioalergosorbentes (RAST) o el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, según la disponibilidad del equipo (Zhang, 2021).

Se puede analizar un solo alérgeno o una batería de alérgenos (entre 36 y 54 o más) y se selecciona el alérgeno o alérgenos sospechosos a partir del historial del paciente. Los alérgenos comunes son los alimentos, las plantas, los ácaros del polvo doméstico y la caspa de animales. La sensibilidad y especificidad de la IgE sérica específica de alimentos varían según el tipo de alérgeno; En general, la sensibilidad es alta para alimentos alergénicos comunes como el huevo, el maní, la leche y la soya, pero la especificidad es baja (38-59%). La sensibilidad a los ácaros del polvo doméstico y la caspa de animales es del 64% al 67%, mientras que la especificidad es del 85% al 99%, según el valor umbral de IgE (Zhang, 2021).

La concentración de IgE (UI/ml) se describe de la siguiente forma:

- Clase 0: concentración $<0,35$ UI/ml (resultado negativo);
- Clase 1: $\geq 0,35$ y $<0,7$ UI/ml
- Clase 2: $\geq 0,7$ y $<3,5$ UI/ml
- Clase 3: $\geq 3,5$ y $<17,5$ UI/ml
- Clase 4: $\geq 17,5$ y <50 UI/ml
- Clase 5: ≥ 50 UI/ml (Inmunoglobulinas de Clase E (IgE), s. f.)
 - Eosinófilos en sangre periférica:

El aumento en el recuento de eosinófilos suele estar relacionado con enfermedades alérgicas. Un recuento superior a $500/\mu\text{l}$ se considera eosinofilia y puede clasificarse como leve ($500-1500/\mu\text{l}$), moderada ($1500-5000/\mu\text{l}$) o grave ($>5000/\mu\text{l}$). Sin embargo, este marcador tiene baja sensibilidad y especificidad, ya que en algunos casos de RA no se detecta eosinofilia (Arce, 2023).

- Citología de mucosa nasal

La presencia predominante de eosinófilos en la citología nasal es indicativa de alergia, aunque su ausencia no excluye esta condición. Este examen es útil para

monitorear la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad (Zhang, 2021).

b) Definición del problema

Las patologías alérgicas afectan a millones de personas en todo el mundo y los casos se han ido incrementado en las últimas décadas, convirtiéndose en una complicación de salud pública, que afecta la calidad de vida de las personas. Perjudican a pacientes de todas las edades, género, etnia o nivel socioeconómico; sin embargo, con mayor riesgo en la población pediátrica, ya que en la primera infancia se encuentran los primeros síntomas y signos de enfermedad alérgica.

La RA y la APLV son patologías alérgicas frecuentes observadas en Pediatría. Es de suma importancia conocer los antecedentes, factores de riesgo, signos y síntomas asociados. Los síntomas de alergias se pueden asociar a otras patologías de hipersensibilidad, como a ciertos alimentos. Es importante su identificación para poder continuar abordaje y brindar tratamiento oportuno, mejorando la calidad de vida.

Ante un proceso alérgico, se han documentado la coexistencia de síntomas respiratorios y gastrointestinales, sin embargo, no existen suficientes investigaciones que hayan establecido la relación de RA con APLV.

Teniendo en cuenta que la APLV es una de las alergias alimentarias más prevalentes en la etapa de la infancia y que la leche es de las primeras proteínas alimentarias de origen no humano ingeridas por los niños, debemos de prestar atención ya que puede persistir durante la infancia y la adolescencia, la cual, en estas etapas de la vida, frecuentemente pasa desapercibida o es mal diagnosticada, al denominarla, por ejemplo, intolerancia a la lactosa, sin haberse completado abordaje de estudio.

El presente proyecto de investigación tiene el propósito de hacer evidente la necesidad de contar con estudios actualizados con respecto a la presentación de las enfermedades alérgicas en los pacientes pediátricos del Hospital General ISSSTE

Querétaro, buscando identificar a los pacientes que presenten síntomas respiratorios y gastrointestinales relacionados con estas patologías principalmente (RA, APLV), para poder brindar medidas para cambio de estilo de vida de manera preventiva para así evitar o retrasar complicaciones. Además, iniciar manejo sintomático con citas de revaloración, y en caso de ser necesario, indicar manejo con inmunoterapia, de manera oportuna.

Con respecto a lo anteriormente mencionado, la pregunta de investigación del proyecto será la siguiente:

¿Cuál es la asociación que existe entre la rinitis alérgica y la alergia a la proteína de leche de vaca en pacientes de 2 a 15 años atendidos en el Hospital General ISSSTE de Querétaro?

c) Justificación

Las enfermedades alérgicas tienen un importante impacto psico-social a nivel mundial y en nuestro país, ya que afecta la salud física, mental y social, tanto de los niños como de los padres, afectando su calidad de vida y también perjudica drásticamente la economía familiar, ya que se estiman elevados costos en atenciones médicas y tratamientos.

Actualmente no se cuenta con suficiente información respecto a la relación entre RA y APLV, sobre todo en pacientes mayores a 2 años. Siendo ambas patologías de las más comunes en el área de alergología pediátrica.

En la institución, se cuentan con algunos estudios complementarios (biometría hemática, IgE), para poder apoyar el diagnóstico de patologías alérgicas. Es importante en la consulta de alergología, complementar el diagnóstico con herramientas como el Prick Test, ya que es de suma utilidad para poder determinar el alérgeno responsable de la alergia, siendo un método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, además de ser seguro y recomendado su uso en niños. La población pediátrica es vulnerable y susceptible a diversas alergias, las cuales, se mejoran la calidad de vida en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Este estudio ha permitido ampliar el conocimiento respecto a las patologías más frecuentes en alergología pediátrica (RA, ALPV) en el Hospital General Querétaro ISSSTE. La identificación de factores asociados y el diagnóstico oportuno, sería para favorecer la reducción de costos a nivel de salud pública, con la introducción de herramientas útiles como el Prick Test como parte de la consulta de alergología, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes y familias con un tratamiento integral e individualizado. Los conocimientos y resultados obtenidos serán difundidos con fines científicos a través de la publicación de la tesis, así como en revistas especializadas o congresos.

d) Hipótesis

Hipótesis nula (H₀): No habrá relación significativa de rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca, al momento de buscar asociaciones, en pacientes de 2 a 15 años, tomando como muestra datos del servicio de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE ($p > 0.05$).

Hipótesis alternativa (H₁): Sí habrá relación significativa de rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca, al momento de buscar asociaciones, en pacientes de 2 a 15 años, tomando como muestra datos del servicio de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE ($p \leq 0.05$).

e) Objetivo general

- Determinar la asociación entre rinitis alérgica (RA) y alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) en pacientes de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.

f) Objetivos específicos

- Clasificar la edad más prevalente de rinitis alérgica e identificar aquellos que presenten síntomas digestivos asociados a alergia a la proteína de leche de vaca en pacientes de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del

Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.

- Determinar el sexo más frecuente que presenta rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca en pacientes de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.
- Distinguir factores de riesgo que favorezcan la aparición de rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca en pacientes de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.
- Realizar diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca por medio de Prick Test en pacientes con rinitis alérgica de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.
- Examinar la relación que existe entre eosinófilos y niveles de IgE con las pruebas cutáneas positivas en pacientes con rinitis alérgica de 2 a 15 años que acudan a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE en el periodo de septiembre 2023 a agosto 2024.

II. Material y Método

1. Diseño y tipo de estudio

Estudio transversal analítico, prospectivo y correlacional.

2. Definición del universo

La población de estudio fueron las y los pacientes de 2-15 años que acudieron a la consulta externa de Alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE

El tiempo de ejecución fue de septiembre 2023 a agosto del 2024. El grupo al que se intervino fue de pacientes de 2 a 15 años que acudieron a consulta externa de alergología en el periodo de septiembre 2023-agosto 2024, con diagnóstico de RA.

3. Tamaño de la muestra

La muestra del estudio fue calculada por medio de la página de cálculo de acceso abierto OpenEpi 2.3, tomando en consideración de una prevalencia para la alergia alimentaria de 5.3% en población pediátrica (Cabrera-Chávez, 2018). Igualmente, consideramos un límite de confianza del 95%, un efecto de diseño del 1%, y una población total de 57 pacientes atendidos en los últimos 6 meses en la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE. Con lo cual se obtuvo una muestra mínima de 34 pacientes.

Para incrementar la muestra calculada, se amplió la muestra a 93 pacientes, considerando la muestra que calcula Open Epi cuando los intervalos de confianza son del 97%. Esto se realizó con el propósito de que se evitasen errores tipo II (β), ampliando la muestra con el fin de que este problema pudiese evitarse y poder obtener resultados que fuesen estadísticamente significativos, sobre todo en los análisis de asociación correlacional.

4. Tipo de muestreo

Se ejecutó una recolección de la muestra por medio de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

5. Definición de las unidades de observación

Las unidades de observación del presente estudio fueron pacientes pediátricos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 2 y los 15 años, que acudieron a la consulta externa de alergología del Hospital General Querétaro ISSSTE durante el periodo de septiembre de 2023 a agosto de 2024.

Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha clínica de rinitis alérgica, quienes además presenten manifestaciones compatibles con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV).

6. Definición del grupo control (No aplica en este caso)

Dada la naturaleza del diseño, en donde la búsqueda de asociación correlacional no requiere de un grupo comparativo, en este caso no fue necesario el uso de un grupo control.

7. Criterios de selección

7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de 2-15 años con diagnóstico de rinitis alérgica, documentado en expediente clínico
- Pacientes que acudan a consulta externa de alergología entre septiembre 2023 a agosto 2024
- Expedientes que cuenten con biometría hemática e IgE
- Padres/tutor del menor que acepten la realización de Prick Test con previo consentimiento informado

7.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 2 años y mayores de 15 años con diagnóstico de rinitis alérgica
- Pacientes de 2-15 años que no cuenten con diagnóstico de rinitis alérgica
- Pacientes que presenten otra patología que pudiera afectar el resultado del estudio
- Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica que se presenten a consulta externa de Alergología fuera del periodo de estudio (septiembre 2023-agosto 2024)
- Pacientes con prueba Prick Test negativo
- Pacientes con expedientes con información inconclusa o incompleta
- Pacientes que presenten contraindicaciones para realización de Prick Test como: reacción grave previa aún
- Prick test u otra prueba cutánea, paciente inestable, urticaria activa, brote de dermatitis atópica, dermografismo activo grave, pacientes con enfermedades cardiovasculares inestables
- Pacientes con previa ingesta de medicamentos menor a 7 días antes de la prueba Prick Test: antihistamínicos, antileucotrienos, anticolinérgicos, corticoides, broncodilatadores β_2 - adrenérgicos.

7.3. Criterios de eliminación

- Padre/tutor del menor que se niegue a participar en la investigación.
- Padres que nieguen la realización de Prick Test.
- Pacientes que pierdan seguimiento por la consulta externa.
- Pérdida de derechohabencia.
- Cambio de hospital por cambio de residencia.
- Fallecimiento del paciente.

8. Definición de variables y unidades de medida

<p>Tabla 2</p> <p>Tabla de operacionalización de variables</p>				
Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable (Escala de medición)	Indicador
Edad	Edad desde el nacimiento hasta la fecha de evaluación	Años	Cualitativa Nominal, politómica	Preescolar (2-5 años), escolar (6-11 años), adolescencia (12-15 años)
Sexo	Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino)	Sexo Biológico	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino / Masculino
Antecedentes heredo familiares de atopia/alergia	Hacen referencia a si en la familia tanto materna como paterna hubo o hay la presencia de ciertas enfermedades con predisposición genética, en este caso la presencia de enfermedades alérgicas.	Presencia o ausencia	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Edad materna en el embarazo	Edad en años de la madre en el momento del nacimiento del recién nacido. En este estudio se tomará en cuenta como edad materna de riesgo >30 años	Años	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Tipo de parto	Vía por la que el neonato nació	Parto que se define de acuerdo con categoría nominal	Cualitativa Nominal dicotómica	Parto / Cesárea
Recién nacido	Neonato que al momento del	Peso en	Cualitativa	Sí / No

con bajo al nacimiento	parto pesa menos de 2500 gramos	kilogramos	Nominal dicotómica	
Recién nacido pretérmino	< 37 semanas de gestación al momento del parto	Edad en semanas	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Hospitalización en UCIN al nacimiento	Recién nacido que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	Ingreso al Hospital	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Lactancia mixta	Es aquella en la que se combinan la lactancia materna y la lactancia con leches de fórmula para alimentar al bebé	Presencia de lactancia mixta	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Periodo de lactancia materna	Tiempo en el que la madre amamanta a su bebé	Tiempo en edad	Cuantitativa	Meses
Alimentación complementaria	Etapas en la cual se ofrecen al lactante alimentos distintos de la leche materna o de una fórmula infantil como complemento	Presencia o ausencia de alimentación	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Síntomas gastrointestinales posterior a ingesta de leche	Síntomas como reflujo gastroesofágico, sangre en las heces, hiporexia, cólicos, diarrea, estreñimiento, posterior a la ingesta de leche de vaca	Presencia de síntomas propios de alteraciones gastrointestinales	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Síntomas respiratorios o alteraciones en la piel posterior a ingesta de leche	Presencia de los siguientes síntomas posterior a la ingesta de leche: -Síntomas respiratorios: rinoconjuntivitis, rinorrea, estornudos, lagrimeo, broncoespasmo, episodios de disfonía -Síntomas de la piel: eritema, urticaria, o angioedema	Presencia de síntomas propios de alteraciones respiratorias como estornudos, lagrimeo y broncoespasmo	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Rinitis alérgica	Respuesta de	Cantidad	Cuantitativa	UI/mL

	hipersensibilidad tipo 1 mediada por la inmunoglobulina E (IgE) de las membranas mucosas nasales, resultante de la exposición a alérgenos en un individuo sensibilizado	numérica de IgE	. Variable continua	
Edad de diagnóstico de rinitis alérgica	Edad del paciente en la que médico facultativo determinó el diagnóstico de rinitis alérgica	Edad en años desde el diagnóstico	Cualitativa Nominal, politómica	Preescolar (2-5 años), escolar (6-11 años), adolescencia (12-15 años)
Persistencia de síntomas gastrointestinales	Que los síntomas como reflujo gastroesofágico, sangre en las deposiciones, inapetencia, dolor abdominal tipo cólico, diarrea, estreñimiento, aún estén presentes posterior a la ingesta de leche de vaca	Persistencia de días de alteraciones gastrointestinales	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí / No
Eosinofilia	Se considera eosinofilia a un recuento mayor a 500 eosinófilos/mm ³	Cantidad de eosinófilos en sangre.	Cuantitativa . Variable continua	Cel/dL
Prick test	Es una manera de evaluar la presencia de anticuerpos que causan alergia en el paciente. Positivo, pápula mayor de 3 mm de diámetro, en relación con el control negativo	Sensibilización positiva cuando se observa una pápula con un diámetro ≥ 3 mm mayor al control negativo	Cuantitativa . Variable discreta	Milímetros

III. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

El Prick Test o prueba cutánea es un método para identificar la presencia de

anticuerpos alérgicos en el paciente. La técnica consiste en aplicar pequeñas cantidades de alérgenos en la piel. Se coloca una gota de cada alérgeno en el antebrazo, y mediante un raspado superficial se permite que las partículas penetren ligeramente en la piel. A continuación, se detalla el procedimiento:

1. Limpiar la cara anterior del antebrazo con alcohol y permitir que se seque al aire.
2. Marcar las zonas donde se colocarán los alérgenos.
3. Aplicar las gotas de los extractos alérgénicos de forma ordenada, separándolas unos 3 cm entre sí, comenzando por el control negativo y terminando con el control positivo (histamina).
4. Usar una lanceta estandarizada para realizar una punción perpendicular a la piel a través de cada gota, evitando que haya sangrado.
5. Retirar los restos de extracto después de 1-3 minutos, utilizando absorción sin frotar la piel.
6. Evaluar los resultados a los 20 minutos, midiendo el habón con una regla milimetrada, anotando el diámetro mayor y el perpendicular en milímetros.
7. Registrar los resultados obtenidos.

Un habón con un diámetro superior a 3 mm, comparado con el control negativo, sugiere sensibilización al alérgeno correspondiente. Sin embargo, es fundamental interpretar estos hallazgos en el contexto de la historia clínica para establecer su relación con los síntomas del paciente.

Toda la información se guardará en una base de datos en Excel, codificando las variables cualitativas y dejando las variables numéricas sin texto. Esto último es con el fin de que los programas de análisis de estadística que se utilicen puedan trabajar con la información almacenada.

IV. Prueba piloto (No aplica en este caso)

Debido al diseño de la investigación, no es necesario hacer pilotaje de la población, ya que no se está aplicando intervenciones o nuevas técnicas terapéutica

V. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se realizó un análisis tipo univariado donde se determinan las frecuencias y los porcentajes de las variables cualitativas, tales como grupos de edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de alergias, edad materna al momento del embarazo, vía de nacimiento, semanas de gestación, entre otros mencionados anteriormente. Así mismo las variables cuantitativas se describen en promedios y desviación estándar.

Por lo tanto, el análisis univariado se utilizó para describir las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje. Mientras que el análisis bivariado fue de utilidad para el análisis de variables cuantitativas, en su promedio y desviación estándar. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para determinar el vínculo de interdependencia entre la RA y APLV, para lograr determinar la presencia o ausencia de asociación. Para ello se realizó un análisis de correlación de Pearson, el cual por medio de un valor de r^2 determina cuál es el porcentaje de cambio que existe con la RA al haber la presencia de APLV.

Ambas variables para cuestión del estudio se expresan de manera cuantitativa, la RA se expresa de acuerdo al valor de eosinófilos e IgE, mientras que la APLV se expresa en milímetros (tamaño de la pápula) de acuerdo al resultado de Prick Test (específicamente a la proteína de leche de vaca) tomándose un valor estadísticamente significativo de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron por medio del programa Epi InfoTM para su uso en Windows versión 7.2. Toda la información de los pacientes recolectados se guardó en base de datos de Excel.

Consideraciones éticas

Este proyecto se sometió a Evaluación ante el Comité de Bioética e Investigación del Hospital General Querétaro ISSSTE, así como posteriormente ante el H. Consejo de Investigación de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Igualmente, antes de iniciar la intervención,

se aplicaron consentimientos informados a los participantes (Ver Anexo No. 2).

Considerando el Artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, el presente estudio cubre con las características de ser una investigación con riesgo mínimo. Igualmente, y de acuerdo con el artículo 13 de esta misma Ley, este estudio preserva el respeto a la dignidad de cada paciente; contado a su vez con el consentimiento informado de los pacientes previo a la Investigación y protegiendo su privacidad, tal como dicen los artículos 14 y 15 respectivamente (Diario Oficial de la Federación, 2014).

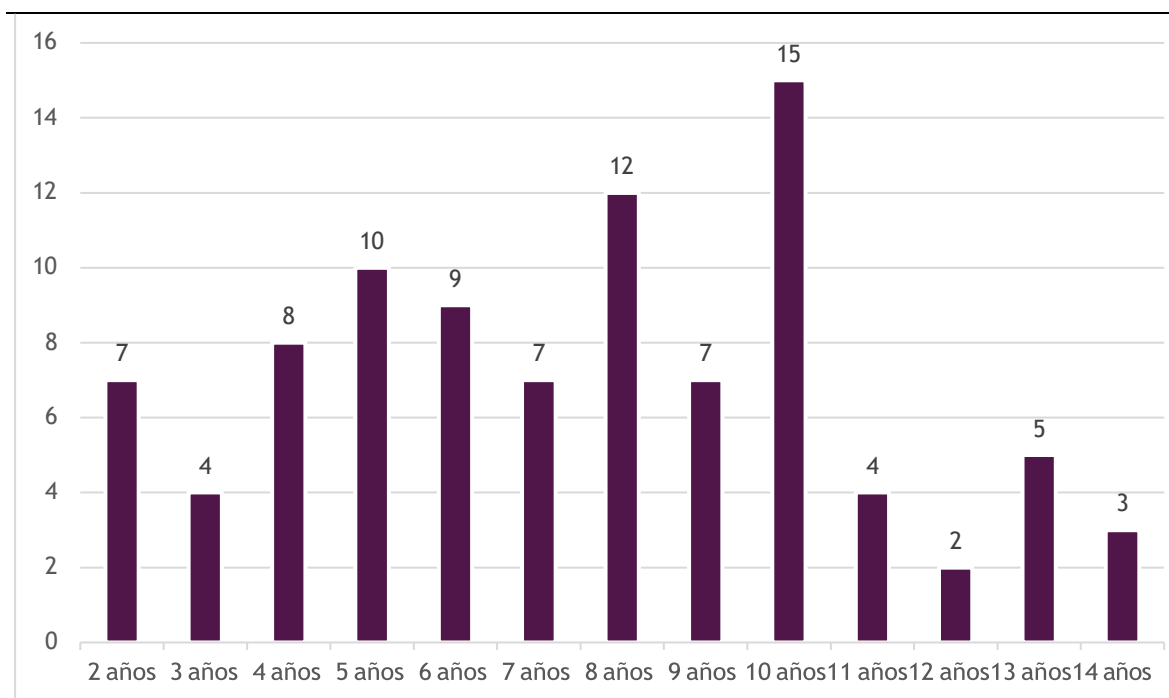
Correspondiendo a lo anterior, todos los métodos se llevaron a cabo de acuerdo con respecto a las directrices y normas pertinentes, específicamente la Declaración de Helsinki (Helsinki, 2022). Con respecto a esta Declaración, se consideran los Principios Éticos 16 a 22 sobre Riesgo, Cargas, así como los artículos 23 [Comités de Ética en Investigación] y 25 a 32 [Realización de un Consentimiento Informado].

VI. Resultados

Resultados de estadística analítica descriptiva

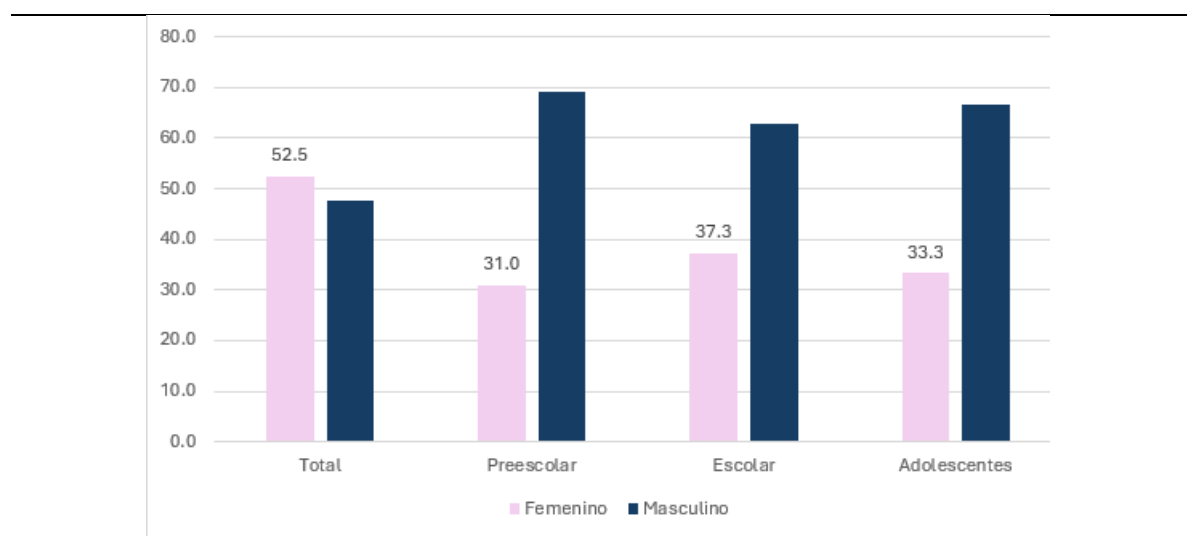
Para ampliar la muestra calculada, se amplió la muestra a 93 pacientes, considerando la muestra que calcula Open Epi cuando los intervalos de confianza son del 95%. Esto se realizó con el propósito de que se evitasen errores tipo II (β), ampliando la muestra con el fin de que este problema pudiese evitarse.

Como se indicó en el primer objetivo, se buscó identificar cuál era la edad más prevalente con RA y APLV (Gráfico No. 1). Ya con un tamaño mayor de la muestra, se estratificaron los pacientes en subgrupos de acuerdo con la edad, observando que aquellos con mayor prevalencia de síntomas fueron quienes tenían 10 años ($n=15$), seguido de los 8 años ($n=12$) y los 5 años ($n=10$). Las demás edades que continuaban eran los 6, 7 y 9 años. Esto nos demostró que el grupo de edad con mayor prevalencia de síntomas fueron aquellos niños en edad escolar.



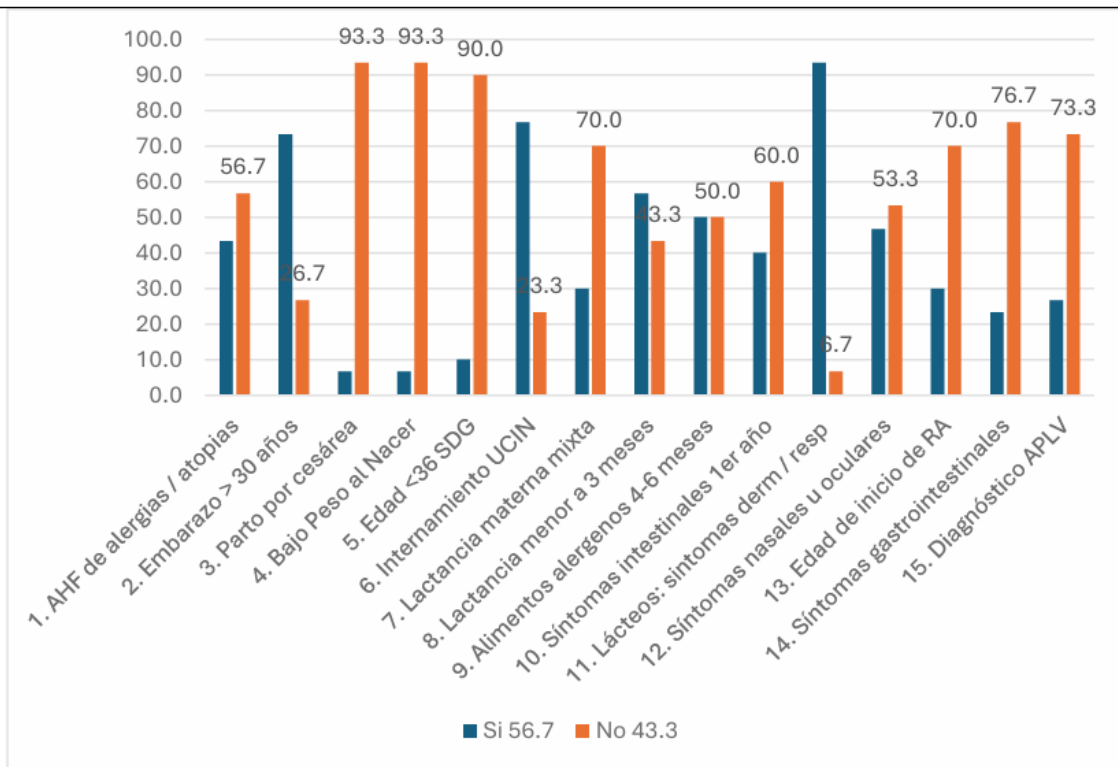
Gráfica No. 1
Gráfica de acuerdo con la edad de los pacientes

Igualmente, y tomando en cuenta lo anterior, al dividir a la población de acuerdo con el sexo, se pudo apreciar que en la población general fue mayor la proporción de mujeres con RA, presentando una prevalencia del 52.5% (Gráfico No. 2). No obstante, ya al dividir a la población de acuerdo con la edad, fue más frecuente la presencia de pacientes masculinos, sobre todo en edades preescolares, seguido de edades adolescentes, considerando la distribución de frecuencias de edades que se observó en la anterior gráfica.



Gráfica No. 2
Gráfica de acuerdo con el sexo de los pacientes

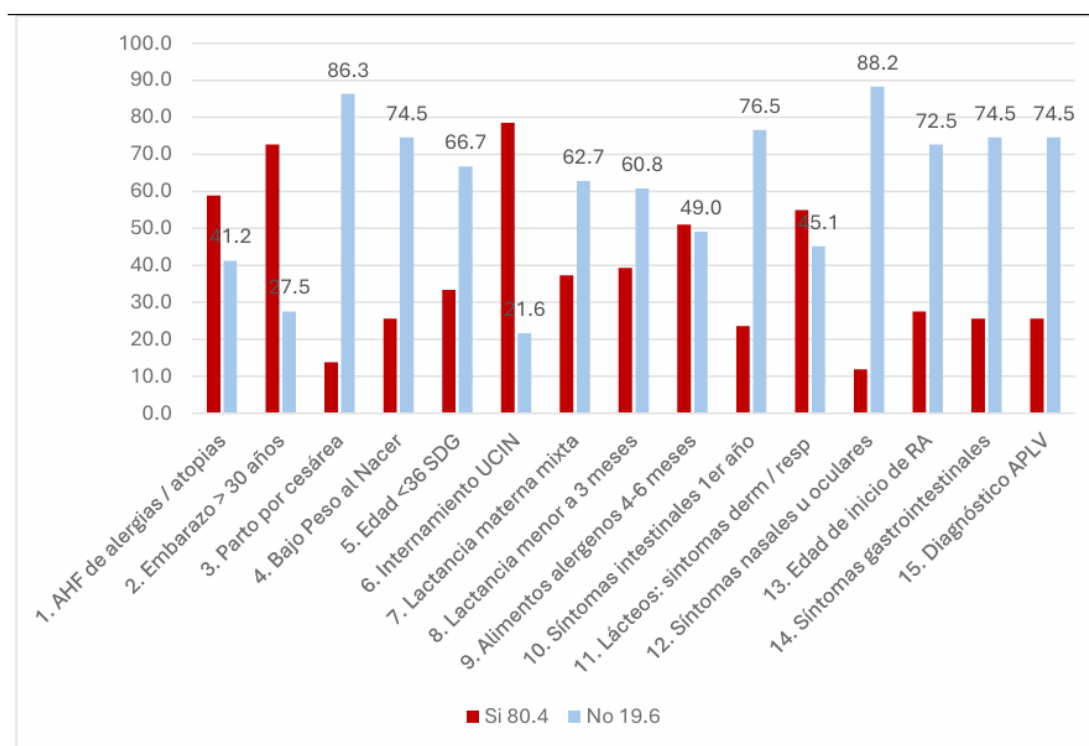
Igualmente, se buscó la identificación de diferentes antecedentes o factores de riesgo (Gráfica 3). Para ello se utilizó una encuesta validada realizando un conteo de las respuestas de acuerdo con el grupo de edad: el primer grupo consistió en 29 pacientes preescolares; se pudo apreciar que más del 90% de la población nacieron por parto natural y sin bajo peso al nacer. Por otro lado, el antecedente más prevalente es haber presentado síntomas dermatológicos y respiratorios, en segundo lugar, internamiento en UCIN y en tercer lugar lactancia menor a 3 meses.



Gráfica No.3
Gráfica de las respuestas en pacientes preescolares

El siguiente grupo fue el de escolares (Gráfica No. 4), el cual consistió en 51 pacientes, se pudo observar que los pacientes presentaban igualmente presentaron el antecedente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, así como el hecho de que las madres hubiesen tenido un embarazo después de los 30 años. Seguido de ello, se encontraban los antecedentes heredofamiliares de alergias y atopias, síntomas dermatológicos y respiratorios asociados a la ingesta de leche de vaca.

Por otro lado, valores muy disminuidos fue la presencia de síntomas oculares o nasales, así como síntomas intestinales durante el primer año de vida. El parto por cesárea también fue poco frecuente, bajo peso al nacer o la edad menor a las 36 semanas de gestación. Igualmente, la edad de inicio de la RA en épocas escolares fue menor al 30%, así como el diagnóstico de APLV.

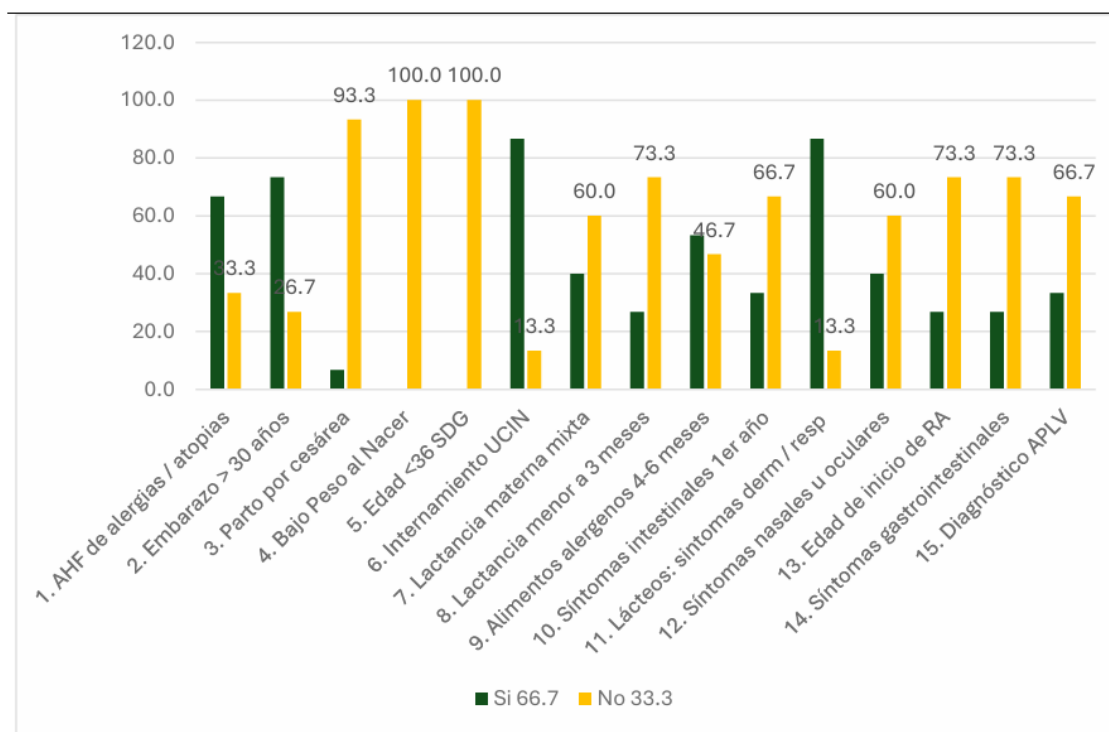


Gráfica No. 4

Gráfica de las respuestas en pacientes escolares

De igual forma, se dividió a la población en un tercer grupo que eran pacientes con edades alrededor de la adolescencia, el cual consistió en 13 pacientes (Gráfica No. 5). En este caso, igual que el primer grupo, el mayor antecedente fue el de síntomas dermatológicos y respiratorios por consumo de lácteos, así como internamiento previo a la Unidad de Cuidados Intensivos. Sin embargo, eran poco frecuentes los síntomas en este grupo de edad.

Uno de los más frecuentes fue el de embarazo mayor a los 30 años, así como el antecedente heredofamiliar de atopias y alergias, ingesta de alimentos alérgenos a los 4-6 meses. Ya el resto de los factores de riesgo fueron poco frecuentes en este grupo de edad.



Gráfica No. 5

Gráfica de las respuestas en pacientes adolescentes

Resultados de estadística analítica descriptiva

Consecutivamente, como se especificó en el apartado de objetivos, se hicieron cálculos de correlación lineal asociativa. Igualmente, como se comentó previamente, al ampliar la muestra a más de 90 pacientes pediátricos, se pudo dividir a la población en tres grupos de edad. El primero de ellos de preescolares, se caracterizó por 29 pacientes, los cuales se les analizaron los niveles de IgE y su relación asociativa con la APLV.

Para este grupo de edad, el promedio de IgE fue de 226.6 UI/ml, con una desviación estándar de ± 27.6 UI/ml. Mientras que, por otro lado, fueron 22 pacientes los que tenían un *Prick Test* positivo. Con ello, se realizó un análisis de r^2 con un valor de 0.08, lo que indica una asociación del 8%, del cambio de APLV debido a la RA. Sin, embargo, (Tabla No. 1) la ecuación de la relación no fue estadísticamente significativa debido a lo que se obtuvo del valor de la prueba de F (1 gl regresión/28 gl residuo): 2.48, $p=0.126$.

Tabla No. 1 Primer análisis de asociación en edad preescolar				
Variable	Coefficiente	Error Std	Prueba de F	Valor de <i>p</i>
IgE	0.000	0.000	2.481	0.126874
CONSTANTE	0.655	0.103	40.5579	0.000001

Coefficiente de Correlación Asociativa: $r^2 = 0.08$

	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Suma Promedio	Prueba de F
Regresión	1	0.447	0.447	2.481
Residuales	27	4.863	0.180	-----
Total	28	5.310	-----	-----

Fuente: tabla realizada por los autores del manuscrito por medio de SPSS y Epi Info

Por otro lado, para el grupo de edad de pacientes escolares, el promedio de IgE fue de 220.9 UI/ml, con una desviación estándar de ± 32.7 UI/ml. Mientras que, por otro lado, fueron 42 pacientes los 52 que tuvieron un *Prick Test* positivo. Posteriormente, a este mismo grupo se le realizó un análisis de r^2 con un valor de 0.04 (Tabla No. 2), lo que indica una asociación correlacional del 4%, del cambio de APLV debido a la RA. No obstante, igual que el anterior resultado, la ecuación de la relación no fue estadísticamente significativa debido a lo que se obtuvo del valor de la prueba de F (1 gl regresión/48 gl residuo): 2.093, $p = 0.154433$.

Tabla No. 2 Primer análisis de asociación en edad escolar				
Variable	Coefficiente	Error Std	Prueba de F	Valor de <i>p</i>
IgE	0.000	0.000	2.0934	0.154433
CONSTANTE	0.791	0.062	163.1363	0.000000

Coefficiente de Correlación Asociativa: $r^2 = 0.08$

	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Suma Promedio	Prueba de F
Regresión	1	0.281	0.281	2.093
Residuales	48	6.439	0.134	-----
Total	49	6.720	-----	-----

Fuente: tabla realizada por los autores del manuscrito por medio de SPSS y Epi Info

Finalmente, para el grupo de edad de pacientes adolescentes, el promedio de IgE fue de 344.68 UI/ml, con una desviación estándar de ± 46.5 UI/ml. Mientras que, por otro lado, fueron 4 pacientes los 6 que tuvieron un *Prick Test* positivo. Similar a los análisis anteriores, a este mismo grupo se le realizó un análisis de r^2 para ver el grado de asociación obtenido (Tabla No. 3).

Al haber realizado el análisis se obtuvo un resultado de 0.06, lo que refirió una asociación correlacional del 6% de dependencia de la APLV a la presencia de RA. Sin embargo, como fue el caso del primer así como del segundo análisis, la ecuación de la relación no presentó una significancia estadística ya que su valor de p fue mayor al establecido como normal, obteniendo a su vez los siguientes resultados: valor de la prueba de F (1 gl regresión/12 gl residuo): 0.8031, $p=0.3878$.

Tabla No. 3
Primer análisis de asociación en edad adolescente

Variable	Coefficiente	Error Std	Prueba de F	Valor de p
IgE	0.000	0.000	0.8031	0.387798
CONSTANTE	0.782	0.129	36.7358	0.000057

Coefficiente de Correlación Asociativa: $r^2=0.06$

	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Suma Promedio	Prueba de F
Regresión	1	0.108	0.108	0.803
Residuales	12	1.607	0.134	-----
Total	13	1.714	-----	-----

Fuente: tabla realizada por los autores del manuscrito por medio de SPSS y Epi Info

VII. Discusión

Según la literatura, la RA es la forma más frecuente de enfermedad atópica; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se estima que 400 millones de personas tienen esta afección. El 80% de los casos son en individuos menores de 20 años (Lozano *et al.*, 2019). Es más común observarla en niños con una remisión durante la adolescencia (Chango- Rodríguez *et al.*, 2024); reportándose que su incidencia durante los primeros 5 años de vida es del 17,2%, con una edad máxima en el momento del diagnóstico entre los 24 y los 29 meses (Nur Husna *et al.*, 2022).

Por otro lado, otra patología alérgica a mencionar es la alergia APLV: alergia alimentaria más frecuente en pediatría. La APLV se observa principalmente en bebés y niños pequeños. Se ha descrito que la prevalencia es en menores de 2 años, de un 1,8% a 7,5% (Petriz *et al.*, 2017). La afección suele alcanzar su punto máximo en el primer año de vida y la mayoría de los casos presentan síntomas alrededor de los 3 meses de edad (Días, Santos y Pinheiro, 2010; Sackesen *et al.*, 2019).

Al cumplir ya un año de vida, aproximadamente el 50 % de los niños afectados desarrollan tolerancia, cifra que aumenta a más del 75 % a los 3 años y a más del 90 % a los 6 años. Sin embargo, algunos niños pueden seguir padeciendo APLV más allá de estas edades. La literatura nos reporta que aproximadamente el 44% sigue siendo alérgico a los 10 años (Días, Santos y Pinheiro, 2010), lo cual es similar a los resultados que encontramos en el grupo de estudiantes con edad mayor a la etapa escolar.

Acorde con nuestros resultados, y con lo que estudiamos, observamos que la edad más prevalente en niños de síntomas alérgicos es aquellos de 10 años, seguido de los 8 y 5 años, por lo que en nuestro estudio arroja una prevalencia de RA y APLV en etapas escolares. A pesar de lo anterior, los resultados obtenidos son diferentes reportado a la literatura (Nur Husna *et al.*, 2022; Petriz *et al.*, 2017) porque la muestra que utilizamos es menor y abarca únicamente de los 2 a los 15 años edad, por lo que no fue posible estudiar la prevalencia en menores de dos años y contrastarla como *grupo control*.

De acuerdo con el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) la prevalencia general de AR es mayor en los niños varones que en las niñas. Esta tendencia cambia durante la pubertad y la adolescencia, y las adolescentes mujeres muestran tasas de prevalencia más altas en comparación con los varones. Las diferencias en la prevalencia de la afección se explican por los niveles más altos de hormonas esteroides sexuales endógenas con una mayor respuesta Th2 en las mujeres, mientras que, en los hombres, la testosterona actúa suprimiendo la respuesta Th2 (García-Almaraz *et al.*, 2021).

Respecto a la APLV, los datos reportados sobre la prevalencia específica por sexo son menos amplios que los de la RA. Algunos estudios sugieren que los niños se ven afectados con mayor frecuencia que las niñas durante la primera infancia. Se estima que la proporción de niños a mujeres en la APLV es de alrededor de 2:1 en los lactantes (Fröhlich *et al.*, 2017). A manera similar, nuestro estudio reportó que la prevalencia de RA y APLV fue mayor en hombres, a pesar de que la población general estudiada fue de mayor proporción el sexo femenino que el masculino, abarcando un 52.5%.

Asimismo, acorde con la literatura, los factores de riesgo para la RA y APLV en la infancia y adolescencia son múltiples y se pueden agrupar en categorías como antecedentes familiares, factores personales y condiciones ambientales. Algunos de estos factores son compartidos y otros son específicos para dichas patologías. A continuación, se detallan los principales factores identificados en la literatura y la comparación respecto a nuestros resultados.

La frecuencia de presentar historia familiar de alergia en nuestra población de estudio fue de un 66.8%, observándose más prevalente este antecedente en edades escolares y adolescentes. Este resultado es de importancia, ya que va acorde a lo descrito por Mancilla-Hernández, donde menciona que los niños con antecedentes familiares de atopia tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar RA (Mancilla-Hernández *et al.*, 2021). Este riesgo puede ser hasta 20 veces mayor si ambos padres tienen antecedentes alérgicos.

Y, con respecto a la APLV, De Armentia y Delgado reportan que los niños con familiares cercanos que padecen alergias tienen un mayor riesgo de desarrollar APLV. Si uno de los padres es alérgico, el riesgo se sitúa entre el 20% y el 40%; si ambos padres son alérgicos, el riesgo puede aumentar hasta un 60% (De Armentia y Delgado, 2018). Lo cual fue similar a los resultados que encontramos en los grupos de pacientes en edades escolares y adolescentes.

Por otro lado, enfermedades como dermatitis atópica o asma, los cuales se han descrito como los factores de riesgo más significativos. La predisposición genética aumenta la probabilidad de desarrollar a reacciones alérgicas en general, de acuerdo con Kubota (Kubota *et al.*, 2023). Respecto a este estudio, con fines de analizar la asociación correlacional entre la RA y la APLV, no se incluyeron pacientes que presentaran estas patologías. Sin embargo, esta fuerte asociación se ha señalado en investigaciones anteriores, descrita como la alteración de algunas mutaciones, como las que afectan el gen de la filagrina, que también se han asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar alergias alimentarias (De Armentia y Delgado, 2018; Kubota *et al.*, 2023).

Otro aspecto que se encontró en los resultados es que en los tres grupos de edad se observó de manera prevalente haber requerido estancia en Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, requiriendo uso de antibióticos en más del 75% de la población de pacientes escolares, más del 78% de escolares y casi 90% de adolescentes. Este antecedente se observó también reflejado en la literatura existente, donde se ha reportado que la administración temprana de antibióticos en los primeros meses de vida puede aumentar el riesgo de desarrollar RA, APLV y otras alergias alimentarias posiblemente debido a su impacto en la microbiota intestinal, así como al desarrollo del sistema inmunológico (De Armentia y Delgado, 2018; Marina *et al.*, 2009).

De acuerdo con Covarrubias-Carrillo, además de los factores mencionados previamente, se reportan otros factores de riesgo asociados, específicamente de la APLV, los cuales son: antecedente de nacimiento por cesárea, edad materna mayor de 30 años, alimentación mixta y lactancia materna menor a 3 meses (Covarrubias-

Carrillo, Huerta-Hernández y Aguirre- Ramírez, 2019). De Armentia y Delgado describen que la lactancia materna favorece la tolerancia a los alimentos y la formación de una microbiota intestinal adecuada (De Armentia y Delgado, 2018).

Considerando lo anterior, respecto a nuestros resultados, la edad materna mayor a 30 años resultó ser prevalente en más del 73% de los pacientes preescolares, escolares y adolescentes. En relación con el antecedente de cesárea, observamos más este factor de riesgo en los sujetos del estudio de etapas escolares, a diferencia de los otros grupos poblacionales. Por otro lado, los preescolares y adolescentes contaban con antecedente de cesárea de un 6.7%, y respecto a la lactancia materna se observó en los preescolares que el 56.3% recibió este tipo de alimentación exclusiva por menos de 3 meses, lo cual pudo haber propiciado al desarrollo de APLV, por alteración en la exposición microbiana, que afecta la regulación inmunológica.

En relación con la alimentación complementaria, se ha descrito en la literatura que la introducción temprana de productos lácteos en la dieta puede influir en el desarrollo y persistencia de la APLV. Aquellos que no fueron alimentados exclusivamente con leche materna durante los primeros seis meses tienen un mayor riesgo a diferencia de otros grupos de pacientes (Kubota *et al.*, 2023). El estudio *Enquiring About Tolerance* (EAT) menciona como hallazgo que, a los bebés que iniciaron la introducción de leche de vaca y otros alérgenos alimentarios a partir de los 4 meses de edad manifestaron brotes de eczema y cólicos, a diferencia del grupo que introdujo alérgenos en la alimentación complementaria después de 6 meses de lactancia materna exclusiva (Zepeda-Ortega *et al.*, 2021). Ante ello, en nuestro trabajo de investigación, 51.1% de los niños iniciaron alimentación complementaria entre los 4 y los 6 meses de edad, lo cual es similar a lo que se acaba de mencionar por otros autores.

Referente a los niveles de IgE, se ha descrito previamente que se eleva al presentarse una reacción alérgica. En el caso de la APLV, es preferible contar con niveles de IgE específica (sIgE), ya que vaca son un indicador importante para la

persistencia de la APLV. Los niños y adolescentes con niveles altos de sIgE a partir de los 6 años tienen menos probabilidades de adquirir tolerancia a la leche a medida que crecen (Kubota *et al.*, 2023; Valdesoiro Navarrete, Boné Calvo y Plaza Martín, 2019). No obstante, en nuestro hospital contamos únicamente con IgE total; pero a pesar de ello, estos valores son una herramienta muy valiosa para realizar el diagnóstico de enfermedades alérgicas, en la cual, en los 3 grupos de edad que fueron estudiados, presentaron niveles séricos de IgE elevados acorde a su edad, por lo que se confirma de manera objetiva la existencia de alergias.

En los preescolares, el rango normal de IgE es de 0-60 UI/ml y valores normales de eosinófilos son de 30-525/ μ l (Kleinman, McDaniel y Molloy, 2021). De los 29 pacientes preescolares que se estudiaron, 22 presentaron PT positivo y específicamente positividad a la proteína de la leche de la vaca fueron 7 pacientes. De esos pacientes positivos a la leche de vaca, en promedio presentaron eosinófilos de 205/ μ l, los cuales se encuentran en rangos para la edad e IgE de 226.6 UI/ml, el cual se encuentra elevado para la edad. De esos 7 pacientes, 4 manifestaron síntomas gastrointestinales, por lo que además de contar con diagnóstico de RA, también se realizó el diagnóstico de APLV.

Por otro lado, en la población de pacientes escolares el rango normal de IgE es de 0-90 UI/ml y valores normales de eosinófilos son de 20-500/ μ l (Kleinman, McDaniel y Molloy, 2021). De los 52 pacientes escolares estudiados, 42 de ellos presentaron positividad al PT. De aquellos 42, 21 resultaron con PT positiva a PLV. Aquellos pacientes positivos a la leche de la vaca, en promedio presentaron eosinófilos de 728/ μ l e IgE de 220.9 UI/ml, los cuales ambos se encuentran elevados para la edad. De estos 21 pacientes, 7 tuvieron síntomas gastrointestinales asociados a la ingesta de leche de vaca.

En los adolescentes, el rango normal de IgE es de 0-200 UI/ml y deben de tener valores normales de eosinófilos son de 30-400/ μ l (Kleinman, McDaniel y Molloy, 2021). Tomando esto en cuenta, de los 12 pacientes adolescentes estudiados, 9 de ellos presentaron positividad al PT. De aquellos, 6 resultaron con PT positiva a la

proteína de la leche de la vaca. Aquellos pacientes positivos a la leche, en promedio presentaron eosinófilos de 360/ μ l e IgE de 426 UI/ml, lo cual comparado con la literatura se encontraba elevada para la edad, mientras que los eosinófilos se conservan normales. De estos 6 pacientes, tres tuvieron síntomas gastrointestinales asociados a la ingesta de leche de vaca.

Fortalezas, debilidades y propuestas para futuras investigaciones

Dentro de las fortalezas de este trabajo de investigación, es que este estudio aborda dos condiciones altamente prevalentes en pediatría, la RA y a APLV, cuya relación no ha sido ampliamente explorada. Los resultados obtenidos pueden contribuir a un mejor entendimiento de estas patologías y guiar estrategias clínicas que permitan un diagnóstico más oportuno y un manejo integral en niños. Si bien ambas condiciones son patologías bien estudiadas de forma independiente, su asociación es un campo poco documentado. Este estudio llena un vacío en la literatura al explorar posibles vínculos, lo que contribuye significativamente al campo de la alergología y pediatría.

De igual forma, la selección de participantes de entre 2 y 15 años abarca un amplio rango etario que permite evaluar diferentes etapas del desarrollo inmunológico. Esto asegura que los hallazgos sean aplicables a la población pediátrica general afectada por estas condiciones. A su vez, la implementación de herramientas diagnósticas específicas, como pruebas cutáneas de alergia, determinación de IgE y criterios clínicos validados, garantiza la confiabilidad de los datos obtenidos.

Asimismo, este trabajo ofrece implicaciones prácticas al identificar subgrupos de pacientes pediátricos que podrían beneficiarse de un enfoque preventivo o de manejo multidisciplinario. Los hallazgos de este estudio contribuyen al entendimiento de la marcha atópica, proporcionando evidencia de cómo una alergia alimentaria, como la APLV, puede estar presente con otras patologías alérgicas como la RA. Sin embargo, también en nuestro estudio observamos que no todos los pacientes siguieron la marcha alérgica. Esto enriquece el conocimiento

sobre la interacción entre distintas manifestaciones alérgicas.

Al centrarnos en una población específica, el estudio proporciona información relevante sobre posibles antecedentes clínicos, ambientales o personales que podrían estar relacionadas con la prevalencia de estas condiciones en el contexto analizado. Sin embargo, respecto a las debilidades de la tesis, el número de participantes es limitado, lo cual no solo afectan la potencia estadística y aumenta el margen de error en las conclusiones, sino que además explica porque no hubo correlaciones asociativas con significancia estadística. Igualmente, aunque las pruebas diagnósticas utilizadas sean validadas, existen algunas limitaciones, como el no contar con IgE específica.

Además, aunque el rango de 2 a 15 años es amplio, no se incluyeron pacientes en etapas clave como lactantes menores de 2 años o adolescentes mayores de 15 años, que al no poder utilizarse como *grupo control*, limita la aplicabilidad de los hallazgos a otros grupos de edad. De igual forma, las diferencias en la exposición a factores ambientales (por ejemplo, zonas urbanas vs. rurales), socioeconómicos o genéticos dentro de la población estudiada podrían haber influido en los resultados, y al no ser estudiadas, no se pudo identificar si eran variables confusoras. Sin un seguimiento a largo plazo, no es posible evaluar la progresión o evolución de las condiciones estudiadas, lo que limita la comprensión de la relación entre la APLV y la RA a lo largo del tiempo. La información obtenida a través de encuestas e interrogatorio podría tener sesgos de memoria o percepción por parte de los padres o cuidadores.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones previamente mencionadas, a partir de los resultados de la tesis se pueden realizar seguimientos a largo plazo para evaluar la progresión y relación causal entre la APLV y RA. Esto permitiría confirmar si una condición predispone al desarrollo de la otra. También, se podrían incluir lactantes menores de 2 años y adolescentes mayores de 15 años para explorar cómo estas condiciones evolucionan en diferentes etapas del desarrollo.

Igualmente, sería de mayor relevancia llevar a cabo investigaciones en diferentes

regiones o países para evaluar si factores geográficos, ambientales o genéticos influyen en la asociación entre estas condiciones, así como evaluar si la APLV puede ser un marcador temprano de la marcha atópica que predice el desarrollo de otras enfermedades alérgicas, como asma o dermatitis atópica, además de la RA. Otras propuestas podrían ser el investigar si la intervención temprana en pacientes con APLV podría modificar la progresión hacia la RA u otras condiciones alérgicas y así, proponer la implementación de protocolos que incluyan la evaluación de RA en niños diagnosticados con APLV, y viceversa, para facilitar un manejo integral y prevenir complicaciones.

De igual forma, es importante fomentar la colaboración entre pediatras, alergólogos y nutriólogos para abordar de forma conjunta las necesidades de pacientes con ambas condiciones. De esta forma se pueden desarrollar programas de sensibilización dirigidos a padres sobre el posible vínculo entre alergias alimentarias y enfermedades respiratorias alérgicas, así como estrategias para su manejo. Explorar el impacto emocional y social en los niños y sus familias al vivir con ambas condiciones, pueden ser a su vez propuestas metodológicas para futuros proyectos que se centren en intervenciones psicoeducativas.

A su vez, nuestras propuestas metodológicas son con respecto a nuevas investigaciones sobre factores ambientales y dietéticos que puedan estar contribuyendo al aumento de ambas patologías, con el objetivo de diseñar estrategias preventivas. Evaluando, al mismo tiempo, la utilidad de biomarcadores específicos (marcadores específicos para IgE) como pruebas combinadas para diagnosticar con mayor precisión la coexistencia de ambas condiciones sería útil no solo para proyectos que se hagan en otros hospitales, sino a su vez para atender estas patologías de maneras más adecuadas.

VIII. Conclusión

La investigación nos permitió realizar análisis de asociación correlacional entre RA y APLV en un nicho de población poco estudiado, lo que contribuye significativamente en el campo de la alergología pediátrica. A pesar de arrojar estudios estadísticamente no significativos en este análisis, se lograron identificar pacientes con APLV los cuales desconocían ese diagnóstico.

A través de este trabajo, se logró identificar la prevalencia de RA y APLV en pacientes de 2-15 años atendidos en la consulta externa de alergología, del Hospital General Querétaro ISSSTE, en el periodo de septiembre del 2023 para agosto del 2024. Clasificándose los pacientes por grupo de edad, se observó un mayor número de pacientes con síntomas alérgicos en edad escolar -Siendo la edad más prevalente a los 10 años- y con menor prevalencia, los preescolares y adolescentes.

La RA es la condición alérgica más común en la población pediátrica. Mientras que la APLV es la patología alérgica alimentaria más frecuente en niños, la cual habitualmente va desapareciendo conforme a mayor edad. Sin embargo, en la minoría de los casos puede persistir hasta la edad escolar y adolescencia como es lo que encontramos en las poblaciones de pacientes con las cuales trabajamos.

El desarrollo de estas enfermedades está influenciado por una combinación de factores genéticos, ambientales y personales. Comprender estos factores es crucial para la prevención y manejo adecuado de la enfermedad, el cual debe ser valorado por el alergólogo, para poder llevar a cabo un mejor abordaje y diagnóstico, quien, además de realizar la anamnesis, solicitará estudios pertinentes para integrar el diagnóstico etiológico. Ante ello, es de suma relevancia, el papel de la biometría hemática, niveles séricos de IgE y Prick Test, para poder brindar tratamiento personalizado y dirigido al paciente.

IX. Referencias Bibliográficas

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular*. Elsevier Health Sciences.
- Agüero, C. A., Sarraquigne, M. P., París, C. A., Mariño, A. I., López, K., Menéndez Porfirio, B., ... & Bandín, G. (2023). Rinitis alérgica en pediatría: recomendaciones para O su diagnóstico y tratamiento. *Archivos argentinos de pediatría*, 121(2), 22-22.
- Arce, M. P., & Mena, E. B. (2023). Manejo de la eosinofilia en atención primaria. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.
- Brown, C., Garcia, D., & Peters, R. (2020). Mast cells and basophils in allergic responses: From basic mechanisms to clinical implications. *Immunological Reviews*, 295(1), 58- 70.
- Chango-Rodríguez, A.C., Flores, J. D. A., Criollo, A. X. G., Espinosa, A. C. V., Noboa, M. N. A., & Rodríguez, A. A. G. (2024). Rinitis alérgica. Un problema de salud global. *Medicina*, 16, 04.
- Chong, K. W., Goh, S. H., Saffari, S. E., Loh, W., Sia, I., Seah, S., & Goh, A. (2022). IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 40(1), 65-71.
- Cohen, S. G. (2005). The Ishizakas and the search for reaginic antibodies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5), 935–938.
- Cordero, C., Prado, F., & Bravo, P. (2018). Actualización en manejo de Alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. *Revista chilena de pediatría*, 89(3), 310-317.
- Covarrubias-Carrillo, Huerta-Hernández, & Aguirre-Ramírez. (2019) Alergia a la proteína de la leche. Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría. *Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia*, 2, p. 269-275

- Cubides-Munévar, Á. M., Linero-Terán, A. S., Saldarriaga-Vélez, M. A., Umaña-Bautista, E. J., & Villamarín Betancourt, E. A. (2020). Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 35(1), 92-103.
- De Armentia, S. L. L., & Delgado, E. H. (2018). Alergia a proteínas de leche de vaca. *Peditría Integral I*, 76. 295-300.
- de Jong, N. W., van Splunter, M. E., Emons, J. A., Hettinga, K. A., Gerth van Wijk, R., Wichers, H. J., ... & Arends, N. J. (2022). Introduction of heated cow's milk protein in challenge-proven cow's milk allergic children: The iAGE study. *Nutrients*, 14(3), 629.
- Del Olmo de la Lama, M. R., Torres Borrego, J., Canals Candela, F. J., & Garde Garde, J. M. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica.¿ Cómo valorarlas? *Protoc. Diagn. Ter. Pediatr.*[revista en internet]. 2019 [citado 26 de diciembre 2020]; 2: 17-34.
- De los Ángeles Juan-Pineda, M., del Carmen Zárate-Hernández, M., Medina-Hernández, A., Huerta-Hernández, R. E., Góngora-Meléndez, M. A., Domínguez-Silva, M. G., ... & Covarrubias-Carrillo, R. M. (2015). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Revista Alergia México*, 62(1), 28-40.
- Dias, A., Santos, A., & Pinheiro, J. A. (2010). Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergologia et immunopathologia*, 38(1), 8-12.
- Fröhlich, M., Pinart, M., Keller, T., Reich, A., Cabieses, B., Hohmann, C., ... & Roll, S. (2017). Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clinical and translational allergy*, 7, 1-9.
- García-Almaraz, R., Reyes-Noriega, N., Del-Río-Navarro, B. E., Berber, A., Navarrete- Rodríguez, E. M., Ellwood, P., & Ramírez, O. J. S. (2021). Prevalence and risk factors associated with allergic rhinitis in Mexican school children: Global Asthma Network Phase I. *World Allergy*

- González-Díaz, S.N., Vidal-Gutiérrez, O., Guzmán-López, S., Martín, B., Ansotegui-Zubeldía, I.J., Morais-Almeida, M. (2023). *Alergia: Diagnóstico, Tratamiento y Prevención*. Universidad Autónoma de Nuevo León
- Holgate, S. T., Church, M. K., & Broide, D. H. (2018). *Allergy* (4th ed.). Elsevier.
- Inmunoglobulinas de clase E (IgE). (s. f.).
<https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.VIII.B.1.1>.
- Ivancevich, J. C., Cardona, V., Larenas Linnemann, D., Mullol, J., Neffen, H., Zernotti, M., ... & Bousquet, J. (2019). Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México. *Revista alergia México*, 66(4), 409-425.
- Jones, A., Taylor, S., & Wilson, R. (2019). Tfh cells and their role in antibody production and allergy. *Frontiers in Immunology*, 10, 2456.
- Kleinman, K., McDaniel, L., & Molloy, M. (2021). *Manual Harriet Lane de Pediatría: Manual para residentes de pediatría*. Elsevier Health Sciences.
- Kopf, M., Bachmann, M., & Marsland, B. J. (2010). The role of interleukin-13 in the regulation of immune responses and inflammation. *Immunological Reviews*, 226(1), 1-11
- Kubota, K., Nagakura, K. I., Ejiri, Y., Sato, S., Ebisawa, M., & Yanagida, N. (2023). Natural history of cow's milk allergy in children aged 6–12 years. *Pediatric Allergy and Immunology*, 34(12), e14064.
- Kumar, R., & Sharma, P. (2022). The role of eosinophils in allergic reactions and inflammation. *Immunology Reviews*, 58(2), 103-112.
- Larrosa-Haro, A. (2020). Alergia a proteínas de leche de vaca en pacientes

- pediátricos: visión de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(4), 379-381.
- López, F., Martínez, J., & García, A. (2021). Immune mechanisms in allergic disease: From immediate hypersensitivity to late-phase responses. *Journal of Clinical Immunology*, 41(3), 354-366
- Lozano, J.S., Sacre, J.A., Del Río B.E., & Ortega, J.A. (2019). Epidemiología de las enfermedades alérgicas. Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría. *Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia*, 2, p. 1-7
- Mancilla-Hernández, E., Barnica, R., González-Solórzano, E., Peregrina, J. A., Zecua- Nájera, Y., Soberanes-Rivas, G. A., & Jiménez-Sandoval, J. O. (2021). Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos. Un estudio multicéntrico. *Revista alergia México*, 68(2), 101-111.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. (2021). *Immunology* (9th ed.). Elsevier.
- Marina, O., Fernández, A., Follett, F. R., Marchisone, S., Saieg, G., Busoni, V. B., ... & Toca, C. (2009). Alergia a la proteína de la leche de vaca: Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Archivos argentinos de pediatría*, 107(5), 459-467.
- Martin, T., Patel, S., & Richards, H. (2021). Eosinophils and their role in allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(5), 1124-1132.
- Mullol, J., & Valero, A. (2019). Actualización del manejo de la rinitis alérgica. Guías GEMA y MACVIA-ARIA.
- Murphy, K., Weaver, C., & Janeway, C. A. (2022). *Janeway's Immunobiology* (10th ed.). Garland Science.
- Navarrete, L. V., Calvo, J. B., & Martín, A. M. P. Alergia IgE mediada a proteínas

de leche de vaca.

- Nur Husna, S. M., Tan, H. T. T., Md Shukri, N., Mohd Ashari, N. S., & Wong, K. K. (2022). Allergic rhinitis: a clinical and pathophysiological overview. *Frontiers in medicine*, 9, 874114.
- Pascual-Pérez, J. M., Callén-Blecua, M., Bercedo-Sanz, A., Praena-Crespo, M., Montón- Álvarez, J. L., & Bamonde-Rodríguez, L. (2016). El pediatra de atención primaria y la rinitis alérgica. *España: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*.
- Petriz, N. A., Parisi, C. A., Busaniche, J. N., Evangelista, P., Mehaudy, R., & Orsi, M. (2017). Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos. *Archivos argentinos de pediatría*, 115(4), 331- 335.
- Sackesen, C., Altintas, D. U., Bingol, A., Bingol, G., Buyuktiryaki, B., Demir, E., ... & Sekerel, B. E. (2019). Current trends in tolerance induction in cow's milk allergy: from passive to proactive strategies. *Frontiers in pediatrics*, 7, 372.
- Smith, J., Lee, M., & Johnson, P. (2020). The role of epithelial barrier dysfunction in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(4), 1357-1367.
- Tiotiu, A., & Kanny, G. (2023). Enfermedades alérgicas y reacciones pseudoalérgicas: definiciones, mecanismos, epidemiología. *EMC-Tratado de Medicina*.
- Toca, M. C., Morais, M. B., Vázquez-Frias, R., Becker-Cuevas, D. J., Boggio-Marzet, C. G., Delgado-Carbajal, L., ... & Villalobos-Palencia, N. C. (2022). Consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. *Revista de gastroenterología de México*, 87(2), 235-250.

- Valdesoiro Navarrete, L., Boné Calvo, J., & Plaza Martín, A. M. (2019). Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr*, 2, 207-15.
- Wise, S. K., Damask, C., Roland, L. T., Ebert, C., Levy, J. M., Lin, S., ... & Xu, X. (2023, April). International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis– 2023. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 13, No. 4, pp. 293-859).
- Zepeda-Ortega, B., Goh, A., Xepapadaki, P., Sprickelman, A., Nicolaou, N., Hernandez, R. E. H., & Warner, J. O. (2021). Strategies and future opportunities for the prevention, diagnosis, and management of cow milk allergy. *Frontiers in Immunology*, 12, 608372.
- Zhang, Y., Lan, F., & Zhang, L. (2021). Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*, 76(11), 3383-3389.

X. Anexos

Anexo no. 1. Cuestionario



Fecha: _____

CUESTIONARIO: "ASOCIACIÓN DE RINITIS ALÉRGICA CON ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA EN PACIENTES DE 2-12 AÑOS DEL HOSPITAL GENERAL ISSSTE DE QUERÉTARO"

Estimado (a) participante:

Este documento consta de una serie de preguntas, las respuestas que emita serán fidedignas, confiables y confidenciales. La información que se recabe tiene por objeto su participación en la investigación médica "Asociación de rinitis alérgica con alergia a la proteína de leche de vaca en pacientes de 2-15 años del Hospital General ISSSTE de Querétaro". Agradecemos su colaboración.

1. Datos de identificación

Expediente		Fecha y lugar de nacimiento	
Edad		Parentesco del paciente	
Sexo		Teléfono	

2. Antecedentes de importancia

	SI	NO	Detallar respuesta en caso de responder "sí"
Antecedentes de alergias/atopias en abuelos, papás, tíos, hermanos			
Edad materna más de 30 años al momento del embarazo			
¿Nacimiento por cesárea? Anotar motivo de cesárea			
¿Su hijo (a) tuvo peso bajo al nacer?			
¿Su hijo (a) fue menor de 36 semanas de gestación?			
¿Su hijo (a) estuvo en la unidad de cuidados intensivos neonatales?			
¿Su hijo (a) recibió alimentación mixta (lactancia materna y fórmula)?			
Lactancia materna menor a 3 meses			
Introducción de alimentos como maní, leche, huevo, entre los 4-6 meses de vida			
¿Notó en el 1er año de vida síntomas gastrointestinales posterior a ingesta de leche? (cólicos, diarrea, distensión, sangre rectal)			
Posterior a ingesta de lácteos, ¿ha presentado alteraciones en la piel o síntomas respiratorios?			
Ha notado síntomas como congestión nasal, escurrimiento nasal, estornudos, comezón en nariz y ojos			
¿Cuenta con diagnóstico de rinitis alérgica? ¿A partir de qué edad?			
¿Actualmente persisten síntomas gastrointestinales?			
¿Alguna vez le realizaron diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca?			
Su dieta actual, incluye restricción de lácteos			

Nombre y firma del padre o tutor: _____

Nombre y firma del investigador principal: Maruka Fátima Vargas Watanabe

Anexo no. 2. Consentimiento informado

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

“ASOCIACIÓN DE RINITIS ALÉRGICA CON ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA EN PACIENTES DE 2-15 AÑOS DEL HOSPITAL GENERAL ISSSTE DE QUERÉTARO”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Haruka Fátima Vargas Watanabe

DIRECCION: Av. Tecnológico 101, Col. Centro, 76000, Querétaro, Qro. TELEFONO: 4421852838 CORREO

ELECTRONICO: harukavw@outlook.com HORARIO DE ATENCION: Lunes a viernes de 08:00 – 14:00 h.

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dr. Jesús Alejandro Martínez Abrajan (Médico Pediatra Alergólogo), Dr. José Luis Piedra Peña (Médico Pediatra)

HOSPITAL SEDE: Hospital General ISSSTE de Querétaro

REPRESENTANTE DEL COMITÉ DE ETICA:

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
CEDULA: _____ EDAD: _____ FECHA: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier duda. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme el consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La rinitis alérgica es una de las patologías más frecuentes en pediatría, la cual se asocia a diversas patologías inmunológicas. Se ha observado en niños con alergia a la proteína de leche de vaca manifestaciones extradigestivas, por ejemplo a nivel respiratorio (rinoresaca, estornudos, tos, estridor, dificultad para respirar), por lo que podría existir una relación entre la rinitis alérgica con la alergia a la proteína de leche de vaca. La alergia a la proteína de leche de vaca es una patología infradiagnosticada, por lo cual es importante prestar atención para mejorar la calidad de vida de los pacientes, especialmente en aquellos que presentan otras patologías hiper reactivas, como la rinitis.

2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Identificar en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica síntomas gastrointestinales característicos de alergia a la proteína de leche de vaca.
- Realizar diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca por medio de Prick Test en pacientes pediátricos con rinitis alérgica.
- Determinar estadísticamente si la presencia de rinitis alérgica se asocia con la presencia de alergia a la proteína de leche de vaca.
- Documentar y difundir los hallazgos de la investigación.

3.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Obtener el diagnóstico confirmatorio de alergia a la proteína de leche de vaca por medio de Prick Test, llevando a cabo manejo y seguimiento de su patología.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La prueba cutánea o Prick Test es una manera de evaluar la presencia de anticuerpos que causan alergia en el paciente. Consiste en la introducción de pequeñas dosis de alérgenos en la piel del paciente. Se aplica una gota de cada alérgeno sobre el brazo y se hace un pequeño raspado sobre la gota para que penetren las partículas del alérgeno muy superficial en la piel.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los efectos adversos del Prick test son reacción alérgica cutánea, que presenta enrojecimiento, inflamación y picazón.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación, ya que se le cuidará de igual manera que a los demás pacientes.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable: Haruka Fátima Vargas Watanabe
- La información utilizada para la identificación de cada paciente en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar; recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante o del padre o tutor Fecha

Nombre y firma del Testigo 1 Fecha

Nombre y firma del Testigo 2 Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la Investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible, he preguntado si tiene alguna duda.

Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar Investigación en seres humanos apegándome a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Haruka Fátima Vargas Watanabe
Nombre y Firma del Investigador Fecha