UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

SANTIAGO NOE VASCO MORALES

Asociación entre lesiones neurológicas de origen neonatal con
dermatitis atópica y el nivel de IgE.

Versão corrigida

Ribeirão Preto

2021

SANTIAGO NOE VASCO MORALES

Asociación entre lesiones neurológicas de origen neonatal con dermatitis atópica y el nivel de IgE

Tesis Presentada al departamento de Puericultura y Pediatría, de la Universidad de Sao Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias,

Programa: Saúde da Criança e do Adolescente

Área: Saúde da Criança e do Adolescente Opción: Investigação em Pediatria

Orientador Prof. Dr. Pêrsio Roxo-Júnior

Ribeirão Preto

Autorizo la reproducción y divulgación total o parcial de este trabajo, por cualquier medio convencional o electrónico para fines de estudio e investigación siempre y cuando se cite la fuente

Vasco-Morales, Santiago

Asociación entre lesiones neurológicas de origen neonatal con dermatitis atópica y el nivel de IgE. Quito, Ecuador. Ribeirão Preto, 2021.

p: 91f; 30 cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. Opção: Investigação em Pediatria

Orientador Prof. Dr. Pérsio Roxo-Júnior. - São Paulo, 2021.

1. Lesión cerebral. 2.Dermatitis Atópica. 3.IgE. 4. Lactantes.

HOJA DE APROBACIÓN

VASCO-MORALES, Santiago. Asociación entre lesiones neurológicas de origen neonatal con dermatitis atópica y el nivel de IgE. Quito, Ecuador.

Disertación presentada a la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para obtener el título de Doctor en Ciencias.

Área de Concentración: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprobado en: ____/____/____

Junta Examinadora

Prof.

Dr: _____

Institución: _____

Firma: _____

Prof.Dr. _____

Institución: _____

Firma: _____

Prof.Dr _____

Institución: _____

Firma: _____

DEDICATORIA

A Dios

por la vida, la salud y la fortaleza para seguir adelante

A mi familia

Mis padres y hermanos que han sido el soporte de mi vida

A mi esposa Paola

Por su amor y apoyo incondicional

A Cristhian y Gabriel

Por ser mis hijos y mi motivo de superación

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor el Profesor Pécio Roxo Júnior, quien con sus conocimientos apoyo y paciencia me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También deseo expresar mi especial agradecimiento al Profesor Eduardo Antonio Donadi, coordinador del convenio entre la Universidad Central del Ecuador y la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto - Universidad de Sao Paulo, por su desinteresada dedicación, guía y amparo hacia los estudiantes ecuatorianos, mostrada durante toda nuestra formación.

Al personal docente y administrativo de la Facultad de medicina de Ribeirão Preto, de la Universidad de São Paulo, por abrirme sus puertas para tener la oportunidad de estudiar en tan prestigiosa institución.

A la Universidad Central del Ecuador, a su Rector el Dr. Fernando Sempertegui, al personal de la Unidad de Gestión de Doctorados, por ofrecernos la oportunidad de mejorar nuestros conocimientos en beneficio de los estudiantes que se forman en las aulas de nuestra universidad.

Al Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora, a su Gerente el Dr. Humberto Navas, al líder de Laboratorio Clínico el Dr. Gastón Zambrano, por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por su incondicional ayuda.

A las madres y sus recién nacidos que nos permiten ejercer la más noble de las profesiones.

A todos mis compañeros y a mi familia, por apoyarme en todo momento durante mi formación. En especial, quiero hacer mención a mis padres, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo de la Coordinación de Perfeccionamiento del personal de educación superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamiento 001.

Muchas gracias a todos.

SUMARIO

LISTA DE TABLAS.....	10
LISTA DE GRÁFICOS	11
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	12
RESUMEN.....	14
RESUMO.....	15
SUMMARY	17
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 INTRODUCCIÓN A LA NEUROINMUNOLOGÍA	19
1.2 ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ORIGINADAS EN PERÍODO NEONATAL.....	20
1.2.1 <i>Hipoxia perinatal/ Asfixia</i>	21
1.2.2 <i>Hemorragia intraventricular</i>	21
1.2.3 <i>Otras causas</i>	22
1.3 ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO	23
1.4 DERMATITIS ATÓPICA (DA)	24
1.5 INMUNOGLOBULINA E (IGE)	27
1.6 ASOCIACIÓN ENTRE LESIÓN DEL SNC Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS.....	28
1.7 JUSTIFICACIÓN	28
2 HIPÓTESIS	29
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4 PACIENTES Y MÉTODOS	31
4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	31
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33

4.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
4.4	CRITERIOS DE RETIRADA	34
4.5	INTERVENCIÓN.....	34
4.6	VARIABLES.....	36
4.7	VARIABLES DE CONFUSIÓN	37
4.8	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
5	CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
6	RESULTADOS.....	50
6.1	CARACTERÍSTICAS Y DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES	50
6.2	EVALUACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA	54
6.3	EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE IGE	56
7	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	62
9	REFERENCIAS.....	69
10	ANEXOS	80
10.1	ANEXO 1: CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA DE LA HEMORRAGIA DE MATRIZ GERMINAL SEGÚN VRIES.	80
10.2	ANEXO 2: CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA DE LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR SEGÚN VOLPE.	81
10.3	ANEXO 3: ESCALA DE SARNAT Y SARNAT.....	82
11	APÉNDICES	83
	APÉNDICE 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	83
	APÉNDICE 2. FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	88
	APÉNDICE 3. FORMULARIO DE APROBACIÓN: COMITÉ DE ÉTICA	91

Lista de Tablas

TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	39
TABLA 2. RIESGO RELATIVO PARA LA PRESENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN RELACIÓN CON EL GRUPO DE RIESGO, NEURODESARROLLO, LESIÓN ESTRUCTURAL DEL SNC, IRRITANTES AMBIENTALES Y EL NIVEL DE IgE.	55

Lista de Gráficos

GRÁFICO 1. FLUJOGRAMA CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES	52
GRÁFICO 2. ANÁLOGO PRUEBA T QUE COMPARA LOS VALORES PROMEDIO DEL NIVEL IGE COMPARACIÓN DE MEDIDAS DE DISPERSIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO DE ACUERDO CON LA ALTERACIÓN DEL NEURODESARROLLO. (HGOIA 2019)	58
GRÁFICO 3. ANÁLOGO PRUEBA T QUE COMPARA LOS VALORES PROMEDIO DEL NIVEL DE IGE MEDIDAS DE DISPERSIÓN Y TAMAÑO DEL EFECTO SEGÚN EL CONTACTO CON IRRITANTES AMBIENTALES. (HGOIA 2019).....	59
GRÁFICO 4. MODELO ANÁLOGO ANOVA MULTINIVEL: QUE COMPARA LA DISTRIBUCIÓN DE LA IGE CONTRASTADO EN LOS GRUPOS DE VARIABLES: ALTERACIÓN DEL NEURODESARROLLO E IRRITANTES AMBIENTALES (HGOIA 2019)	61

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ANOVA	Análisis de la varianza
ACTH	Adrenocorticotropa
AEG	Peso adecuado para la edad gestacional
BPN	Bajo peso al nacer
DA	Dermatitis Atópica – Eczema Atópico
EIH	Encefalopatía hipóxico-isquémica
GLM	Modelo lineal generalizado
GR	Grupo de Riesgo
GAR	Grupo de Alto Riesgo
HGOIA	Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora
HDI	Intervalo de densidad más alta (highest density interval)
HIV	Hemorragia Interventricular (Puede ser: G I, GII, G III, G IV)
IgE	Imunoglobulina E total
IL	Interleucina
IRM	Imagen de resonancia magnética
LPV	Leucomalacia periventricular

MCMC	Markov Chain Monte Carlo, o método Monte Carlo usando cadenas de Markov.
NDA	Neurodesarrollo alterado
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEG	Pequeño para la edad gestacional
RN	Recién nacido
RR	Riesgo Relativo
ROPE	Región de practica equivalencia
SN	Sistema Nervioso
SNC	Sistema Nervioso Central
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
UI/mL	Unidades internacionales por mililitro

RESUMEN

VASCO-MORALES, Santiago. **Asociación entre lesiones neurológicas de origen neonatal con dermatitis atópica y el nivel de IgE. Quito, Ecuador. 2021.** 95f. Tesis. Doctorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

La neuroinmunología estudia cómo el sistema inmunológico y el sistema nervioso interactúan y se modulan entre sí. Está demostrado que las lesiones cerebrales afectan la inmunidad, la presencia de dermatitis atópica y los niveles de IgE. Objetivo: identificar si los pacientes con lesiones neurológicas provocadas por asfixia o hemorragias intraventriculares originadas en el periodo neonatal presentan niveles más altos IgE asociados con dermatitis atópica. Se realizó un estudio de cohorte con la participación de lactantes que al nacer sufrieron: a) asfixia leve y/o hemorragia intraventricular grado I; b) asfixia moderada o grave y/o hemorragia intraventricular grado II, III o IV. Los pacientes fueron acompañados durante su primer año y sus padres firmaron el consentimiento informado. Se calculó el riesgo relativo (RR) y también se realizó un análisis estadístico bayesiano, mediante el uso del programa estadístico R v 3.3.6. Resultados: la dermatitis atópica se asocia con neurodesarrollo alterado: RR 3,3 (1,9: 5,9); con lesión estructural del sistema nervioso central detectado por ecografía transfontanelar: RR 3,6 (1,5:8,3); con irritantes ambientales: RR 3,3 (1,5:5) y con niveles de IgE superiores a 15 UI/mL. Conclusiones: los lactantes con alteraciones neurológicas tienen mayor riesgo de presentar dermatitis atópica con niveles de IgE total más altos, comparados con los pacientes que no presentaron alteraciones neurológicas. La interacción con irritantes ambientales es un importante estímulo para la presencia de dermatitis atópica mediada por IgE.

Palabras Clave: Lesión cerebral, Dermatitis Atópica, IgE, Lactantes.

RESUMO

VASCO-MORALES, Santiago. **Associação entre lesões neurológicas de origem neonatal com dermatite atópica e o nível de IgE. Quito, Ecuador. 2021.** 95f. Tese. Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A neuroimunologia estuda como o sistema imunológico e o sistema nervoso interagem e se modulam. Foi demonstrado que as lesões cerebrais afetam a imunidade, a presença de dermatite atópica e os níveis de IgE. Objetivo: identificar se pacientes com lesões neurológicas por asfixia ou hemorragia intraventricular originada no período neonatal apresentam níveis mais elevados de IgE associados à dermatite atópica. Foi realizado um estudo de coorte com a participação de lactentes que sofreram ao nascimento: a) asfixia leve e / ou hemorragia intraventricular grau I; b) asfixia moderada ou grave e / ou hemorragia intraventricular grau II, III ou IV. Os pacientes foram acompanhados durante o primeiro ano e seus pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Calculou-se o risco relativo (RR) e realizou-se também a análise estatística bayesiana, por meio do programa estatístico R v 3.3.6. Resultados: a dermatite atópica está associada a alterações no neurodesenvolvimento: RR 3,3 (1,9: 5,9); com lesão estrutural do sistema nervoso central detectada pela ultrassonografia transfontanelar: RR 3,6 (1,5: 8,3); com irritantes ambientais: RR 3,3 (1,5: 5) e com níveis de IgE maiores que 15 UI/mL. Conclusões: lactentes com alterações neurológicas apresentam maior risco de apresentar dermatite atópica com maiores níveis de IgE total, em comparação com pacientes sem alterações neurológicas. A

interação com irritantes ambientais é um estímulo importante para a presença de dermatite atópica mediada por IgE.

Palavras-chave: Lesão cerebral, Dermatite Atópica, IgE, Lactente.

SUMMARY

VASCO-MORALES, Santiago. **Association between neurological lesions originated during the neonatal period, with atopic dermatitis and IgE levels. Quito, Ecuador. 2021.** 96f. Thesis. Doctorate degree. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Neuroimmunology studies how the immune system and the nervous system interact and modulate each other. It has been shown that brain lesions affect the immune system, the presence of atopic dermatitis, and IgE levels. Objective: to identify if patients with neurological lesions caused by asphyxia or intraventricular hemorrhages originating in the neonatal period have higher IgE levels associated with atopic dermatitis. A cohort study was conducted with the participation of infants who at birth suffered: a) mild asphyxia and/or grade I intraventricular hemorrhage; or b) moderate or severe asphyxia and/or grade II, III or IV intraventricular hemorrhage. The patients were accompanied during their first year and their parents signed an informed consent. This study used the statistical program R v 3.3.6 to calculate relative risk (RR) and performed a Bayesian statistical analysis. Results: atopic dermatitis was associated with altered neurodevelopment: RR: 3.3 (1.9: 5.9); structural lesion of the central nervous system detected by transfontanellar ultrasound: RR: 3.6 (1.5: 8.3); presence of environmental irritants: RR: 3.3 (1.5: 5) and with IgE levels greater than 15 IU/mL. Conclusions: infants with neurological alterations have a higher risk of presenting atopic dermatitis with higher total IgE levels, compared to patients who did not present neurological alterations. Interaction with environmental irritants is an important stimulus for the presence of IgE-mediated atopic dermatitis.

Key Words: Brain injury, Atopic Dermatitis, IgE, Infants.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción a la neuroinmunología

El estudio de la neuroinmunología implica comprender la comunicación e interacción entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso (SN) tanto central como el periférico, se conoce que existe muchos circuitos funcionales con capacidad de modular la respuesta inmunológica. Para recibir información del sistema nervioso, las células inmunitarias, incluidas las células B y T, los macrófagos, y las células presentadoras de antígenos profesionales expresan receptores de neurotransmisores específicos que afectan la función de las células inmunitarias [1,2]. La participación de los circuitos del SN en la modulación de las respuestas inmunológicas se ha comprobado experimentalmente al estudiar los efectos que tienen las lesiones de ciertos centros nerviosos sobre la actividad inmune. Estudios realizados en animales han demostrado que pequeñas lesiones en áreas hipotalámicas, especialmente en las regiones preóptica, en estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala, el hipocampo y el septum; en las regiones autónomas o reticulares del tallo cerebral, incluidos los núcleos del rafe, diversas áreas de la formación reticular y por último en la corteza cerebral; provocan alteraciones, ya sea aumento o disminución de respuestas inmunes específicas. Estas variaciones en la respuesta inmune pueden ser transitorias o crónicas, según el sitio y extensión de la lesión. Por lo tanto, existe un circuito nervioso, integrado por la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo, el hipotálamo y los núcleos autónomos del tallo cerebral, que

regulan el flujo autónomo y neuroendocrino, que además contribuye a modular al sistema inmune [3,4]. Se ha establecido una base bioquímica y molecular que señala la existencia de una comunicación bidireccional entre los sistemas inmune y neuroendocrino. Ambos sistemas comparten una gran cantidad de receptores para citoquinas, neurotransmisores, hormonas, neuropéptidos y neurotrofinas producidas en las neuronas sensoriales. Además, existen moléculas que previamente se habían reportado como productos específicos del SN o del sistema inmunológico, sin embargo, se ha demostrado su presencia en ambos sistemas, es así como, las citoquinas se pueden sintetizar en el SN, mientras que las células linfoides pueden producir hormonas, como la ACTH y la TSH sensoriales [5,6]. Estas interacciones bidireccionales desempeñan un papel importante no solo en la fisiología de estos sistemas, sino también en varios procesos patológicos. Además las células inmunitarias, tanto innatas como adaptativas, tienen receptores para acetilcolina y noradrenalina liberadas por neuronas del sistema nervioso autónomo [7], por lo que algunos autores han deducido que el estrés juega un papel fundamental en reacciones inmunitarias como las alergias [8,9].

1.2 Alteraciones Neurológicas originadas en período neonatal

En el neonato existen múltiples condiciones que pueden provocar lesiones en el sistema nervioso central (SNC), que llevan a alteraciones en el neurodesarrollo, las que posteriormente pueden provocar retraso mental, autismo y hasta esquizofrenia [10,11]. Estas condiciones son:

1.2.1 Hipoxia perinatal/ Asfixia

Esta condición se asocia a isquemia cerebral y su manifestación más grave es la encefalopatía hipóxica isquémica, una elevada proporción de la morbilidad y mortalidad perinatal está asociada a trastornos hipóxicos [12,13], pueden ser secundarios a: trastornos hipertensivos, fármacos en la madre, placenta previa, desprendimientos o infartos placentarios, problemas en el cordón umbilical, trastornos fetales como hidrops, peso bajo, infecciones [14,15], distocia en el trabajo de parto[16,17]. Estos eventos hipóxicos pueden llevar a leucomalacia periventricular (LPV), lesión cerebral que se presenta sobre todo en prematuros con edad gestacional menor a 32 semanas [18,19]. Se puede detectar en la cabecera del paciente mediante ultrasonido transfontanelar, clínicamente puede progresar a retraso mental, autismo o alteraciones en el neurodesarrollo [20–22].

1.2.2 Hemorragia intraventricular

La hemorragia intraventricular (HIV) es la principal complicación neurológica en los prematuros y consiste en un sangrado de la matriz germinal y las regiones periventriculares del cerebro. Su gravedad aumenta con el menor peso y la menor edad gestacional del neonato; sin embargo, también puede presentarse en 2–3% de los recién nacidos de término. El

pronóstico depende de la extensión de la hemorragia y el grado de dilatación de los ventrículos que puede conducir a hidrocefalia. Se acepta que alrededor de un 10% de los niños con HIV leve tendrán secuelas neurológicas, mientras que, en los casos de HIV moderada y grave este porcentaje aumenta a 40 y 80%, respectivamente [23,24].

Se ha citado también otras causas de lesión neurológica, como sepsis, hiperbilirrubinemia, encefalitis, entre las principales [25].

1.2.3 Otras causas

Los neonatos que sufrieron sepsis, hiperbilirrubinemia y encefalitis tienen, también, riesgo de presentar lesiones cerebrales permanentes. Estas lesiones tienen una relación directa con la intensidad de la lesión [23,26,27].

Las infecciones durante el embarazo también son un factor de riesgo para lesión neurológica en el recién nacido, que afecta de manera independiente de la edad gestacional. Las infecciones en la madre conducen a una respuesta inflamatoria fetal mediada por citoquinas que provoca desregulación inmunitaria del cerebro en desarrollo. Este mecanismo ha sido implicado en el desarrollo de LPV, trastornos del neurodesarrollo, parálisis cerebral, autismo, entre otras alteraciones neurológicas [10].

1.3 Alteraciones en el Neurodesarrollo

Cuando existen injurias en el SNC, tales como HIV o hipoxia-asfixia, clínicamente se pueden manifestar como alteraciones en el neurodesarrollo. Aunque pueden ser identificadas desde el nacimiento, se pueden valorar mejor alrededor de los seis meses de edad. En ocasiones por su evolución, el diagnóstico puede tardar mucho más tiempo. Se pueden presentar como trastornos motores específicos o globales, trastornos del desarrollo del lenguaje, del aprendizaje; además se pueden acompañar también de convulsiones y epilepsia [14,28,29].

En estudio previo realizado en la unidad de neonatología del Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora (HGOIA), se encontró que los factores de riesgo asociados a alteración de neurodesarrollo fueron principalmente: la hipoxia, la prematurez, el peso bajo, la hospitalización prolongada y las malformaciones congénitas [30]. Al respecto se debe tomar en cuenta, también, el concepto de la plasticidad neuronal. Por lo tanto, el nivel de recuperación del SNC de cada paciente dependerá de múltiples factores, como la oportuna estimulación del neurodesarrollo, la genética, la epigenética, el sistema inmunológico, la nutrición, entre otros [31–33]. También existen reportes de que los neonatos de sexo masculino tienen una mayor pérdida de volumen en el hipocampo después de un evento hipóxico; además algunos estudios sugieren que también pueden tener un peor pronóstico del desarrollo neurológico después de un parto prematuro [34,35].

1.4 Dermatitis atópica (DA)

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por cuadros pruriginosos recurrentes, cuya patogénesis todavía no está bien dilucidada. Es una enfermedad compleja, con múltiples etiologías interrelacionadas, incluyendo factores inmunológicos, inflamatorios, funcionales de barrera y microbianos [36].

Es un trastorno predominantemente alérgico, en el que el paciente presenta una piel más sensible y susceptible de reaccionar frente a alérgenos (inhalados y alimentarios), además de factores irritantes, como detergentes, suavizantes de ropa, humedad, cambios de temperatura, contacto con soluciones alcohólicas o astringentes, el mismo sudor se puede presentarse como un factor desencadenante. Aunque se puede presentar a cualquier edad, frecuentemente debuta en lactantes entre los tres y cinco meses de edad, pero no en menores de dos meses [36,37]. El eczema también puede estar asociado con inmunodeficiencias primarias como el síndrome de Ommen, IPEX o Wiskott–Aldrich [38].

La fisiopatología de la DA incluye factores genéticos y ambientales. Alrededor del 50% de los pacientes con DA (especialmente los pacientes con formas graves de la enfermedad) presentan mutaciones en los genes de las filagrinas, encargados de la integridad del estrato córneo, cuya deficiencia

aumenta la posibilidad de desarrollar enfermedades alérgicas cutáneas. En la DA, está afectada tanto la inmunidad innata como la adquirida, determinando una mayor síntesis de IgE [39].

Cuando existe un familiar cercano con DA existe una incidencia de hasta el 40% de posibilidades de presentar hijos con DA; cuando existe dos o más familiares comprometidos, la posibilidad llega hasta el 70%[40,41].

Los factores psicológicos también pueden influir en el apareamiento y gravedad de la DA; el estrés y la ansiedad pueden aumentar el prurito y las lesiones [40].

Por no haber una prueba de laboratorio definitiva, o diagnóstico de DA se ha realizado con base en síntomas clínicos: dermatitis crónica pruriginosa y/o recidivante, con distribución característica (cara, cuello y superficies extensoras en lactantes y niños; regiones de flexión en pacientes de cualquier edad) [42].

Hanifin y Rajka [43] establecieron criterios diagnósticos (mayores y menores), que son utilizados hasta la actualidad (Cuadro 1). La presencia de, mínimo tres criterios mayores y tres menores, es sugestivo de DA.

Cuadro 1 – Criterios mayores y menores para el diagnóstico de DA, basados en aspectos clínicos.

Criterios mayores
✦ Prurito de intensidad variable

- ⤴ Típica distribución y morfología de las lesiones
- ⤴ Evolución crónica o recurrente
- ⤴ Historia personal o familiar de atopia (asma, rinitis, o DA)

Criterios menores

- ⤴ Xerosis
- ⤴ Ictiosis hiperlinealidad palmar
- ⤴ Reactividad de prueba cutánea
- ⤴ IgE sérica elevada
- ⤴ Inicio en edad temprana
- ⤴ Susceptibilidad para infecciones cutáneas
- ⤴ Tendencia para dermatitis inespecífica de manos y pies
- ⤴ Eczema mamilar
- ⤴ Queilitis
- ⤴ Conjuntivitis recurrentes
- ⤴ Pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan
- ⤴ Queratocono (extremamente raro)
- ⤴ Catarata subcapsular anterior
- ⤴ Oscurecimiento orbital
- ⤴ Eritema facial
- ⤴ Pitiriasis alba
- ⤴ Pliegues anteriores en el cuello
- ⤴ Picazón en las zonas de sudor
- ⤴ Intolerancia a la lana
- ⤴ Acentuación perifolicular
- ⤴ Alergia alimentaria

⤴ Influencia de factores emocionales y ambientales⤴ Dermografismo blanco

Fuente: Hanifin y Rajka (1980)⁴³.

1.5 Inmunoglobulina E (IgE)

La IgE ha sido estudiada ampliamente por su relación con las enfermedades alérgicas, parasitarias, autoinmunes y toxinas. Donde su actividad fisiológica está relacionada con la degranulación de los mastocitos, eosinófilos y en el inicio de una respuesta T helper 2 (Th2). Aunque también está implicada en las enfermedades autoinmunes, y parecería otorgar algún grado de protección contra cierto tipo de tumores malignos [44]. Se puede evaluar como IgE total o solicitar un análisis de IgE específica.

El papel de la IgE es fundamental en la sensibilización presente en las enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma y la DA. Estos trastornos se manifiestan debido a reacciones de hipersensibilidad de tipo I, que involucran a la IgE y otras células inmunitarias para producir finalmente los síntomas clínicos que se observan en estos trastornos. Los niveles de IgE en suero son medidos rutinariamente y, en el caso de la DA, se encuentran elevados en el alrededor del 80% de casos [44,45].

1.6 Asociación entre lesión del SNC y enfermedades alérgicas

En humanos se han reportado enfermedades como el asma y la DA asociadas a lesiones o enfermedades en el SNC, tales como la epilepsia, los problemas neuropsiquiátricos, el estrés o la depresión [46,47].

Es importante mencionar que el aparecimiento de enfermedades alérgicas es multifactorial. En lactantes se debe considerar el uso de antimicrobianos en el período perinatal, la prematuridad, el nacimiento vía cesárea, la no alimentación con leche materna entre otros. La interacción de estas variables puede alterar la microbiota y el normal funcionamiento del sistema inmunológico [18]. Otro elemento que condiciona el aparecimiento y o intensidad de las enfermedades alérgicas es el contacto precoz y permanente con alérgenos e irritantes ambientales de diferentes tipos.

Para este estudio se decidió considerar la asfixia neonatal y la HIV como causales principales de lesión neurológica, ya que estas patologías por sí mismas engloban a las otras causas de lesión neurológica citadas.

1.7 Justificación

Determinar la asociación entre las alteraciones neurológicas de origen neonatal con DA e incremento en los niveles de IgE permitirá ofrecer tempranamente un adecuado seguimiento con intervenciones oportunas de tratamiento.

2 HIPÓTESIS

Los pacientes con lesiones neurológicas causadas por asfixia o HIV originadas en el periodo neonatal presentan niveles más altos IgE asociado con DA, que se manifiestan desde el primer año de vida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Identificar si los pacientes con lesiones neurológicas causadas por asfixia o HIV originadas en el periodo neonatal presentan niveles más altos IgE asociado con DA.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar y comparar la presencia de DA en los pacientes, de acuerdo con su clasificación del riesgo neurológico al egreso del hospital; con y sin lesiones estructurales (leucomalacia periventricular e hidrocefalia); con y sin alteración del neurodesarrollo; con y sin exposición a irritantes ambientales.
- Determinar y comparar la presencia de DA de acuerdo con el nivel de IgE.
- Determinar y comparar el nivel de IgE en los pacientes de acuerdo con su clasificación del riesgo neurológico al egreso del hospital; con y sin lesiones estructurales (leucomalacia periventricular y hidrocefalia); con y sin alteración del neurodesarrollo; con y sin exposición a irritantes ambientales.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y analítico.

Durante el año 2017, ingresaron a la sala de patología neonatal del Hospital Gineco Obstétrico “Isidro Ayora” (HGOIA) un total de 1804 pacientes. Desde enero hasta septiembre de 2017, nacieron aproximadamente 130 pacientes que presentaron diagnóstico de egreso de asfixia o hipoxia perinatal y de HIV/cerebral no traumática, de diferentes grados. Los pacientes fueron acompañados durante el periodo de un año.

Para la clasificación de los pacientes y su asignación a los grupos de estudio se consideró:

- El grado de encefalopatía al nacimiento de acuerdo con la clasificación de Sarnat y Sarnat (Anexo 3). Se incluyó a RN con enfermedad hipóxico-isquémica (EHI) en sus formas clínicas; esta escala se utilizó como pilar para la clasificación en: asfixia leve, moderada y grave.

Para incluir a los sujetos en cada grupo, también se consideró:

- Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos;
- Acidosis postnatal ($\text{pH} \leq 7$ y/o déficit de bases ≥ 12 mmol/l) en gasometría realizada dentro de la primera hora o de sangre de cordón umbilical;

- La determinación de falla multiorgánica, mediante la elevación de: transaminasas, creatinina y elevación de la fracción MB de la creatina quinasa y de la troponina. Esta determinación fue realizada 1 a 2 días después del nacimiento.

Para la determinación de HIV al nacimiento, se utilizó la clasificación de Volpe (Apéndice 2).

Para este estudio no se tomó en cuenta la etnia, el sexo del paciente, ni el lugar de residencia, tampoco se consideró si su madre tenía la condición de migrante. Todos los pacientes que presentaron las condiciones de elegibilidad fueron invitados a participar, considerando que el HGOIA es un hospital público, sus usuarias corresponden a las clases sociales menos favorecidas.

Inicialmente los pacientes se clasificaron en dos grupos:

Grupo de alto riesgo: Pacientes con diagnóstico de egreso de asfixia moderada a grave, junto con pacientes con diagnóstico de egreso de HIV grado (G) II, III y IV.

Grupo de riesgo: Pacientes con diagnóstico de egreso de asfixia leve y HIV GI.

Para este estudio se entiende como alteración neurológica:

a) Presencia de cualquier grado de leucomalacia periventricular detectada por ultrasonido transfontanelar o hidrocefalia al momento del alta;

b) Las alteraciones del neurodesarrollo.

En este estudio se llama paciente con neurodesarrollo alterado al que, en el informe de su neurodesarrollo, se reporta parálisis cerebral y/o trastorno específico del desarrollo de la función motriz o trastorno motor global. Esta evaluación se realizó periódicamente en el Centro “San Juan de Jerusalén”, que es un centro especializado para valoración y estimulación del neurodesarrollo. Los informes de la evaluación fueron realizados cada 3 meses.

Para el diagnóstico clínico de DA, los pacientes fueron evaluados periódicamente y se utilizaron los criterios de Hanifin e Hajka (42). Los pacientes con cuadro compatible de DA fueron referidos a dermatología, para la confirmación diagnóstica.

4.2 Criterios de inclusión

- Neonatos que hayan permanecido hospitalizados en la sala de patología neonatal del Hospital Gineco Obstétrico “Isidro Ayora”, con diagnóstico de asfixia leve, moderada o grave.
- Neonatos con diagnóstico de HIV G I-II-III-IV.
- Padre, madre o responsable legal que haya firmado el consentimiento informado.

4.3 Criterios de exclusión

- Hijos de padres o madres con VIH.
- Portador de síndromes genéticas o cromosómicas.
- Presencia de malformaciones congénitas.

4.4 Criterios de retirada

- A solicitud del padre, madre o responsable legal.
- Los pacientes que no acudían regularmente a sus consultas de seguimiento.

4.5 Intervención

Se invitó a participar en el estudio a todos los pacientes que nacieron y permanecieron hospitalizados en la sala de neonatología del HGOIA. De acuerdo con diagnóstico definitivo al momento del egreso hospitalario, los pacientes fueron asignados a uno de los grupos: a) Grupo de alto riesgo; b) Grupo de riesgo.

Se realizó seguimiento durante un año con consultas de evaluación regulares, de acuerdo con los protocolos del hospital y además cada tres meses se llenó el formulario de evaluación, se realizaron los exámenes de

laboratorio, de acuerdo con la condición clínica de cada paciente. Cuando el paciente presentó un cuadro clínico compatible con DA, el investigador recolectó una muestra de sangre durante la consulta, para la dosificación de IgE total. En el caso de los pacientes que no presentaron manifestaciones clínicas compatibles con DA, la dosificación de IgE total fue realizada entre los 9 y 12 meses de edad.

La IgE total se determinó mediante electroquimioluminiscencia en el auto analizador Cobas 8000 (Roche, Suiza). Esta inmunoglobulina se calibró con el reactivo IgE CalSet (Roche, Suiza). Los resultados se expresaron en UI/mL y se consideraron elevados cuando los valores eran superiores a 15 UI/mL, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

De la misma manera, todos los pacientes acudían periódicamente al centro de estimulación San Juan de Jerusalén, donde además de recibir la respectiva estimulación del neurodesarrollo, se emitía el informe de la condición de los pacientes a los 6, 9 y 12 meses de edad. Los pacientes con eczema recibieron evaluación de dermatología. También se solicitó interconsultas a otras especialidades de acuerdo con la necesidad individual de cada paciente

Para el análisis final se consideró:

- 1.- Las diferencias entre los grupos de Riesgo y de Alto Riesgo.
- 2.- Que los pacientes con manifestaciones clínicas de lesión en el SNC son la población diana. De esta forma, se reagrupó a los pacientes, de

acuerdo con la presencia o no de lesiones neurológicas clínicas, estructurales, y con la presencia o no de alteraciones en el neurodesarrollo.

4.6 Variables

Dermatitis atópica: corresponde a la presencia de pápulas y vesículas pruríticas que se erosionan precozmente en la cara, frente y mejillas, respetando la zona peri oral. También en zonas de extensión de los miembros, así como en la piel cabelluda, además de piel seca [48].

IgE: inmunoglobulina que se eleva en los pacientes con alergia y parasitosis. De acuerdo con los estándares del laboratorio, el nivel positivo para menores de un año es ≥ 15 UI/mL. Para la determinación de esta inmunoglobulina se tomó en cuenta además si el paciente tenía su domicilio en zonas tropicales o sub tropicales, donde la prevalencia de parasitosis puede llegar al 20%, valor estimado para preescolares y escolares [49]. En los casos que se encontró IgE elevada, se solicitó un coproparasitario.

Edad gestacional: determinada en semanas completas, según la fecha de la última menstruación o por diagnóstico con ecografía precoz.

Peso al nacer: medida al momento del nacimiento, en gramos.

Alteración en el neurodesarrollo: paciente que, en su informe del neurodesarrollo, se reporta parálisis cerebral y/o trastorno específico del desarrollo de la función motriz o trastorno motor global (códigos CIE 10 F82, F84).

Lesión neurológica estructural: Hemorragia intraventricular de acuerdo con la clasificación de Vries (Anexo1) leucomalacia periventricular de cualquier grado, de acuerdo con la clasificación de Volpe (Anexo 2) o hidrocefalia secundaria a hemorragia.

4.7 Variables de confusión

-Lactancia materna (si recibe o no leche materna al momento de cada evaluación): esta variable fue manipulada por el investigador, ya que, en cada consulta, se animaba a la madre a continuar con la lactancia o en el caso de madres que trabajaban fuera del hogar o estudiaban, recibían orientación para la recolección de su leche y el adecuado almacenamiento (Banco de leche domiciliario).

-Alimentación artificial o sucedáneo de la leche materna.

-Irritantes ambientales (polvo, perfumes, humo de tabaco, humo de vehículos, alcoholes astringentes suavizantes de ropa).

-Presencia de mascotas, ingesta de leche de vaca, productos artificiales, como dulces, gaseosas.

-Ciclos de antibióticos prenatales y al nacimiento.

-Grado de nutrición.

-Familiares con alergia.

-Diagnóstico de anemia.

-Tipo de nacimiento.

Los datos fueron recolectados en un modelo confeccionado para el efecto. Las variables se clasificaron como escalas nominales dicotómicas o escalas de intervalo.

4.8 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variables Dependientes	Definición	Dimensiones	Indicadores	Valores Categorías Posibles
Dermatitis atópica	Inflamación crónica, recidivante, con piel seca e intenso prurito acompañada de pápulas y vesículas que se erosionan, en la cara, frente y mejillas, respetando la zona perioral, zonas de extensión de los miembros.	Multidimensional (física y lógica)	Escala visual de la presencia de lesiones en la piel que genera prurito.	Nominal dicotómica (si/no)
IgE 39	Inmunoglobulina que se eleva en los pacientes con alergia. De acuerdo con los estándares del laboratorio, el nivel positivo para menores de un año es ≥ 15 UI/mL.	Física	Determinación de su nivel en sangre periférica	Numérica continua expresada en UI/mL

Variables Independientes	Definición	Dimensiones	Indicadores	Valores – Categorías Posibles
Neurodesarrollo Alterado	En la evaluación del neurodesarrollo se reporta parálisis cerebral y/o trastorno específico del desarrollo de la función motriz, trastorno motor global o trastorno del desarrollo psicológico no especificado (códigos CIE 10 F82, F84, F89).	Física, lógica	Exámenes de: -Función postural (Prechtl) - Examen de la motilidad pasiva -Examen de las funciones anti gravitatorias -Examen de la función de locomoción -Examen de la oculomotricidad -Examen de la motricidad bucofacial -Test de Brunet de Lezine	Nominal dicotómica (si/no), si presenta alguna de las manifestaciones enumeradas.
Lesión neurológica estructural	Lesiones detectadas mediante ultrasonido transfontanelar	Física	Cualquier grado de: -leucomalacia de acuerdo con la calificación de	Nominal dicotómica (si/no), si presenta alguna de las manifestaciones enumeradas.

			<p>Volpe</p> <p>-Hemorragia intraventricular de acuerdo con la clasificación de Vries</p> <p>-hidrocefalia</p>	
Peso al nacer	Peso tomado inmediatamente al nacimiento	Física	Peso	Numérica continua, expresada en gramos
Edad gestacional	Edad de un recién nacido, calculado desde el primer día de la última menstruación	Física	Edad en semanas y días	Semanas cumplidas al nacimiento
Grupo	<p>Asignación del paciente de acuerdo con sus comorbilidades:</p> <p>De acuerdo con su condición de egreso:</p>	Física, lógica	<p>-Grupo de riesgo:</p> <p>Asfixia leve, moderada, diagnosticada por clasificación clínica de Sarnat y Sarnat 1,2 y/o</p>	<p>Nominal Dicotómica:</p> <p>Grupo de riesgo</p> <p>Grupo de alto riesgo</p>

	Asfixia leve, moderada o grave. HIV GI, GII, GIII, GIV		HIV GI. -Grupo de alto riesgo: Asfixia grave, diagnosticada por clasificación clínica de Sarnat y Sarnat 3 y/o HIV GII, GIII, GIV.	
Variables de confusión	Definición	Dimensiones	Indicadores	Valores – Categorías Posibles
Lactancia materna	La lactancia materna es una forma de alimentación que comienza en el nacimiento con leche producida en el seno materno	Física	Si continúa lactando al momento de la evaluación	Nominal Dicotómica (si/no)
Alimentación artificial	Lactante que se alimenta con sucedáneos de la leche materna	Física	Al momento de la evaluación recibe sucedáneos de la leche materna	Nominal Dicotómica (si/no)

Irritantes ambientales	Alérgenos y agentes irritantes incluido algunos alimentos que pueden desencadenar eczema atópico	Física	Contacto con talco, perfumes, detergentes, suavizantes de ropa, astringentes, alcohol tópico, jabón. Ingesta de alimentos con aditivos artificiales (dulces, gaseosas, gelatina), ingestión de leche de vaca, maní, frutos secos. Contacto con ácaros de alfombras y lencería de cama	Nominal Dicotómica (si/no)
Presencia de mascotas	Contacto íntimo con mascotas (perro, gato, conejo, hámster)	Física	Presencia de mascotas en el círculo íntimo	Nominal Dicotómica (si/no)
Antibióticos prenatales	Antibióticos que la madre recibió durante el embarazo	Física	Ciclos de antibióticos recibidos (un ciclo es: un antibiótico o un grupo de antibióticos durante al menos 5 días)	Numérica discreta, Nominal Dicotómica (si/no)

Antibióticos durante la etapa neonatal	Antibióticos que recibió el RN	Física	Ciclos de antibióticos recibidos (un ciclo es: un antibiótico o un grupo de antibióticos durante al menos 5 días)	Numérica discreta, Nominal Dicotómica (si/no)
Desnutrición	Paciente que al año de edad tiene un peso bajo 2 sd para la edad gestacional corregida	Física	Ubicación en la curva de peso bajo 2 sd al año de edad: de acuerdo con las gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud para los niños a término, o curvas de Fenton para prematuros.	Nominal Dicotómica (si/no)
Familiares con alergia	Presencia de familiares con trastornos alérgicos	Física	Madre, padre, hermanos, otro familiar con alergia	Nominal politómica, padres hermanos u otro, posteriormente dicotomizada (si/no)
Anemia	Paciente con nivel de hemoglobina <11 mg/dL	Física	Determinación del nivel de hemoglobina < 12.2mg/dL (ajustado según la altura, INACG,	Numérica, en gramos por decilitros, y posteriormente dicotomizada. (si/no)

			USAID: Adjusting Hemoglobin Values in Program Surveys 2004)	
Nacimiento	Vía del nacimiento	Física	Vía del nacimiento: parto/operación cesárea	Nominal dicotómica: parto/cesárea

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se clasificaron como continuas, nominales, dicotómicas o de intervalo.

Algunas variables numéricas, para un mejor análisis estadístico y más fácil interpretación, se necesitó recodificarlas en nominales dicotomías, como el nivel de hemoglobina (recodificado a anemia si/no) y el peso del paciente al año de edad; recodificado a desnutrición (si/no de acuerdo a su score z para la edad; en el caso de prematuros se tomó en cuenta la edad gestacional corregida); de la misma manera se procedió con las variables antibióticos prenatales al nacimiento, el resto de las variables se analizaron de manera dicotómica.

Sólo la variable IgE, se analizó dentro de su naturaleza numérica.

Se calculó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Considerando la pérdida de pacientes durante el seguimiento, la distribución no normal junto con la presencia de valores atípicos en el nivel de IgE, se decidió aplicar análisis estadísticos Bayesianos, que han presentado múltiples ventajas sobre el modelo estadístico frecuentista.

En la estadística frecuentista, sólo se puede contrastar dos hipótesis a la vez (la hipótesis nula y la hipótesis alternativa). En la estadística Bayesiana, es posible contrastar más de dos hipótesis a la vez; los gráficos explican la precisión en cada parámetro con las respectivas diferencias y el tamaño del

efecto. Por lo tanto, no presenta solamente puntos estimados con valores de intervalos de confianza. En la estadística frecuentista el número o tamaño muestral, así como el número de pacientes perdidos durante el seguimiento, influyen notablemente en los resultados; este fenómeno no se presenta en estadística Bayesiana. Además, constituye un modelo que se presenta robusto frente a los valores atípicos (outliers). Los modelos Bayesianos están diseñados para ser apropiados para la estructura de los datos, sin tener que hacer suposiciones de aproximación típicas de las pruebas de hipótesis, por ejemplo: homogeneidad de las varianzas entre grupos o presencia distribución normal; en caso de ausencia de esta última propiedad en los datos, sería necesaria la aplicación de las cuestionadas pruebas no paramétricas. Por último, los análisis Bayesianos por su precisión y múltiples comparaciones de la distribución posterior de los datos reales limitan el error alfa y beta. Para consultar más detalles del modelo bayesiano recomendamos revisar el texto: “Uma Introdução aos Métodos Bayesianos Aplicados à Análise de Dados” [50].

Para poder generar un modelo Bayesiano-Laplace se aplica los MCMC (métodos Monte Carlo usando cadenas de Markov), que genera una gran muestra representativa de valores de las estimativas creíbles de la distribución posterior.

Para interpretar los resultados se debe considerar el rango de valores de θ que incluye el 95% de los valores más creíbles se marca en la distribución posterior como el 95% del intervalo de densidad de probabilidad más alta (HDI). Comparado con la estadística frecuentista corresponde al

intervalo de confianza que en este caso contiene el 95% los valores más creíbles del parámetro (se marca como la línea oscura bajo el histograma).

Para todas las pruebas se corrieron 500 pasos de adaptación y 1000 fueron desechados. Se realizó 50000 simulaciones para los análogos de la prueba t y 30000 para el resto de las pruebas.

Para comprobar la convergencia de las cadenas se aplicó a cada modelo la prueba de convergencia de Heidelberger y Welch, que indica que la cadena de Markov proviene de una distribución estacionaria y, por lo tanto, es válida.

Los conceptos estadísticos, métodos de análisis y los archivos de órdenes para el procesamiento de datos utilizados en esta tesis son los utilizados por Kruschke y corresponden a libro: “Doing Bayesian Data Analysis: A Tutorial with R, JAGS, and Stan” [51] y pueden ser descargados libremente desde:

<https://sites.google.com/site/doingbayesiandataanalysis/software-installation>

Para realizar los cálculos se utilizó el programa de análisis estadístico R Project for Statistical Computing 3.3.6 (2019), para Mac OS X, paquetes rjags, rstan, coda [52,53].

Previo el inicio del estudio, se obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Eugenio Espejo, que es reconocido por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Además se obtuvo la aprobación del comité de docencia e investigación del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora y también la autorización de la jefatura del Departamento de Neonatología y Pediatría. Los padres y representantes de los pacientes seleccionados fueron informados sobre el estudio, con una explicación detallada de su participación. Se proporcionó información sobre el estudio y se garantizó la libertad de elección de no participar sin que esto perjudique su seguimiento o plan de tratamiento del niño. Previo el inicio del seguimiento de los pacientes, se solicitó a los representantes que firmen el Consentimiento Informado.

6 RESULTADOS

6.1 Características y distribución de los pacientes

En total fueron invitados a participar 130 pacientes. De estos 74 completaron el seguimiento durante su primer año. La Figura 1 presenta el flujograma con las características y distribución de los pacientes. Es importante mencionar que los pacientes que no acudieron a consultas de seguimiento fueron los pacientes asintomáticos en relación con las principales variables estudiadas (dermatitis atópica y alteración del neurodesarrollo).

Figura 1. Flujograma con la distribución de los pacientes.

Del total de los 74 pacientes, correspondieron al sexo femenino n=34 (45,9%), con un peso promedio 2147gr (sd: 768) y los pacientes sexo masculino presentaron un peso promedio 2240gr (sd: 807), p=0.5. La edad gestacional se incluyó pacientes desde 25⁺⁰ hasta 41⁺⁶ semanas.

Según el diagnóstico de egreso, los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

a) El Grupo de riesgo fue constituido por n= 43 pacientes (58.1 %). De estos presentaron asfixia leve n=19 (44.1 %), HIV G I n=12 (27.9 %). Asociación de asfixia leve con HIV GI n=12 (27.9 %) pacientes.

b) El Grupo de alto riesgo: n=31 pacientes (41.8 %). De estos presentaron asfixia moderada n= 10 pacientes (32 %), asfixia grave n= 2 pacientes (6.42 %), solo HIV GII n=7 pacientes (22.5 %), solo HIV GIV n=1 paciente (3.2 %). Asociación de asfixia moderada más HIV GII n=10 (32.2%) pacientes y asociación de HIV GIII más asfixia moderada n=1 (3.2%) paciente.

El promedio de la edad gestacional del Grupo de riesgo fue de 36 semanas (sd: 2.8) y del Grupo de alto riesgo 35.2 semanas (sd: 3.9), p=0,05. De acuerdo con el peso al nacer, el promedio del Grupo de riesgo fue 2332 gr (sd: 724) y del Grupo de alto riesgo fue 2020 gr (sd: 838), p=0.09.

El paciente que presentó HIV GIV se complicó con hidrocefalia, que fue tratada con válvula de derivación ventrículo peritoneal. A este paciente se le realizó un estudio de imagen de resonancia magnética nuclear cerebral (IRMN), aquí se apreció prominencia de los espacios subaracnoideos, atrofia cortical y afectación ganglio talámica.

Previo su egreso del hospital, a todos los pacientes se les realizó ultrasonografía transfontanelar de control; se consideró al paciente con lesión estructural del SNC si al momento del egreso hospitalario se reportó cualquier grado de leucomalacia periventricular o hidrocefalia. Del Grupo de riesgo, en n= 15/43 pacientes (35%) se encontró leucomalacia periventricular. En n=28/31 pacientes (90%) del Grupo de alto riesgo se encontró lesiones estructurales del SNC. De estos, uno era hidrocefalia y el resto leucomalacia periventricular.

De los n= 25/74 pacientes (33,8%) que presentaron alteración del neurodesarrollo, 15 pacientes (60%) correspondían al Grupo de riesgo y de estos 9 pacientes (60%) pertenecían al sexo masculino. Por otro lado, los pacientes del Grupo de alto riesgo que presentaron alteración del neurodesarrollo, tres pacientes (30%) pertenecían al sexo masculino. Con relación al tiempo de hospitalización, los pacientes del Grupo de riesgo permanecieron en promedio una semana más hospitalizados.

Presentaron anemia al año de edad n=12 pacientes (16,2%).
Desnutrición al n=19 pacientes (25.6%)

Antibióticos prenatales: no recibió: n= 22 pacientes (29.7%); un ciclo: n=33 pacientes (44,5%); dos ciclos: 19 pacientes (25,6).

Antibióticos al nacimiento: no recibió: n=29 pacientes (39.1 %); un ciclo: n=25 pacientes (33.7%); dos hasta cuatro ciclos: 20 pacientes (27%).

Niño con familiares con DA, rinitis alérgica o asma: la madre: n=13 pacientes (17,6%); padre: n=4 pacientes (5,4%); madre y padre: n=2 pacientes (2,7%); otros parientes: n=13 pacientes (17,5%); no refirieron parientes con alergias: n=42 pacientes (56,8%).

Hasta el año de edad, 35 pacientes (47,2%) recibían leche materna exclusiva más la alimentación complementaria.

Diagnóstico de DA n= 30 (40,5%); contacto con irritantes ambientales n= 21 (28,3%); presencia de mascotas n= 34 (50%); nacieron por cesárea n= 45 (60,8%). Permanecieron hospitalizados <10 días n= 31 (41,8%), 10-30 días n= 32 (43,2%), más de 30 días n= 11 (14,8%).

6.2 Evaluación de la dermatitis atópica

De los n=74 pacientes que terminaron el seguimiento durante su primer año, n=30 pacientes (40,5%) presentaron manifestaciones clínicas relacionadas con DA.

La Tabla No. 2 presenta el Riesgo Relativo (RR) de presentar DA, de los 74 pacientes que completaron el seguimiento durante su primer año.

Tabla 2. Riesgo Relativo para la presencia de DA en relación con el grupo de riesgo, neurodesarrollo, lesión estructural del SNC, irritantes ambientales y el nivel de IgE.

Variables	n	n	Prevalencia	IC 95%	RR
Dermatitis atópica	Si	No			1 (0,58:1,75)
Alto Riesgo	13	19	40,6	24;59	
Riesgo	17	25	40,5	26;57	
Dermatitis atópica	Si	No			3,3 (1,9:5,9)
Neurodesarrollo alterado	19	6	76	54;89	
Neurodesarrollo normal	11	38	22	12;37	
Dermatitis atópica	Si	No			3,6 (1,5:8,3)
Con lesión estructural del SNC	25	18	58	42;72	
				6;34	
Sin lesión estructural del SNC	5	26	16		
Dermatitis atópica	Si	No			3,3 (1,5:5)
Irritantes ambientales	17	4	57	37;74	
				3;23	
No Irritantes ambientales	13	40	9		
Dermatitis atópica	Si	No			2,8 (1,9:4,3)
IgE mayor de 15 UI/mL	10	1	90,9	57;99	
				20;44	
IgE menor de 15 UI/mL	20	43	31,7		

Como se aprecia en la Tabla.2, no existe diferencia en la presencia de DA si analizamos los grupos de acuerdo con la clasificación del riesgo al egreso del hospital. Pero se puede ver que, en el grupo de pacientes con neurodesarrollo alterado, la probabilidad de presentar DA se triplica. Lo mismo ocurre en los lactantes que presentaron lesiones estructurales del

SNC, contacto con irritantes ambientales y también con niveles de IgE superiores a 15 UI/mL.

6.3 Evaluación de los niveles de IgE

De todo el grupo, 11 pacientes (14,8%) presentaron nivel de IgE superior a 15 UI/mL y de ellos n=10 (90%) presentaron DA. Ninguno de ellos provenía de zonas endémicas de helmintiasis. Además, el resultado del coproparasitario fue negativo para helmintos.

Para la comparación del nivel de IgE en los grupos de estudio, se aplicó un modelo estadístico Bayesiano mediante análogos de la prueba t. En esta sección, se presenta los resultados del nivel de IgE analizado de acuerdo con:

- El grupo de riesgo al que pertenece el paciente;
- La presencia de lesión estructural en el SNC;
- La presencia de alteración del neurodesarrollo (Gráfico No. 2);
- El nivel de IgE en los grupos con y sin contacto con irritantes ambientales (Gráfico No.3).

No se encontró diferencia si se analiza el nivel de IgE de acuerdo con el Grupo de riesgo al egreso hospitalario, ni con la

presencia de lesiones del sistema nervioso central detectados por ultrasonido transfontanelar.

El análisis de los niveles de IgE en los grupos entre los que presentaban alteración del neurodesarrollo *versus* neurodesarrollo normal se presenta en el Gráfico No. 2. Como se aprecia, en todos los cálculos no está contenido el 0.

Para interpretar los resultados en los gráficos se presenta el valor modal del promedio ($\mu=\mu$), la desviación estándar ($\sigma=\sigma$), el valor de normalidad ($\nu=\nu$). Un valor de ν bajo indica que la muestra tiene valores atípicos, además se presenta el tamaño del efecto.

Gráfico 2. Análogo prueba t que compara los valores promedio del nivel IgE. Comparación de medidas de dispersión y tamaño del efecto de acuerdo con la alteración del neurodesarrollo. (HGOIA 2019)

En los histogramas de la izquierda se presenta los valores calculados de μ y de σ para cada grupo y el logaritmo de v (nu). En el lado derecho, los dos gráficos superiores, presentan la distribución predictiva posterior y los tres histogramas inferiores, presentan la diferencia de μ , σ y el tamaño del efecto. Las líneas rojas y verdes con sus valores indican la ROPE.

Cuando comparamos el nivel de IgE de acuerdo con el contacto con irritantes ambientales, se aprecia que ninguna de las estimativas, incluido el tamaño del efecto, no está incluido 0. Los datos presentan valores atípicos (outliers), consecuentemente v (nu) es pequeña. En todas estas comparaciones, se aprecia una diferencia significativa entre los grupos.

Gráfico 3. Análogo prueba t que compara los valores promedio del nivel de IgE medidas de dispersión y tamaño del Efecto según el contacto con irritantes ambientales. (HGOIA 2019)

En los histogramas de la izquierda se presenta los valores calculados de μ y de σ para cada grupo y el logaritmo de v (nu). En el lado derecho, los dos gráficos superiores presentan la distribución predictiva posterior y los tres histogramas inferiores presentan la diferencia de μ , σ y el tamaño del efecto. Las líneas rojas y verdes con sus valores indican la ROPE.

Se aplicó un análogo del ANOVA multifactorial, que en el modelo jerárquico Bayesiano corresponde a una función lineal con múltiples

predictores nominales. En este tipo de análisis se debe considerar que el efecto de un predictor depende del nivel del otro predictor, por lo tanto, el nivel de IgE de cada grupo contrastado es la suma de sus deflexiones. Este modelo indica que cuando existe alteración del neurodesarrollo su coeficiente aumenta en dos unidades el nivel de IgE y cuando existe contacto con irritantes ambientales su coeficiente aumenta en 5 unidades el nivel de IgE, lo cual se refleja en la estimativa μ de cada combinación estudiada. Los Gráficos 4.A y 4.B presentan las diferencias entre los grupos analizados de acuerdo con el neurodesarrollo. Los Gráficos 4.C y 4.D presentan el grado de interacción entre los grupos.

Gráfico 4. Modelo análogo ANOVA multinivel: que compara la distribución de la IgE contrastado en los grupos de variables: alteración del neurodesarrollo e irritantes ambientales (HGOIA 2019)

ND= Neurodesarrollo. Irritantes= Irritantes Ambientales. El gráfico 4.A superior y 4.B, presentan la distribución de los valores de IgE en puntos rojos. Los valores calculados vía MCMC se muestran como el bigote celeste; el espesor del bigote representa la precisión y la amplitud de este, las desviaciones estándar. Los histogramas inferiores 4.C y 4.D, presentan el nivel de interacción entre las variables. Las líneas rojas y verdes con sus valores indican la ROPE.

7 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Este estudio de cohortes prospectivo evaluado si los lactantes con lesiones neurológicas provocadas por asfixia o hemorragias intraventriculares originadas en el periodo neonatal presentan asociación con dermatitis atópica y niveles más altos IgE. Los grupos de pacientes estudiados se presentaron homogéneos en sus características generales, excepto en el sexo ya que más de la mitad de los lactantes fueron de sexo masculino. Al finalizar el año de seguimiento se encontró mayor número de pacientes con alteración en el neurodesarrollo en el grupo de riesgo (que eran los que aparentemente presentaban menor riesgo neurológico), donde la mayoría de sus integrantes correspondían al sexo masculino, resultado similar a lo reportado por los autores Smith et. al (2014) y Lauterbach et al (2001), quienes encontraron que los pacientes de sexo masculino tienen mas riesgo de daño neurologico por prematurez, asfixia o hipoxia [34,35].

En Latinoamerica, el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase 3 [54] reportó una prevalencia de DA de 11.3% en niños, la ciudad con mayor afectación fue Barranquilla (Colombia). Barba et al. [55], en un estudio local realizado en 2011, reportó que el 27 % de los niños de Quito presentan DA. En nuestro estudio, se encontró una prevalencia de DA igual a 40%. Este resultado llama la atención y en parte

puede ser por la cantidad de pacientes asintomáticos que se perdieron en el seguimiento. Estas diferencias se pueden justificar si consideramos la historia natural de la DA, ya que la mitad de los pacientes con DA desarrollan síntomas durante el primer año de vida y probablemente hasta el 95% experimentan un inicio antes de los cinco años. Alrededor del 75% de los pacientes que presentaron el inicio de la enfermedad en la infancia tiene una remisión espontánea antes de la adolescencia, mientras que el 25% restante continúa teniendo eccema en la edad adulta o experimenta una recaída de los síntomas después de algunos años sin síntomas [56,57].

No se encontró asociación entre DA y los pacientes, de acuerdo con el grupo de riesgo al egreso del hospital. Por otro lado, se encontró mayor probabilidad de presentar DA en: a) lactantes con neurodesarrollo alterado; b) con lesión estructural del SNC detectada por ultrasonido transfontanelar; c) contacto con irritantes ambientales; c) pacientes que presentaban un nivel de IgE mayor de 15 UI/mL.

Como ya se mencionó en la introducción, las lesiones neurológicas estructurales como la leucomalacia periventricular y la hidrocefalia, posteriormente pueden manifestarse como alteraciones en el neurodesarrollo, para finalmente ser clasificados como: autismo, retraso mental, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, entre otras. En relación con la probable asociación entre lesiones neurológicas y DA, Grip et.al (2013) describieron que el estrés neurológico altera la producción del neuropéptido P en la piel y el hipocampo y por lo tanto desempeña un papel en el desarrollo de la DA en

animales [58]. De manera semejante, Klein et. al (2016) en un estudio con ratones han planteado la posibilidad de que la IgE producida por sensibilización alérgica puede producir reducción de la presencia y actividad de la microglía y elevar la neurogénesis en el hipocampo [59]. Meldrum et.al (2012), en su estudio realizado con humanos, concluyen que existe evidencia de que un fenotipo alérgico en la infancia está asociado con efectos sobre el neurodesarrollo, ya que encontraron que las habilidades motoras eran significativamente menores en niños menores de 18 meses con diagnóstico de alergia o DA detectada a los 12 meses de edad, siendo este resultado contrario al encontrado en este estudio [60]. Por otro lado, Villareal-Parra (2017) no encontró aumento de la prevalencia de DA en niños y adultos con parálisis cerebral, además describe que en los pacientes con discapacidad motora e intelectual hay cambios cutáneos auto infringidos [61]. Niño et.al (2016) tampoco encontraron mayor prevalencia de DA en niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad [62]. Bjarnadóttir et.al (2019) estudiaron a 650 niños sin factores de riesgo al nacer. Estos autores describen en su estudio que los niños lograban hitos motores a una edad más temprana, mientras que las niñas tenían puntuaciones de lenguaje más altas y una puntuación cognitiva más alta. Ninguna de las puntuaciones del desarrollo neurológico fue influenciada por las sibilancias persistentes, el eccema o el número de días de enfermedad en los primeros años de vida [63].

En lo que se refiere a la asociación entre lesiones estructurales del SNC y DA, en la literatura consultada no encontramos estudios que evaluaron

específicamente una asociación entre leucomalacia periventricular o hidrocefalia con DA.

En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes con DA tuvieron niveles de IgE elevados y esta elevación fue asociada al contacto con irritantes ambientales, conforme reportado por Peters et.al (2019) y Laske et al (2004) [64,65]. Sin embargo, un estudio multicéntrico que incluyó 44010 niños y adolescentes, encontró que solo el 38% de los pacientes con DA, rinitis alérgica y asma fueron atribuibles a sensibilización mediada por IgE [66].

En relación con la IgE, no se encontró mayores niveles de esta inmunoglobulina en los pacientes con lesiones estructurales del SNC (leucomalacia o hidrocefalia). En la literatura consultada no encontramos estudios que analicen la asociación entre niveles de IgE con leucomalacia periventricular. En relación con la hidrocefalia, Szépfalusi et.al (1999) no encontró asociación de IgE elevada en pacientes con hidrocefalia congénita o secundaria a hemorragia [67], de forma semejante a nuestros resultados. Por otro lado, de acuerdo con Boettcher et.al (2014), Rendeli et.al (2006), Martínez-Lage et.al (2001), Buck et.al (2000), Eiwegger et.al (2006), Robinson et.al (2000), los pacientes con espina bífida, que frecuentemente se asocia con hidrocefalia, presentan una incidencia de alergia al látex mediada por IgE de hasta el 80 %, donde la probable causa sería el precoz y permanente contacto con este alérgeno presente en guantes y catéteres, además de factores genéticos entre otros [68–73]. Además, existen estudios que evalúan los niveles de IgE con otros tipos de lesión cerebral.

Kim et al (2000) encontraron un aumento significativo de los niveles de IgE, junto con IL-4 e IL-6 en pacientes adultos con infarto cerebral. Este estudio planteó que niveles elevados de estas citoquinas podrían desempeñar un rol importante durante la fase aguda de una lesión en el SNC [74]. Un estudio realizado por Pulkkinen et.al (2006) describió que el gen del receptor 154 acoplado a la proteína (GPR154) en el cromosoma humano 2p15-p14 modulan las respuestas inmunitarias de los macrófagos. Esta asociación fue encontrada en pacientes con asma y con una IgE sérica total elevada. Además, el mismo gen sintetiza el neuropéptido S como ligando endógeno, que es altamente expresado en el cerebro y que interactúa durante las respuestas al estrés y la ansiedad [75]. Además, Mrlan et.al (2006), Smrcka et.al (2005) y Smrcka et.al (2007); reportaron niveles elevados de IgE en pacientes adultos con lesiones cerebrales de origen traumático [76–78].

En nuestro estudio encontramos mayores niveles de IgE en los pacientes con alteración del neurodesarrollo y en los que estaban en contacto con irritantes ambientales. En este sentido, Julvez et.al (2009), en un estudio de base poblacional en niños de 4 años, encontró asociación entre alteración del neuroconducta-atopia y neuroconducta-trastornos alérgicos. La explicación a este fenómeno sería la alta expresión del neuropéptido S en el cerebro y su interacción con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Entonces el cortisol endógeno elevado producido por este eje puede afectar el sistema inmunológico en desarrollo, con posteriores respuestas atópicas y alérgicas. Este conjunto de respuestas biológicas involucra problemas psicológicos, deterioro de la competencia social y funciones neurocognitivas

que alteran el sistema inmunológico en desarrollo, provocando también alteraciones en los niveles de IgE [79]. Magalhães (2009), en su estudio acerca de la respuesta alérgica en pacientes con Asperger, encontró mayor frecuencia de DA, rinitis alérgica y asma, con un nivel de IgE aumentado en el 90% de casos [80].

Este estudio presenta debilidades. La ausencia de un grupo de controles sanos que nos permitiría contrastar mejor los resultados. No se realizó la prueba cutánea ya que es un método para el diagnóstico de la sensibilización a alérgenos. No fue posible la realización de resonancia magnética nuclear, examen que permite determinar con detalle las estructuras del sistema nervioso central que pueden estar alteradas, producto de la hemorragia o asfixia en el periodo neonatal.

Este estudio exploratorio inicial mostró que lactantes con alteraciones neurológicas estructurales de origen neonatal y los que presentaron alteración del neurodesarrollo tiene mayor riesgo de presentar dermatitis atópica y mayores niveles de IgE total en el primer año de vida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser sometidos a profilaxis ambiental y monitoreados clínicamente para que la identificación de los primeros signos y síntomas de alergia sea temprana y el tratamiento se instale de inmediato.

El presente trabajo, igual que otros similares, es consistente con la afirmación que existe una comunicación y bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico, situación que debe ser reproducida y analizada por otros estudios prospectivos con mayor tiempo de

acompañamiento, mayor número de pacientes reclutados y preferentemente multicéntricos.

8. CONCLUSIONES

Al parecer existe mayor riesgo de presentar dermatitis atópica, en pacientes con alteraciones neurológicas de origen neonatal, tanto en los que presentaron alteraciones estructurales detectados por ultrasonido transfontanelar, como en los que presentaron alteración del neurodesarrollo. Estos lactantes presentaron también mayores niveles de IgE total.

Sin embargo, el contacto con irritantes ambientales se mantiene como un importante estímulo para la presencia de dermatitis atópica y sensibilización alérgica con aumento del nivel de IgE.

9 REFERENCIAS

1. Mueller KL, Hines PJ, Travis J. Neuroimmunology: Immune cells on the brain [Internet]. Vol. 353, Science. 2016 [cited 2019 May 21]. p. 760–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540161>
2. Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune Communication in Health and Disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Jun 17];98(4):2287–316. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109819>
3. Silverberg JI, Joks R, Durkin HG. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* [Internet]. 2014 Jan;69(1):95–103. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12319/abstract>
4. Roa Camelo S. Psychoneuroimmunology: brief panoramic. *Divers Perspect en Psicol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Sep 18];1(2):148–60. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1794-99982005000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Blake KJ, Jiang XR, Chiu IM. Neuronal Regulation of Immunity in the Skin and Lungs. Vol. 42, *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd; 2019. p. 537–51.
6. Manti S, Brown P, Perez MK, Piedimonte G. The Role of Neurotrophins in Inflammation and Allergy. In: *Vitamins and Hormones* [Internet]. Academic Press Inc.; 2017 [cited 2020 Mar 16]. p. 313–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672916300590?via%3Dihub>
7. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int Immunol* [Internet]. 2017 Jun 1;29(6):247–61. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814067>

8. Montoro J, Mullol J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, et al. Stress and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):40–7.
9. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol*. 2004;5(6):575–81.
10. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2020 Nov 25];67(4):287–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x>
11. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2016 May 28 [cited 2020 Nov 25];46(5):1847–59. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-016-2717-5>
12. Lees CCC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CMM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2018 Jul 8];385(9983):2162–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747582>
13. Borrero M, Carlos J, Rodríguez Ortega L, Pérez Alba M, Diffur Duvergel R, Canet Chacón M. Algunos factores perinatales relacionados con la asfixia neonatal. *MEDISAN* [Internet]. 2013 [cited 2016 Apr 4];17(2):187–92. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192013000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Fernández Carrocera LA, Jonguitud Aguilar A, Ortigosa Corona E, Barrera Reyes RH, Martínez Cruz C, Ibarra Reyes M del P, et al. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonatos tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Panam Salud Pública*

- [Internet]. 1999 Jan [cited 2016 Mar 29];5(1):29–35. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1020-49891999000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
15. Tejerina Morató H. Asfixia neonatal. Rev la Soc Boliv Pediatría [Internet]. 2007 [cited 2016 Apr 4];46(2):145–50. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-06752007000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 16. Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N, Carlo WA, Peralta-Carcelen M, Das A, et al. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants with Acidosis at Birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Jul;99(4):F263–8.
 17. Perez-Villegas R, Arriagada-Belmar M, Aviles-Muñoz M, Palma-Villegas J, Valenzuela-Maureira M. Maternal and perinatal factors associated with hypoacusia: {A} series of cases. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2006 [cited 2016 Apr 4];57(3):201–6. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74342006000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 18. Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez Morales E, Molina Rosales A, Montijo Barrios E, et al. Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. Rev Gastroenterol México [Internet]. 2015 Jan [cited 2017 Mar 12];80(1):27–31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090615000099>
 19. Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N, Carlo WA, Peralta-Carcelen M, Das A, et al. Outcomes of extremely low birthweight infants with acidosis at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Jul 20];99(4):F263-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274605/>
 20. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: Predictors and prognosis. Pediatrics [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2020 Dec 1];134(2).

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070300/>

21. Romero-Guzmán G. Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros. Revisión sistemática. *Rev Neurol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 1];65(2):57–62. Available from: <https://medes.com/publication/123004>
22. Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: A review [Internet]. Vol. 163, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2004 [cited 2020 Dec 1]. p. 435–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-004-1477-y>
23. Mendoza A, Margarita A, Kalil C, Fernando L, Carrizosa Moog J, Galindo Hernández Á, et al. Intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Iatreia* [Internet]. 2005;18(1):71–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932005000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
24. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* [Internet]. 1978 Apr;92(4):529–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471>
25. Tskimanauri N, Khachapuridze N, Chanadiri T, Bakhtadze S. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE PERINATAL RISK FACTORS AND NEONATAL OUTCOMES IN GEORGIA - PILOT STUDY. *Georgian Med News* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Oct 10];(271):38–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099699>
26. Avery Neonatología. 7a ed. Vol. 1. Editorial Elsevier; 2016. 1216 p.
27. Lemmon ME, Wagner MW, Bosemani T, Carson KA, Northington FJ, Huisman TAGM, et al. Diffusion Tensor Imaging Detects Occult Cerebellar Injury in Severe Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Dev Neurosci* [Internet]. 2017 [cited 2016 Sep 19];39(1–4):207–14.

Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/454856>

28. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2015 Jan;19(1):6–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379814001640>
29. Adhikari S, Rao KS. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Dev* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Jul 8];39(2):107–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S038776041630136X>
30. Vasco-Morales S, Herrera-Tasiguano AE, Verdesoto-Jácome CA, Toapanta-Pinta PC. ESTUDIO PREDICTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO PERINATALES RELACIONADOS CON ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO / PREDICTIVE STUDY OF PERINATAL RISK FACTORS RELATED TO NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS. *Brazilian J Dev* [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2020 Nov 14];6(9):67931–40. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/16542>
31. Ismail FY, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain [Internet]. Vol. 21, *European Journal of Paediatric Neurology*. W.B. Saunders Ltd; 2017 [cited 2020 Nov 14]. p. 23–48. Available from: <http://www.ejpn-journal.com/article/S1090379816300964/fulltext>
32. Kolb B, Harker A, Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Nov 13];59(12):1218–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.13546>
33. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast* [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 13];2016:1–16. Available from: </pmc/articles/PMC4800097/?report=abstract>

34. Smith AL, Alexander M, Rosenkrantz TS, Sadek ML, Fitch RH. Sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia: Insights from a clinical meta-analysis and a rodent model of induced hypoxic ischemic brain injury. *Exp Neurol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Nov 13];254:54–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434477/>
35. Lauterbach MD, Raz S, Sander CJ. Neonatal hypoxic risk in preterm birth infants: The influence of sex and severity of respiratory distress on cognitive recovery. *Neuropsychology* [Internet]. 2001 [cited 2020 Nov 13];15(3):411–20. Available from: [/record/2001-07565-010](#)
36. Querol Nasarre I. Revista pediatria de atención primaria. [Internet]. Vol. 11, *Pediatría Atención Primaria*. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2009 [cited 2019 Sep 30]. 317–329 p. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700003
37. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar 12 [cited 2019 Sep 30];387(10023):1109–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377142>
38. Sharma D, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Approach to a Child with Primary Immunodeficiency Made Simple. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2017;8(6):391–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29204384>
39. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Sep 30];144(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542358>
40. Vera Esteves Vagnozzi; Roxo-Junior, Pérsio; e Vilela MM dos SSAP-S-A em A e IP da E a P (Página51). . E de K, Pérsio Roxo-Junior, Maria Marluce dos Santos Vilela. *Atualização em Alergia e Imunologia Pediátrica: da Evidência à Prática*. Kindle. São Paulo - Brasil: Atheneu; 2016. 328 p. (Série {Atualizações} {Pediátricas}; vol. 1).

41. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341–6.
42. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, et al. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. Vol. 136, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2015. p. 554–65.
43. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44–7.
44. Luker AJ, Lownik JC, Conrad DH, Martin RK. A new look at IgE beyond allergies [version 1; peer review: 2 approved] [Internet]. Vol. 8, *F1000Research*. 2019 [cited 2019 Jun 12]. p. 736. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31168357>
45. Daschner A, González Fernández J. Allergy in an Evolutionary Framework. *J Mol Evol* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2019 Jun 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175388>
46. Strom MA, Silverberg JI. Allergic disease is associated with childhood seizures: An analysis of the 1997-2013 National Health Interview Survey. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Jul 8];137(3):951-953.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674915013603>
47. Salamanca Sanabria A, Hewitt Ramírez N. Biological and psychological factors of atopic dermatitis. *Psychol Av la Discip* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 18];5(1):47–58. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1900-23862011000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
48. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic

- dermatitis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014 Feb;70(2):338–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213010955>
49. Gorky Benavides. Parasitosis intestinal y factores que lo inciden en niños de 3 a 5 años en el {Hospital} {IESS} {Duran} en 2014 [Internet]. [Guayaquil]: Universidad Estatal de Guayaquil; 2015. Available from: [http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10756/1/parasitosis intestinal en prescolares 2015.pdf](http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10756/1/parasitosis%20intestinal%20en%20prescolares%202015.pdf)
 50. Achar JA, Coelho Barros EA, Molina de Souza R, Martinez EZ. Uma introdução aos métodos bayesianos aplicados à análise de dados. Cia do eBo. Equipe Cia do eBook, editor. Timburi/SP: EDITORA CIA DO EBOOK; 2019. 201 p.
 51. Kruschke JK. John Kruschke - Doing Bayesian Data Analysis_ A Tutorial with R, JAGS, and Stan [Internet]. Segunda. Kindle, editor. Oxford OX5: Elsevier Science; 2015. 748 p. Available from: <https://sites.google.com/site/doingbayesiandataanalysis/purchase>
 52. Plummer M. Output Analysis and Diagnostics for MCMC [R package coda version 0.19-3]. [cited 2019 Jul 14]; Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/coda/index.html>
 53. Plummer M, Nicky B, Kate C, Karen V. CODA: Convergence Diagnosis and Output Analysis for MCMC. R News [Internet]. 2006;6(1):7–11. Available from: <https://journal.r-project.org/archive/>
 54. Camargos AM, Borges WG, Silva A, Sarinho E, Rosário N, de Freitas Souza L, et al. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(4):311–23.
 55. Barba S, Lascano G, Naranjo P, Landazuri N, Morales M, Alvarez F, et al. ISAAC III: La Dermatitis Atópica en Quito. Rev Ecuat Med Cienc Biol. 2011;XXXII:11–23.
 56. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. N Engl J Med [Internet].

- 2005 Jun 2 [cited 2020 Dec 3];352(22):2314–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930422>
57. Thomsen SF. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy* [Internet]. 2014 [cited 2020 Dec 3];2014:1–7. Available from: [/pmc/articles/PMC4004110/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4004110/?report=abstract)
 58. Grip L, Lonne-Rahm S-B, Holst M, Johansson B, Nordlind K, Theodorsson E, et al. Substance P alterations in skin and brain of chronically stressed atopic-like mice. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Mar 9];27(2):199–205. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2011.04443.x/abstract>
 59. Klein B, Mrowetz H, Thalhamer J, Scheiblhofer S, Weiss R, Aigner L. Allergy Enhances Neurogenesis and Modulates Microglial Activation in the Hippocampus. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2016 Jun 28 [cited 2019 Jun 23];10:169. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27445696>
 60. Meldrum SJ, D’Vaz N, Dunstan JA, Mori TA, Hird K, Simmer K, et al. Allergic disease in the first year of life is associated with differences in subsequent neurodevelopment and behaviour. *Early Hum Dev* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2020 Nov 23];88(7):567–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378212000059>
 61. VillarrealParra I. Hallazgos cutáneos en pacientes con parmlisis cerebral y la clasificación de los mismos. *Dermatol Rev Mex*. 2017;61(1):10–27.
 62. Niño LF. Prevalencia de alergias en niños entre 5 y 14 años con trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Medellín, 2012. 2016;
 63. Bjarnadóttir E, Stokholm J, Chawes B, Thorsen J, Mora-Jensen AC, Deleuran M, et al. Determinants of neurodevelopment in early childhood – results from the Copenhagen prospective studies on asthma in childhood (<scp>COPSAC</scp> 2010) mother–child cohort. *Acta*

- Paediatr [Internet]. 2019 Sep 21 [cited 2020 Nov 25];108(9):1632–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.14753>
64. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Nov 23];40(6):433–6. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2019.40.4265>
 65. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? Pediatr Allergy Immunol [Internet]. 2004 Feb;15(1):86–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.0905-6157.2003.00106.x>
 66. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes [Internet]. Vol. 139, Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Inc.; 2017 [cited 2020 Nov 23]. p. 388–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183433/>
 67. Szépfalusi Z, Seidl R, Bernert G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. J Pediatr [Internet]. 1999 [cited 2020 Dec 9];134(3):344–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10064673/>
 68. Boettcher M, Goettler S, Eschenburg G, Kracht T, Kunkel P, Von der Wense A, et al. Prenatal latex sensitization in patients with spina bifida: a pilot study. J Neurosurg Pediatr [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 May 12];13(3):291–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404967>
 69. Rendeli C, Nucera E, Ausili E, Tabacco F, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Child's Nerv Syst [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Dec 9];22(1):28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/>
 70. Martinez-Lage JF, Moltó MA, Pagán JA. Alergia al látex en pacientes con espina bífida: Prevención y tratamiento. Neurocirugía [Internet].

- 2001 [cited 2020 Dec 9];12(1):36–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706433/>
71. Buck D, Michael T, Wahn U, Niggemann B. Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2000 May [cited 2020 Dec 9];11(2):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893014/>
 72. Eiwegger T, Dehlink E, Schwindt J, Pomberger G, Reider N, Frigo E, et al. Early exposure to latex products mediates latex sensitization in spina bifida but not in other diseases with comparable latex exposure rates. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Dec 9];36(10):1242–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014431/>
 73. Robinson JL. Latex allergy in patients with spina bifida. *J Pediatr*. 2000;136(2):270.
 74. Kim H-RH-M, Shin H-Y, Jeong H-J, An H-J, Kim N-S, Chae H-J, et al. Reduced IL-2 But Elevated IL-4, IL-6, and IgE Serum Levels in Patients with Cerebral Infarction During the Acute Stage. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2000 Jun [cited 2019 Jun 23];14(3):191–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984195>
 75. Pulkkinen V, Majuri M-L, Wang G, Holopainen P, Obase Y, Vendelin J, et al. Neuropeptide S and G protein-coupled receptor 154 modulate macrophage immune responses. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2006 May 15;15(10):1667–79. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl090>
 76. Mrlian A, Smrcka M, Klabusay M. The use of controlled mild hypothermia and immune system status in patients with severe brain injury. *Bratisl Lek Listy*. 2006;107(4):113.
 77. Smrcka M, Mrlian A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek List*. 2005;106(3):144–6.
 78. Smrcka M, Mrlian A, Karlsson-Valik J, Klabusay M. The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(3):144.

79. Julvez J, Torrent M, Guxens M, Antó JM, Guerra S, Sunyer J. Neuropsychologic status at the age 4 years and atopy in a population-based birth cohort. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Nov 25];64(9):1279–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19236318/>
80. Magalhães ES, Pinto-Mariz F, Bastos-Pinto S, Pontes AT, Prado EA, DeAzevedo LC. Immune allergic response in Asperger syndrome. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2009 Nov 30 [cited 2020 Dec 3];216(1–2):108–12. Available from: <http://www.jni-journal.com/article/S016557280900383X/fulltext>

10 ANEXOS

10.1 Anexo 1: Clasificación ecográfica de la hemorragia de matriz germinal según Vries.

Gravedad	Descripción
Grado I	Hemorragia de la matriz germinal limitada al área caudotalámica
Grado II	Extensión intraventricular sin dilatación ventricular
Grado III	Dilatación del sistema ventricular subyacente, desde el inicio
Grado IV	Existencia de infarto hemorrágico venoso parenquimatoso, puede estar asociado a cualquiera de los anteriores

Tomado de: de Vries LS, Dubowitz LM, Dubowitz V, Kaiser A, Lary S, Silverman M, Whitelaw A, Wigglesworth JS. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. Lancet. 1985 Jul 20;2(8447):137-40

10.2 Anexo 2: Clasificación ecográfica de Leucomalacia Periventricular según Volpe.

Gravedad	Descripción
Grado I	Hiperecogenicidad periventricular persistente, mayor de 7 días.
Grado II	Progresión a formaciones quísticas de pequeño tamaño periventriculares.
Grado III	Evolución quística que se extiende a las regiones periventricular frontoparietal y/u occipital.
Grado IV	Evolución quística de mayor tamaño, con extensión a las regiones de la sustancia blanca profunda cortico-subcortical.

Tomado de :Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009;8(1):110-24.

10.3 Anexo 3: Escala de Sarnat y Sarnat

Parámetro	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Estado de conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estupor o coma
Actividad	Normal	Disminuida	Ausente
Control neuromuscular: Tono muscular Postura Reflejos estiramiento	Normal Flexión distal leve Hiperactivos	Hipotonía leve Flexión distal marcada Hiperactivos	Flácido Descerebración intermitente Disminuidos - ausentes
Reflejos: Succión Moro Tónico del cuello	Débil Fácil – umbral bajo Leve	Débil – ausente Débil – umbral alto Fuerte	Ausente Ausente Ausente
Función autonómica: Pupilas Frecuencia cardíaca	Midriasis Taquicardia	Miosis Bradicardia	Anisocoria – fijas – dilatadas Variable
Convulsiones	No	Comunes Focales – Multifocales	Raras Signos de disfunción tallo cerebral

Tomado de: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol.*1976;33(10):696–705.

APÉNDICES

Apéndice 1. Consentimiento informado

UNIVERSIDAD SÃO PAULO
FACULTAD DE MEDICINA RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
HOSPITAL GINECO OBSÉTRICO “ISIDRO AYORA”

Protocolo: RA-EC 001

1. Introducción

Usted y el niño a su cargo están invitados a participar en el estudio **LAS LESIONES NEUROLÓGICAS DE ORIGEN NEONATAL SE ASOCIAN A MAYOR INCIDENCIA DE ENFERMEDADES ALERGICAS**

2. Justificación y objetivo del estudio

El estudio consiste en verificar si existe asociación de lesiones neurológicas de origen neonatal como asfixia o hemorragias cerebrales intraventriculares con alergias, de la piel o respiratorias.

3. Procedimiento y protocolo

Su hijo(a) será evaluado durante un año, se hará sus controles de rutina y los que sean necesarios, pero cada 3 meses, se completará un cuestionario sobre los síntomas de alergias en la piel o respiratoria como tos y sonidos pulmonares llamados sibilancias, con una duración aproximada de 10 minutos. Por otra parte, cada 6 meses (2 veces en total) se harán análisis de sangre, solo si es necesario. El volumen de sangre se recogerá con un pinchazo de aguja (de 1 hasta 3 mL) en la vena, lo que puede doler un poco. Todos los procedimientos anteriores se realizarán el mismo día de su visita. Estos procedimientos deberían durar alrededor de 30 minutos en total.

4. Beneficios de participar en el estudio

Si usted permite que su niño(a) participe en este estudio, estarán contribuyendo al conocimiento médico y científico ya que creemos que los niños con trastornos neurológicos (antecedentes de asfixia y hemorragias intraventriculares), tienen más asociación con alergias respiratorias y de la piel, eso serviría para iniciar en su niño un tratamiento temprano de la enfermedad y nos servirá también para tener precaución con estos niños y buscarles un tratamiento adecuado.

5. Riesgos de participar en el estudio

Para su niño (a) no existe ningún riesgo si participa en el estudio ya que solamente se registrará sus datos y se realizará los exámenes que sean necesarios para conocer o preservar su estado de salud.

6. Duración de la participación en el estudio

Su participación durará aproximadamente un año, que es el tiempo que se realiza los controles en este hospital.

8. Costo de la participación

No habrá ningún costo por la participación de su niño/a en este estudio

¿Me pagarán por participar en este estudio?

No hay forma de planes de compensación o remuneración por su participación en el estudio, de acuerdo con la legislación ecuatoriana.

9. Responsabilidades del paciente/representante:

Si decide que su niño(a) participe en el estudio usted se compromete a:

- Proporcionar información acerca de su salud durante el estudio.*
- Reportar todos los síntomas independientemente de que estén relacionados o no con el estudio*

10. Responsabilidades del investigador

- *Proteger los derechos y el bienestar de los participantes.*
- *Cumplir con las normas de Buena Práctica Clínica y otros lineamientos nacionales e internacionales.*
- *Cumplir el protocolo de investigación.*
- *Proteger la identidad de los participantes.*

11. Participación voluntaria

Las personas invitadas a participar pueden elegir participar o no en la investigación libre y voluntariamente, que puede abandonar el estudio en cualquier momento, lo único que debe hacer es informar esta decisión al médico, si decide retirar a su niño del estudio esto no le ocasionará ninguna penalidad ni afectará a la continuidad de los cuidados y tratamientos del niño (a), o sufrir cualquier tipo de advertencia o represalias, no sufrirá ningún prejuicio en relación con la atención médica o su participación en investigaciones futuras.

12. Confidencialidad

En ningún momento durante el estudio, o para la difusión de los resultados del estudio, se dará a conocer la identidad de su hijo (a).

Los resultados de este estudio serán publicados independientemente de sus conclusiones

13. Preguntas y contactos relativos a la investigación

Si tiene preguntas, durante o después de su participación en el estudio, usted o cualquier miembro de su familia pueden ponerse en contacto con los responsables del estudio, en persona en el Hospital Gineco Obstétrico “Isidro Ayora ” o por teléfono.

Dr. Santiago Vasco Morales

Universidad Central del Ecuador

Teléfonos: (593-02) 2528 690 (593-02) 2528 810 (593-02) 2520 164

Teléfono personal: (098) 5686993

(Por favor recuerde, una llamada telefónica; jamás va a sustituir a una consulta médica)

Declaro que he leído este formulario de consentimiento informado y que su contenido me ha sido explicado. Mis preguntas han sido respondidas. Consiento voluntariamente que mi hijo participe en este estudio. Mi hijo no está participando en otro proyecto de investigación en este momento, ni en los 30 días previos. Al firmar este formulario de consentimiento informado, no renuncio a ninguno de mis derechos legales sobre mi hijo. Consiento voluntariamente a que participe en esta investigación y entiendo que el niño tiene el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera su cuidado médico. Confirmamos que nuestro hijo o representado/a ha dado ha hecho un asentimiento libre y voluntario.

Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento, que tiene 3 páginas.

Nombre completo del niño/a

Nombre del representante legal Cédula de ciudadanía Firma del representante legal

Observaciones.....
.....
.....

Investigador responsable:

He dado lectura y he aclarado las dudas generadas por los padres del participante acerca del documento de consentimiento informado. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libre y voluntariamente. Ha sido proporcionada a los padres/ Tutores legales una copia de este documento de Consentimiento Informado.

Dr. Santiago Vasco Morales

Persona que Obtiene el Consentimiento

Nombre de la persona que condujo el Proceso del consentimiento

_____ _____
Firma Fecha de la firma

Apéndice 2. Formulario para recolección de datos

UNIVERSIDAD SÃO PAULO

FACULTAD DE MEDICINA RIBEIRÃO PRETO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Código del Paciente: _____ **Evaluación edad en**
meses:

3-4	6	9	12
-----	---	---	----

Número de Historia clínica: _____

EG nacimiento	
Ventilación mecánica, días	

Variables independientes

Diagnóstico de Asfixia Perinatal: Moderada/ Grave	SI		NO	
Hemorragia intraventricular Grado: II-III-IV	SI		NO	
Ultrasonografía transfontanelar	SI		NO	

Variables dependientes:

Sibilancias	SI		NO	
Eczema atópico	SI		NO	

Otitis média aguda	SI		NO	
--------------------	----	--	----	--

Rinosinusitis aguda	SI		NO					
Neumonías	SI		NO		grave	SI		NO
Diarreas	SI		NO					

Nivel de IgE (si el paciente tiene su domicilio en zonas tropicales o sub tropicales donde la prevalencia de parasitosis puede llegar al 20%, se solicitará un coproparasitario) MEDICIÓN A LOS 6 Y 12 MESES DE EDAD EN CASOS Y CONTROLES.

IgE Total	Valor	Referencia	Coproparasitario positivo para helmintos	SI		NO	
-----------	-------	------------	--	----	--	----	--

Lactancia materna

Exclusiva	SI		NO	
Complemento con formula	SI		NO	
Solo fórmula	SI		NO	

parálisis cerebral	SI		NO		Tipo:
Anemia	SI		NO		Valor Hb:

desnutrición	SI		NO		grave	SI		NO
Reflujo gastroesofágico	SI		NO					

Si el paciente esta desnutrido medir proteínas totales:

Valor:	Referencia:
--------	-------------

Irritantes ambientales:

Polvo	SI		NO	
Perfumes	SI		NO	
Humo de tabaco	SI		NO	
Humo de vehículos	SI		NO	
Presencia de mascotas	SI		NO	

Observaciones:

Apéndice 3. Formulario de aprobación: Comité de Ética

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "EUGENIO ESPEJO"
COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Quito DM, 20 de Junio de 2017

Doctor
Santiago Vasco

Presente:

Reciba un cordial saludo de los miembros del Comité de Bioética en Investigación del Hospital Eugenio Espejo.

A través de la presente le informamos que, una vez analizado por parte de los miembros del Comité el Proyecto de Investigación: **LESIONES NEUROLÓGICAS DE ORIGEN NEONATAL SE ASOCIAN A MAYOR INCIDENCIA DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA**. Se le comunica que al no encontrar ningún criterio que vaya en contra de las normas de la bioética en investigación, este Comité aprueba la realización de dicho proyecto.

El Comité de Bioética en Investigación se reserva el derecho de solicitar en cualquier momento, informe del avance de su investigación.

Nota: La aprobación de este trabajo se extiende de acuerdo al cronograma de actividades, dando por concluido este consenso el último día del mismo.

Atentamente,

Dr. Carlos Rosero H.
PRESIDENTE

Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"EUGENIO ESPEJO"
COMITÉ DE
BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Dra. Maribel Cruz
SECRETARIA

MIEMBRO DEL COMITÉ

Nubia G.

Dirección Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi PBX (593)2541-231
Sitio Web: www.hec.gob.ec
Quito - Ecuador