

Alergia, Asma e Inmunología

# Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic  
Literatura Biomédica:  
[www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

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

Literatura Latinoamericana  
en Ciencias de la Salud (LILACS)



Vol. 32 Núms. 1-3  
Ene.-Dic. 2023



COMPEDIA  
Colegio Mexicano de Pediatría Especialistas  
en Inmunología Clínica y Alergia





# Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

## Editor

Dr. José G Huerta López

## Coeditores

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dr. Gerardo T López Pérez

## Editores Asociados

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Dr. José Antonio Ortega Martell

## Comité Editorial

Dra. Amyra Ali Azamar Jacome

Dra. Sandra G Bautista García

Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco

Dr. Agles Cruz Avelar

Dr. Rodolfo García Caballero

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Alejandro Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dra. Socorro Orozco Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Alfredo Pérez Muñoz

Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri

Dra. Mónica Rodríguez González

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

## Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay

Dr. Alejandro F Castellanos, EUA

Dr. Eduardo Egea, Colombia

Dr. Leonardo Greiding, Argentina

Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador

Dr. Lyndon Mansfield, EUA

Dr. Charles Naspits, Brasil

Dr. Rafael Oriol, Francia

Dr. Carlos Palma, Portugal

Dr. Olive Pérez, España

Dr. Gil Rodríguez, EUA

Dr. Natalio Salmón, Argentina

Dr. Juan F Schul, Uruguay

Órgano Oficial de:



**COMEDIA**

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas  
en Inmunología Clínica y Alergia

**Mesa Directiva  
2022-2023**

## Presidente

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

## Secretaria suplente

Dra. Daniela Rivero Yeverino

## Vicepresidente

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

## Tesorero

Dr. Ernesto Onuma Takane

## Secretaria

Dra. Mónica Rodríguez González

## Tesorera suplente

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



## Director General

Dr. José Rosales Jiménez

## Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

## Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

## Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

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

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

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

E-mail: [graphimedic@medigraphic.com](mailto:graphimedic@medigraphic.com) Impreso en México.



[www.medigraphic.com/alergia](http://www.medigraphic.com/alergia)

## Contenido

### Editorial

**3 Enfermedades alérgicas y la medicina de precisión**

Dr. Ernesto Onuma Takane

### Artículos originales

**5 Asociación de rinitis alérgica, ácaros y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños. Estudio de casos y controles**

Dr. Olimpio Rodríguez Santos,  
Dr. Enrique Carmen Toribio Pájaro,  
Dr. Alfonso García-Asensi

**10 Prevalencia y factores de riesgo de rinitis alérgica en cuatro estados de México**

Dr. Eleazar Mancilla Hernández,  
Dra. Blanca María Morfin Maciel, MI. Marisol Mancilla Teutli,  
Dr. José Antonio Jiménez Montiel

**17 Registro de inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil del Estado de México**

Itzayana Elisabel Ortega-Franco,  
Óscar Zavaleta-Martínez, Mónica Martin-De Saro,  
Lizbeth Blancas Galicia, Sara Elba Espinosa Padilla

### Artículo de revisión

**23 Medidas básicas orientadas a médicos para prevenir o detectar la osteoporosis inducida por glucocorticoides**

María Luisa Peralta-Pedrero, Agles Cruz-Avelar

### Caso clínico

**27 Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo**

Dr. José Guillermo Murguía-Pérez,  
Dra. Daniela Arce-Cabrera

## Contents

### Editorial

**3 Allergic diseases and precision medicine**

Ernesto Onuma Takane, MD

### Original articles

**5 Association of allergic rhinitis, mites and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. Cases and controls study**

Olimpio Rodríguez Santos, MD,  
Enrique Carmen Toribio Pájaro, MD,  
Alfonso García-Asensi, MD

**10 Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in four states of Mexico**

Eleazar Mancilla Hernández, MD,  
Blanca María Morfin Maciel, MD, Marisol Mancilla Teutli, MRes,  
José Antonio Jiménez Montiel, MD

**17 Registry of primary immunodeficiencies of the Maternal Childhood Hospital of the State of Mexico**

Itzayana Elisabel Ortega-Franco,  
Óscar Zavaleta-Martínez, Mónica Martin-De Saro,  
Lizbeth Blancas Galicia, Sara Elba Espinosa Padilla

### Review

**23 Basic measures aimed at doctors to prevent or detect glucocorticoid-induced osteoporosis**

María Luisa Peralta-Pedrero, Agles Cruz-Avelar

### Clinical case

**27 Proven invasive fungal infection by *Stephanoascus ciferrii* in the central nervous system in a patient with high-risk acute biphenotypic B-myeloid/myeloid B- cell leukemia**

José Guillermo Murguía-Pérez, MD,  
Daniela Arce-Cabrera, MD





Editorial

## Enfermedades alérgicas y la medicina de precisión Allergic diseases and precision medicine

Dr. Ernesto Onuma Takane\*

\* Inmunólogo Pediatra y Alergólogo. Egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Mesa Directiva COMPEDIA 2022-2023.

**Citar como:** Onuma TE. Enfermedades alérgicas y la medicina de precisión. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 3-4. <https://dx.doi.org/10.35366/115239>

Las enfermedades alérgicas representan un grupo de enfermedades consideradas actualmente como problema de salud pública debido a múltiples factores, dentro de los que destacan la morbilidad, el impacto socioeconómico y la alteración en la calidad de vida de los pacientes, especialmente cuando el diagnóstico no se ha establecido en forma temprana y adecuada o si se ha establecido pero la gravedad de la misma produce que el tratamiento sea insuficiente para el buen control de la enfermedad.

El diagnóstico temprano se vuelve prioritario si tomamos en cuenta que las complicaciones se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad y que la intervención terapéutica temprana puede evitarlas.

Un factor que toma relevancia en los últimos años ha sido la importancia de nuestras diferencias genéticas y ambientales, que contribuyen a que esta intervención terapéutica resulte exitosa; nuestra forma de presentar una misma enfermedad varía y, por lo tanto, nuestra forma de evolucionar y de responder al tratamiento.

La respuesta al tratamiento puede tener tres resultados: ser adecuada, no responder o tener una respuesta parcial, aun cuando el diagnóstico y el tratamiento sea el adecuado y, por otro lado, la presencia o ausencia de reacciones secundarias a la medicación establecida que también varía para cada paciente en cada tratamiento.<sup>1</sup>

El diagnóstico de las diferentes enfermedades alérgicas siempre se ha basado en una historia clínica completa con un buen interrogatorio dirigido y una exploración física completa. El «arte de la medicina» al que hacía alusión Hipócrates. Esta forma tradicional de diagnóstico siempre se mantendrá debido a que, aunque ahora contamos con

una gran variedad de armas paraclínicas diagnósticas, la decisión de qué pruebas realizar siempre estará basada en la información que nos proporcione la historia clínica.

La medicina de precisión la definió Passalacqua y colaboradores como un modelo estructural orientado a la atención de la salud de manera personalizada, con decisiones médicas y productos hechos individualmente para cada paciente con un alto nivel de detalle.<sup>2</sup>

Otra definición de medicina de precisión o también llamada medicina personalizada se refiere a un modelo médico usando características fenotípicas y endotípicas de cada individuo para el desarrollo de una estrategia correcta individual.<sup>3</sup>

El término de fenotipo se refiere a las características clínicas observables de una enfermedad sin estar relacionadas a una fisiopatología única y el término endotipo describe subtipos de una enfermedad producidos por un mecanismo fisiopatológico distinto.<sup>4</sup>

Así que un fenotipo puede no tener siempre un mismo endotipo y, en el caso de la medicina de precisión, conocer este endotipo es muy importante para poder dirigir la terapia en forma específica.

La manera clínica de sospechar los endotipos de una enfermedad es utilizando lo que ahora conocemos como los biomarcadores. Se define un biomarcador como una característica medible sugestiva de un endotipo.<sup>4</sup>

Aunque el concepto de medicina de precisión o personalizada es un concepto nuevo, en realidad los alergólogos la hemos llevado a cabo desde hace mucho tiempo al utilizar la inmunoterapia desensibilizante específica como arma terapéutica.

Correspondencia:

Ernesto Onuma Takane

E-mail: [compedia1@gmail.com](mailto:compedia1@gmail.com)



Descrita desde 1911 por primera vez por los Doctores Noon y Freeman en el St. Mary Hospital de Londres podría decirse que fue el inicio de la terapia personalizada, ya que cada paciente respondía al alérgeno responsable de sus síntomas alérgicos y la desensibilización lograda era específica para cada paciente.

La terapia convencional que incluye principalmente medicamentos antihistamínicos, antiinflamatorios e inhalatorios orientados principalmente al control de los síntomas funciona adecuadamente con la mayoría de los pacientes alérgicos; sin embargo, hay pacientes que al no ser respondedores o presentar muchos efectos secundarios no es suficiente y es en estos casos cuando una terapia «hecha a la medida» debe aplicarse.

Gracias al avance cada vez mayor del conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, esta terapia se puede aplicar adicionalmente a la terapia convencional o a la inmunoterapia de desensibilización.

La medicina de precisión se basa en la modulación de una parte de la respuesta inmune a un nivel molecular y consiste en el uso de biológicos con efectos inhibitorios sobre las diferentes vías de activación de la respuesta inmune, en este caso alérgica.

El primer blanco identificado fue la IgE y el primer biológico desarrollado fue el omalizumab, un anticuerpo humanizado, derivado murino, IgG1 monoclonal usado en asma grave y urticaria crónica, aprobado desde 2003 y 2014 respectivamente por la FDA.

El rol del eosinófilo y de la IL-5 permitió posteriormente desarrollar un biológico dirigido contra la IL-5, el primero fue el mepolizumab permitiendo de manera importante la reducción en el uso de corticoides sistémicos. Su aplicación para otros padecimientos que involucraban eosinófilos dentro de su patogenia permitió ampliar el campo para su indicación en síndrome hipereosinofílico, vasculitis granulomatosa eosinofílica (antes enfermedad de Churg-Strauss), poliposis nasal, esofagitis eosinofílica y dermatitis atópica.<sup>5</sup>

El segundo anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une específicamente a la IL-5 e interfiere con la unión a su receptor es el reslizumab, y otro basado en la inhibición de la cadena alfa del receptor de IL-5 es el benralizumab.

El dupilumab, un inhibidor de la subunidad alfa del receptor de la IL-4, aprobado por FDA para pacientes con dermatitis atópica desde 2017 y para pacientes con asma moderada o grave persistente, ha sido un gran avance en

el manejo de pacientes sin una adecuada respuesta a la terapia convencional.<sup>6</sup>

La importancia de la respuesta inmune innata en las enfermedades alérgicas ha permitido desarrollar un anticuerpo monoclonal dirigido contra una alarmina producida por el endotelio, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), el tezepelumab recién autorizado para uso en pacientes con asma grave.<sup>7</sup>

Se ha estudiado el papel de las tirosina-cinasas como parte de la fisiopatología de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos y se ha desarrollado lo que se conoce como pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina cinasas. En dermatitis atópica se han utilizado en diferentes fases clínicas. Un ejemplo de inhibidor de Jak3 es el tofacitinib, y de aplicación tópica con inhibición de Jak1 y Jak3 el ruxolitinib y el momelotinib respectivamente.<sup>8</sup>

La medicina de precisión es ya una realidad y en un futuro, desarrollando mejores medicamentos, más económicos y más especializados, permitirá un mejor tratamiento para diferentes enfermedades incluyendo, por supuesto, las enfermedades alérgicas e inmunológicas, cuya indicación actual es en aquellos en los que la terapia convencional no ha tenido el suficiente éxito.

## REFERENCIAS

1. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72 (7): 1006-1021.
2. Ferrando M, Bagnasco D, Varricchi F, Bernardi S, Bragnatini A, Passalacqua G et al. Personalized medicine in allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9 (1): 15-24.
3. Nimmegern E. Europe personalized medicine in Europe. *Clin Transl Sci*. 2017; 10: 61-63.
4. Agache I. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835-846.
5. Teri M. Asthma management: a new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017; 72 (9): 1279-1287.
6. De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Cork M, Radin A, Zhang Q et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with inadequate or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable. *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1083-1101.
7. Corre J. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergy asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (4): 417-428.
8. Szilveazter KP, Németh T, Mocsai A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 1862.



Artículo original

## Asociación de rinitis alérgica, ácaros y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños. Estudio de casos y controles

### Association of allergic rhinitis, mites and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. Cases and controls study

Dr. Olimpio Rodríguez Santos,\* Dr. Enrique Carmen Toribio Pájaro,† Dr. Alfonso García-Asensi‡

\* Maestría en Ciencias. Profesor de la Universidad de Camagüey «Ignacio Agramonte Loynaz» y de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey «Carlos J. Finlay». Universidad de La Habana. Especialista de I y II Grado en Alergología Previsora, Camagüey, Cuba. ORCID: 0000-0003-1243-6330.

† Unidad de Alergia. Coordinador de Relaciones Internacionales del Colegio de Médicos de Cuautla, Morelos, México. Pediatría, Infectología, Inmunología, Alergología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ORCID: 0000-0002-2735-5667.

‡ McGill University Health Centre Montreal Chest Institute-Sleep Laboratory. Montreal, Canadá.

**Citar como:** Rodríguez SO, Toribio PEC, García-Asensi A. Asociación de rinitis alérgica, ácaros y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños. Estudio de casos y controles. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 5-9. <https://dx.doi.org/10.35366/115240>

#### RESUMEN

**Introducción:** la asociación de rinitis alérgica (RA), ácaros y el síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es un problema de salud que se puede presentar en diferentes edades. En la RA y SAHOS están involucrados principalmente los *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt). **Objetivo:** identificar los pacientes con rinitis que están sensibilizados a los ácaros y cuáles tienen diagnosticado el SAHOS. **Material y métodos:** se seleccionaron 120 individuos del registro de alergia del Policlínico Previsora, Camagüey, Cuba, con diagnóstico presuntivo de RA y edad entre cinco y 15 años. Todos tenían realizadas las pruebas cutáneas de alergia con Dp, Ds y Bt; algunos también, la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) con el dispositivo ApneaLink Air™ (ResMed Corp., RFA), utilizando el marcaje automático de eventos del dispositivo. La muestra fue de 40 casos (los que presentaban respiración oral y ronquidos) y 80 controles (sin respiración oral ni ronquidos). Se utilizó el programa EPIDAT 3.1 para estudiar posibles desenlaces en los casos y controles, se utilizaron la prueba  $\chi^2$  de asociación y valor  $p < 0.05$ . También las pruebas diagnósticas simples e indicadores estadísticos básicos. Se estimaron estos valores según el índice de apnea e hipopnea (IAH) alcanzado mediante PCR. **Resultados:** la media del tamaño del habón fue de 6.7 mm en los casos y 4.8 mm en los controles ( $p = 0.31$ ). El IAH fue

#### ABSTRACT

**Introduction:** the association of allergic rhinitis (AR), mites and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a health problem that can occur at different ages. In AR and OSAHS, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) and *Blomia tropicalis* (Bt) are mainly involved. **Objective:** to identify patients with rhinitis who are sensitized to mites and which have been diagnosed with OSAHS. **Material and methods:** 120 individuals were selected from the allergy registry of the Previsora Polyclinic, Camagüey, Cuba, with a presumptive diagnosis of AR and ages between five and 15 years. All had performed the Prick test with Dp, Ds and Bt; some also, cardio-respiratory polygraphy (PCR) with the ApneaLink Air™ device (ResMed Corp., RFA), using the device's automatic event marking. The sample consisted of 40 cases (those with oral breathing and snoring) and 80 controls (without oral breathing or snoring). The EPIDAT 3.1 program was used to study possible outcomes in cases and controls, using the  $\chi^2$  test for association and  $p < 0.05$ . Also simple diagnostic tests and basic statistical indicators. These values were estimated according to the apnea-hypopnea index (AHI) obtained by PCR. **Results:** the mean size of the wheal was 6.7 mm in the cases and 4.8 mm in the controls ( $p = 0.31$ ). The AHI was positive in 55 patients (45.8%); of them, 34 cases (28.3%) and 21 controls (17.5%). The sensitivity and specificity of the PCR

Recibido: 06/04/2022. Aceptado: 28/04/2022.

Correspondencia:

Dr. Olimpio Rodríguez Santos

E-mail: olimpio49@gmail.com



positivo en 55 pacientes (45.8%); de ellos, 34 casos (28.3%) y 21 controles (17.5%). La sensibilidad y especificidad de la PCR mostraron valores que permiten afirmar el grado de eficacia de la prueba para diagnosticar el SAHOS. Los pacientes con SAHOS en los casos y controles presentan incremento en número, con predominio para casos ( $p = 0.002$ ). **Conclusiones:** la PCR con el dispositivo ApneaLink permite hacer el diagnóstico de SAHOS en RA.

**Palabras clave:** rinitis alérgica, síndrome de la apnea del sueño, ácaros, sensibilidad, especificidad.

showed values that allow confirming the degree of efficacy of the test to diagnose OSAHS. The patients with OSAHS in the cases and controls present an increase in number, with a predominance for cases ( $p = 0.002$ ). **Conclusions:** PCR with the ApneaLink device allows the diagnosis of OSAHS in RA.

**Keywords:** allergic rhinitis, sleep apnea syndrome, mites, sensitivity, specificity.

## INTRODUCCIÓN

La influencia que puedan tener los ácaros en la asociación de rinitis alérgica (RA) con el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es de interés creciente, ya que la sintomatología puede comenzar en edades tempranas de la vida como ha sido destacado,<sup>1-3</sup> y el abordaje diagnóstico y de tratamiento específico se puede comenzar desde sus primeras etapas de desarrollo.<sup>4-7</sup>

Tienen especial interés para el diagnóstico y tratamiento específico los extractos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*), *Dermatophagoides siboney* (*Ds*) y *Blomia tropicalis* (*Bt*). Los producidos en el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba, constituyen la herramienta fundamental en el diagnóstico y en la inmunoterapia de alergia (ITA) para modificar la causa que produce y agrava la RA.<sup>4,5</sup> Se ha demostrado que con *Dp*, *Ds* y *Bt* se puede hacer el diagnóstico etiológico de RA y aplicar ITA específica desde los seis meses de edad con eficacia, seguridad y mejoría consecuente de la calidad de vida, incluso cuando hay SAHOS asociado.<sup>4-7</sup>

El SAHOS se debe, fundamentalmente, a la inflamación que provoca obstrucción al paso del aire, obstaculizando la respiración, con la consecuente afectación en la entrada de oxígeno y la salida de dióxido de carbono; causando, muchas veces, diferentes grados de apnea o hipopnea en pacientes con RA y rinitis no alérgica (RNA).<sup>1-5</sup>

El SAHOS es un trastorno frecuente, crónico y de evolución progresiva que se asocia a mayor morbilidad cardiovascular, neurocognitiva, metabólica, riesgo de accidentes, mala calidad de vida y mortalidad aumentada.<sup>6,7</sup> Entre los diferentes estudios que se realizan, la polisomnografía (PSG) es la principal prueba que confirma el diagnóstico del SAHOS.<sup>8</sup>

En la actualidad, se han generalizado dispositivos que permiten realizar en el domicilio del paciente la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) como alternativa de la PSG con similar sensibilidad diagnóstica.<sup>6,7,9</sup> Se considera en el diagnóstico de SAHOS un índice de alteración respiratoria (IAR)  $\geq 5$ , incluyendo la presencia de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.<sup>9</sup> Sin embargo, el índice de

apnea e hipopnea (IAH) es el término habitualmente más utilizado en la literatura, aunque no es estrictamente equivalente al IAR, ya que sólo incluye las apneas e hipopnea. La tendencia actual es a considerar los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares como hipopnea, por lo que el IAR y el IAH serían sinónimos.<sup>9</sup>

Existe controversia con respecto a las interacciones entre RA y SAHOS en niños. No obstante, identificar y tratar la RA en entornos clínicos puede ser un paso importante para mejorar los síntomas y prevenir el deterioro de la calidad del sueño en los niños, además de mejorar la gravedad del SAHOS. Al tener en cuenta la alta prevalencia, morbilidad, implicaciones económicas y sociales, tanto de la RA como de los problemas del sueño, es crucial que los proveedores de atención médica mejoren su comprensión de las relaciones entre esas condiciones entre los niños.<sup>10,11</sup>

Con el propósito de diagnosticar a los pacientes con SAHOS asociado a RA, se realizó en el Servicio de Alergología del Policlínico Previsor de Camagüey, Cuba, un diseño de estudio de casos y controles, basado en la clínica y el IAH. Se efectuó con el sistema ApneaLink Air™ (ResMed Corp., RFA) siguiendo el manual clínico del fabricante.<sup>12</sup> Otro objetivo de la investigación fue identificar la sensibilización a *Dp*, *Ds* y *Bt* y su relación con la gravedad de la RA y SAHOS, así como indicadores estadísticos básicos para evaluar el desempeño diagnóstico de la PCR con el sistema ApneaLink Air™.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población origen del estudio fueron aquellos que acudieron al Servicio de Alergología del Policlínico Previsor de Camagüey, Cuba, en el periodo de noviembre de 2019 a abril de 2021 con edad entre cinco y 15 años. Se seleccionaron 120 individuos con diagnóstico presuntivo de RA y apnea del sueño. La muestra fue de 40 casos (los que presentaban respiración oral y ronquidos) y 80 controles (sin respiración oral ni ronquidos). Se descartaron los que tenían pruebas cutáneas negativas a *Dp*, *Ds* y *Bt* y aquellos a los que no se les



había realizado la PCR. La PCR se realizó utilizando el marcaje automático de eventos del dispositivo Apnea-Link Air™ (ResMed Corp., RFA) y las pruebas cutáneas de alergia con *Dp*, *Ds* y *Bt*.

Las limitaciones en la PCR se debieron al tamaño del cinturón del dispositivo ApneaLink Air™ que es inapropiado para niños; no obstante, la muestra fue asignada a dos grupos homogéneos para un diseño de estudio de casos y controles retrospectivo (1:2); considerando como casos a los que tenían respiración oral y ronquidos y controles a los que no tenían estas características, distribuidos en 40 casos y 80 controles, respectivamente. De esta manera, se buscó la asociación de la PCR con las manifestaciones clínicas de RA y apnea del sueño en los grupos.

La prueba cutánea, conocida como *prick test*, se realizó con los extractos de ácaros *Dp*, *Ds* y *Bt*, producidos en el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba. Los extractos empleados cumplían con los requisitos exigidos por los centros reguladores, y que fueron objeto de valoración previa en las pruebas cutáneas de alergia, diseñado para el diagnóstico de alergia en niños.<sup>4,5</sup> Para realizar las pruebas cutáneas de alergia se utilizó el producto liofilizado de 100,000 UB con su diluyente elaborado en BIOCEN. Al mezclar ambos, se obtuvo un frasco de 20,000 UB/mL. Se diluyeron al doble del volumen previsto por el fabricante para una actividad biológica final de 10,000 UB/mL con la cual se hizo la prueba. Las lancetas de precisión empleadas fueron: DIATER-Prick de Argentina, cuya punta mide 1.0 mm. Se aplicaron de forma vertical a través de una gota de cada extracto y de los controles negativos del diluyente y positivos de histamina. A los 15 min se hizo la lectura considerando positivos a los que presentaron un habón a los alérgenos de 3 mm o más, acompañados de un control negativo inferior a 3 mm y de histamina igual o superior a 3 mm.<sup>4-6</sup>

La prueba del sueño o PCR se realizó utilizando el marcaje automático de eventos del dispositivo ApneaLink Air™ (ResMed Corp., RFA) que está validado para estudiar los trastornos del sueño en el hogar. Para la preparación del registro individual, el dispositivo se acopla a una computadora para registrar los datos.<sup>12</sup>

Fueron conectados al dispositivo ApneaLink Air™ los accesorios recomendados por ResMed: oxímetro, sensor de esfuerzo, cinturón, sensor digital reutilizable del oxímetro, pinza del cinturón del oxímetro y cánula nasal. El dispositivo con sus complementos fueron aplicados a cada paciente a la hora de dormir. Se explicó al paciente, padres y tutores por separado, cada detalle de la prueba, incluyendo el significado de los colores de las luces. Se mantuvo oprimido el botón de encendido situado en el centro del dispositivo durante tres segundos o hasta que

se encendió la luz. Una vez comprobado, se le indicó al paciente que debía acostarse; se explicó cómo entregarlos para la descarga de los datos en la computadora donde se hizo el registro.

A los efectos del estudio se tuvo en cuenta el resultado del IAH (normal < 5/h) y  $\geq 5$  para los positivos con posibles tipos de apneas (indeterminadas, obstructivas, centrales y mixtas).<sup>9,11</sup>

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPIDAT 3.1 (Xunta de Galicia/OPS-OMS) para estudiar posibles desenlaces en los casos y controles (tamaño del habón de la prueba cutánea y valores de IAH), se utilizaron la prueba  $\chi^2$  de asociación y valor  $p < 0.05$ . Además de las pruebas diagnósticas simples e indicadores estadísticos básicos para evaluar el desempeño de un procedimiento diagnóstico como: sensibilidad (S), especificidad (E), índice de validez (%), valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP-), prevalencia (%), índice de Youden, razón de verosimilitud positiva (RV+) y razón de verosimilitud negativa (RV-).

Se estimaron estos valores mediante una tabla de contingencia  $2 \times 2$  en los casos y en los controles y según el IAH alcanzado mediante PCR.

## RESULTADOS

En las *Tablas 1 y 2* se aprecian los resultados del IAH, los indicadores estadísticos básicos y el desempeño diagnóstico de la PCR.

La media del tamaño del habón fue de 6.7 mm en los casos y 4.8 mm en los controles ( $p = 0.31$ ).

El índice de apnea e hipopnea (IAH) fue positivo en 55 pacientes (45.8%); de ellos, 34 casos (28.3%) y 21 controles (17.5%). La sensibilidad y especificidad de la PCR mostró valores que permiten afirmar el grado de eficacia de la prueba para diagnosticar SAHOS. Los pacientes con SAHOS en los casos y controles presentan incremento con predominio para casos ( $p = 0.002$ ). La PCR con el dispositivo ApneaLink permite hacer el diagnóstico de SAHOS en RA.

Toda la muestra estuvo sensibilizada a uno o más ácaros aunque *Dp* mostró mayor sensibilización cutánea, tanto en los casos como en los controles, similar a otro estudio realizado en Camagüey.<sup>4</sup>

**Tabla 1: Distribución de los casos y controles según valores del IAH.**

IAH	Positivo $\geq 5/h$	Negativo < 5/h
Casos	34 (28.3%)	6 (5.0%)
Controles	21 (17.5%)	59 (49.1%)

IAH = índice de apnea-hipopnea.

**Tabla 2: Indicadores estadísticos básicos para evaluar el desempeño diagnóstico de la poligrafía cardiorespiratoria.**

	Valor	Intervalo de confianza de 95%
Sensibilidad (%)	85.00	72.68-97.32
Especificidad (%)	91.25	84.43-98.07
Índice de validez (%)	89.17	83.19-95.14
Valor predictivo positivo (%)	82.93	70.19-95.66
Valor predictivo negativo (%)	92.41	85.93-98.88
Prevalencia (%)	33.33	24.48-42.18
Índice de Youden	0.76	0.64-0.89
Razón de verosimilitud positiva	9.71	4.73-19.95
Razón de verosimilitud negativa	0.16	0.08-0.34

La media del tamaño del habón de la prueba cutánea de alergia *prick test* fue superior en los casos que en los controles. Esta diferencia podría corresponderse con la mayor inflamación y obstrucción respiratoria en los casos. No se encontraron referencias nacionales ni extranjeras.

El IAH fue positivo en 55 pacientes (45.8%); de ellos correspondieron a los casos 34 (28.3%) y a los controles 21 (17.5%).

## DISCUSIÓN

En la *Tabla 1* se aprecia que los pacientes con IAH  $\geq 5/h$  predominaron en los casos con 34 (28.3%). Al revisar los tipos de apneas, se encontró, tanto en los casos como en los controles, que la apnea obstructiva era la única que estaba presente, lo cual pudiera relacionarse en que se trata de pacientes con RA donde predomina la obstrucción nasal por inflamación de las vías aéreas superiores. No se encontraron investigaciones que analizaran estas variables en estudios similares dentro y fuera del país. La positividad de los controles puede estar relacionada a otras causas que alteren el IAH o a deficiencias en datos sobre respiración oral y ronquidos. No se encontraron referencias similares en estas variables.

Los indicadores estadísticos se calcularon con las pruebas diagnósticas simples basadas en los valores positivos y negativos para los casos y para los controles, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la PCR con dispositivo ApneaLink Air™ muestra valores de 85% o más (*Tabla 2*), lo que la avala como método *in vivo* para el diagnóstico de SAHOS. Similar a estudios anteriores en Cuba.<sup>6,7</sup>

A pesar de que la S y la E se consideran las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica su capacidad de cuantificar la incertidumbre médica es limitada.<sup>11</sup> Se necesita conocer la probabilidad de que un individuo para el que se haya obtenido un resultado positivo, sea efectivamente un enfermo, y la probabilidad de que un individuo con un

resultado negativo esté efectivamente libre de la enfermedad. Los indicadores que responden a estas interrogantes son los valores VP+ y los VP-, respectivamente, cuyos resultados fueron superiores a 80% (*Tabla 2*). Esto es que existe la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad y la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad. No se encontraron estudios similares que analizaran en RA estas variables.

Los valores RV+ = 9.71 y RV- = 0.16 con los índices de S y E encontrados (*Tabla 2*) permiten responder ambas preguntas y tener una idea completa de la eficacia del test donde la probabilidad de un resultado positivo es mayor en los enfermos que en los no enfermos. Sobre estas variables, no se encontraron estudios similares para comparar.

Con los resultados obtenidos de la PCR se reafirman las conclusiones de un estudio anterior en la misma área de salud<sup>7</sup> y se puede elaborar una hipótesis para futuras investigaciones que tengan en consideración la ITA en pacientes con RA y SAHOS, teniendo en cuenta que el tratamiento del SAHOS es en la actualidad la cirugía para eliminar la causa de la obstrucción y la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés) para mantener el flujo de aire. Sin embargo, la adherencia al CPAP sigue siendo un problema, ya que los efectos adversos, como rinitis, nariz seca, congestionada, boca seca o garganta, son muy frecuentes. La terapia con presión positiva en las vías respiratorias puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, los costos de atención médica e incluso la mortalidad. La respiración con trastornos del sueño es compleja y requiere dispositivos sofisticados con algoritmos diseñados para detectar con precisión y tratar eficazmente los eventos respiratorios que incluyen hipoventilación, obstrucción de la vía aérea superior, obstrucción de la vía aérea inferior, apneas e hipopneas centrales y reducir el trabajo de respirar.<sup>13</sup> Por todo ello, cuando existe la condición de atopia se pudiera combinar la ITA con el tratamiento establecido y mejorar probablemente la evolución clínica, incluso en los casos de SAHOS severo.

Las funciones de los tratamientos nasales para el SAHOS no son sólo la reducción del IAH, sino también la mejoría de los síntomas subjetivos, la calidad del sueño y la adherencia al tratamiento con CPAP.<sup>14</sup>

Se han descrito tres condiciones que podrían considerarse como la causa de la obstrucción nasal respiratoria: afecciones anatómicas de la nariz (desviación del tabique, hipertrofia de los cornetes inferiores), rinosinusitis crónica e inflamación nasal crónica causada por RA y RNA.<sup>15</sup>

Debemos destacar el incremento de la prevalencia de RA en el SAHOS; entidad en la que se combinan diferentes formas de manejo en cuanto a diagnóstico y

tratamiento.<sup>2,15-19</sup> Sin embargo, en ninguna investigación se hace referencia a la ITA, que es el único tratamiento que puede modificar el mecanismo de producción de la RA y consecuentemente del SAHOS.

Se ha comprobado que entre los niños con síntomas de «rinitis» la frecuencia de ronquido y ronquido habitual es mayor y que la asociación más importante es para la presencia de síntomas de rinitis acompañados de picor y lagrimeo en los ojos;<sup>19,20</sup> estas manifestaciones pueden asociarse a la RA, por lo que el tratamiento, con énfasis en la atopia y alergia, requiere de más atención, teniendo en cuenta que una vez demostrada la sensibilización cutánea se administra de inmediato la ITA en la RA, lo que podría prevenir el desarrollo de SAHOS en edades posteriores de la vida.

Los autores coinciden en la importancia de controlar la RA en edades tempranas como una posible protección futura contra el SAHS. Los mecanismos fisiopatológicos de esta última son complejos, pero las evidencias sugieren una denervación significativa a nivel orofaríngeo y/o daño neuromuscular.<sup>21,22</sup> Y es justamente esto lo novedoso del enfoque. En vez de tratar de por vida la RA con medicamentos tópicos que no eliminan la raíz del problema, sino los síntomas; pues las terapias inmunológicas empleadas tal vez pueden ofrecer una protección a largo plazo. Esto a la vez sería la base de continuar este tipo de estudios con un seguimiento a largo plazo, teniendo en cuenta que según la OMS es la inmunoterapia el único tratamiento que puede curar la RA.

## CONCLUSIONES

Con esta investigación se concluye que en los pacientes con RA y sintomatología clínica de SAHOS se puede confirmar el diagnóstico, con el sistema ApneaLink Air™, basado en los valores de IAH. Además la sensibilización a *Dp*, *Ds* y *Bt* es proporcional a la gravedad de la RA y SAHOS.

## REFERENCIAS

- Zheng M, Wang X, Zhang L. Association between allergic and nonallergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18 (1): 16-25.
- Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13783. doi: 10.1097/MD.00000000000013783.
- Zheng M, Wang X, Ge S, Gu Y, Ding X, Zhang Y et al. Allergic and non-allergic rhinitis are common in obstructive sleep apnea but not associated with disease severity. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (8): 959-966.
- Rodríguez-Santos O, Reyes-Almaguer M. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *VaccciMonitor*. 2015; 24 (2): 86-92.
- Rodríguez SO, del Valle MN. Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma. *VaccciMonitor*. 2018; 27 (2): 61-66.
- Rodríguez-Santos O, García-Asensi A, Ponce-Álvarez C, Galeana-Ríos R, Jardines-Arciniega G, del Valle-Monteagudo N. Importancia de los alérgenos de ácaros domésticos en el diagnóstico de la rinitis alérgica con síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *VaccciMonitor*. 2019; 28 (3): 97-102.
- Rodríguez-Santos O, García-Asensi A, del Valle-Monteagudo N, Galeana-Río R, Flores-Silverio Z. Inmunoterapia con alérgenos de ácaros en pacientes con rinitis alérgica y apnea obstructiva del sueño. *VaccciMonitor*. 2020; 29 (3): 103-108.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorder: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester (NY): American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Olivi RH. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24 (3): 359-373.
- D'Elia C, Gozal D, Bruni O, Goudouris E, Meira E Cruz M. Allergic rhinitis and sleep disorders in children - coexistence and reciprocal interactions. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; S0021-7557(21)00176-5. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.11.010.
- Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 685-689.
- ResMed. ApneaLink™ Air application software version 10.2 [CD-ROM]. Martinsried, Munich: ResMed; 2015.
- Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology*. 2019; 92 (7): e648-e654. doi: 10.1212/WNL.0000000000006904.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Epidemiología básica*. Tord Kjellstrom. Washington D.C.: OPS; 1996. pp. 98-100.
- Combs D, Shetty S, Parthasarathy S. Advances in positive airway pressure treatment modalities for hypoventilation syndrome. *Sleep Med Clin*. 2014; 9: 315-325. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.06.002>
- Shintaro C, Parque CS. Establishment of a nasal patent passage in the obstructive apnea. *Sleep Med Clin*. 2019; 14 (1): 41-50.
- Magliulo G, Iannella G, Ciofalo A, Polimeni A, De Vincentiis M, Pasquariello B et al. Nasal pathologies in patients with obstructive sleep apnoea. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019; 39 (4): 250-256. doi: 10.14639/0392-100X-2173.
- Gadi G, Wali S, Koshak E, Albar M, Fida A, Abdelaziz M et al. The prevalence of allergic rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea. *J Epidemiol Glob Health*. 2017; 7 (1): 37-44.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (3): 143-156.
- Parejo-Gallardo K, Saltos-Cristiano CM. Tratamiento. médico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. (SAHOS). *Rev Fac Med*. 2017; 65: S101-S103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59727>
- Kimoff RJ. Upperairway myopathy is important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3 (6): 567-569.
- Eckert DJ, Saboisky JP, Jordan AS, Malhotra A. Upper airway myopathy is not important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3 (6): 570-573.

**Conflicto de intereses:** no existen conflictos de carácter financiero entre los autores ni las instituciones participantes.



Artículo original

## Prevalencia y factores de riesgo de rinitis alérgica en cuatro estados de México

### Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in four states of Mexico

Dr. Eleazar Mancilla Hernández,\* Dra. Blanca María Morfin Maciel,†  
MI. Marisol Mancilla Teutli,‡ Dr. José Antonio Jiménez Montiel¶

\* Alergólogo pediatra, Maestro en Ciencias Médicas e Investigación, Centro de Investigación en el Área de la Salud, A.C. Puebla, México.

† Alergóloga pediatra. Servicio de Alergia, Hospital San Ángel Inn Chapultepec. Ciudad de México.

‡ Licenciada en Psicología. Maestría en Investigación. Centro de Investigación en el Área de la Salud, A.C. Puebla, México.

¶ Alergólogo. Maestría en Inmunología Básica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. México.

**Citar como:** Mancilla HE, Morfin MBM, Mancilla TM, Jiménez MJA. Prevalencia y factores de riesgo de rinitis alérgica en cuatro estados de México. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 10-16. <https://dx.doi.org/10.35366/115241>

#### RESUMEN

**Introducción:** la prevalencia de la rinitis alérgica fluctúa entre 10-40%, su frecuencia está incrementada por la presencia de factores ambientales. **Objetivo:** evaluar la prevalencia de rinitis alérgica y examinar posibles factores de riesgo en población preescolar y escolar en cuatro estados de la República Mexicana. **Material y métodos:** se realizó un estudio transversal. Los padres o tutores de los participantes completaron dos cuestionarios, que exploraron la demografía, los síntomas de la rinitis alérgica y los posibles factores de riesgo. **Resultados:** se realizaron 4,348 encuestas en población de tres a 12 años. La prevalencia global de rinitis alérgica fue de 16.5% con predominio del sexo masculino (52.1%). Los factores de riesgo identificados fueron: antecedentes familiares de atopia (RM = 2.9-20.6,  $p < 0.001$ ), humedad en las paredes del hogar (RM = 1.67-9,  $p < 0.05$ ) e infecciones respiratorias recurrentes (RM = 6.7-8.05,  $p < 0.0001$ ), otros factores no generalizados fueron vivir en zona urbana, tráfico vehicular y el tabaquismo en casa. El tipo de parto, la alimentación con biberón y el uso de desinfectantes perfumados no se asociaron con el riesgo de rinitis alérgica. **Conclusiones:** los factores de riesgo principales de rinitis alérgica en preescolares y escolares fueron antecedentes familiares de alergia, infecciones respiratorias recurrentes y humedad en las paredes.

**Palabras clave:** cuestionarios, rinitis alérgica, prevalencia, factores de riesgo, niños mexicanos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the prevalence of allergic rhinitis fluctuates between 10-40%, its frequency is increased by the presence of environmental factors. **Objective:** to evaluate the prevalence of allergic rhinitis and examine possible risk factors in preschool and school population in four states of the Mexican Republic. **Material and methods:** a cross-sectional study was conducted. The parents or guardians of participants completed two questionnaires, that explored demographics, allergic rhinitis symptoms, and possible risk factors. **Results:** 4,348 surveys were conducted in population between the ages of 3-12. The overall prevalence of allergic rhinitis was 16.5%, with male predominance (52.1%). Risk factors identified were family history of atopy (RM = 2.9-20.6,  $p < 0.001$ ), damp walls in the house (RM = 1.67-9,  $p < 0.05$ ), and recurrent respiratory tract infections (RM = 6.7-8.05,  $p < 0.0001$ ). Other non-generalized factors were, living in urban area, vehicular traffic and parent's educational level. Type of birth, bottle feeding and use of scented disinfectants were not associated with risk of allergic rhinitis. **Conclusions:** the main risk factors for allergic rhinitis in preschool and school children were family history of allergy, recurrent respiratory infections and damp on walls.

**Keywords:** questionnaires, allergic rhinitis, prevalence, risk factors, Mexican children.

Recibido: 06/11/2023. Aceptado: 07/12/2023.

Correspondencia:

Dr. Eleazar Mancilla Hernández

E-mail: manele05@yahoo.com.mx



## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) afecta de 10-40% de la población mundial; con frecuencia está subdiagnosticada debido a que los síntomas se atribuyen a un resfriado común recurrente.<sup>1</sup> La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal, inducida por una respuesta inmunológica mediada por IgE. Aproximadamente 30% de los pacientes con rinitis alérgica desarrollan asma, y de los pacientes que tienen asma más de 80% tienen rinitis alérgica.<sup>2,3</sup> El uso de los antihistamínicos reduce la sintomatología; sin embargo, tienen poco efecto en la congestión u obstrucción nasal. Esto sugiere la presencia de otros mediadores diferentes a la histamina como causantes de la obstrucción nasal, capaces de estimular directamente la producción de bradisininas y péptidos similares.<sup>3</sup> Se han descrito diferentes factores de riesgo; por ejemplo, las enfermedades alérgicas se han relacionado más con un estilo de vida acomodado que con la pobreza. La migración de zonas rurales a urbanas ha favorecido una transición generacional de familias no alérgicas a alérgicas.<sup>4</sup> Caussade y colaboradores encontraron una asociación entre alérgenos y contaminantes intradomiciliarios, con una mayor prevalencia de síntomas de rinitis en hogares con alfombra ( $p = 0.017$ ) y mayor prevalencia de diagnóstico de rinitis cuando había fumadores en el hogar ( $p = 0.003$ ) y en aquellos hogares con calefacción de gas ( $p = 0.005$ ).<sup>5</sup> La vivienda en zona rural se considera un factor protector para el desarrollo de enfermedades alérgicas, comparado con los que residen en la ciudad.<sup>5-7</sup> El incremento en la rinitis alérgica se ha relacionado con la introducción temprana de fórmulas lácteas, el inicio de la alimentación complementaria no láctea, el tabaquismo materno en el primer año de vida y la exposición a alérgenos intra y extradomiciliarios.<sup>5,8</sup> Se ha reportado relación de riesgo con el uso de piso alfombrado, tabaquismo pasivo, humedad en paredes de casa y presencia de mascotas.<sup>9,10</sup> La pobre calidad del aire intradomiciliario es un factor de riesgo que aumenta los síntomas de rinitis alérgica. Ocurre mediante la contaminación por actividades domésticas cotidianas y por la presencia de humo de tabaco.<sup>8,10</sup> En los niños, el riesgo es mayor debido a su sistema inmunológico inmaduro, y porque los lactantes tienen una mayor cercanía al piso y exposición al polvo.<sup>8</sup> Baumann y colegas no encontraron asociación entre rinitis alérgica en niños y exposición al humo de tabaco.<sup>11</sup> Norhafizah y su equipo encontraron al ácaro del polvo como el alérgeno más común (> 85%) en rinitis alérgica, y las familias con más de cuatro miembros en casa como un factor de riesgo asociado.<sup>12</sup> En un estudio realizado en Suecia, se encontró que los hijos de padres con alguna enfermedad alérgica tuvieron un incremento en la posibilidad de desarrollar rinitis alérgica, razón de momios (RM) de 1.8 a 8.8.<sup>13</sup>

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a rinitis alérgica en preescolares y escolares en cinco poblaciones de cuatro estados de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal, de noviembre de 2019 a mayo de 2020, en escolares de tres a 12 años de edad, en las ciudades de Puebla, en el estado de Puebla; Ciudad de México; Pachuca y Tulancingo en el estado de Hidalgo y Cancún en Quintana Roo (Q.R.). Previa autorización de los directivos escolares y de los padres de familia que decidieron participar con el consentimiento informado, se aplicaron 5,000 encuestas a los padres de familia de niños de preescolar y de primaria, de las cuales se obtuvieron 4,348 (87%). Se emplearon dos instrumentos para el estudio, un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos previamente validado<sup>14</sup> y un cuestionario en el que se incluyeron factores de riesgo ya reportados en otras publicaciones en población infantil (Tabla 1).<sup>6-11,15</sup> Ambos cuestionarios se relacionaron mediante un programa digital para identificar los factores asociados con rinitis alérgica.

**Análisis estadístico:** se calculó un tamaño de muestra para estudios epidemiológicos con 99% de intervalo de confianza, 20% de prevalencia y un margen de error de 0.02,<sup>2</sup> con lo que se estimó un mínimo de 2,652 alumnos. Se obtuvieron promedios, desviación estándar, porcentajes, coeficiente de variación (CV) e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Pruebas de t para grupos independientes en variables continuas de distribución normal. Pruebas cruzadas para obtener razón de momios (RM),  $\chi^2$  para comparar variables categóricas mediante análisis bivariado para determinar el valor significativo de los factores de riesgo ( $p < 0.05$ ) individuales, e integrar los factores encontrados como de riesgo al modelo de análisis multivariado de regresión logística binaria. Se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 23 (SPSS-IBM).

**Tabla 1: Prevalencia de rinitis alérgica en preescolares y escolares en cinco ciudades de cuatro estados de la República Mexicana.**

Población	3-5 años % (IC95%)	6-12 años % (IC95%)
Puebla	9.8 (6-12)	10.6 (8-12)
Ciudad de México	16.3 (12.8-19.8)	15.8 (12.5-19)
Pachuca y Tulancingo	12.5 (8.3-16.6)	13 (10.6-15.3)
Cancún	32.3 (24.2-40.3)	24 (20-43)

IC95% = intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2:** Comparación de grupos en edad pediátrica entre pacientes con y sin rinitis alérgica.

Edad (años)	Total N	Rinitis alérgica				Sin rinitis alérgica				p
		n	Media ± DE	IC95%	CV	n	Media ± DE	IC95%	CV	
Puebla, Puebla										
3-5	452	41	3.9 ± 0.78	3.7-4.1	20	411	4 ± 0.74	3.9-4.03	18	0.34
6-12	775	82	8.7 ± 1.74	8.3-9	20	693	8.7 ± 1.74	5-12	19	0.69
Ciudad de México										
3-5	516	83	4 ± 0.83	3.8-4.1	20.7	359	4 ± 0.87	3.9-4.08	20.7	0.63
6-12	485	76	9 ± 1.9	8.5-9.4	21	403	9.3 ± 1.8	9.1-9.5	19.3	0.23
Pachuca y Tulancingo, Hidalgo										
3-5	263	33	4.5 ± 0.5	4.3-4.6	11	210	4.3 ± 0.67	4.2-4.4	15.5	0.06
6-12	799	104	8.6 ± 1.7	8.3-8.9	19.7	683	8.8 ± 1.9	8.6-8.9	21.5	0.24
Cancún, Quintana Roo										
3-5	220	70	4.2 ± 0.7	3.9-4.4	16	150	4.2 ± 0.79	4.0-4.3	19	0.75
6-12	786	190	8.6 ± 2.05	8.2-8.9	23	596	8.7 ± 2	8.5-8.9	23	0.68

DE = desviación estándar. IC95% = intervalo de confianza de 95%. CV = coeficiente de variación.

**Aspectos éticos:** en la realización del presente estudio no se utilizó ninguna maniobra farmacológica, ni de intervención alguna, se trató de un estudio observacional analítico, en el que se empleó un cuestionario, con la autorización de las autoridades de las instituciones y de los padres de familia participantes, la participación fue completamente voluntaria.

## RESULTADOS

Se obtuvieron 4,348 encuestas de 5,000 aplicadas a padres de familia de niños de tres a 12 años de edad (86.96%), de cinco ciudades de cuatro estados de la República Mexicana. Se encontró una prevalencia global de rinitis alérgica de 16.5% (IC95%: 15.3-17.6%), con un ligero predominio del sexo masculino (52%).

En la ciudad de Puebla se aplicaron 1,277 encuestas. Se registró una prevalencia de rinitis alérgica de 10.5% (IC95%: 8-12%); 48.5% hombres (IC95%: 45.9-51.4%) y 51.5% mujeres (IC95%: 48.7-54.2%).

En la Ciudad de México se obtuvieron 1,003 encuestas. Se observó una prevalencia de 16% (IC95%: 14-18%); 46.5% hombres (IC95%: 43-49%) y 53.5% mujeres (IC95%: 50-56%).

En Pachuca y Tulancingo en el estado de Hidalgo, se obtuvieron 1,062 encuestas. Se detectó una prevalencia de rinitis alérgica de 13% (IC95%: 11-15%); 61% hombres (IC95%: 58-64%) y 49% mujeres (IC95%: 46-52%).

En Cancún, Quintana Roo, se obtuvieron 1,006 encuestas con una prevalencia de rinitis alérgica de 27% (IC95%: 24-29%); 53% hombres (IC95%: 50-56%) y 47% mujeres (IC95%: 44-50%).

La *Tabla 1* muestra las diferentes prevalencias por grupos de edad y por ciudades. Es notorio que la prevalencia

más alta ocurrió en la zona costera y tropical de Cancún, Quintana Roo, y en segundo lugar en la Ciudad de México.

La *Tabla 2* presenta la comparación de los niños con y sin rinitis alérgica por grupos de edad, en las diferentes ciudades. Se observa que los promedios y las desviaciones estándar entre los grupos con y sin rinitis alérgica son muy similares, así como sus coeficientes de variación, lo que muestra homogeneidad entre los respectivos grupos de edad. No hubo diferencias significativas ( $p > 0.05$ ), lo cual manifiesta comparabilidad entre las edades de los grupos incluidos en el estudio.

En las *Tablas 3 a 6* se muestran los datos de las poblaciones encuestadas, se incluyen los resultados de todos los factores en el análisis bivariado y del modelo de regresión logística multivariado, en el que se aprecia que algunos factores que tenían significancia estadística en el análisis bivariado, como modelo ya no alcanzaron significancia estadística para ser factores de riesgo.

En Puebla (*Tabla 3*) encontramos a los antecedentes heredofamiliares de alergia (AHFa), la humedad en las paredes y las infecciones respiratorias recurrentes como factores de riesgo. El tráfico vehicular y las alfombras sólo fueron significativos en el análisis bivariado.

En la Ciudad de México, resultaron factores de riesgo por análisis multivariado: AHFa, humedad de las paredes e infecciones respiratorias recurrentes; sin embargo, por análisis bivariado se encontraron siete factores de riesgo mostrados en la *Tabla 4*.

En las ciudades Pachuca y Tulancingo (*Tabla 5*) del estado de Hidalgo, se encontraron como factores de riesgo: sexo femenino, AHFa, número de personas en casa (dos personas), humedad en las paredes, tabaquismo en casa e infecciones respiratorias recurrentes, siendo estas últimas el factor más significativo del grupo.

En la ciudad de Cancún, Quintana Roo (Tabla 6), las RM significativas correspondieron a: AHFa, número de personas en casa, humedad en las paredes en la vivienda, fumar en casa, nivel educativo de los padres, tráfico vehicular e infecciones respiratorias recurrentes.

Los factores de riesgo que fueron más consistentes en las diferentes ciudades fueron: la humedad en las paredes, que estuvo presente como factor de riesgo en las cinco poblaciones estudiadas de los cuatro estados; los AHFa, que se encontraron en tres ciudades de los cuatro estados; y las infecciones respiratorias recurrentes, que fueron factor de riesgo en cuatro estados.

## DISCUSIÓN

En este estudio de población preescolar y escolar obtuvimos una prevalencia general de rinitis alérgica de 16.5%, la cual es superior a la reportada en 2014, siendo de 13% en población pediátrica en las mismas ciudades y aplicando el mismo cuestionario.<sup>16</sup> Este incremento pudiera explicarse por el crecimiento poblacional y la mayor contaminación propia de la urbanización progresiva. Esta prevalencia se encuentra aproximadamente en la media del contexto mundial que fluctúa entre 10-30%.<sup>14</sup> La menor prevalencia

**Tabla 3: Factores de riesgo en Puebla, Puebla, por análisis bivariado y modelo de regresión logística con significancia  $p < 0.05$  en análisis bivariado  $\chi^2$ .**

Factores de riesgo	Análisis bivariado		Modelo de regresión múltiple			
	RM	$\chi^2$	Coef. B	p	RM	IC95%
Sexo	1.247	0.293	0.147	0.497	1.159	0.75-1.45
Tipo de nacimiento	0.91	0.71	-0.067	0.72	0.93	0.64-1.35
Tipo de alimentación láctea	1.08	0.67	0.089	0.63	1.09	0.07-1.57
Antecedentes heredofamiliares de alergia	3.5	0.0001	1.087	0.0001	2.9	1.98-4.27
Número de personas en casa	0.95	0.80	-0.029	0.87	0.97	0.67-1.4
Humedad de paredes	2.2	0.0001	0.519	0.012	1.68	1.12-21
Fumar en casa	2.9	0.0001	0.500	0.075	1.64	0.95-2.85
Perro y gato en casa	0.90	0.59	-0.22	0.26	0.79	0.53-1.18
Nivel educativo de padres	0.81	0.65	0.26	0.56	0.76	0.31-1.88
Hijos en escuelas oficiales	1.7	0.013	0.550	0.032	1.73	1.04-2.87
Tráfico vehicular	1.5	0.035	0.095	0.666	1.11	0.71-1.69
Infecciones respiratorias recurrentes	8.9	0.0001	1.906	0.0001	6.72	4.38-10.31
Alfombra en casa	1.8	0.007	0.190	0.447	1.20	0.716-2.04
Desinfectantes en casa	1.12	0.79	0.069	0.87	1.07	0.44-2.57

RM = razón de momios.

**Tabla 4: Factores de riesgo en Ciudad de México por análisis bivariado y modelo de regresión logística con significancia  $p < 0.05$  en análisis bivariado  $\chi^2$ .**

Factores de riesgo	Análisis bivariado		Modelo de regresión múltiple			
	RM	$\chi^2$	Coef. B	p	RM	IC95%
Sexo	1.17	0.35	1.42	0.41	1.15	0.82-1.62
Tipo de nacimiento	-0.94	0.000	0.94	0.000	0.39	0.25-0.59
Tipo de alimentación láctea	1.09	0.68	0.31	0.190	1.36	0.85-2.1
Antecedentes heredofamiliares de alergia	1.12	0.49	0.49	0.79	1.05	0.72-1.53
Número de personas en casa	0.98	0.94	0.06	0.71	1.06	0.75-1.51
Humedad de paredes	3.4	0.001	0.586	0.005	1.79	1.19-2.69
Fumar en casa	0.87	0.49	-0.11	0.58	0.89	0.60-1.33
Perro y gato en casa	0.56	0.002	-0.099	0.646	0.90	0.59-1.38
Nivel educativo de padres	1.20	0.046	-0.448	0.353	0.63	0.24-1.64
Hijos en escuelas oficiales	1.58	0.015	0.473	0.065	1.60	0.97-2.65
Tráfico vehicular	1.72	0.012	0.207	0.338	1.23	0.80-1.8
Infecciones respiratorias recurrentes	51.13	0.0001	2.08	0.0001	8.03	5.2-12.2
Alfombra en casa	2.26	0.0001	0.278	0.300	1.32	0.78-2.2
Desinfectantes en casa	0.73	0.54	-0.42	0.42	0.65	0.23-1.84

RM = razón de momios.

**Tabla 5: Factores de riesgo en Pachuca y Tulancingo, Hidalgo, por análisis bivariado y modelo de regresión logística con significancia  $p < 0.05$  en análisis bivariado  $\chi^2$ .**

Factores de riesgo	Análisis bivariado		Modelo de regresión múltiple			
	RM	$\chi^2$	Coef. B	p	RM	IC95%
Sexo	1.7	0.002	-0.515	0.014	1.67	0.85-1.9
Tipo de nacimiento	1.15	0.447	0.155	0.410	1.16	0.80-1.69
Tipo de alimentación láctea	1.18	0.353	0.127	0.501	1.13	0.78-1.64
Antecedentes heredofamiliares de alergia	4.1	0.0001	1.210	0.000	3.35	2.23-5.0
Número de personas en casa	1.6	0.007	0.598	0.004	1.81	1.20-2.7
Humedad de paredes	1.7	0.001	0.440	0.034	1.55	1.03-2.3
Fumar en casa	1.72	0.07	0.647	0.036	1.91	1.04-3.0
Perro y gato en casa	0.75	0.139	-0.312	0.112	0.732	0.49-1.07
Nivel educativo de padres	1.26	0.677	0.273	0.402	1.31	0.69-2.49
Hijos en escuelas oficiales	2.0	0.005	0.451	0.126	1.56	0.88-2.8
Tráfico vehicular	1.6	0.015	0.301	0.207	1.35	0.84-2.1
Infecciones respiratorias recurrentes	7.9	0.0001	2.00	0.0001	7.39	4.74-11.5
Alfombra en casa	0.53	0.122	-0.66	0.105	0.51	0.23-1.14
Desinfectantes en casa	1.11	0.891	0.059	0.897	1.06	0.43-2.57

RM = razón de momios.

**Tabla 6: Factores de riesgo en Cancún, Quintana Roo, por análisis bivariado y modelo de regresión logística con significancia  $p < 0.05$  en análisis bivariado  $\chi^2$ .**

Factores de riesgo	Análisis bivariado		Modelo de regresión múltiple			
	RM	$\chi^2$	Coef. B	p	RM	IC95%
Sexo	1.5	0.004	0.208	0.443	1.23	0.72-2.0
Tipo de nacimiento	1.03	0.331	0.221	0.657	1.09	0.15-2.5
Tipo de alimentación láctea	1.09	0.457	0.152	0.568	1.02	0.18-2.1
Antecedentes heredofamiliares de alergia	6.5	0.0001	3.31	0.0001	27.60	13.4-56.7
Número de personas en casa	2.3	0.0001	3.00	0.0001	20.15	9.71-42
Humedad de paredes	1.8	0.003	2.21	0.0001	9.19	3.76-22
Fumar en casa	2.3	0.011	5.2	0.0001	2.37	1.19-4.7
Perro y gato en casa	2.1	0.0001	1.9	0.0001	7.30	4.1-12.9
Nivel educativo de padres	13.6	0.0001	2.5	0.0001	12.35	3.61-42.2
Hijos en escuelas oficiales	9.1	0.0001	4.3	0.0001	81.30	35.1-188
Tráfico vehicular	2.8	0.0001	3.2	0.0001	26.90	12.6-57.6
Infecciones respiratorias recurrentes	8.4	0.0001	2.13	0.0001	8.40	4.07-17.4
Alfombra en casa	1.10	0.567	0.25	0.689	1.04	0.45-2.5
Desinfectantes en casa	1.6	0.459	0.05	0.389	1.05	0.56-2.7

RM = razón de momios.

de rinitis alérgica la encontramos en la ciudad de Puebla y la más alta se registró en Cancún; probablemente esta última en relación a la humedad relativa ambiental  $> 90\%$  por ser zona costera y el ambiente tropical con temperaturas elevadas ( $24-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), así como la abundancia de pólenes relacionados con la vegetación exuberante<sup>17</sup> y una mayor presencia de ácaros en las zonas tropicales.<sup>18</sup> En la comparación de grupos entre los que tuvieron y no tuvieron rinitis alérgica, se encontró una distribución homogénea en las edades de acuerdo al coeficiente de variación (CV), que en todos los casos fue menor de 25.

Para la investigación de factores de riesgo empleamos un cuestionario *ad hoc*, integrado por preguntas reportadas previamente en diferentes publicaciones y que fueron identificadas como factores de riesgo en niños.<sup>6-11,15</sup> En nuestro estudio, el nacimiento por cesárea no representó un factor de riesgo para la rinitis alérgica, lo cual difiere de lo que se ha hipotetizado sobre la posibilidad de estar interrelacionados el modo de nacimiento con las enfermedades alérgicas y cambios epigenéticos.<sup>19</sup> La leche de bote no representó un factor de riesgo para rinitis alérgica; mientras que el seno materno no fue un factor protector, como algunos



estudios lo han encontrado.<sup>6-8</sup> Al contrario, otros trabajos han reportado que, a través del seno materno, el lactante recibe proteínas alergénicas de la ingesta de la madre que pueden sensibilizarlo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.<sup>20</sup> La interacción entre hermanos de familias grandes se ha reportado como un factor protector.<sup>21,22</sup> En el presente estudio, la convivencia con una familia de 2-3 miembros representó un factor de riesgo en el estado de Hidalgo y en Cancún. La humedad en las paredes fue el factor de mayor consistencia; se encontró como factor de riesgo en todas las poblaciones con fluctuación de RM entre 1.67 y 9. Weinmayr G y colaboradores<sup>23</sup> reportaron también a la humedad como un factor de riesgo en alergia respiratoria. Las infecciones respiratorias recurrentes, tuvieron los valores consistentemente más altos de riesgo con RM que fluctuó entre 6.72 a 8.03 en tres de los cuatro estados. Nuestros hallazgos son similares a los reportados por Tanaka<sup>24</sup> y por Mommers.<sup>25</sup> Los antecedentes heredo-familiares de alergia (AHFa) fueron factor de riesgo en la mayoría de las poblaciones con gran variabilidad su RM fue de 2.9 a 20.6; este último valor correspondió a Cancún y resultó muy alto en relación con lo encontrado en Puebla, Pachuca y Tulancingo. Von Kobyletzki<sup>26</sup> también encontró a los antecedentes heredo-familiares de alergia como un factor importante de riesgo para rinitis alérgica. Fumar en casa tuvo significancia como factor de riesgo en las poblaciones de tres estados, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado de regresión. Este factor se considera controversial. González y asociados<sup>21</sup> encontraron como factor de riesgo a la presencia de cuando menos un fumador en casa, mientras que Baumann y colegas<sup>11</sup> no obtuvieron una relación significativa entre rinitis alérgica y exposición al humo de tabaco. La presencia de perro y gato en casa se encontró con tendencia a ser factor protector, sin alcanzar significancia estadística en las poblaciones del estado de Puebla e Hidalgo; mientras que, en la Ciudad de México, fue factor protector con significancia estadística en el análisis bivariado; y en Cancún, Quintana Roo, fue factor de riesgo. Los estudios de perro y gato han mostrado resultados controversiales en los reportes de la literatura. Un grupo de estudio europeo en 11 países, registró un efecto protector de la exposición intradomiciliaria a perros y gatos para la sensibilización alérgica, en cohortes seguidas desde el nacimiento hasta los dos primeros años de vida;<sup>27</sup> mientras que Fretzayas y su equipo<sup>28</sup> reportaron a la exposición a perro y gato en niños como un factor controversial para riesgo y protección. El sexo femenino representó factor de riesgo en el estado de Hidalgo. El tráfico vehicular y el nivel educativo de los padres sólo fueron factores de riesgo significativos en Cancún en el modelo de regresión logística; sin embargo, en el análisis bivariado, el tráfico vehicular aumentado estuvo presente como factor de riesgo en forma significativa en todas las poblaciones;

y el uso de alfombras en casa y la vivienda en la ciudad, en la mitad de las poblaciones analizadas, por lo que los podemos considerar como potenciales factores de riesgo en rinitis alérgica pediátrica.

## CONCLUSIONES

La prevalencia general de rinitis alérgica en población pediátrica de 3-12 años de edad en las ciudades de Puebla, Ciudad de México, Cancún, Pachuca y Tulancingo fue de 16.5%. Los factores de riesgo más consistentemente encontrados en este estudio fueron: la humedad en las paredes de la casa, los antecedentes heredo-familiares de alergia, el tabaquismo en casa, las infecciones respiratorias recurrentes y el incremento del tráfico vehicular.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las autoridades de las instituciones participantes, así como a los padres y alumnos que aceptaron participar.

## REFERENCIAS

1. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, The ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 19 (2): 110-124. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x.
2. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
3. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (5): 357-361. doi: 10.2500/app.2014.35.3794.
4. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica W. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airway disease. *Exp Rev Clin Immunol.* 2010; 6 (3): 413-423. doi: 10.1586/eci.1015.
5. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 516-533. doi: 10.1111/pai.12272.
6. Caussade LS, Valdivia CG, Navarro MH, Pérez EB, Aquevedo SA, Sánchez DI. Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile. *Rev Med Chile.* 2006; 134 (4): 456-464.
7. Mpairwe H, Nkurunungi G, Tumwesige P, Akurut H, Namutebi M, Nambuya I et al. Risk factors associated with rhinitis, allergic conjunctivitis and eczema among schoolchildren in Uganda. *Clin Exp Allergy.* 2021; 51: 108-119. doi: 10.1111/cea.13769.
8. Philco Toaza PE, Proaño Cortez PF. Factores de riesgo asociados a rinitis alérgica en niños de 3 a 5 años. *Revista Universidad y Sociedad.* 2019; 11 (4): 135-140.
9. Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansotegui IJ, Galán C et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (1): 100499. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100499.
10. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amérigo O, González-Mancebo E et al. Consensus document

- on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018; 73 (6): 1206-1222. doi: 10.1111/all.13391.
11. Baumann LM, Romero KM, Robinson CL, Hansel NN, Gilman RH, Hamilton RG et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (1): 192-199. doi: 10.1111/cea.12379.
  12. Norhafizah S, Salina H, Goh BS. Prevalence of allergic rhinitis in children with otitis media with effusion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020; 52 (3): 121-130. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.119.
  13. Westman M, Kull I, Lind T, Melén E, Stjärne P, Toskala E et al. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013; 68: 1571-1578. doi: 10.1111/all.12267.
  14. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (5): 1049-1062. doi: 10.4168/aa.2019.11.4.450.
  15. Liu Y, Lu C, Li Y, Norback D, Deng Q. Outdoor air pollution and indoor window condensation associated with childhood symptoms of allergic rhinitis to pollen. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (13): 8071. doi: 10.3390/ijerph19138071.
  16. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Osorio-Escamilla RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. *Rev Alerg Mex*. 2014; 68 (10): 153-161. doi: 10.29262/ram.v6i13.40.
  17. El clima y el tiempo promedio en todo el año en Ciudad Cancún [Internet]. [Consultado 20 de junio de 2023] Disponible en: <https://es.weatherspark.com/y/14484/Clima-promedio-en-Ciudad-Canc%C3%BAn-M%C3%A9xico-durante-todo-el-a%C3%B1o>
  18. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11 (4): 450-69. doi: 10.4168/aa.2019.11.4.450.
  19. Dahlen GH, Downe S, Wright LM, Kennedy HP, Taylor YJ. Childbirth and consequent atopic disease: emerging evidence on epigenetic effects based on the hygiene and EPIIC hypotheses. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16 (4). doi: 10.1186/s12884-015-0768-9.
  20. Van Neerven RJ, Savelkoul H. Nutrition and allergic diseases. *Nutrients*. 2017; 9 (7): 762. doi: 10.3390/nu9070762.
  21. González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Escalante-Domínguez AJ, García-Almaraz RG, Mérida-Palacio V et al. Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern Mexico: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31 (4): e53-e62. doi: 10.2500/aap.2010.31.3346.
  22. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J et al. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12 (7): 799-806.
  23. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Buchele G, Kleiner A, Siebers R et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: results from phase two of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC phase two). *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 762-774. doi: 10.1111/cea.12107.
  24. Tanaka K, Miyake Y, Kiyohara C. Environmental factors and allergic disorders. *Allergol Intern*. 2007; 56 (4): 363-396. doi: 10.2332/allergolint.R-07-143 30.
  25. Mommers M, Swaen GM, Weishoff-Houben M, Creemers H, Freund H, Dott W et al. Childhood infections and risk of wheezing and allergic sensitisation at age 7-8 years. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 945-951. doi: 10.1007/s10654-004-6016-7.
  26. Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. 2012; 12: 11. doi: 10.1186/1471-5945-12-11.
  27. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43214. doi: 10.1371/journal.pone.0043214.
  28. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr*. 2013; 9 (2): 112-119. doi: 10.1007/s12519-013-0412-6.



## Artículo original

# Registro de inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil del Estado de México

## Registry of primary immunodeficiencies of the Maternal Childhood Hospital of the State of Mexico

Itzayana Elisabel Ortega-Franco,\* Óscar Zavaleta-Martínez,\* Mónica Martin-De Saro,\*  
Lizbeth Blancas Galicia,† Sara Elba Espinosa Padilla†

\* Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil ISSEMyM. Toluca, Estado de México.

† Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias. Instituto Nacional de Pediatría.

**Citar como:** Ortega-Franco IE, Zavaleta-Martínez Ó, Martin-De Saro M, Blancas GL, Espinosa PSE. Registro de inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil del Estado de México. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 17-22. <https://dx.doi.org/10.35366/115242>

### RESUMEN

**Introducción:** las inmunodeficiencias primarias (IDP), o errores innatos de la inmunidad (EII), son un grupo de más de 406 enfermedades de origen genético con alteración cuantitativa y/o funcional de mecanismos de la respuesta inmunológica. **Objetivos:** realizar registro de las inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil ISSEMyM desde enero de 2005 a diciembre de 2020. **Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, de una serie de casos, utilizando expedientes clínicos. **Resultados:** se registraron 33 pacientes, 42.4% mujeres y 57.5% hombres. El EII más frecuente fue la deficiencia de anticuerpos (45.4%). El promedio de edad al diagnóstico fue de 4.4 años. El sistema más afectado fue el respiratorio (50%). El municipio con más frecuencia de casos fue Almoloya de Juárez (9.09%). Se reportó ausencia de antecedentes familiares en 84.8% y presente en 15.1%. Dentro de los estudios iniciales predominó la biometría hemática (69.6%). El promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 2.6 años. **Conclusiones:** los pacientes con inmunodeficiencias primarias de nuestro hospital tienen la misma distribución de edad y sexo observada en estudios internacionales; su conocimiento permitirá un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia, registro, pediatría.

### ABSTRACT

**Introduction:** primary immunodeficiencies (PID), inborn error of immunity (IEI), are a group of more than 406 diseases of genetic origin with quantitative and/or functional alteration of mechanisms of the immune response. **Objectives:** to register primary immunodeficiencies in the ISSEMyM Maternal and Child Hospital from January 2005 to December 2020. **Material and methods:** descriptive observational study of a series of cases, using clinical records. **Results:** 33 patients were registered, 42.4% women and 57.5% men. The most common IEI was antibody deficiency (45.4%). The average age at diagnosis was 4.4 years. The most affected system was the respiratory system (50%). The municipality with the highest frequency of cases was Almoloya de Juárez (9.09%). Absence of family history was reported in 84.8% and present in 15.1%. Within the initial studies, hematic biometry predominated (69.6%). The average time from the onset of symptoms to diagnosis was 2.6 years. **Conclusions:** patients with primary immunodeficiency in our hospital have the same age and sex distribution observed in international studies; its knowledge will allow an early diagnosis and timely treatment to improve the quality of life and long-term prognosis.

**Keywords:** immunodeficiency, registry, pediatrics.

Recibido: 11/01/2022. Aceptado: 21/01/2022.

Correspondencia:

Itzayana Elisabel Ortega-Franco

Avenida Alfredo del Mazo S/N, Col. Científicos, Toluca, Estado de México.

E-mail: ortegafr3@hotmail.com



## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), también llamados errores innatos de la inmunidad, son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico, la mayoría se manifiesta a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta inmune, ya sea autoinflamación, autoinmunidad o alergia.<sup>1</sup>

Las IDP son un grupo de más de 406 enfermedades de origen genético. Los dos tipos de transmisión hereditaria más frecuentes son el ligado al cromosoma X y el autosómico recesivo.<sup>2</sup> En la actualidad, se sabe que afecta a uno de cada 1,200-2,000 individuos, con prevalencia creciente debido a un mayor reconocimiento. En México las IDP afectan a más de 200,000 personas, uno de cada 500 niños y niñas presenta una IDP y uno de cada 8,000 tiene una forma grave y mortal.<sup>3</sup> Las IDP son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X. En cuanto a la clasificación, son más frecuentes las IDP que afectan al sistema humoral.<sup>4</sup> La clasificación, de acuerdo con la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) 2019, se muestra en la *Tabla 1*.

Las IDP pueden evidenciarse a cualquier edad, sin embargo, con frecuencia se manifiestan durante la infancia (55% del total de casos). La inmunodeficiencia combinada severa afecta la respuesta inmune humoral y celular y se presenta desde el nacimiento.<sup>1</sup> Las IDP pueden empezar con infecciones recurrentes en la infancia cursando con fiebre persistente, la falta de respuesta a antibióticos orales y/o la necesidad de antibióticos intravenosos u hospitalización,<sup>5</sup> infecciones por un patógeno inusual, complicaciones poco frecuentes (mastoiditis, derrame pleural, absceso) o alteraciones analíticas o en las pruebas de imagen persistentes (leucocitosis, aumento de VSG [velocidad de sedimentación globular] o PCR, etcétera) (*Tabla 2*).<sup>6</sup>

**Tabla 1: Clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP).**

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
2. Inmunodeficiencias combinadas con enfermedades asociadas o características sindrómicas
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades por disregulación inmune
5. Defectos congénitos de los fagocitos en número, función o ambos
6. Defectos de la inmunidad innata e intrínseca
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Deficiencias de complemento
9. Falla de médula ósea
10. Fenocopias de IDP

**Tabla 2: Signos de alarma de inmunodeficiencia primaria adaptada y ampliada de Jeffrey Modell Foundation.<sup>6</sup>**

1. $\geq 6$ -8 otitis media aguda en un año
2. $\geq 2$ neumonías (confirmadas) en un año
3. $\geq 2$ sinusitis en un año
4. $\geq 2$ meningitis u otras infecciones graves
5. $\geq 2$ infecciones de tejidos profundos en un año o de localización no habitual
6. Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales
7. Necesidad frecuente de usar antibioterapia intravenosa para curar infecciones
8. Infecciones por microorganismos no habituales u oportunistas
9. Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes
10. Fenómenos autoinmunes frecuentes
11. Muguet o candidiasis cutánea en paciente mayor de un año
12. Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes
13. Infecciones postvacunales tras vacunas de virus vivos
14. Retraso de más de 4 semanas en la caída del cordón umbilical
15. IgE $> 2,000$ UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes)
16. Fiebre recurrente o persistente
17. Bronquiectasias sin causa aparente
18. Microorganismos comunes que producen clínica grave o infecciones recurrentes o complicaciones poco habituales
19. Retraso del desarrollo y crecimiento
20. Diarrea persistente en niños $< 6$ años y sobre todo $< 3$ años

Pueden presentar antecedente familiar de muerte infantil sin una etiología determinada, peso y talla bajos. La ausencia de amígdalas y ganglios se observa en las agammaglobulinemias, así como la ausencia de timo en la inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de DiGeorge. En ocasiones tienen un fenotipo clínico característico como implantación baja de orejas, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida y defectos cardiacos en el síndrome de DiGeorge.<sup>7</sup> Tienen mayor riesgo de presentar eventos autoinmunes como anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico o anemia perniciosa, y de padecer neoplasias, principalmente linfoma.<sup>1</sup>

A nivel internacional existen organismos que tienen entre sus objetivos el registro de las IDP en una base global; la primera es la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID, por sus siglas en inglés). En México son varios los centros principales que forman parte de la red LASID, entre éstos se encuentran: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (SSA), Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Instituto Nacional de Pediatría (SSA), Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (SSA), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), Unidad Médica de Alta Especialidad de Monterrey No. 25 (IMSS).<sup>8</sup> De manera reciente, el Hospital Materno Infantil ISSEMyM se ha inscrito como Centro de Registro. El desconocimiento de las IDP por los profesionales de la salud lleva, con frecuencia, a un infradiagnóstico o a retraso en el diagnóstico,

con morbimortalidad significativa e importante impacto social y económico. El objetivo de este trabajo es conocer el número y las características de las inmunodeficiencias primarias de pacientes pediátricos en un Hospital Materno Infantil en Toluca, México (ISSEMyM).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es observacional, descriptivo. Serie de casos. El universo de trabajo son los expedientes de pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca, Estado de México, con inmunodeficiencia primaria diagnosticados de enero de 2005 a diciembre de 2020.

Se incluyeron todos los expedientes clínicos completos de pacientes registrados con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria ya establecida que llevan seguimiento clínico en esta unidad médica. El tipo de muestreo no probabilístico se utilizó para casos consecutivos. Se realizó estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Se registraron 33 pacientes (14 femeninos y 19 masculinos). El tipo de IDP más frecuente fue la deficiencia de anticuerpos con 15 pacientes (45.4%), seguido de defectos congénitos del número o función de fagocitos en 11 pacientes (33.3%). Tres pacientes (9.09%) con inmunodeficiencia combinada con asociación o característica de síndrome (síndrome de DiGeorge), dos (6.06%) con enfermedades de la desregulación inmunológica (síndrome de Griscelli tipo 2 y linfocitosis hemofagocítica familiar [FHL] con defecto congénito desconocido), un paciente con defecto de la inmunidad intrínseca e innata y un paciente con IDP del tipo trastorno autoinflamatorio. El subtipo más frecuente fue la deficiencia aislada de subclase de IgG con seis pacientes, lo cual corresponde a 40% del total de tipo de deficiencia de anticuerpos, seguido de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X con cinco pacientes (33.3%) (*Tabla 3*).

En este estudio, 31 (93.9%) de los 33 pacientes pediátricos registrados pertenecen a 24 de los 125 municipios que conforman el Estado de México y se encontró que la mayoría pertenece al municipio de Almoloya de Juárez con tres pacientes (9.09%) (*Tabla 4*).

El sexo más afectado fue el masculino con 19 pacientes (57.5%) versus el femenino con 14 pacientes (42.4%). En el sexo masculino el tipo de IDP más frecuente fue la deficiencia de anticuerpos, dentro del cual el subtipo más frecuente fue la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

Los pacientes de entre uno a cinco años de edad al momento del diagnóstico (45.4% de todos los casos) fueron los más afectados, el promedio de edad fue de 4.4 años, seguido de los pacientes de cinco a 10 años. La mediana es de 3.9 años de edad. La moda es de 4.7 y 8 años de

edad. Se encontraron cinco casos (15.1%) menores de un año de edad y tres casos (9.09%) mayores de 10 años de edad. El de menor frecuencia fue el grupo de seis meses a un año con dos pacientes.

Se encontró en 28 pacientes (84.8%) ausencia de antecedente familiar y en cinco (15.1%) se reportó presente; algunos de ellos fueron: tío materno con probable enfermedad granulomatosa crónica con muerte a edad temprana de un paciente con enfermedad granulomatosa crónica, antecedente de hermana finada a los 22 meses de edad de paciente con defecto del antagonista del receptor IL-1 y tío materno finado a los tres meses por neumonía grave de paciente con síndrome de Kostmann. Se reportaron tres casos de consanguinidad, los cuales corresponden a hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia de anticuerpos y síndrome de Griscelli.

La mayoría de los pacientes del estudio tenía comprometido un sistema del cuerpo humano, que corresponde a 51.5% (17 pacientes), seguido de afectación de dos sistemas en 30.0% (10 pacientes). Sólo en dos pacientes (6.06%) estaban comprometidos tres sistemas y en cuatro pacientes estaban comprometidos cuatro sistemas que corresponden a inmunodeficiencia común variable, síndrome de Kostmann, neutropenia congénita/glucogenosis tipo 1 y defecto del antagonista del receptor IL-1. En 24 pacientes (72.7%) se observó compromiso respiratorio, siendo éste el de mayor frecuencia y en ocho pacientes (24.2%) compromiso gastrointestinal que, además de esto, cursaban simultáneamente con compromiso respiratorio (*Figura 1*).

El estudio inicial se realizó con base en la sospecha clínica de inmunodeficiencia primaria, siendo la biometría hemática, perfil de inmunoglobulinas, parte de los estudios iniciales debido a que la neutropenia, linfopenia, anemia, plaquetopenia e hipogammaglobulinemia pueden ser el hallazgo inicial. Dentro de los estudios especializados se realizó con más frecuencia la citometría de flujo y otros estudios como la 1,2,3 DHR (dihidrorodamina) en el caso de enfermedad granulomatosa crónica (EGC). El estudio molecular se realizó en seis pacientes, uno con ALX (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X), tres con síndrome de DiGeorge, uno con EGC y uno con defecto en el receptor B1 de la IL-12.

Se encontró que el tiempo promedio de diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 2.6 años, siendo el intervalo de 1.1 a tres años el de mayor frecuencia con 30.3% del registro. La mediana es de 1.5 años y la moda es de 11 meses y 1.5 años.

En sólo dos de los 33 casos (6.06%) se reportó fallecimiento, cuyos casos fueron en la FHL con defecto genético desconocido que presentó hipertensión intracraneal y falla orgánica múltiple y en la enfermedad granulomatosa crónica presentando hemorragia pulmonar y sangrado de tubo digestivo.

**Tabla 3: Tipos y subtipos de inmunodeficiencias primarias (IDP).**

Tipo de IDP de acuerdo a la IUIS 2019	Subtipo de IDP	Casos registrados
II. Inmunodeficiencia combinada con asociación o características de síndrome	Defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DiGeorge/velocardiofacial Sd. Crom 22q11.2</li> </ul>	3
III. Deficiencia predominantemente de anticuerpos	→ Hipogammaglobulinemia	5
	Células B ausentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agammaglobulinemia ligada al X</li> </ul>	1
	→ Hipogammaglobulinemia	1
	Células B mayor a 1%: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenotipo de inmunodeficiencia común variable</li> </ul>	1
	→ Otras deficiencias de anticuerpos	1
	Isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con generalmente NI números de células B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia selectiva de IgA</li> </ul>	1
	→ Otras deficiencias de anticuerpos	1
	Isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con generalmente NI números de células B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia</li> </ul>	6
	→ Otras deficiencias de anticuerpos	1
	Isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con generalmente NI números de células B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia aislada de subclase de IgG</li> </ul>	1
IV. Enfermedades de la desregulación inmunológica	→ Otras deficiencias de anticuerpos	1
	Isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con generalmente NI números de células B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras hipogammaglobulinemias</li> </ul>	1
	→ Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y susceptibilidad al virus de Epstein-Barr (VEB)	1
	Linfohistiocitosis hemofagocítica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipopigmentación: síndrome de Griscelli tipo 2</li> </ul>	1
V. Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos	→ Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y susceptibilidad al VEB	1
	Linfohistiocitosis hemofagocítica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL):</li> </ul>	1
	FHL con defecto genético desconocido	1
	→ Neutropenia (sin anti-PMN)	1
	Síndrome asociado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 1b</li> </ul>	1
	→ Neutropenia (sin anti-PMN)	1
	No síndrome asociado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de HAX1 (enfermedad de Kostmann)</li> </ul>	1
→ Defectos del estallido respiratorio <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica, Gen CYBB</li> </ul>	2	
V. Defectos congénitos del fagocito	→ Neutropenia (sin anti-PMN)	2
	• Otras neutropenias: neutropenia cíclica con defecto genético desconocido	6
VI. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata	→ Defectos funcionales	6
	Defectos de la motilidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis quística</li> </ul>	1
VII. Trastornos autoinflamatorios	→ Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad por micobacterias (MSMD)	1
	Fenotipos moderados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de la cadena b1 del receptor de IL-12 e IL-23</li> </ul>	1
	Condiciones no relacionadas al inflammasoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA)</li> </ul>	1

**Tabla 4: Municipios con casos reportados de inmunodeficiencias primarias (IDP).**

Municipio del Estado de México	Número de casos de IDP
Almoloya de Juárez	3
Toluca	2
Calixtlahuaca	2
Zinacantepec	2
Lerma	2
Atzacmulco	2
Huixquilucan	1
Tejupilco	1
Ixtlahuaca	1
Valle de Chalco	1
Temascalcingo	1
Metepec	1
Coatepec Harinas	1
Valle de Bravo	1
Temoaya	1
Santiago Tianguistenco	1
Timilpan	1
Calimaya	1
Ecatepec	1
Naucalpan de Juárez	1
Ecatepec	1
San Juan Tláhuac (CDMX)	1
Purépero (Michoacán)	1
Tenango del Valle	1
Sulpetec	1
Ixtapan de la Sal	1

## DISCUSIÓN

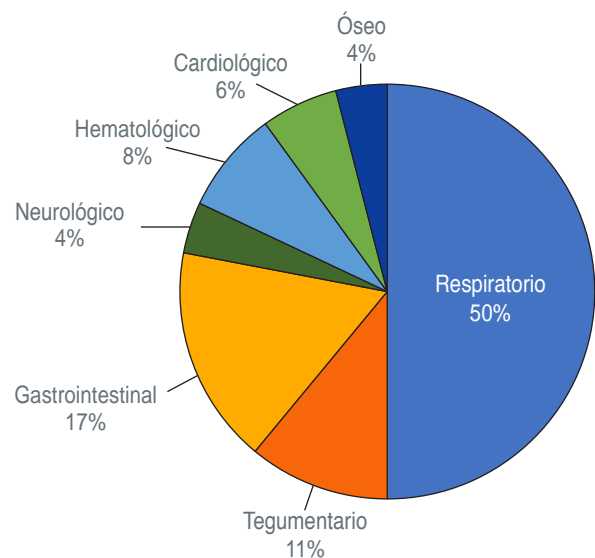
Las IDP, descritas por primera vez hace más de 60 años, son un grupo heterogéneo de desórdenes de origen hereditario que afectan la inmunidad específica de tipo celular y humoral o los mecanismos de defensa no específicos del huésped.<sup>1</sup> En nuestra población de estudio, pacientes pediátricos con IDP que han acudido al Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca, Estado de México, de enero de 2005 a diciembre de 2020 se presentan con predominio de deficiencia de anticuerpos, cuya frecuencia es similar a la reportada en la literatura.<sup>3,8-12</sup> En cuanto a la frecuencia de IDP registrado por la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID, por sus siglas en inglés) hasta septiembre de 2021 se tiene en orden de frecuencia: inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, otras hipogammaglobulinemias, ataxia telangiectasia, deficiencia de anticuerpos específicos con niveles normales de inmunoglobulinas con células B normales y agammaglobulinemia con defecto genético desconocido.<sup>13</sup> El desglose de los diagnósticos en los subgrupos más comunes fue consistente con la información derivada de otros registros nacionales, en los cuales los síndromes

de deficiencia de anticuerpos son los identificados con mayor frecuencia.

El Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia, entre 1987 y 2017 diagnosticó 891 pacientes con IDP (59.5% del sexo masculino) y 79.4% fue diagnosticado antes de los 19 años. La clasificación de los pacientes fue inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (3.7%), síndromes asociados con inmunodeficiencia combinada (8.6%), deficiencias predominantemente de anticuerpos (74.4%), enfermedades por desregulación inmune (2%), defectos en células fagocíticas (4.3%), defectos de la inmunidad innata e intrínseca (5.7%), enfermedades autoinflamatorias (0.6%) y deficiencias del complemento (0.7%).<sup>14</sup>

En España se describen las características de 189 pacientes pediátricos, separados por grupos, en quienes se identificó déficit selectivo de IgA en 28%, síndrome de delección 22q11 en 12%, inmunodeficiencia combinada grave en 9.5%, inmunodeficiencia común variable en 9%, enfermedad granulomatosa crónica en 6.3%, síndrome de Wiskott-Aldrich en 6.3%, neutropenia congénita grave en 5.8% y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en 2.6%.<sup>15</sup>

La bibliografía reporta que 90% de los casos de las IDP se manifiestan en los primeros cinco años de vida, 40% durante el primer año y 95% antes de los 16 años. En un registro colombiano los pacientes entre uno y cinco años de edad (33% de todos los casos) fueron los más afectados, seguidos de los pacientes de seis a 11 meses, incluidos 17 casos; 21 casos correspondieron a pacientes menores de un año de edad; 80% de los niños afectados eran del sexo masculino.<sup>12</sup> Esto coincide con nuestro registro en el



**Figura 1:** Sistemas comprometidos en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP).

que se encontró que el grupo de los pacientes entre uno a cinco años de edad al momento del diagnóstico (45.4% del total) fueron los más afectados.

En la literatura se reporta mayor predominio en el sexo masculino (60 a 80% de los casos), con una proporción de cinco hombres por una mujer.<sup>12</sup> Dado que algunas IDP se heredan por un patrón ligado al cromosoma X, quizá no sea sorprendente que exista un predominio masculino. Coincidiendo con nuestra serie de casos pediátricos, el sexo más frecuentemente afectado fue el masculino con 19 pacientes (57.5%). Asimismo, se reporta en la literatura presencia de antecedentes familiares con muertes a edades tempranas e infecciones severas (25% portadores familiares). En nuestro registro estuvo presente el antecedente familiar en 15.1% de los casos, no obstante, es importante mencionar que la ausencia de éste no excluye la posibilidad de una IDP debido a que pueden darse alguna de las siguientes situaciones: la madre es portadora de una enfermedad ligada al cromosoma y ella no lo sabe, ambos padres son portadores de una enfermedad autosómica recesiva, la anomalía genética es *de novo*, por una mutación durante el proceso de fertilización del espermatozoide al ovocito.<sup>8</sup> En tres casos se reportó consanguinidad, lo cual apoya el patrón de herencia autosómica recesiva.

La mayoría de los estudios, no sólo en Latinoamérica, sino en Europa, refleja que las inmunodeficiencias son entidades en las que la afección principal es el sistema respiratorio (más de 90% de los pacientes).<sup>16</sup> Al igual que en nuestra serie, ya sea solo o con otros sistemas, la neumonía es una de las manifestaciones más frecuentes.

En un registro de alta especialidad en México, el retraso en el diagnóstico fue de un promedio de 5.5 años. Estudios de pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable indican que la media de edad de inicio de los síntomas fue a los 13 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 19 años y un retraso diagnóstico de 12.5 años.<sup>9</sup> En nuestra serie fue de 2.4 años, lo cual sigue constituyendo un problema. Por lo general, encontramos que las inmunodeficiencias que cursan con infecciones severas durante el primer año de vida se pueden diagnosticar antes del año del inicio de los síntomas (inmunodeficiencia combinada severa). Sin embargo, en las inmunodeficiencias que cursan con infecciones moderadas existe un retraso que puede llegar a los 14 años; sólo después de una serie de eventos infecciosos se comienza a sospechar de la alteración del sistema inmunitario.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

El retraso en el diagnóstico es preocupante, ya que los pacientes presentan más de una manifestación clínica antes del diagnóstico final, esta situación se observa en estudios internacionales, lo cual constituye un problema, puesto que

las consecuencias del diagnóstico tardío afectan la calidad y expectativa de vida en estos pacientes. Este registro servirá como línea de investigación para futuros estudios médicos que ayuden a incrementar el conocimiento sobre estas enfermedades, para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

## REFERENCIAS

- Hernández C, Espinosa F, Espinosa SE, Hernández AR, Blancas L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx.* 2016; 63 (2): 180-189.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Aila F, Chatila T et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (1): 66-81.
- Fumeni.org.mx. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas-Registro de IDPs 2015. Fumeni.org.mx. [Consultado 04 de octubre del 2019] Disponible en: [https://fumeni.org.mx/wp-content/uploads/2016/01/Estadísticas\\_LASID-2015-Dez.pdf](https://fumeni.org.mx/wp-content/uploads/2016/01/Estadísticas_LASID-2015-Dez.pdf)
- Muriel R, Treviño G, Murata C, Staines AT, Yamazaki MA, Espinosa SE et al. Calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Acta Pediatr Mex.* 2016; 37: 17-25.
- Millán C, Rodríguez P, Del Rosal T, Corral D, Méndez A. Utilidad de una consulta especializada en inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91 (6): 408-409.
- Martín Peinador Y, Jiménez Alés R, Suárez Rodríguez A, Berghezan Suarez A, Morillo Gutierrez B, Morales Senosiain D. Niño con infecciones de repetición. Informe de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Grupo de Patología Infecciosa. 2016. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-depatologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
- Chinn IK, Orange JS. Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev.* 2019; 40 (5): 229-242.
- De Campos G, Vargas M, Castrejón M, Espinosa S, Blancas L, Medina E. Registro de inmunodeficiencias primarias en un Centro Médico de Alta Especialidad en México. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2013; 22 (1): 8-10.
- Pérez N, Liberatore D, Oleastro M, Bedzrodnik L, Rosenzweig S, Cantisano C et al. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias: Segundo informe. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105 (5): 453-460.
- García D, Matos E, Inocente R, Mendoza D, Chalco J, López M et al. Recuento poblacional linfocitario como primera aproximación al diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2019; 36 (3): 454-458.
- García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A et al. Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Méx.* 2020; 67 (3): 202-213.
- Pedraza A, Vargas M, Ramírez J. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65 (4): 341-348.
- lasidregistry.org. Latin American Society for Immunodeficiencies. [Consultada el 14 de marzo del 2021] Disponible en: <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/general>
- Riaño-Cardozo LR, Correa-Vargas N, Gallón-Duque A, Orrego JC, Franco JL. Reporte epidemiológico de Inmunodeficiencias primarias en el Centro Jeffrey Modell de Colombia: 1987-2017. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65 Supl 1: 139-140.
- Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español-Borén T, Urgelles C, Díaz-de Heredia-Rubio C, Figueras-Nadal C. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr.* 2011; 74 (2): 74-83.
- López G. Los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx.* 2016; 63 (1): 58-70.





Artículo de revisión

## Medidas básicas orientadas a médicos para prevenir o detectar la osteoporosis inducida por glucocorticoides

### Basic measures aimed at doctors to prevent or detect glucocorticoid-induced osteoporosis

María Luisa Peralta-Pedrero,\* Agles Cruz-Avelar†

\* Médica Familiar, Maestra en Ciencias, adscrita a la Facultad de Medicina.

† Médico adscrito a la Subdivisión de Graduados y Educación Continua de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina.

Universidad Nacional Autónoma de México. México.

**Citar como:** Peralta-Pedrero ML, Cruz-Avelar A. Medidas básicas orientadas a médicos para prevenir o detectar la osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 23-26. <https://dx.doi.org/10.35366/115243>

#### RESUMEN

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es un evento adverso frecuente, poco notificado y potencialmente grave. El médico general y los especialistas ajenos a la reumatología como médicos familiares, dermatólogos, alergólogos, neumólogos y gastroenterólogos deben prevenir o detectar este evento adverso. Evaluar el riesgo del paciente antes de empezar el tratamiento con glucocorticoides permite realizar acciones oportunas, que minimicen el deterioro óseo acelerado del inicio de la terapia. La herramienta FRAX es útil para calcular el riesgo de fracturas por fragilidad a 10 años, pero hay que considerar la presencia de enfermedades autoinmunes, no sólo la artritis reumatoide, pues son en sí mismas un factor de riesgo para osteoporosis. Los valores de densidad mineral ósea y/o FRAX son parámetros complementarios en la toma de decisión del profesional de la salud; se debe evaluar también la dosis por día, dosis acumulada por año, vía de administración, tipo de glucocorticoide, presencia de morbilidades que por sí mismas o por su tratamiento interfieran con la salud ósea, estilo de vida, características constitucionales del paciente, antecedentes personales de fracturas por fragilidad y antecedentes familiares de fractura de cadera. Se presentan veintiséis consideraciones para prevenir o detectar tempranamente la osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides.

**Palabras clave:** osteoporosis secundaria, glucocorticoides, eventos adversos.

#### ABSTRACT

*Glucocorticoid-induced osteoporosis is a common, under-reported, and potentially serious adverse event. The general practitioner and specialists outside of rheumatology, such as family doctors, dermatologists, allergists, pulmonologists, gastroenterologists, among others, must prevent or detect this adverse event. When the patient's risk is evaluated before starting treatment with glucocorticoids, it is possible to take early actions that minimize the accelerated bone deterioration at the beginning of therapy. The FRAX tool is useful for calculating the 10-year risk of fragility fractures, but the presence of autoimmune diseases, not just rheumatoid arthritis, must be considered, as they are themselves a risk factor for osteoporosis. Bone mineral density and/or FRAX values are complementary parameters in the health professional's decision making; the dose per day, cumulative dose per year, time and route of administration, type of glucocorticoid, presence of morbidities that by themselves or due to their treatment interfere with bone health, lifestyle, constitutional characteristics of the patient, must also be evaluated personal history of fragility fractures and family history of hip fracture. Twenty-six considerations are presented to prevent or early detect osteoporosis secondary to the use of glucocorticoids.*

**Keywords:** secondary osteoporosis, glucocorticoids, adverse events.

Recibido: 09/11/2023. Aceptado: 11/12/2023.

Correspondencia: Agles Cruz-Avelar

E-mail: [aglesavelar@unam.mx](mailto:aglesavelar@unam.mx)



## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis inducida por glucocorticoides (*glucocorticoid-induced osteoporosis* [GIO]) es un efecto adverso frecuente, poco notificado y potencialmente grave que puede soslayarse ante la importancia de la enfermedad primaria. El médico general y especialistas ajenos a la reumatología como médicos familiares, dermatólogos, alergólogos, neumólogos y gastroenterólogos deben prevenir o detectar la GIO.<sup>1,2</sup>

La incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales varía de 30 a 50% en personas que usan glucocorticoides (GC) por más de tres meses. Se produce pérdida de 10 a 20% del hueso trabecular en los primeros seis meses de uso y en los años subsiguientes la pérdida es de 2% por año. En el hueso cortical (principalmente en huesos largos) se produce pérdida de 2 a 3% en el primer año.<sup>3</sup>

La evidencia muestra que a niveles similares de densidad mineral ósea (DMO), la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas fue considerablemente mayor en usuarias de GC que en no usuarias.<sup>4</sup> Es importante evaluar el nivel de riesgo del paciente antes de empezar el tratamiento con GC para realizar acciones tempranas, que minimicen el deterioro óseo acelerado del inicio de la terapia.

Se han discutido los umbrales de DMO que señalen la intervención temprana para grupos específicos como los usuarios de glucocorticoides, las mujeres postmenopáusicas, los hombres mayores de 50 o 60 años y personas menores de 40 años con factores de riesgo para osteoporosis.<sup>1</sup>

A partir del año 2008, se ha utilizado el algoritmo FRAX<sup>i</sup> para calcular el riesgo de fracturas por fragilidad a 10 años; sin embargo, se debe considerar que fue validada en población general y que el tratamiento con GC lo cuantifica sólo como un factor de riesgo más.<sup>4</sup> Además, incluye la presencia de artritis reumatoide, pues la enfermedad es en sí misma un factor de riesgo para osteoporosis, pero no interroga otras enfermedades que juegan un rol similar como el pénfigo.<sup>3</sup> Ante todos estos factores, los valores de DMO y/o FRAX deben ser parámetros complementarios en la toma de decisiones del profesional de la salud y evaluar también la dosis por día, dosis acumulada por año, tiempo y vía de administración, tipo de GC, presencia de morbilidades que por sí mismas o por su tratamiento interfieran con la salud ósea, estilo de vida, características constitucionales del paciente, antecedentes personales de fracturas por fragilidad y antecedentes familiares de fractura de cadera.<sup>1</sup>

<sup>i</sup> FRAX es un cuestionario de acceso libre, con 12 ítems, calcula el riesgo de fractura a 10 años (fractura osteoporótica mayor y fractura de cadera). Validado para su uso en varios países incluyendo México y para personas con edad de 40 años o más.

Se presentan recomendaciones básicas que debe realizar todo médico que prescriba GC por tiempo prolongado, independientemente de la especialidad y los médicos generales con la finalidad de prevenir o detectar la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

## RECOMENDACIONES

1. Ninguna dosis de GC puede ser considerada completamente segura, porque inclusive dosis menores a 2.5 mg/día de prednisona o equivalentes por tiempo prolongado incrementan el riesgo de fractura.<sup>1,4</sup>
2. En los pacientes que serán tratados con esteroides con dosis de prednisona  $\geq 2.5$  mg/día o sus equivalentes por tres meses o más, y a partir de 40 años de edad, se debe realizar el FRAX.<sup>1</sup> En los países donde no se ha validado el FRAX y en pacientes menores de 40 años utilizar los factores de riesgo para osteoporosis y Absorciometría de Rayos X de Doble Energía (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*; DEXA).<sup>1</sup>
3. Cuando se utilice el FRAX debe ajustarse por dosis de glucocorticoide y por país. El riesgo que arroja esta herramienta corresponde a dosis de prednisona entre 2.5 y 7.5 mg/día, por lo tanto, en pacientes que reciben dosis mayores deberá incrementarse en 15% el riesgo de fractura osteoporótica mayor y en 20% para riesgo de fractura de cadera.<sup>1,2</sup>
4. Hay que considerar que el cálculo proporcionado por el FRAX no incluye la dosis acumulada de GC, por lo cual, en tratamientos por tiempo prolongado, puede subestimar el riesgo. Se ha sugerido una dosis acumulada por año de 1 g como factor de riesgo.<sup>1,2,5</sup>
5. Es ideal realizar DEXA «basal» al momento en que se prevé la necesidad de la administración crónica de GC.<sup>1,2</sup> Sin embargo, en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo con dificultades de acceso a este estudio, se puede realizar la primer DEXA después de seis meses del inicio de la administración de GC. En pacientes mayores de 40 años puede utilizarse el FRAX si no se cuenta con DEXA, y de acuerdo con el resultado envío oportuno con los especialistas en metabolismo óseo.<sup>1</sup>
6. Hay controversia y escasa evidencia en relación con el daño óseo que produce el tratamiento intermitente (< 10 días en dosis altas) o en días alternos, comparado con dosis bajas continuas por mayor tiempo; no obstante, hay que considerar que todas las dimensiones de exposición ocasionan daño óseo.<sup>1,2</sup>
7. De acuerdo con el padecimiento a tratar, utilizar las mínimas dosis de GC efectivas y por el mínimo tiempo indispensable.<sup>5</sup>

8. Clasificar a los pacientes en función del riesgo de fractura u osteoporosis con el FRAX y de ser posible, también con DEXA; los pacientes con riesgo moderado y alto referirlos a especialistas en metabolismo óseo.<sup>1</sup> Los de riesgo bajo, reevaluarlos a los seis meses de iniciada la terapia, considerando la dosis acumulada de esteroide, radiografías laterales de columna, densitometría ósea de cadera y columna lumbar. Después, revalorar el riesgo cada año.<sup>1</sup>
9. Pacientes con antecedente de uso prolongado de esteroides principalmente por vía sistémica, sobre todo si es necesario continuar tratamiento con esteroide, se debe interrogar la presencia de fracturas por fragilidad, descartar fractura vertebral cervical y lumbar, indicar una DEXA y enviar a especialistas en metabolismo óseo.<sup>1</sup>
10. La fractura vertebral puede cursar asintomática o bien manifestarse por disminución de al menos 2.54 cm en la estatura, dolor o sensibilidad espontánea y/o palpación de apófisis espinosas de vértebras (dolor de espalda) o cifosis.<sup>1</sup>
11. En todos los pacientes, independientemente del nivel de riesgo, recomendar evitar el sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco. Usar dieta con 1,200-1,500 mg/día de calcio, vitamina D 800-1,000 UI/día, ejercicio con fortalecimiento muscular y mantener un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9.<sup>1,3</sup>
12. La suplementación con calcio y vitamina D debe usarse con precaución en poblaciones especiales, incluidas aquellas con enfermedad renal crónica, sarcoidosis o hiperparatiroidismo primario.<sup>1</sup>
13. En pacientes con enfermedades que se han reportado asociadas con deficiencia o insuficiencia de vitamina D como las autoinmunes, mantener niveles al menos de 30 ng/dL.<sup>1</sup>
14. Aconsejar realizar ejercicio de fortalecimiento muscular (debe ser con peso y/o resistencia y al menos 30 minutos tres días a la semana).<sup>1,3</sup>
15. En pacientes con riesgo de caídas aconsejar ejercicios para estimular el equilibrio.<sup>3</sup>
16. Existe evidencia, aunque escasa, de que el tratamiento tópico con esteroides de moderada y alta potencia por tiempo prolongado se asocia con osteoporosis y fracturas óseas mayores con efecto dosis-respuesta; aunque inferior a la reportada en tratamientos sistémicos. Por el momento no se ha estudiado cuánto puede incrementar el riesgo, los factores que potencialmente favorecen la absorción del esteroide tópico como la extensión de la superficie corporal tratada, la región del cuerpo, el estado de la piel y la presentación del producto. Por lo pronto, se recomienda la evaluación del riesgo, de la misma forma, y proporcionar consejería sobre el estilo de vida y en caso necesario interconsulta con especialistas en metabolismo óseo.<sup>5</sup> Obviamente en los casos donde se dan periodos de tratamiento sistémico y tópico considerar la doble exposición y dosis acumulada.
17. Es probable que los efectos adversos sistémicos de los GC intralesionales sean poco frecuentes, en especial cuando los GC se utilizan en dosis bajas y a intervalos  $\geq 3$  semanas. Se debe considerar el número de inyecciones y el sitio de aplicación. Aunque la evidencia es insuficiente, se recomienda que la dosis máxima de acetónido de triamcinolona, no exceda los 20 mg/mL/sesión (aunque algunos expertos recomiendan una dosis mensual que no rebase los 40 mg), evaluar los factores de riesgo, como se ha mencionado, revisar estilo de vida y vigilar la dosis acumulada.<sup>2</sup>
18. Aunque no hay evidencia suficiente del beneficio, en dermatología se ha recomendado utilizar terapias ahorradoras de GC.<sup>5</sup>
19. Es probable que la GIO esté subdiagnosticada en los hombres, por lo cual se recomienda la detección de la misma forma que en la mujer.<sup>1,3</sup>
20. Es deseable que en todo paciente que tome 5 mg o más de prednisona o su equivalente por más de tres meses, antes de iniciar la administración, se realice DEXA y radiografías de columna. Repetir evaluación a los seis meses y después anual o bianual.<sup>1,2</sup>
21. Aunque existe escasa evidencia, la terapia con pulsos de GC (administración intravenosa de metilprednisolona o el equivalente  $\geq 250$  mg/día por menos de tres días) induce importante pérdida ósea, dando como resultado un alto riesgo de fracturas, sobre todo, en pacientes con factores de riesgo para osteoporosis.<sup>3</sup>
22. Los GC inhalados, como el acetónido de triamcinolona podría afectar negativamente la masa ósea de manera dosis dependiente; si bien, hay controversia y evidencia escasa sobre el riesgo de fractura. Se recomienda evaluación de riesgo y vigilancia estrecha en pacientes con altas dosis de GC inhalados por largo tiempo.<sup>3</sup>
23. Interconsulta al endocrinólogo, reumatólogo o especialistas en metabolismo óseo cuando niños, adolescentes, embarazadas o en periodo de lactancia, requieran tratamiento con glucocorticoides por tiempo prolongado.<sup>1</sup>
24. Interconsulta al endocrinólogo, reumatólogo o especialistas en metabolismo óseo en pacientes con alto riesgo de GIO para manejo con terapia farmacológica específica como bifosfonatos, anticuerpos monoclonales y/o anabólicos.<sup>1</sup>

25. Valorar discontinuar el uso de bifosfonatos cuando se retire el tratamiento con GC en pacientes con bajo riesgo de fractura.<sup>3</sup>
26. Tener presente que no sólo las mujeres y adultos mayores tienen riesgo de osteoporosis o fracturas por fragilidad, aplicar las recomendaciones de detección y prevención de GIO también en hombres y personas jóvenes.<sup>1,3</sup>

#### REFERENCIAS

1. Weare-Regales N, Hudey SN, Lockey RF. Practical guidance for prevention and management of glucocorticoid-induced osteoporosis for the allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (5): 1841-1850. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.050.
2. Lupsa BC, Insogna KL, Micheletti RG, Caplan A. Corticosteroid use in chronic dermatologic disorders and osteoporosis. *Int J Womens Dermatol*. 2021; 7 (5Part A): 545-551. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.07.014.
3. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos*. 2021; 16 (1): 49. doi: 10.1007/s11657-021-00902-z.
4. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention thresholds for treatment in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: systematic review of guidelines. *J Bone Metab*. 2020; 27 (4): 247-259. doi: 10.11005/jbm.2020.27.4.247.
5. Egeberg A, Schwarz P, Harslof T, Andersen YMF, Pottsgard A, Hallas J et al. Association of potent and very potent topical corticosteroids and the risk of osteoporosis and major osteoporotic fractures. *JAMA Dermatol*. 2021; 157 (3): 275-282. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4968.



## Caso clínico

# Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo

Proven invasive fungal infection by *Stephanoascus ciferrii* in the central nervous system in a patient with high-risk acute biphenotypic B-myeloid/myeloid B- cell leukemia

Dr. José Guillermo Murguía-Pérez,\* Dra. Daniela Arce-Cabrera†

\* Médico pediatra. Departamento de Pediatría.

† Oncóloga pediatra. Departamento de Oncología Pediatría.

Hospital Pediátrico de Sinaloa, México.

**Citar como:** Murguía-Pérez JG, Arce-Cabrera D. Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 27-33. <https://dx.doi.org/10.35366/115244>

### RESUMEN

**Introducción:** la infección fúngica invasiva (IFI) por hongos filamentosos continúa causando una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y receptores de trasplante hematopoyético, esta enfermedad se clasifica en posible, probable y probada de acuerdo a los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). *Stephanoascus ciferrii* es un hongo ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii* cuyo aislamiento en seres humanos es raro, especialmente en localizaciones distintas a tejidos cutáneos y a la peculiaridad de esta especie por tener resistencia al fluconazol. La leucemia bifenotípica aguda (LBA) es rara, representa sólo 5% de todos los casos de leucemia aguda. **Reporte de caso:** presentamos el caso de un lactante con diagnóstico de leucemia bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo, quien cursó con fiebre intermitente, irritabilidad, detención de los hitos del desarrollo, nódulos cutáneos en brazo, neutropenia profunda y prolongada; dentro del abordaje diagnóstico infeccioso y ante alteración del neurodesarrollo se realizó punción lumbar, donde se aisló *Stephanoascus ciferrii*, por lo que se integró el diagnóstico de IFI, se inició tratamiento de acuerdo a las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis, con

### ABSTRACT

**Introduction:** invasive fungal infections (IFI) caused by filamentous fungi continue to cause high morbimortality in patients with hematologic diseases and hematopoietic transplant recipients. This disease is classified as possible, probable, and proven according to the criteria of the *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). *Stephanoascus ciferrii* is a heterothallic, ascomycetous, yeast-like fungus that is a teleomorph of *Candida ciferrii*, whose isolation in humans is rare, especially in locations other than skin tissue and the peculiarity of this species to be resistant to fluconazole. *Acute biphenotypic leukemia (ABL)* is rare; it accounts for only 5% of all cases of acute leukemia. **Case report:** we present the case of a minor child diagnosed with high-risk biphenotypic B-cell/myeloid leukemia who presented with intermittent fever, irritability, developmental delay, skin nodules on the arm, profound and prolonged neutropenia; As part of the infectious diagnostic approach and in view of the developmental abnormalities, a lumbar puncture was performed, isolating *Stephanoascus ciferrii*, which confirmed the diagnosis of IFI, and treatment was initiated according to the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) guidelines for the treatment of candidiasis, which responded well. **Conclusion:** proper assessment of individual

Recibido: 23/08/2022. Aceptado: 19/09/2022.

Correspondencia:

José Guillermo Murguía-Pérez

Calle Constitución S/N, Col. Jorge Almada, 80200, Culiacán, Sinaloa, México.

E-mail: [murguia\\_josé@uicol.mx](mailto:murguia_josé@uicol.mx)



una respuesta favorable. **Conclusión:** la evaluación adecuada del riesgo individual de IFI es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico, e incrementar la supervivencia de los pacientes.

**Palabras clave:** leucemia bifenotípica, infección fúngica invasiva, hongos, levaduras, *Stephanoascus ciferrii*.

*IFI risk is critical for choosing the best prophylactic and therapeutic approach and increasing patient survival.*

**Keywords:** acute biphenotypic leukemia, invasive fungal infection, fungi, yeasts, *Stephanoascus ciferrii*.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia bifenotípica aguda (LBA) es una enfermedad poco frecuente que comprende alrededor de 2 a 5% del total de los casos de todas las leucemias, es muy rara y de mal pronóstico. La LBA se caracteriza por la expresión asociada de dos o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población celular de blastos. Al respecto, la clasificación de neoplasias hematológicas y linfoides realizada por la OMS, en 2008, incorporó los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de este tipo de leucemia. Este sistema de puntuación se basó en el número y grado de especificidad de ciertos marcadores para los blastos mieloides o T/B blastos linfoides.<sup>1,2</sup>

En las últimas dos décadas se ha incrementado el número de niños en riesgo de IFI, debido a las nuevas terapias contra el cáncer, que han permitido mejorar la supervivencia ante estas enfermedades malignas de alto riesgo y refractarias, lo que ha generado estados de inmunosupresión por más tiempo.<sup>3-5</sup> En los pacientes que padecen una IFI la estancia hospitalaria se alarga y el gasto sanitario se multiplica en casi tres veces.<sup>6</sup>

*Stephanoascus ciferrii* (también conocido como *Candida ciferrii* o *Trichomonascus ciferrii*) es un hongo ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*.<sup>7</sup> La primera descripción de esta levadura fue realizada por Kreger Van Rij en 1965,<sup>8</sup> usualmente se aísla del suelo y de fuentes animales. En el ser humano se ha reportado como un agente causal de onicomycosis, micosis sistémicas, endoftalmítis, absceso intraorbitario y otitis media.<sup>9-12</sup> En la actualidad, se ha comenzado a introducir el concepto de complejos microbianos; dicho término se refiere a un grupo de patógenos que son fenotípicamente indistinguibles pero diferentes a nivel genético. Mediante la secuenciación del gen 18S rRNA, Kumiko Ueda-Nishimura y Kozaburo Mikata dividieron *S. ciferrii* en tres especies y propusieron el complejo *S. ciferrii*, formado por *S. ciferrii*, *Candida allociferrii* y *Candida mucifera*.<sup>13</sup>

El reconocimiento y el diagnóstico tempranos son primordiales para el tratamiento y el control de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, esto último puede ser difícil, ya que los pacientes pueden presentar síntomas que se atribuyen a la comorbilidad.<sup>3</sup>

Para el apoyo diagnóstico se crearon los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), con el objetivo de facilitar la identificación de grupos de pacientes razonablemente homogéneos para la investigación clínica y epidemiológica, a fin de ayudar a diseñar ensayos clínicos que evalúen nuevos medicamentos y estrategias de tratamiento, y por último, pero no menos importante, para fomentar la comunicación entre los investigadores internacionales.<sup>14</sup>

En la actualidad, existen cuatro grupos de fármacos para el tratamiento de las IFI: polienos, triazoles, equinocandinas y análogos de nucleósidos. Los polienos disponibles son el desoxicolato de anfotericina B convencional (CAB), la anfotericina B liposomal, el complejo lipídico de anfotericina B (ABLC) y la dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD). Se han probado numerosos triazoles, como el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol. Ambos grupos de fármacos previamente mencionados se dirigen al ergosterol, un componente clave de la membrana celular de los hongos. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) son una nueva clase de agentes antifúngicos que interfieren en la biosíntesis de la pared celular. Por último, el análogo nucleósido flucitosina interfiere en la síntesis de nucleótidos.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Lactante menor de 11 meses de edad sin endogamia ni consanguinidad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Tuvo padecimiento con una semana de duración que se atendió con eviol, además presentó evacuaciones disminuidas de consistencia y distensión abdominal, así como irritabilidad y poca tolerancia a la alimentación, posteriormente se agregó fiebre de patrón ondulante.

A la exploración física se detectó palidez generalizada, quejido respiratorio, orofaringe normal, leve hipertrofia gingival, cuello con adenomegalias bilaterales de aproximadamente 1 × 1 cm, duras y no adheridas a planos profundos; tórax con presencia de manchas hipocrómicas redondas bien delimitadas, sugestivas de pitiriasis alba; a la auscultación con rudeza bilateral, abdomen globoso a expensas de hepatomegalia masiva que rebasa línea media y llega hasta fosa iliaca derecha; esplenomegalia

**Tabla 1: Estudios de laboratorio al diagnóstico inicial.**

Biometría hemática						
Hemoglobina	Hto	Leucocitos	Blastos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas
7.3 g/dL	21.8%	234,100 k/uL	227,077 k/uL	4,682 k/uL	2,341 k/uL	75,000 k/uL
Radiografía de tórax						
Sin tumor mediastinal, datos de leucostasis						
IDNA*	FISH <sup>‡</sup> panel linfoide y mieloide			PCR <sup>§</sup> panel linfoide y mieloide		
1	Negativos					
Líquido cefalorraquídeo						
14 leucocitos, positivos para blastos						
Aspirado de médula ósea						
Serie granulocítica/monocítica disminuida, abundantes células con aspecto de linfoblastos en 96.2%, con escaso citoplasma, cromatina moderadamente fina, pocas vacuolas no muy prominentes y sin nucléolos, mieloperoxidasa positiva en 5% de las células						
Inmunofenotipo de sangre periférica						
CD20 96.4 <sup>†</sup>	CD10 98.4 <sup>†</sup>	CD19 95.1 <sup>†</sup>	CD7 25.9 <sup>†</sup>	HLA-DR 98.2 <sup>†</sup>	CD11b 38.8 <sup>†</sup>	TdT 98.5 <sup>†</sup>
MPO 35 <sup>†</sup>	CD79a 51.5 <sup>†</sup>	CD81 99.8 <sup>†</sup>	CD99 90 <sup>†</sup>	CD38 99.6 <sup>†</sup>	CD58 91.9 <sup>†</sup>	

\* Índice de ácido desoxirribonucleico. ‡ Hibridación *in situ* por fluorescencia. § Reacción en cadena de polimerasa. † Datos expresados en porcentaje.

5 cm debajo de borde costal, peristalsis disminuida, testículos fenotípicamente masculinos. También se realizaron exámenes de laboratorio y paraclínicos, con los cuales se integró el diagnóstico de LBA de células B/mieloide de alto riesgo por inmunofenotipo con expresión aberrante CD7, edad y SNC 3, de acuerdo a la clasificación del EGIL (Tablas 1 y 2).

Se inició protocolo de quimioterapia interfant-06 a ¾ de la dosis habitual, acorde al peso. Se hospitalizó para tercer ciclo de consolidación con esquema MAE (mitoxantrona, Ara-C y etopósido) y se inició profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 20 mg/kg/día y fluconazol 6 mg/kg/día. Es importante mencionar que en este periodo de tiempo se inició la construcción de un nuevo hospital al lado de nuestra Unidad de Hemato-Oncología. Cursó con fiebre y neutropenia profunda a los cuatro días de su ingreso, se realizaron hemocultivos central y periférico, por diagnóstico de base y porque estaba hemodinámicamente inestable, se inició manejo con meropenem a 60 mg/kg/día, vancomicina 60 mg/kg/día y caspofungina a 25 mg/m<sup>2</sup>sc/día; sin embargo, no presentó respuesta clínica favorable, ya que se agregó irritabilidad, detención de los hitos del desarrollo y persistencia de fiebre, a pesar de dicho esquema.

Ante sospecha de actividad tumoral, se realizó TC de tórax y abdomen, que demostró lesiones densas bien definidas en bazo y riñones (Figura 1), se realizó prueba de enfermedad mínima residual (EMR) y punción lumbar, en donde destacó el reporte de 179 células; por sospecha de infiltración, se hizo examen de inmunofenotipo, que

**Tabla 2: Sistema de distribución del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias.**

Puntos	Linaje		
	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM cyt	CD3	Mieloperoxidasa
1	CD19 CD10	CD2 CD5	CD13 CD33
0.5	TdT	TdT CD7	CD14, CD15 CD11b, CD11c

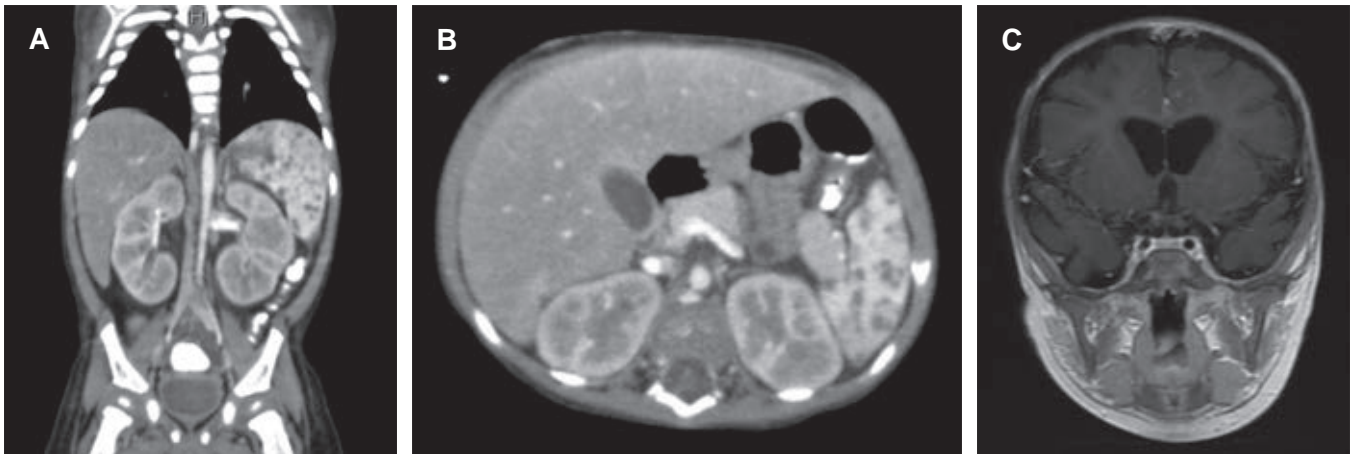
junto con EMR, fue negativo y de manera paralela se envió cultivo de líquido cefalorraquídeo que reportó presencia de levaduras e hifas. El reporte final posterior evidenció *Stephanoascus ciferrii*. Se llevó a cabo resonancia magnética de cráneo, la cual demostró hiperintensidades en sustancia periventricular (Figura 1).

Se clasificó el padecimiento del paciente como una infección fúngica invasiva probada, de acuerdo a los criterios de la EORTC y el *Mycoses Study Group* (MSG) (las Tablas 3 y 4 muestran los criterios del paciente sombreados en color). Según las Guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con neutropenia (apartado III y IV),<sup>15</sup> se decidió continuar con anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/dosis y se agregó voriconazol a 9 mg/kg/dosis. Se solicitó valoración

por oftalmología y cardiología que reportaron ausencia de vegetaciones en retina, coroides, vítreo y corazón, respectivamente. A los cinco días de mantener dicha terapia combinada remitió la fiebre, aunado a una recuperación hematológica, se decidió su egreso hospitalario con voriconazol por vía oral y de manera ambulatoria.

## DISCUSIÓN

La actitud diagnóstica tomada en este caso fue fundamentada en los criterios de la EORTC, ya que se consideran fiables para el diagnóstico de esta enfermedad, lo que reduce el riesgo de falsos negativos.



**Figura 1:** A) Corte coronal de tomografía computarizada de abdomen, en donde se observan lesiones densas bien definidas en bazo y riñones. B) Corte axial. C) Resonancia magnética de cráneo, la cual demostró hiperintensidades en sustancia periventricular.

**Tabla 3: Criterios para la infección fúngica invasiva probada excepto para micosis endémicas.**

<b>Análisis microscópico</b>	
Moho	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida mediante aspiración con aguja o biopsia, en la que se observan hifas o formas parecidas a la levadura, acompañadas de pruebas de daño tisular asociado
Levadura	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de un espécimen obtenido por aspiración con aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril (distinto de las membranas mucosas) que muestra levaduras, por ejemplo, especies de <i>Cryptococcus</i> indicadas por levaduras en brote encapsuladas o especies de <i>Candida</i> que muestran pseudohifas o hifas verdaderas
<b>Cultivo</b>	
Moho	Recuperación de un mohó o «levadura negra» mediante el cultivo de un espécimen obtenido por un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal, consistente con un proceso de enfermedad infecciosa, excluyendo el líquido de lavado bronco alveolar, muestra de senos paranasales y orina
Levadura	Recuperación de una levadura por cultivo de una muestra obtenida por un procedimiento estéril (incluido un drenaje recién colocado en un periodo < 24 horas) de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica, consistente con un proceso de enfermedad infecciosa
<b>Sangre</b>	
Moho	Cultivo de sangre que desarrolla un mohó (por ejemplo, una especie de <i>Fusarium</i> ) en el contexto de un proceso de enfermedad infecciosa compatible
Levadura	Cultivo de sangre que produce levadura (por ejemplo, las especies <i>Cryptococcus</i> o <i>Candida</i> ) u hongos similares a la levadura (por ejemplo, las especies <i>Trichosporon</i> )
<b>Análisis serológico de líquido cefalorraquídeo</b>	
Moho	No aplica
Levadura	El antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo indica criptococosis diseminada



**Tabla 4: Criterios para una infección fúngica invasiva probable, excepto para micosis endémicas.**

<p><b>Huésped</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia reciente de neutropenia (&lt; 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) durante &gt; 10 días relacionada temporalmente con el inicio de la enfermedad fúngica</li> <li>• Recepción de un trasplante de células madre alogénicas</li> <li>• Uso prolongado de corticosteroides (excluyendo a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día, equivalente a la prednisona, por un periodo &gt; 3 semanas</li> <li>• Tratamiento con inmunosupresores de células T: ciclosporina, bloqueadores del TNF-<math>\alpha^*</math>, anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o análogos de los nucleósidos, durante los últimos 90 días</li> <li>• Inmunodeficiencia grave heredada (enfermedad granulomatosa crónica o la inmunodeficiencia combinada grave)</li> </ul> <p><b>Criterios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior, registrada por alguno de los siguientes hallazgos en tomografía computarizada de tórax: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo</li> <li>Signo de aire-creciente</li> <li>Cavidad</li> </ul> </li> <li>• Traqueo bronquitis (análisis por broncoscopia) <ul style="list-style-type: none"> <li>Úlcera traqueo bronquial</li> <li>Nódulo pseudomembranoso</li> <li>Placa o escara</li> </ul> </li> <li>• Infección sinonasal. Imágenes que muestran sinusitis, más al menos uno de los siguientes tres signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor localizado agudo (incluido el dolor que se irradia al ojo)</li> <li>Úlcera nasal con escara negra</li> <li>Extensión desde el seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyendo la órbita</li> </ul> </li> <li>• Infección del sistema nervioso central. Uno de los siguientes dos signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones focales en las imágenes</li> <li>Mejoramiento de los meninges en la resonancia magnética o la tomografía computarizada</li> </ul> </li> <li>• Candidiasis diseminada. Al menos uno de las dos entidades siguientes después de un episodio de candidemia en las dos semanas anteriores: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pequeños abscesos similares a un blanco (lesiones en el ojo de buey) en el hígado o el bazo</li> <li>Exudados retinianos progresivos en el examen oftalmológico</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Criterios micológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test directo (citológico, visión directa en microscopio o cultivo) <ul style="list-style-type: none"> <li>Moho en esputo, líquido de lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o muestras de aspirado de senos paranasales, indicado por alguno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de elementos fúngicos que indican un moho</li> <li>Aislamiento por cultivo de un moho (por ejemplo, especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> o <i>Scedosporium</i>)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Pruebas indirectas (detección de antígeno o componentes de la pared celular) <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspergilosis: antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, líquido de lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo</li> <li>Enfermedad fúngica invasiva distinta de la criptococosis y la cigomicosis: <math>\beta</math>-D-glucano detectado en el suero</li> </ul> </li> </ul>
--

\* Factor de necrosis tumoral alfa.

En cuanto a los factores del huésped, la revisión sistemática realizada por Fisher y colaboradores confirmó los factores de riesgo para EFI que se consideran de forma rutinaria en la práctica clínica diaria: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, neutropenia (como único factor demográfico implicado), cuyo umbral de riesgo fue entre 7.5 y 10 años; sin embargo, no está claro si es un factor de riesgo o más bien un resultado de la interacción de los factores previamente mencionados; en contraste con este último punto, en nuestro caso diferimos con lo reportado, ya que el umbral de edad fue mucho más bajo, menor de un año, pero si lo vemos de manera integral pudo ser también un resultado de la interacción de su diagnóstico de base con su tratamiento intensivo.<sup>16</sup>

Como complementación, Ruiz en su artículo de revisión clasifica los factores de riesgo en cinco grupos, los cuales son: 1) huésped, 2) tratamiento, 3) trasplante, 4) hongo y 5) medio ambiente; éste último punto menciona: a) proximidad a áreas de construcción o remodelación, b) estancia en habitaciones sin filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), c) estancia en habitaciones sin flujo laminar, d) verano y e) diferencias geográficas; nuestro caso contaba con dos muy importantes: a y b.<sup>4</sup>

Debido a que uno de los agentes más comunes en EFI son las *Candidas spp.*, se decidió iniciar tratamiento con una equinocandina a causa de la actividad que presenta contra levaduras y moho, en comparación con el fluconazol. En relación con lo anterior, existen estudios que comparan a ambos tratamientos, cuyos resultados se inclinan a favor de la equinocandina porque no muestra inferioridad en cuanto

a su actividad, con resultados más favorables y negativización de cultivos en tiempos más cortos;<sup>17,18</sup> además en una revisión sistemática llevada a cabo por Rosanova y colegas, la cual consistió en evaluar la efectividad y seguridad de la caspofungina en niños, concluyó que es una opción que se puede utilizar en pacientes de 0 a 18 años con EFL.<sup>19</sup>

Sin embargo, al obtener resultado de cultivo y antibiograma con aislamiento de *Stephanoascus ciferrii*, aunado a lesiones en el sistema nervioso central (SNC), bazo y riñones, se decidió cambiar a anfotericina B liposomal por la penetración que tiene en el SNC, en comparación con las equinocandinas; la decisión de otorgar terapia combinada con voriconazol fue acorde a las recomendaciones de la IDSA, por afectación a bazo y como cobertura adicional a moho; en vista del contexto en el que se encontraba cursando el hospital para ese momento, el cual era una construcción cercana que condicionó la elevación y concentración de conidias en el aire ambiental, además de que no se contaba con filtros HEPA que, como se mencionó anteriormente, se tienen que considerar para estos casos.

En relación con lo anterior, Guo y su equipo llevaron a cabo un estudio en el cual analizaron la sensibilidad por separado de *S. ciferrii* complex (*Candida allociferrii*, *Candida mucifera*) frente a los principales antifúngicos; de manera general, las tres especies presentaron concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas para equinocandinas, por otro lado, en el caso del fluconazol y la flucitosina, las tres presentaban CMI elevadas;<sup>20</sup> sin embargo, al analizarlas de manera individual se encontró que algunas especies de *S. ciferrii* y *C. mucifera* se inclinaron a tener CMI de fluconazol altas, en comparación con *C. allociferrii*; mientras que *C. mucifera* y *C. allociferrii* tenían CMI de flucitosina relativamente bajas; en tanto que *S. ciferrii* poseía CMI flucitosina altas, además *C. mucifera* solía tener un valor de CMI más alto que *S. ciferrii* para la anfotericina B y *C. allociferrii* para las equinocandinas.<sup>20</sup>

Dicha resistencia a fluconazol concuerda con nuestro caso, ya que nuestro paciente recibió profilaxis con este fármaco, curiosamente la especie se mostró resistente al tratamiento con una equinocandina y con anfotericina B liposomal, lo que demostró y concordó con la discrepancia en sensibilidad que menciona Guo y su equipo acerca de este complejo de hongos tipo levadura.

Finalmente, de acuerdo a la revisión sistemática llevada a cabo por Blyth y colaboradores, la cual consistió en evaluar los diferentes agentes antifúngicos o combinaciones de agentes en niños con IFI, se demostró que ofrecer terapias combinadas de antifúngicos se basa en la alta morbimortalidad que representa la IFI; sin embargo, a la fecha no han sido publicados ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen la terapia combinada en pacientes pediátricos, como la utilizada en este caso.<sup>21</sup> Por lo anterior, los autores de este artículo consideremos

que ofrecer una terapia combinada que evalúe de manera integral e individualizada al paciente con IFI, al considerar además el riesgo/beneficio, es un punto de partida para la buena práctica. Nuestro caso tuvo respuesta favorable a la intervención.

## CONCLUSIÓN

La evaluación adecuada del riesgo individual de IFI, en conjunto con las herramientas diagnósticas para la identificación y tipificación de los hongos, es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico, con el fin de incrementar la supervivencia de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res.* 2019; 54 (1): 63-73. doi: 10.5045/br.2019.54.1.63.
2. Torres G, Mamani J, Quisbert E, Peñaloza R, Miguez H, Quispe T, et al. Leucemia bifenotípica aguda B/T: presentación de caso clínico. *Cuads Hosp Clín.* 2015; 56 (2): 45-48. [Recuperado en 12 de julio de 2021] Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es&tIng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es&tIng=es)
3. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2020; 189 (4): 607-624. Available in: <https://doi.org/10.1111/bjh.16452>
4. Ruiz-Camps I, Jarque I. Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2014; 31 (4): 249-254. doi: 10.1016/j.riam.2014.06.002.
5. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31 (4): 219-228. doi: 10.1016/j.riam.2014.09.001.
6. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 1711-1717.
7. De Gentile L, Bouchara JP, Cimon B, Chabasse D. *Candida ciferrii*: clinical and microbiological features of an emerging pathogen. *Mycoses.* 1991; 34: 125-128. doi: 10.1111/j.1439-0507.1991.tb00632.x.
8. Greger-Van N. *Candida ciferrii*, a new yeast species. *Mycopathol Mycol Appl.* 1965; 26: 49-52.
9. De Gentile L, Boucgara J, Le Clen'h C, Cimon B, Syomens F, Chabasse D. Prevalence of *Candida ciferrii* in elderly patients with tropic disorders of the legs. *Mycopathologia.* 1995; 131: 99-102.
10. Soki H, Nagase Y, Yamazaki K, Oda T, Kikuchi K. Isolation of the yeast-like fungus *Stephanoascus ciferrii* by culturing the aural discharge of a patient with intractable otitis media. Case report. *Kansenshogaku Zasshi.* 2010; 84: 210-212. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.84.210.
11. Agin H, Ayhan Y, Devrim I, Gulfidan G, Tulumoglu S, Kayserili E. Fluconazole-, amphotericin-B-, caspofungin-, and anidulafungin-resistant *Candida ciferrii*: an unknown cause of systemic mycosis in a child. *Mycopathologia.* 2011; 172(3): 237-239. doi: 10.1007/s11046-011-9418-6.
12. Danielescu C, Cantemir A, Chiselita D. Successful treatment of fungal endophthalmitis using intravitreal caspofungin. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80: 196-198.

13. García-Martos P, Ruiz-Aragón J, García-Agudo L, Saldarreaga AL, Lozano MC, Marín P. Aislamiento de *Candida ciferrii* en un paciente inmunodeficiente. *Rev Iberoam Micol.* 2004; 21: 85-86.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2008; 46 (12): 1813-1821. Available in: <https://doi.org/10.1086/588660>
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases Society of America. *clinical infectious diseases.* 2016; 62 (4): e1-e50. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
16. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2018; 7 (3): 191-198. Available in: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix030>
17. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-2482.
18. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, Reisman AL et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 261.
19. Rosanova MT, Bes D, Serrano AP, Cuellar PL, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114 (4): 305-312. doi: 10.5546/aap.2016.eng.305.
20. Guo P, Wu Z, Liu P, Chen Y, Liao K, Peng Y, He Y. Identification and antifungal susceptibility analysis of *Stephanoascus ciferrii* complex species isolated from patients with chronic suppurative otitis media. *Front Microbiol.* 2021; 12: 680060. doi: 10.3389/fmicb.2021.680060
21. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; doi: 10.1002/14651858.cd006343.pub2.

**Consentimiento informado:** los padres del paciente firmaron la carta de consentimiento informado para la publicación del caso.

**Financiamiento:** no se utilizaron fuentes de financiamiento para la realización de este artículo.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existe conflicto de intereses.



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

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

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

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

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

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

h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

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

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

## III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.

- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 6 máximo.

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

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

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

Los manuscritos deben ser enviados a través del “Editor Web” de Medigraphic disponible en:

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

**Dr. José G Huerta López**  
Editor de la revista Alergia,  
Asma e Inmunología Pediátricas

Los requisitos se muestran en la lista de verificación.

El formato se encuentra disponible en

<https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-verificacion.pdf> (PDF).

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



# Alergia, Asma e Inmunología

# Pediátricas

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

Free Medical Journals

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

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

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

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

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

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

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

Universidad de Laussane, Suiza

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

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

[http://www.unopar.br/bibli01/biologicas\\_periodicos.htm](http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm)

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

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

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

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

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

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

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

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

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

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

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

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

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

[http://www.gfmer.ch/Medical\\_journals/Revistas\\_medicas\\_acceso\\_libre.htm](http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm)

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

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





**COMEDIA**

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas  
en Inmunología Clínica y Alergia

**XXXI CONGRESO**

**COMEDIA** **2024**

**10 al 13 julio**

**CINTERMEX**

**Monterrey, NL.**



Tels. +52 55 - 9000 - 2008  
[compedia1@gmail.com](mailto:compedia1@gmail.com)  
[www.compedia.org.mx](http://www.compedia.org.mx)



**TURISMO**  
DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE TURISMO



**MONTERREY**  
MEXICO

OFICINA DE CONVENCIONES Y VISITANTES



**InterMeeting**  
Evolving events

**AGENCIA OFICIAL**  
[www.intermeeting.com.mx](http://www.intermeeting.com.mx)