



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Prevalencia de la polisensibilización a  
aeroalérgenos mediante pruebas  
cutáneas en población pediátrica de 5 a  
12 años con síntomas de rinitis  
alérgica, asma y dermatitis atópica de  
acuerdo al estudio Global Asthma  
Network fase 2

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Cassandra Sizintli Díaz Alavez

TUTORES:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Dra. Nayely Reyes Noriega



CIUDAD DE MÉXICO



FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

HOJA DE FIRMAS

---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS



---

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESORA METODOLÓGICA



---

DRA. NAYELY REYES NORIEGA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## **Dedicatoria**

A Dios por darme salud y su cuidado para mí y los míos.

A mis tutores, por su ayuda, paciencia y siempre disponibilidad. En especial a la Dra. Reyes, por ser tan dedicada en lo que hace, siempre tener disponibilidad para la enseñanza y contar con una paciencia increíble a pesar de las adversidades, gracias Dra ¡

A mis padres y mis hermanos, por siempre apoyarme, por nunca dejarme desistir a pesar de mi estrés. Ustedes siempre serán mi refugio y mis mayores motivadores.

A mi pareja, por ser mi fan, mi viajero frecuente y mi lugar seguro. Por estar a mi lado a pesar que el trabajo y el estudio ocuparon mi tiempo y esfuerzo, gracias por tu paciencia, comprensión, y toda tu ayuda amor.

## Índice General

<b>1. ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>21</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>6. HIPÓTESIS .....</b>	<b>24</b>
<b>7. OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
<b>8. METODOLOGÍA .....</b>	<b>26</b>
<b>9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>29</b>
<b>10. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>30</b>
<b>11. RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>13. CONCLUSIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>41</b>
<b>15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>
<b>16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>47</b>
<b>17. ANEXOS .....</b>	<b>48</b>

## 1. Antecedentes

En las últimas décadas, la incidencia de enfermedades alérgicas ha aumentado, afectando cerca del 20 % de la población mundial, especialmente a los niños. Éstas enfermedades pueden presentarse en un mismo individuo, a lo cual se confiere el término de multimorbilidad alérgica.

La prevalencia de atopia es más alta entre los niños con asma en un 40% a un 77% en comparación con un 21% a un 64% de los niños sin asma. Otros trastornos atópicos, como el eccema y la rinitis alérgica, también son comorbilidades comunes para los niños con asma, denominados “multimorbilidad alérgica”.

En México existen pocos estudios que relacionen la prevalencia de multimorbilidad alérgica en edad pediátrica y existe poca evidencia.

El llamado fenómeno de polisensibilización en el mismo paciente alérgico es característico en la historia natural de las enfermedades alérgicas y representar una característica común de los pacientes alérgicos. Se asocia con un cuadro clínico diferente con respecto a los pacientes monosensibilizados comparado con los polisensibilizados.

En un estudio realizado en Dinamarca, se observaron que las tasas de sensibilización aumentaron con la edad (8% a los 1.5 años, 23% a los 5 años, 26% a los 10 años, 32% a los 15 años y 31% a los 26 años,  $p < 0,001$ ). Observando que en la primera infancia, los niños estaban principalmente sensibilizados a los alérgenos alimentarios, mientras que la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico y al polen dominaba en la edad escolar y en la edad adulta.

La Red Global de Asma (GAN, por sus siglas en inglés) se creó en 2012 como una iniciativa conjunta de miembros del Estudio Internacional sobre el Asma y las Alergias en la Infancia (ISAAC) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, luego de su coproducción del primer Informe Global sobre el Asma (GAR) lanzado en 2011 con motivo de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles.

GAN se basó en la metodología utilizada en las Fases Uno y Tres de ISAAC, con base a cuestionarios estandarizados y validados. Sin embargo, se agregaron preguntas sobre los factores de riesgo y el manejo del asma.

México participó con 15 centros de 14 estados de la República Mexicana del periodo de 2015 a 2019, donde se incluyeron escolares de 6 a 7 años y adolescentes de 13 a 14 años.

Este estudio reportó mayor prevalencia de rinitis alérgica en adolescentes que en niños, con mayor frecuencia en el sexo femenino; que el asma y la rinitis alérgica fueron enfermedades comorbilidades alérgicas más frecuentes en el 25% de los paciente y que el asma aumentó al menos dos veces el riesgo de tener rinitis alérgica en niños y adolescentes.

## 2. Marco Teórico

El asma, la rinitis y el eccema, comúnmente llamadas enfermedades atópicas, constituyen en conjunto un importante problema de salud. La alergia es un fenómeno complejo causado por la interacción de factores genéticos y ambientales, la cual se manifiesta de varias formas como asma, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis y eccema.

Aunque los factores genéticos juegan un papel importante en su desarrollo, se ha demostrado que varios factores ambientales contribuyen significativamente. <sup>2</sup>

La heterogeneidad al momento de definir el diagnóstico y las diversas condiciones ambientales, pudieran explicar las amplias variaciones en la prevalencia e incidencia de enfermedades alérgicas entre las diferentes regiones del mundo. <sup>1</sup>

En una encuesta realizada en Estados Unidos de América, donde estimaron la prevalencia y el impacto de las enfermedades crónicas en personas de 10 a 17 años, reportó que 31.5% de los adolescentes presentaron una o más enfermedades de tipo crónico como rinitis alérgica, asma y cefalea. <sup>3</sup>

En las últimas décadas, la incidencia de enfermedades alérgicas ha aumentado, afectando cerca del 20 % de la población mundial, especialmente a los niños. <sup>4</sup> De acuerdo al estudio ISAAC fase tres, el cual incluyó a diez estados de México en 2002, la prevalencia mundial de asma en niños escolares ha sido estimada en 9.4%; en América Latina de 11.2% y en México de 2.2 a 12.5%. La rinitis alérgica, la prevalencia global es de 12.9%; en los niños en Latinoamérica de 14.6% y en nuestro país varía de 3.6 a 12%. Por su parte, la dermatitis atópica tiene una prevalencia mundial de 14.2%, en Latinoamérica de 12.1% y en los niños mexicanos de 1.2 a 6.8%. <sup>5</sup>

La prevalencia de atopia es más alta entre los niños con asma en un 40% a un 77% en comparación con un 21% a un 64% de los niños sin asma. Otros trastornos atópicos, como el eccema y la rinitis alérgica, también son comorbilidades comunes para los niños con asma, denominados “multimorbilidad alérgica”. <sup>6,7</sup>

Sin embargo, existen pocos estudios que relacionen la prevalencia de multimorbilidad alérgica en edad pediátrica y existe poca evidencia en México.

La edad parece jugar un papel crucial a la hora de estimar la prevalencia de sensibilización, ya que existe una correlación positiva significativa entre la edad del paciente y el número de sensibilizaciones. Dichos patrones de sensibilización dependen en gran medida de la edad, con un claro cambio de alérgenos alimentarios en la primera infancia a aeroalérgenos en niños mayores. <sup>8</sup>

En un estudio realizado en Dinamarca, se observaron que las tasas de sensibilización aumentaron con la edad (8% a los 1.5 años, 23% a los 5 años, 26% a los 10 años, 32% a los 15 años y 31% a los 26 años,  $p < 0,001$ ). Observando que en la primera infancia, los niños estaban principalmente sensibilizados a los

alérgenos alimentarios, mientras que la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico y al polen dominaba en la edad escolar y en la edad adulta.<sup>9, 10</sup>

Pocos estudios han investigado los factores que pueden influir en la relación entre la reactividad de la prueba cutánea, la IgE específica de alérgeno y la enfermedad atópica manifiesta. Estudios han demostrado que la sensibilización a varios alérgenos (multisensibilización) en la infancia es un factor de riesgo para asma o rinitis.<sup>11</sup>

Filip Raciborski et. al, reportaron que la prevalencia de una enfermedad alérgica fue de 27.7%, en los 3 grupos etáreos (6-7 años, 13-14 años y de los 20-44 años); de éstos la prevalencia de multimorbilidad alérgica, definida como la coexistencia de al menos dos de las siguientes tres condiciones: A, AR y AD, fue del 9.3%, siendo los adolescentes del sexo masculino los más afectados y los pacientes con asma de mayor riesgo.<sup>12</sup>

### **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)**

El estudio epidemiológico International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC, por sus siglas en inglés) se estableció en 1991, debido al incremento en la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas. Sin embargo, existía poca evidencia respecto a la prevalencia y gravedad de estas patologías a nivel mundial.<sup>13</sup>

El estudio ISAAC evaluó la prevalencia de síntomas no solo de asma, sino también de sus comorbilidades más frecuentes como rinitis y eccema en casi 2 millones de participantes pediátricos de en 306 centros de 105 países, divididos en dos grupos de edad: adolescentes de 13-14 años de edad, los cuales autocompletaron el cuestionario y escolares de 6-7 años, cuyos cuestionarios fueron contestados por los padres.<sup>13</sup>

Dicho estudio se realizó en tres fases:

La Fase I (1992–1998) evaluó la prevalencia del asma a través de un cuestionario estandarizado y validado en en diferentes países del mundo. Esta fase demostró una gran variación en la prevalencia de síntomas de asma en escolares de diferentes zonas geográficas.<sup>13, 14</sup>

México participó en esta fase con el centro de Cuernavaca, Morelos donde se reportó una prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica de 8.6% en el grupo de 6-7 años y de 9.4% en le grupo de 13-14 años.<sup>15</sup>

La Fase II (1998) evaluó los diferentes factores de riesgo asociados a la prevalencia de cada enfermedad, así como posibles factores etiológicos del asma, la rinoconjuntivitis y el eccema.<sup>13</sup>

Se estudiaron las causas de los síntomas señalados en los cuestionarios de la Fase I, con el propósito de conocer la etiología de dichos síntomas, demostrar a partir de muestras bioquímicas y estudios médicos la presencia de las enfermedades en la



población en riesgo y conocer los factores ambientales involucrados en el desarrollo de dichas enfermedades alérgicas. Se reportaron 30 centros en 22 países, con cuestionarios detallados sobre el estilo de vida, alimentación y síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica así como los resultados de las mediciones objetivas de variables fisiológicas y de exposición intradomiciliaria. <sup>16, 17</sup>

Actualmente, México participa en dicha estrategia internacional, en colaboración con 276 centros en 119 países, enfocados en mejorar las condiciones de salud en los pacientes pediátricos y conocer la situación actual de la población mundial respecto a las enfermedades alérgicas crónicas, las cuales son un problema de salud importante, principalmente en países en desarrollo. <sup>17</sup>

En esta fase participaron niños de 8-12 años, a los participante con síntomas de dermatitis atópicas se les practicaron pruebas de prick to prick (pruebas cutáneas) a alérgenos ambientales como *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, epitelio de gato, *Alternaria tenuis*, mezcla de árboles, pólen de pasto así como otros alérgenos de relevancia para cada país. Para valorar la asociación entre eccema en flexuras y atopia que osciló entre 0.74 (95% IC, 0.31-1.81) y 4.53 (95% IC, 1.72-11.93). Dichas pruebas cutáneas también fueron aplicada en participantes con síntomas de Rinitis alérgica, para conocer la asociación entre los síntomas referidos y el grado de hipersensibilidad reportada en las pruebas cutáneas. <sup>16, 17</sup>

Para las pruebas cutáneas, se utilizaron extractos de seis aeroalérgenos comunes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, pelo de gato, *Alternaria tenuis*, polen mixto de árboles y polen mixto de gramíneas) y soluciones de control producidas por ALK (Hørsholm, Dinamarca). <sup>16, 17</sup>

Además, cada centro podía agregar hasta ocho alérgenos más de su elección, de acuerdo a relevancia local, entre éstos se encontraban: polen de olivo, *Parietaria officinalis*, cucaracha, perro, hongos mixtos, caballo, malezas mixtas, *Cladosporium*, epitelio de aves y mezcla de árboles turcos.

Dentro de esta fase solo participaron 2 países latinoamericanos, entre éstos se encuentra Brasil y Ecuador.

Ecuador presentó mayor prevalencia de sensibilización en las pruebas cutáneas en comparación con Brasil, siendo estas prevalencias del 19.7% y del 13.3%, respectivamente. <sup>18</sup>

De acuerdo a los resultados publicados en 2008, las asociaciones encontradas por enfermedad son las siguientes:

- Dermatitis atópica: 28,591 escolares de 8 a 12 años seleccionados aleatoriamente de 20 países, fueron examinados clínicamente en busca de eccema en flexuras y se les realizó prueba de prick to prick (pruebas cutáneas) a alérgenos ambientales como *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, epitelio de gato, *Alternaria tenuis*, mezcla de árboles, pólen de pasto así como otros alérgenos de relevancia para cada país <sup>18</sup>. La razón de momios ajustado por edad y sexo, reportó una asociación positiva entre eccema en flexuras y atopia que osciló entre 0.74 (95% IC, 0.31-

1.81) y 4.53 (95% IC, 1.72-11.93), con mayor asociación en países desarrollados que en países en desarrollo (2.69 [95% IC, 2.31-3.13] vs 1.17 [95% IC, 0.81-1.70]), respectivamente. La fracción atribuible a la población por atopía en presencia de eccema en flexuras fue de 27.9% en países desarrollados y 1.2% en países en desarrollo.<sup>19, 20</sup>

- Rinitis alérgica: a 54,178 escolares de 8 a 12 años, seleccionados aleatoriamente de 22 países, se les aplicó un cuestionario de síntomas de rinitis y rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses, así como pruebas de prick to prick (pruebas cutáneas) a alérgenos ambientales con el propósito de conocer la asociación entre los síntomas referidos y el grado de hipersensibilidad reportada en las pruebas cutáneas. La razón de momios en países desarrollados de 2.2 (95% IC, 1.8-2.6) y en países en desarrollo de 1.5 (95% IC, 1.1-2.1). La fracción atribuible a la población con síntomas de rinitis con y sin conjuntivitis por hipersensibilidad a alérgenos ambientales fue de 33%.<sup>20</sup>
- Asma: 54, 943 niños de 8-12 años, seleccionados aleatoriamente de 20 países fueron incluidos, los cuales fueron cuestionados por síntomas de asma en los últimos 12 meses y el antecedente de lactancia materna, se les realizaron espirometría pre y postbroncodilatador, así como pruebas cutáneas a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, epitelio de gato, *Alternaria tenuis* and, mezcla de árboles y polen de pasto como pruebas diagnósticas para asma mediada por IgE<sup>19</sup>. De acuerdo a un análisis multivariado, el antecedente de lactancia materna fue inversamente asociado con la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, tanto en países desarrollados (OR ajustado) de 0.87 (95% IC 0.78-0.97; p=0.50) y países en vía de desarrollo (OR ajustado) 0.80 (95% IC 0.68-0.94; p=0.50), siendo mayormente significativo cuando el antecedente de lactancia materna fue de 6 meses (OR ajustado) de 0.74 (95% IC 0.62-0.88, p=0.25).<sup>20, 21</sup>

La fase III (2001–2003) evaluó nuevamente la prevalencia a través de cuestionarios estandarizados y validados, los cuales incluyeron preguntas respecto a factores ambientales<sup>13</sup>. Durante esta fase se incluyeron centros y países que participaron en la fase I, con el propósito de estimar el cambio en la prevalencia de enfermedades alérgicas a través del tiempo y se incluyeron 98 países que no habían sido considerados previamente para la fase I.<sup>23, 24</sup>

De acuerdo con los resultados globales de la fase III de ISAAC, la prevalencia más alta de asma en adolescentes ( $\geq 20$  %) se observó en los países de habla inglesa como Australia, Europa y América del Norte, y en centros de América Latina.<sup>22, 23</sup>

En México, se reportó una prevalencia global de rinoconjuntivitis alérgica en el grupo de 6-7 años de 11.6%, y del 15.4% en adolescentes.<sup>22, 24</sup>

La prevalencia de asma en 6 ciudades de México osciló entre 5 y 14%, en ubicaciones con condiciones geográficas muy diferentes. Sólo en la Ciudad de México se evaluó la prevalencia y la gravedad del asma en niños y adolescentes que vivían en el norte de la Ciudad, donde se completaron 3211 cuestionarios en el grupo de 6 a 7 años de edad y 3899 en el grupo de 13 a 14 años, donde la

prevalencia fue de 4.5 % para el diagnóstico de asma con mayor frecuencia en el sexo masculino. <sup>25, 26</sup>

### **Red Global de Asma (Global Asthma Network)**

La Red Global de Asma (GAN, por sus siglas en inglés) se creó en 2012 como una iniciativa conjunta de miembros del Estudio Internacional sobre el Asma y las Alergias en la Infancia (ISAAC) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, luego de su coproducción del primer Informe Global sobre el Asma (GAR) lanzado en 2011 con motivo de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles. <sup>27</sup>

GAN se basó en la metodología utilizada en las Fases Uno y Tres de ISAAC, con base a cuestionarios estandarizados y validados <sup>15</sup>. Sin embargo, se agregaron preguntas sobre los factores de riesgo y el manejo del asma. <sup>27, 28</sup>

Los objetivos de la Fase I de GAN (2015-2020) <sup>15</sup> fueron estudiar el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica en escolares y adolescentes de diferentes países, para investigar y evaluar la prevalencia, la gravedad, el manejo y los factores de riesgo en referencia a la Fase Tres de ISAAC. Además, se evaluó el correcto manejo del asma y el acceso a los tratamientos esenciales para el asma. <sup>28</sup>

México participó con 15 centros de 14 estados de la República Mexicana del periodo de 2015 a 2019, donde se incluyeron escolares de 6 a 7 años y adolescentes de 13 a 14 años. <sup>15</sup>

Este estudio reportó mayor prevalencia de rinitis alérgica en adolescentes que en niños, con mayor frecuencia en el sexo femenino; que el asma y la rinitis alérgica fueron enfermedades comorbilidades alérgicas más frecuentes en el 25% de los paciente y que el asma aumentó al menos dos veces el riesgo de tener rinitis alérgica en niños y adolescentes. Otro factor de riesgo para rinoconjuntivitis alérgica y rinitis alérgica fueron la presencia de síntomas de dermatitis atópica en algún momento de la vida, lo cual permite inferir que algunos pacientes en edad pediátrica manifiestan síntomas de dos o tres enfermedades alérgicas en el transcurso de su vida. <sup>15, 28</sup>

### **Fisiopatología de multimorbilidad**

Las enfermedades alérgicas pueden presentarse en un mismo individuo, a lo cual se confiere el término de multimorbilidad alérgica, ésta se refiere a la coexistencia de 2 o más enfermedades alérgicas. <sup>29</sup>

Sin embargo, no todos los sujetos sensibilizados desarrollan síntomas clínicos ni todos los individuos con enfermedades alérgicas están sensibilizados, lo que sugiere que la relación entre los síntomas de la alergia y la sensibilización IgE positiva aún no está clara. Los síntomas a menudo comienzan temprano en la vida, pero los fenotipos clínicos de las enfermedades alérgicas varían con la edad, aumentando así su complejidad y siguiendo la llamada “marcha atópica”. El término “marcha atópica” se refiere a la progresión temporal de los síntomas durante la infancia desde la dermatitis atópica hasta el asma y la rinitis alérgica. <sup>1, 29</sup>

Belgrave et al., reportó que solo el 3.1% de los niños seguían el proceso clásico de la marcha atópica (primero dermatitis atópica, luego asma y luego rinitis alérgica) y más del 90% de los niños con manifestaciones atópicas no lo hacían.<sup>30</sup>

## Generalidades de las enfermedades alérgicas

### Dermatitis atópica:

La piel es la principal barrera de defensa contra los estímulos externos, como los patógenos, los contaminantes ambientales y la luz ultravioleta. Como componente del sistema inmunitario innato, la piel tiene varias funciones defensivas, incluida la barrera microbiana, química, física e inmunitaria. Estas funciones de la barrera cutánea se coordinan entre sí para resistir los estímulos externos y mantener la homeostasis de la piel.<sup>31</sup>

La dermatitis atópica ocurre en los primeros años de vida. Sus manifestaciones clínicas son inflamación crónica de la piel, prurito y deterioro de la barrera cutánea. Esta enfermedad afecta al 3 % de los adultos y al 30 % de los niños.<sup>1, 31</sup>

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el 45% de los niños afectados presentan síntomas y signos clínicos de esta enfermedad antes de los 6 meses de edad, el 60% antes del año de edad y hasta el 85% antes de los 5 años.<sup>32</sup>

Los alérgenos como irritantes y patógenos (incluidos los alimentos y los aeroalérgenos) que tienen el potencial de alterar el sistema inmunológico y causar sensibilización alérgica, ingresan a la piel a través de la barrera cutánea dañada<sup>1, 34, 37</sup>. Estos estimulan las células epiteliales de la piel para que liberen TSLP, IL-25 e IL-33. Esta acción activa algunas células inmunitarias en la dermis [p. ej., basófilos, mastocitos, células dendríticas (DC), eosinófilos, ILC2] para secretar citocinas y, posteriormente, se generan células Th2 y se inicia la producción de IgE en los ganglios linfáticos locales. Las células Th2 pueden secretar más citocinas de tipo 2 (p. ej., IL-4) para activar más ILC2 y eosinófilos y la IgE puede actuar sobre los mastocitos y los basófilos<sup>33, 35, 37</sup>. Esta retroalimentación positiva causa inflamación de la piel y por tanto dermatitis atópica. Además, IgE, Th2, TSLP, IL-25 e IL-33 podrían ingresar al tracto digestivo y respiratorio a través de la circulación sanguínea facilitando el desarrollo de asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria en caso de entrar en contacto nuevamente con los alérgenos desencadenantes. Por lo tanto, la disfunción de la barrera cutánea podría ser un mecanismo potencial subyacente a la marcha atópica<sup>33, 34, 36</sup>. Los estudios emergentes sugieren que la proteína de barrera de la piel filagrina y las citocinas derivadas de células epiteliales como TSLP, IL-25 e IL-33 podrían estar relacionadas con la progresión de la marcha atópica.<sup>33, 34, 36, 37</sup>

## Asma

El asma es una enfermedad crónica común de las vías respiratorias caracterizada por inflamación, hiperreactividad y remodelación de las vías respiratorias.<sup>31</sup>

## Rinitis alérgica

La rinitis alérgica implica la inflamación de la mucosa nasal y disminuye la calidad de vida de quienes la padecen.<sup>38</sup>

Estas enfermedades crónicas pueden causar alteraciones en el estilo de vida, cambios en los factores ambientales (p. ej., aumento de los ácaros del polvo en interiores y contaminación exterior), cambios en los hábitos alimentarios y otras alteraciones.<sup>31</sup>

La evidencia epidemiológica ha reportado un vínculo entre el asma y la rinitis alérgica. Ejemplo de lo anterior es el estudio publicado por Ricci et al, el cual reportó que la incidencia de rinitis alérgica era mayor en pacientes con asma (75.7%) que en personas sin asma (48.2%).<sup>38, 39</sup>

Otro estudio realizado por Leynaert et al., reportó que del 74-81% de los pacientes con asma presentaron rinitis alérgica. Además, encontraron que el asma se presentó en el 18.8 % de los pacientes con rinitis alérgica tras la exposición al polen o la caspa de los animales.<sup>40</sup>

Dharmage et al. reportó que infantes con dermatitis atópica, presentaron asma y rinitis alérgica a los 6-7 años de edad. En particular, la dermatitis atópica de inicio temprano, persistente e IgE positiva condujo a un mayor riesgo de desarrollar asma y rinitis alérgica, 3 y 2.6 veces más, respectivamente.<sup>33</sup>

Un estudio de cohorte de nacimiento canadiense (2311 niños) reportó que la presencia de dermatitis atópica con sensibilización al año de edad, incrementó el riesgo de asma y rinitis alérgica a los 3 años en más de 7 y 11 veces, respectivamente.<sup>41</sup>

En un informe reciente de Tailandia, donde se revisaron 102 niños con dermatitis atópica (diagnosticados a los 1.5 años de edad) reportó que el 61.8% desarrolló rinitis alérgica, el 29.4% asma y el 67% de los pacientes con asma también padecían rinitis alérgica.<sup>42</sup>

Finalmente, un estudio de cohorte prospectivo (3124 niños de 1 a 2 años de edad) informó que, en comparación con los niños sin antecedentes de dermatitis atópica, aquellos que alguna vez tuvieron dermatitis atópica, en particular dermatitis atópica moderada a grave, temprana y persistente, tenían mayor probabilidad de desarrollar asma y rinitis alérgica.<sup>43</sup>

La exposición a varios factores ambientales está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades alérgicas<sup>31</sup>. Estudios han demostrado que el humo de tabaco en el ambiente aumenta el riesgo de sensibilización alérgica y alergia alimentaria (AA) en los niños<sup>44</sup>, por lo que se recomienda encarecidamente que todos los padres dejen de fumar tabaco. Por otro lado, los ácaros del polvo, el polen, las cucarachas, el pelo de las mascotas y los hongos son alérgenos comunes, y

evitar la exposición a estos alérgenos puede reducir la sensibilización de los niños con alto riesgo <sup>31</sup>. Sin embargo, también se ha propuesto que no hay correlación entre la exposición a los ácaros del polvo doméstico (HDM) y la alergia alimentaria. Se ha descrito que el tener mascotas (gatos o perros) en el hogar durante el primer año después del nacimiento reduce el riesgo de sensibilización a múltiples alérgenos durante la niñez. <sup>45</sup>

De acuerdo con la hipótesis de la higiene, la falta de exposición a infecciones y productos microbianos durante la vida temprana y la ausencia de hermanos mayores, afecta el riesgo de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica; es decir, entre más hermanos mayores haya en la familia, menor será el riesgo de desarrollar asma. <sup>46</sup>

El empleo de algunos fármacos en edades tempranas de la vida, principalmente paracetamol, se ha asociado al riesgo de presentar síntomas de enfermedades alérgicas en la edad escolar, incluyendo asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica; también se ha encontrado asociación con dermatitis atópica en los adolescentes. <sup>47, 48</sup>

La exposición a microbios puede ocurrir sin evidencia clínica de una infección, muchos ambientes al aire libre tienen microorganismos viables. La exposición a dichos ambientes como granjas o establos se ha asociado con disminución significativa del riesgo de asma y atopia, lo cual contribuye a las diferencias marcadas en la prevalencia de enfermedades alérgicas entre zonas urbanas y rurales, particularmente en países desarrollados. <sup>49, 50</sup>

La prueba cutánea de punción o Prick to prick es considerada la técnica recomendada para valorar la hipersensibilidad a uno o múltiples alérgenos como hongos, epitelios de animales, pólenes de árboles, malezas e incluso alimentos, con sensibilidad y especificidad de 87% y 86%, respectivamente. Al realizar esta prueba, si existen células cebadas sensibilizadas con IgE específica en el tejido (piel) del paciente, la penetración del alérgeno provocará la liberación de histamina, resultando en una respuesta de roncha y eritema. Los resultados de las pruebas cutáneas dependen de la medición en milímetros del diámetro mayor de la pápula o el diámetro promedio de la pápula. El resultado del control negativo muestra el tamaño de pápula generado por la punción de una solución con el diluyente (en pruebas cutáneas generalmente es glicerina al 50%). Para considerar un resultado como positivo la pápula resultante de la punción del extracto alérgico debe ser por lo menos 3 mm superior al diámetro mayor (D) de la pápula del control negativo. <sup>51</sup> La importancia de esta prueba recae en el hecho de que es útil para pacientes que requieren Inmunoterapia (ITE) subcutánea o sublingual como único tratamiento causal. La Inmunoterapia genera una respuesta específica causada por los alérgenos administrados en ella, mejorando los síntomas al re-orientar la respuesta inmunológica alérgica hacia una respuesta de protección, cambiando la producción de IgE específica por una IgG4 específica. <sup>51</sup>

El número creciente de sensibilizaciones, el llamado fenómeno de polisensibilización (es decir, los pacientes alérgicos tienden a sensibilizarse a más alérgenos con el

tiempo) en el mismo paciente alérgico es característico en la historia natural de las enfermedades alérgicas y representar una característica común de los pacientes alérgicos. La polisensibilización es un fenómeno inmunológico clínicamente significativo y relevante desde el punto de vista epidemiológico <sup>51</sup>. El porcentaje de pacientes polisensibilizados oscila entre el 20 y el 90% en niños como en adultos, durante encuestas de población general o en estudios basados en poblaciones alérgicas. La polisensibilización se asocia con un cuadro clínico diferente con respecto a los pacientes monosensibilizados además de presentar mayor afectación en la calidad de vida de los pacientes polisensibilizados. <sup>51, 53, 54</sup>

Cipriandi et al., reportaron que los pacientes polisensibilizados tenían síntomas tienen síntomas nasales y bronquiales significativamente más graves que los monosensibilizados. Además, se ha reportado que los pacientes polisensibilizados con rinitis alérgica presentan con mayor frecuencia asma en comparación con los pacientes monosensibilizados. <sup>53, 54</sup>

En el estudio NHANES III, se realizaron pruebas cutáneas de alergia por prick to prick a 10 alérgenos, a pacientes de 6 a 59 años. Más de la mitad de la población tuvo respuestas positivas a uno o más alérgenos. Las prevalencias más altas fueron para el ácaro del polvo, el centeno, la ambrosía y la cucaracha, y la prevalencia más baja fue para el cacahuate. <sup>55</sup>

## **Tratamiento**

La inmunoterapia específica de alérgenos (ITE), también conocida como "terapia de desensibilización", puede aliviar los síntomas de la alergia durante mucho tiempo y cambiar el curso natural de las enfermedades alérgicas. <sup>56</sup>

El mecanismo reconocido de la inmunoterapia específica es la estimulación de la secreción de IL-10 y factor de crecimiento transformante- $\beta$  de Tregs, promoción del equilibrio de células Th1/células Th2 y conversión de IgE a IgG para bloquear la cascada inmune mediada por IgE. <sup>57</sup>

La inmunoterapia con alérgenos (ITE) es el único manejo específica para la rinitis alérgica y el asma, ya que es capaz de inducir tolerancia clínica e inmunológica hacia el alérgeno causal, reduciendo los síntomas alérgicos y el uso de medicamentos. <sup>58, 59</sup>

Zhong et al., reportó que los síntomas clínicos y la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica y sensibilización de HDM (ácaros del polvo doméstico) podrían mejorar después de 2 años de inmunoterapia específica. <sup>60</sup>

El tercer estudio POLISMAIL investigó el tema de la prescripción y eficacia de la inmunoterapia en 230 pacientes tratados durante un año. En 165 pacientes se utilizó un solo extracto alérgico y en 65 dos extractos diferentes. Se observó una mejora significativa en la estadificación de la enfermedad, la gravedad de los síntomas y

disminución en el uso de fármacos para rinitis y asma en pacientes polisensibilizados. Se demostró que la inmunoterapia sublingual fue clínicamente efectiva en pacientes polisensibilizados con uso de un extracto único y que la polisensibilización no debería impedir su prescripción.<sup>61</sup>



Tabla de evidencias

Autor, año y lugar	Población	Intervención	Resultados	Comentarios
<p>Filip Raciborski, et. al. 2006-2008 Polonia <sup>12</sup></p>	<p>3856 participantes de 6 a 7 años, de 13-14 años y adultos de 20 a 44 años, pertenecientes a ocho centros urbanos de Polonia (Varsovia, Lublin, Białystok, Gdańsk, Poznań, Wrocław, Katowice, Cracovia) y una zona rural (distritos de Zamość y Krasnystaw).</p>	<p>En población pediátrica, se realizó el cuestionario ISAAC, espirometría con broncodilatador, prueba genética de alergia, flujo inspiratorio nasal, evaluación de los criterios de Hanifin y Rajki, pruebas cutáneas para 13 alérgenos (marca Allergopharma-Nexter): abedul, polen de pasto, artemisa, Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), Dermatophagoides Farinae (Der f), perro, gato, avellano, aliso, rye grass, llantén, Cladosporium, Alternaria, y niveles de IgE en suero para 4 alérgenos (D pteronyssinus, Phleum pratense, Alternaria alternata y gato se analizó mediante el método CAP. Se definió como multimorbilidad la presencia de al menos 2 enfermedades alérgicas: asma, rinitis y dermatitis atópica. Polisensibilización: al menos 2 alérgenos o grupos de alérgenos diferentes</p>	<p>» La prevalencia de una sola enfermedad alérgica fue del 27.7%</p> <p>» Prevalencia de multimorbilidad alérgica fue de 9.3% (8.4% presentaron dos enfermedades alérgicas y el 0.9% presentó las tres enfermedades.</p> <p>» La multimorbilidad alérgica se presentó en el 10.7% de los niños de 6 a 7 años, en el 10.9% de los niños de 13 a 14 años y en el 7.6% de los adultos (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>» Los hombres reportaron mayor prevalencia de multimorbilidad alérgica en comparación con las mujeres (10.5% vs 8.3%, <math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>» Asma es un factor de riesgo para multimorbilidad (OR 3.887 IC95% 3.154-4.790).</p> <p>» La multimorbilidad alérgica se asoció de forma importante con la polisensibilización por pruebas cutáneas (OR 7.518 IC 95% 5.910-9.564).</p>	<p>La prevalencia de multimorbilidad fue más frecuente en adolescentes. La multimorbilidad está fuertemente asociada con RA o A y, en menor medida, con AD. El gato es el alérgeno más fuertemente asociado con la multimorbilidad.</p>

			<p>» El riesgo de RA incrementa con cada prueba cutánea positiva (OR 11.649 IC95% 9.890-13.720).</p> <p>» Mayor cantidad de PC positivas incrementa el riesgo de multimorbilidad (OR 4.5-18.9 para el umbral de 3 mm y 4.1-15.1 para el de 6 mm).</p> <p>» La edad, la presencia de alergia alimentaria y urticaria incrementa el riesgo de presentar PC positivas a gato (OR 5.69 IC95% 4.49-7.21) y ácaros (<i>D. pteronyssinus</i> y <i>D. farinae</i>, OR 5.92 IC95% 4.70-7.45)</p> <p>» Los factores de riesgo que más se asociaron con multimorbilidad fueron: edad (6-7 años), alergia alimentaria, monosensibilización, polisensibilización.</p>	
Stephan Gabet et. al. 2003-2006. París <sup>62</sup>	1525 participantes de recién nacidos a término hasta los 6 años de edad. Reclutados de 5 hospitales de maternidad	A los 18 meses de edad se realizó examen físico, pruebas cutáneas (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia) a 4 aeroalergenos (ácaros de polvo, gato, moho, dactilo glomerata) y 12 alérgenos alimentarios (clara de huevo, leche de vaca, cacahuete, mostaza, pescado,	<p>» Predominio del sexo masculino en grupo 2 y 3 en 61 a 79.2% respectivamente.</p> <p>» Prevalencia de 2% de sensibilización para cualquier aeroalergeno, 1.1% de sensibilización a ácaros de polvo y gato.</p> <p>» El alérgeno predominante en el</p>	El alérgeno principal fue el gato, seguido de ácaro del polvo. Mayor afección de enfermedades alérgicas en el sexo masculino

		<p>trigo, soya, avellana, sésamo, camarón, res y kiwi) y medición de IgE total e IgE a aeroalergenmos.</p> <p>A los 24 meses de edad, se evaluaron diagnosticos de enfermedades alérgicas, bajo preguntas del estudio MeDALL</p> <p>Se definió:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Monosensibilizados: sensibilizados a un alérgeno.</li> <li>-Multisensibilización: mas de dos alérgenos</li> <li>-Multimorbilidad: al menos dos morbilidades.</li> <li>-Tres perfiles alérgicos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No sensibilizados</li> <li>2. Monosensibilizados o paucisensibilizados</li> <li>3. Polisensibilizados</li> </ol> </li> </ul>	<p>grupo 2 fueron los ácaros de polvo 9.5%. En el grupo 3 fue gato en 17.4%</p> <p>»A los 2 años de edad se presentó multisensibilización en todos los grupos.</p> <p>»Prevalencia de 54.2% de multimorbilidad alérgica en el grupo 3 (polisensibilizados).</p> <p>»A los 6 años de edad se presentó multimorbilidad alérgica en el 20.2% y el 21.4% de los grupos 2 y 3 respectivamente (p&lt;0.001).</p>	
<p>Cipriandi G. et. al. 2005. Italia <sup>63</sup></p>	<p>139 participantes pediátricos de 3 a 17 años con rinitis alérgica, reclutados en 9 Centros de Alergia</p>	<p>Se realizaron pruebas cutáneas (Stallergenes, Milán, Italia) a 13 alergenos: ácaros del polvo doméstico (Dermatophagoides farinae y pteronyssinus), gato, perro, mezcla de pastos, familia de las compuestas, Parietaria officinalis, abedul, avellano, olivo, Alternaria, Cladosporium, Aspergillus.</p>	<p>»Se observa mayor asociación de Asma en participantes polisensibilizados con rinitis alérgica, que los monosensibilizados</p> <p>»Los participantes polisensibilizados tuvieron síntomas nasales y bronquiales más graves.</p> <p>»48.9% de los participantes presentaron rinitis y asma concomitante.</p> <p>»84.1% y 82% de los participantes con rinitis y asma estaban polisensibilizados, respectivamente.</p>	<p>El asma fue un factor de riesgo para enfermedades alérgicas y para polisensibilización.</p> <p>A diferencia del resto de la literatura, se observó mayor sensibilización a gramíneas que a gato o ácaros del polvo.</p>

			<p>»90% de los participantes presentó sensibilización a las gramíneas, seguido por ácaros del polvo</p> <p>»La sensibilización de 2 a 4 alérgenos fue más frecuente en el grupo de rinitis alérgica.</p> <p>»La sensibilización de 5 o más alérgenos se observó en el grupo de rinitis-asma concomitante.</p>	
<p>Jobran M. Alqahtan. 2014-2016. Arabia Saudita <sup>64</sup></p>	<p>1700 escolares sauditas de 7-19 años de edad</p>	<p>Se realizó el cuestionario ISAAC Fase III. Se realizaron pruebas cutáneas (Stallergenes, París, Francia) a 13 alérgenos (Dermatophagoides pteronyssinus y D. farinae, Artemisa, Chenopodium album, amarantus retroflexus, gato, perro, caballo, phleum pretense, cynodon dactylon, ambrosia y candida albicans)</p>	<p>»El sexo masculino es factor de riesgo de padecer enfermedades alérgicas.</p> <p>»El 34.5% de los participantes presentaba una o más enfermedades alérgicas.</p> <p>»El 0.9% de los participantes presentaron asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica de manera concomitante.</p> <p>»Presentar pruebas cutáneas positivas para pasto bermuda y gato fue un factor de riesgo para presentar enfermedades alérgicas. (OR 3.221 IC95% 1.279–8.112) (OR 1.461 IC95% 1.081–1.973), respectivamente.</p> <p>»28% de los participantes</p>	<p>Pacientes con asma mayor sensibilización a alérgenos de pasto Bermuda, piel de gato y <i>Cladosporium</i>. La sensibilización a bermuda, pelo de caballo y <i>Cladosporium</i> aumentó en pacientes con rinitis alérgica, mientras que la sensibilización a <i>Cladosporium</i>, bermuda y piel de gato fue más frecuente en pacientes con dermatitis atópica.</p>

			<p>presentaron sensibilización a Cynodon dactylon, 25% a pelo de gato y 14.5% a Cladosporium</p> <p>» Sólo el 9.5% presentó sensibilización a ácaros (5.4% a Dermatophagoides pteronyssinus y 4.1% a dermatophagoides farinae)</p>	
--	--	--	--	--

### 3. Planteamiento del Problema

Las enfermedades alérgicas se encuentran entre las enfermedades más complejas y diversas. Los pacientes suelen estar sensibilizados a muchos alérgenos (polisensibilización), pero no todas estas sensibilizaciones pueden ser clínicamente relevantes. Existe una fuerte asociación entre la sensibilización IgE y las enfermedades alérgicas, pero el riesgo atribuible es solo del 30-50%<sup>6</sup>.

A nivel mundial, la prevalencia actual de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en el grupo de edad de 13 a 14 años es del 14.1%, 14.6% y 7.3%, respectivamente. En el grupo de edad de 6-7 años la prevalencia de asma actual, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica fue del 11.7%, 8.5% y 7.9%, respectivamente.<sup>3</sup>

En el estudio International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), México participó en la tercera fase, en la que se reportó que el 11.6% de niños entre seis y siete años presentaban síntomas de rinitis y 8.4% con síntomas de asma. Para adolescentes entre 12 y 13 años, ésta prevalencia varió a 15.4 y 15.6 %, respectivamente.<sup>2</sup>

Sin embargo no contamos con reportes en población mexicana que relacione la multimorbilidad con la polisensibilización alérgica, tampoco reportes con el tipo de alérgenos más frecuente en estos pacientes.

Se cuenta con un estudio reciente realizado en 2014 en la ciudad de Guadalajara Jalisco, México, por Guadalupe Alcalá-Padilla y col., en el que se estudió la prevalencia de la sensibilización a aeroalérgenos en pacientes escolares con asma, reportando mayor sensibilización a los ácaros del polvo en el 90.3% de los pacientes, con una proporción baja de niños monosensibilizados (2.2%)<sup>5</sup>.

Por tanto, es importante tratar las sensibilizaciones a alérgenos que dan lugar a los síntomas alérgicos y no las sensibilizaciones potencialmente irrelevantes para los pacientes.

Actualmente existe una amplia gama de pruebas clínicas de extractos individuales de aeroalérgenos en pacientes polisensibilizados, como lo son la realización de pruebas cutáneas, éstas toman relevancia en los pacientes con multimorbilidad alérgica, ya que se podría ofrecer un manejo con inmunoterapia más dirigido.

#### **4. Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la prevalencia de la polisensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas cutáneas de acuerdo a cuestionarios del estudio Global Asthma Network fase 2 en población pediátrica de 5 a 12 años con síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica del área norte de la Ciudad de México?

## **5. Justificación**

El presente estudio pretende estimar la prevalencia de la polisensibilización en pacientes escolares mexicanos con multimorbilidad alérgica, identificando el/los alérgenos más frecuentes y su asociación con mono o polisensibilización.



## 6. Hipótesis

**H0:** La prevalencia de polisensibilización a aeroalergenos mediante pruebas cutáneas en niños de 5 a 12 años de edad del área norte de la ciudad de México con síntomas de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica será igual a la reportada por Stephan Gabet et. al.<sup>62</sup>

**H1:** La prevalencia de polisensibilización a aeroalergenos mediante pruebas cutáneas en niños de 5 a 12 años de edad del área norte de la ciudad de México con síntomas de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica será de al menos 54.2% con base a lo reportado en 2003 por Stephan Gabet et. al.<sup>62</sup>

## 7. Objetivos

### - **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la prevalencia de polisensibilización a aeroalergenos por pruebas cutáneas en pacientes con síntomas de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica de acuerdo al estudio Global Asthma Network fase II de diciembre 2017-enero 2020.

### - **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los escolares con síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica de acuerdo con el estudio Global Asthma Network fase II (GAN fase II)
- Conocer la prevalencia de escolares con síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica de acuerdo al estudio GAN de fase II
- Conocer los alérgenos prevalentes en escolares con síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica de acuerdo al estudio Global Asthma Network fase II
- Conocer la prevalencia de multimorbilidad de acuerdo al estudio Global Asthma Network fase II
- Conocer la prevalencia de polisensibilización en escolares con multimorbilidad alérgica de acuerdo al estudio Global Asthma Network fase II

## 8. Metodología

- **Diseño del estudio:**

Estudio transversal analítico que incluyó niños escolares de 5 a 12 años de edad de centros escolares pertenecientes al área norte de la Ciudad de México (Miguel Hidalgo, Azcapotzalco, Gustavo A. Madero y Venustiano Carranza), las cuales fueron seleccionadas por métodos no probabilístico por conveniencia.

A los participantes se les aplicó el cuestionario de síntomas basados en el estudio Global Asthma Network Fase 2, valoración clínica y pruebas cutáneas, previa explicación del estudio y bajo firma de consentimiento informado por los tutores de los pacientes.

Se realizaron las pruebas cutáneas por punción o Prick to Prick, con el propósito de identificar los alérgenos causantes de síntomas nasales, respiratorios y cutáneos, y valorar el nivel de atopia o reactividad de la piel a uno o múltiples alérgenos. Esta herramienta diagnóstica complementa el diagnóstico de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica basándose previamente en la historia clínica y la presencia de inmunoglobulina E (IgE).

Los alérgenos evaluados en las pruebas cutáneas fueron los siguientes:

- Hongos: *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*.
- Epitelios: caballo, perro, gato y pollo.
- Intradomiciliarios: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blatelia Germanica*, *Periplaneta americana* y *Blomia tropicalis*.
- Pólenes: *Ambrosia trifida*, *Artemisa vulgaris*, *Chenopodium album*, *Chynodon dactylon*, *Flexinus excelsior*, *Helianthus annuus*, *Ligustrum vulgare*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Plantago lanceolata*, *Quercus robur*, *Rumex spp*, *Salsola kali* y *Schinus molle*.
- Alimentos: cacahuete, cacao, clara de huevo, maíz, nuez, soya, trigo, caseína, camarón y yema de huevo.

- **Lugar del estudio:**

Ciudad de México: Hospital Infantil de México Federico Gómez, servicio de Alergia e Inmunología clínica pediátrica.

- **Población de estudio:**

Pacientes 5 a 12 años de edad, con síntomas de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica, de centros escolares pertenecientes al área norte de la Ciudad de México.

- **Criterios de inclusión:**

- Preescolares de 5 años y escolares de 6 a 12 años de edad
- Sexo masculino o femenino
- Escuelas primarias de la Ciudad de México área norte
- Cualquier grupo étnico

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con cuestionarios incompletos
- Pacientes con toma de medicamentos como esteroide sistémico, antihistamínicos y/o antagonista de los leucotrienos previo a la realización de pruebas cutáneas
- Pacientes con síntomas de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica con cuadros de exacerbaciones graves previo a la realización de pruebas cutáneas

- **Tamaño de muestra:**

Se realizó a través de cálculo de proporción, se tomó como proporción observada la prevalencia observada por Stephan Gabet et. al, que fue de 54.2%. Para este cálculo se tomó un alfa de 0.05% y un nivel de precisión de 0.08%, asumiendo un error tipo beta de un 80%. De acuerdo a lo anterior el tamaño mínimo de muestra para alcanzar la prevalencia de acuerdo a Stephan Gabet et. al es de 149 pacientes.

- **Recolección, captura y procesamiento de la información**

Se recolectó información en una hoja de Excel de los cuestionarios previamente estandarizados del estudio Global Asthma Network Fase 2. En dicho Excel, cada pregunta fue codificada de manera única.

Los cuestionarios fueron aplicados a los tutores de los escolares en el servicio de Alergia e inmunología clínica pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, antes de la realización de estudios objetivos así como de pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas en cambio fueron realizadas como herramienta diagnóstica para identificar los alérgenos causantes de síntomas respiratorios y valorar el nivel de atopia o reactividad de la piel a uno o múltiples alérgenos. Los alérgenos evaluados fueron los siguientes:

- Hongos: *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*.
- Epitelios: caballo, perro, gato y pollo.
- Intradomiciliarios: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blattella Germanica*, *Periplaneta americana* y *Blomia tropicalis*.
- Pólenes: *Ambrosia trifida*, *Artemisa vulgaris*, *Chenopodium album*, *Chynodon dactylon*, *Flexinus excelsior*, *Helianthus annuus*, *Ligustrum vulgare*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Plantago lanceolata*, *Quercus robur*, *Rumex spp*, *Salsola kali* y *Schinus molle*.
- Alimentos: cacahuete, cacao, clara de huevo, maíz, nuez, soya, trigo, caseína, camarón y yema de huevo.

Dichas pruebas se realizaron en el Laboratorio de Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez por personal calificado.

## **9. Plan de Análisis Estadístico**

De acuerdo a la distribución de los datos y como parte del análisis descriptivo, se obtuvieron medidas de tendencia central; en el caso de variables cuantitativas de distribución normal se calcularon medias y desviación estándar y en el caso de variables de libre distribución, se obtuvieron medianas y rangos intercuartilares. Para las variables cualitativas, se obtuvieron frecuencias, porcentajes e intervalos de confianza 95% (IC 95%) como es el caso de la frecuencia de síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba de chi cuadrada para estimar diferencia entre dos grupos con datos cualitativos, una p estadísticamente significativa  $<0.05$ .

## 10. Descripción de las variables

- **Variables**

### Dependientes:

- » Sensibilización a diferentes extractos de aeroalérgenos, tanto de epitelio de animales, como árboles, malezas y algunos hongos.

### Independientes:

- » Edad
- » Sexo
- » Índice de masa corporal
- » Síntomas de Asma
- » Síntomas de Rinitis alérgica
- » Síntomas de Dermatitis atópica

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Prueba Estadística
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>				
<b>Pruebas cutáneas</b>	Prueba positiva cuando la pápula resultante de la punción del extracto alergénico debe ser por lo menos superior diámetro del negativo. 3 mm al mayor control. <sup>5</sup>	0= Negativo 1= Positivo  Alergenos evaluados: <i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Penicillium notatum</i> . Epitelios: caballo, perro, gato y pollo. Intradomiciliarios: <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Blattella germanica</i> , <i>Periplaneta americana</i> y	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada

		<p><i>Blomia tropicalis.</i>  Pólenes:  <i>Ambrosia trifida, Artemisa vulgaris, Chenopodium album, Chynodon dactylon, Flexinus excelsior, Helianthus annuus, Ligustrum vulgare, Lolium perenne, Phleum pratense, Plantago lanceolata, Quercus robur, Rumex spp, Salsola kali y Schinus molle.</i>  Alimentos:  cacahuete, cacao, clara de huevo, maíz, nuez, soya, trigo, caseína, camarón y yema de huevo.</p>		
--	--	---	--	--

**VARIABLES INDEPENDIENTES**

<b>Edad</b>	“...Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento, expresado en años...” <sup>1</sup>	Escolares de 5 a 12 años de edad	Cuantitativa continua	t de Student
<b>Sexo</b>	“... Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas...” <sup>1</sup>	1= Hombre 2= Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson



<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Indicador de la densidad corporal determinada por la relación del peso corporal con la altura corporal. <sup>2</sup> IMC= peso (kg)/talla <sup>2</sup> (m <sup>2</sup> ). Se correlaciona con la grasa corporal y su relación varía con la edad y el sexo.	1= Eutrófico <sup>3</sup> (P <sub>≥</sub> 5 a P85) 2= Sobrepeso <sup>3</sup> (P <sub>≥</sub> 85 a P95) 3= Obesidad <sup>3</sup> (P <sub>≥</sub> 95)	Cualitativa ordinal	Chi cuadrada de Fisher
<b>PNOSEEV</b>	Presencia de síntomas de rinitis alguna vez en la vida. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Alguna vez su hijo/hija ha tenido problemas de estornudos, escurrimiento de moco nasal o nariz tapada cuando no tenía un cuadro gripal o catarral? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>PNOSE12</b>	Presencia de síntomas de rinitis en los últimos 12 meses. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿En los últimos 12 meses, su hijo/hija tuvo estornudos o escurrimiento de moco nasal o nariz tapada cuando no tenía un cuadro gripal o catarral? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>EYES12</b>	Presencia de síntomas conjuntivitis alérgica en los últimos 12 meses. Responde a la	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson

	pregunta del cuestionario GAN ¿En los últimos 12 meses, los estornudos muy frecuentes, la comezón en la nariz, el escurrimiento nasal de moco y la nariz tapada estuvo acompañado de enrojecimiento de ojos, lagrimeo o comezón de ojos? <sup>4</sup>			
<b>RASH</b>	Presencia de síntomas de eczema alguna vez en la vida. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Alguna vez su hijo ha tenido eczema? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>RASH12</b>	Presencia de síntomas de eczema alguna vez en al menos 12 meses en la vida. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Su hijo ha tenido este eczema con prurito en algún momento en los últimos 12 meses? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>EZCEMASITE</b>	Presencia de síntomas de eczema en lugares anatómicos específicos. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Su hijo ha tenido eczema que ha afectado alguno de	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson

	los siguientes lugares: pliegues de los codos, detrás de las rodillas, delante de los tobillos, debajo de los glúteos, o alrededor del cuello, las orejas o los ojos? <sup>4</sup>			
<b>EZCEMADOC</b>	Antecedente de diagnóstico de eczema confirmada por un médico. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿El eczema de su hijo fue confirmado por un médico? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>WHEZEV</b>	Presencia de síntomas de asma alguna vez en la vida. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Alguna vez ha tenido silbidos en el pecho? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>WHEZ12</b>	Presencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Ha tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
<b>ASTHMAEV</b>	Antecedente de diagnóstico de asma en algún momento de la vida. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿Le han dicho alguna vez que su hijo tiene asma? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson

<b>ASTHMADOC</b>	Antecedente de diagnóstico de asma confirmada por un médico. Responde a la pregunta del cuestionario GAN ¿El asma de su hijo ha sido diagnosticado por un médico? <sup>4</sup>	1= Si 2= No	Cualitativa nominal dicotómica	Chi cuadrada de Pearson
------------------	--	----------------	--------------------------------	-------------------------

1. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.<sup>a</sup> ed., [versión 23.5 en línea]. <https://dle.rae.es>
2. Traducido en español del término MeSH "Body Mass Index"
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Defining Childhood Obesity.
4. García-Almaraz et al. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100492 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100492>
5. Larenas-Linnemann, Del Rio-Navarro BE, et. al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alergia Mex 2011; 58(1):3-51

## 11. Resultados

En el presente estudio se incluyeron 424 participantes de 5 a 12 años de edad con una media de edad de 8.2 años ( $\pm$  1.1), de los cuales 169 fueron hombres (39.9 %) y 255 fueron mujeres (60.1 %).

De acuerdo con los resultados del IMC, 261 participantes fueron eutrófico (61.6 %) predominando en 165 mujeres (64.7%). **Ver tabla 1**

254 participantes reportaron síntomas de rinitis en algún momento de la vida (59.9%), mientras que 239 los reportaron en los últimos 12 meses (56.4%).

221 participantes reportaron sibilancias en algún momento de la vida (52.1%), 148 reportaron esta misma manifestación en los últimos 12 meses (34.9%), y sólo 39 de los niños en el estudio tenían el diagnóstico emitido por un médico (9.2%).

Se reportó que 185 niños presentaron al menos alguna manifestación de dermatitis en la vida (43.6%), 155 refirió estas manifestaciones cutáneas en los últimos 12 meses (36.6%), mientras que el diagnóstico de dermatitis atópica emitido por un medico se identifico en 96 de los niños (22.6%). **Tabla 2**

La multimorbilidad alérgica reportada fue de 10.8% de los participantes que presentaron tres enfermedades alérgicas. **Figura 1**

Las pruebas cutáneas positivas se encontraron en 305 de los niños (71.9%), teniendo así una mayor prevalencia de sensibilización a 2 grupos de alérgenos diferentes en el 20.8%.

Se reportó monosensibilización en 75 participantes (17%) y polisensibilización en 230 (54.2%). **Figura 2**

La prevalencia de polisensibilización relacionada con multimorbilidad alérgica se presentó en el 21.7% de los participantes, comparado con la monosensibilización en 15.2% de multimorbilidad alérgica. **Tabla 3**

De los 12 alérgenos evaluados a pólenes, se identificó mayor sensibilización en 210 participantes (49.5%) con una prevalencia de 16.5% a Fraxinus y Quercus, seguidos de alérgenos intradomiciliarios en 47.9%. De éstos, 144 participantes presentaron sensibilización a los ácaros del polvo, siendo D. pteronyssinus el más prevalente en el 34%. **Figura 3 y 5**

Para la evaluación de alérgenos alimentarios, se analizaron 13 alérgenos, de los cuales solo 169 (34%) participantes mostraron sensibilización. Dentro de este grupo, la prevalencia de sensibilización reportada a yema de huevo fue de 8.5% (36), siendo menor a la sensibilización a cacahuate con una prevalencia de 9.9% (42). **Tabla 1**

La prevalencia de multimorbilidad alérgica relacionada con sensibilización a al menos un alérgeno del grupo de hongos fue de 21.7% (10). **Tabla 4**

El 19.6% de los participantes presentó multimorbilidad alérgica con sensibilización a 2 alérgenos de epitelio de animales, observando mayor prevalencia a gato en el 17%. La monosensibilización a hongos en pacientes con multimorbilidad alérgica se reportó en 11 participantes (23.9%), mientras que la relacionada a intradomiciliarios fue del 67.4%. **Tabla 4**

## 12. Discusión

Este estudio tuvo como objetivo conocer la prevalencia de polisensibilización a aeroalérgenos por pruebas cutáneas en población pediátrica y su relación con multimorbilidad alérgica, de acuerdo con el estudio GAN de fase II.

Los índices de prevalencia de dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica utilizados fueron "síntomas en los últimos 12 meses". De acuerdo con los resultados obtenidos, se encontró que la rinitis alérgica, usando "síntomas alguna vez en la vida" se reportó en un 59.9%, mientras que la prevalencia de estos síntomas de rinitis en los últimos 12 meses fue de 45.1 puntos porcentuales mayor, comparado a lo reportado por Singh et al. en escolares de 6 a 7 años en la India<sup>2</sup>.

En México se han realizado varios estudios para evaluar la prevalencia de enfermedades alérgicas, utilizando el del estudio International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), en el que se reportó que niños de 6 a 7 años presentaban 11.6% de síntomas de rinitis y 8.4% síntomas de asma, mientras que en los participantes adolescentes entre 12 y 13 años, ésta prevalencia varió entre 15.4 y 15.6 %, respectivamente<sup>2</sup>.

En 2013, Cooper et. al.<sup>68</sup>, reportó prevalencias de acuerdo a síntomas de rinitis en los últimos 12 meses, teniendo una prevalencia de rinitis alérgica de 36.6%, 22.4% dermatitis atópica y asma en 17.8%, en escolares y adolescentes de 5 a 19 años, las cuales fueron de 19.8, 14.2 y 17.1 puntos porcentuales mayores de acuerdo con los resultados del presente estudio.

Sin embargo, en 2019 Filip Raciborski et. al.<sup>12</sup>, reportó una prevalencia de rinitis alérgica de 29.3%, asma en el 10.8%, y dermatitis atópica en el 7.2%, contrastado con los resultados obtenidos de 27.1, 24.1 y 29.4 puntos porcentuales mayores, lo cual puede estar relacionado con el incremento global de enfermedades alérgicas<sup>5,15</sup>.

En cuanto a la estratificación por sexo, Filip Raciborski et. al.<sup>12</sup>, reportó que en el sexo masculino la prevalencia de enfermedades alérgicas es mayor en un 10.5%. Lo anterior no concuerda con los resultados de este estudio ya que el sexo femenino fue el más prevalente. Sin embargo, Del Río Navarro et. al.<sup>55</sup>, reportó una prevalencia de 13.6% en adolescentes femeninas de 13 a 14 años con sibilancias en los últimos 12 meses pero esta prevalencia fue menor en niñas de 6 a 7 años, equivalente a un 9.0%.

En referencia a la morbilidad múltiple, se contemplaron tres enfermedades alérgicas (RA, A y DA), ya que este es el enfoque clásico de la multimorbilidad alérgica<sup>62,63</sup>. Stephan Gabet et. al. en 2003<sup>62</sup>, reportó una prevalencia de multimorbilidad alérgica de 20.2% a los 6 años de edad, la cual fue 9.4 puntos porcentuales menor de acuerdo a los resultados previamente mostrados. Esta diferencia es similar a la prevalencia reportada por Filip Raciborski et. al.,<sup>12</sup> de 0.9%. En este mismo estudio, se reportó una prevalencia de polisensibilización de 22.9%, siendo apenas de 1.2 puntos porcentuales menor a los resultados de este estudio.

De acuerdo a los resultados de pruebas cutáneas, los alérgenos más frecuentes en esta muestra pediátrica fueron pólenes en 49% y alérgenos intradomiciliarios en 47%. Dentro del grupo de pólenes, la sensibilización más prevalente fue a *Fraxinus* y *Quercus* en un 16.5%, mientras que a *D. pteronyssinus* el más prevalente de los intradomiciliarios en un 34%, tal como lo han reportado otros estudios.<sup>18-20, 53, 60</sup>. Lo anterior contrasta con lo reportado por Cipriandi G. et. al.<sup>63</sup> quien describió mayor sensibilización a gramíneas en un 90%, seguido de ácaro de polvo en un 65%.

Stephan Gabet et. al.<sup>62</sup>, reportó una sensibilización de 17.4% a epitelio de gato, lo cual difiere por 0.4 puntos porcentuales a los resultados obtenidos en este estudio. Esta variación de la prevalencia en la sensibilización a gato es comparable con lo reportado por Jobran M. Alqahtani<sup>64</sup> en 2016 en población pediátrica de 7-19 años, donde reportaron una sensibilización de 25% a pelo de gato, 8 puntos porcentuales menor a los resultados de este estudio. Se ha descrito que el tener mascotas (gatos o perros) en el hogar durante el primer año después del nacimiento, reduce el riesgo de sensibilización a múltiples alérgenos durante la niñez.<sup>45</sup>

El mismo estudio por Jobran M. Alqahtani<sup>64</sup>, reportó sensibilización a hongos en 14.5%. Sin embargo, en el presente estudio se reportó una diferencia de 3.7 puntos porcentuales menor a lo descrito. Sin embargo, es importante mencionar que no se evaluaron todos los alérgenos o fueron diferentes a los propuestos en la literatura. Sin embargo, se reportó una prevalencia de sensibilización a al menos a 1 alérgeno en los pacientes con multimorbilidad alérgica del 21.7%.

En referencia a la prevalencia de polisensibilización este estudio reportó una frecuencia del 54.2%, superior por 8.3 puntos porcentuales en comparación con lo reportado por Stephan Gabet et. al.<sup>62</sup>, quienes reportaron una frecuencia de polisensibilización en 45.9%, mayor sensibilización a los ácaros del polvo y al gato en 1.3 y 1.2% respectivamente, además de una frecuencia de sensibilización a dos grupos de alérgenos diferentes en 21.7% en pacientes con multimorbilidad alérgica. La polisensibilización se asocia con un cuadro clínico diferente con respecto a los pacientes monosensibilizados, además de presentar mayor afectación en la calidad de vida de los pacientes polisensibilizados.<sup>51, 53, 54</sup>

La prevalencia de sensibilización a 5 grupos de alérgenos diferentes fue del 5.5%. Cipriandi G. et. al.<sup>63</sup> describió que la sensibilización a 5 grupos de alérgenos se observó en el grupo de dos enfermedades alérgicas concomitantes, lo cual coincide con los resultados del presente estudio, donde la presencia de dos enfermedades alérgicas la prevalencia de polisensibilización a 5 grupos de alérgenos fue del 10.9%.

Finalmente, la sensibilización a alimentos obtuvo una frecuencia de 39.9%. Dentro de este grupo, el más prevalente fue el cacahuate en 9.9%. Lo anterior contrasta con lo reportado por Stephan Gabet et. al, quien describió que la sensibilización a los alérgenos alimentarios era más prevalente que a los alérgenos inhalados<sup>62</sup>



### **13. Conclusiones**

La prevalencia de enfermedades alérgicas ha ido en incremento en la última década y la multimorbilidad alérgica es cada vez más común en población pediátrica.

La polisensibilización es una característica común en pacientes alérgicos, lo cual condiciona síntomas más intensos dado que la inflamación alérgica tiende a ser crónica en estos pacientes y pueden evolucionar a síntomas persistentes y graves. Este estudio permitió conocer la prevalencia de multimorbilidad alérgica en pacientes pediátricos y la elevada a sensibilización que presentan los pacientes a pólenes, alérgenos intradomiciliarios y epitelio de animales, principalmente en los pacientes con 2 o más enfermedades alérgicas.

Este estudio proporcionó datos importantes, los cuales se espera que sean de base para realizar más estudios descriptivos respecto a la multimorbilidad alérgica en pacientes pediátricos y mejorar el abordaje diagnóstico que requieren para una evolución clínica exitosa.

## 14. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Marz/ 2021	Abr/ 2021	May/ 2021	Jun/ 2021	Jul/ 2021	Ago/ 2021	Sep/ 2021	Oct/ 2021
Definición del diseño metodológico								
Desarrollo de Marco Teórico								
Desarrollo de tabla de evidencia								
Recopilación información base de datos								
Análisis de la información								
Descripción de las características demográficas								
Desarrollo del análisis								
Recolección de los resultados								
Organización y presentación de los resultados obtenidos								
Desarrollo de la discusión								
Conclusiones								

ACTIVIDAD	Nov/ 2021	Dic/ 2021	Ene/ 2022	Feb/ 2022	Mar/ 2022	Abr/ 2022	May/ 2022	Jun/ 2022
Definición del diseño metodológico								
Desarrollo de Marco Teórico								
Desarrollo de tabla de evidencia								
Recopilación información base de datos								
Análisis de la información								
Descripción de las características demográficas								
Desarrollo del análisis								
Recolección de los resultados								
Organización y presentación de los resultados obtenidos								
Desarrollo de la discusión								
Conclusiones								

## 15. Referencias Bibliográficas

1. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55:591–9. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x
2. Singh et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin Respir J*. 2018;12:547–556. DOI: 10.1111/crj.12561
3. Newachek PW, Mac Manus MA, Fox HB. Prevalence and impact of chronic illness among adolescents. *Am J Dis Child* 1991;145(12):1367-1373
4. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. La marcha atópica: progresión de la dermatitis atópica a la rinitis alérgica y el asma. *J Clin Cell Immunol*. (2014) 5: 202.10.4172/2155-9899.1000202
5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251- 1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
6. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. MAS Study Group Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis, and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):431–437
7. Owens et al. Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *Journal of Asthma and Allergy* 2018;11 173–180
8. Fiocchi et al. Sensitization pattern to inhalant and food allergens in symptomatic children at first evaluation. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016. DOI: 10.1186/s13052-015-0204-9
9. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 549–55
10. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 166–71
11. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 233–41
12. Raciborsk et. al. Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clin Transl Allergy* (2019) 9:4. DOI: 10.1186/s13601-019-0246-y
13. Asher MI, Strachan DP, Pearce N, et al. *The Isaac story: the International study of asthma and allergies in childhood*. Auckland, New Zealand: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 2011
14. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(4):161– 176.

15. García-Almaraz et al. *World Allergy Organization Journal* (2021) 14:100492. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100492
16. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart A Wand the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 10–16
17. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43
18. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP y el Grupo de estudio de la fase dos de ISAAC. Fase II del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC II): justificación y métodos. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 406-12
19. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1):141-7
20. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland S, et. al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *European Respiratory Journal* 2008 32: 1250-1261. DOI: 10.1183/09031936.00157807
21. Nagel G, Büchele G, Weinmayr G, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *European Respiratory Journal* 2009 33: 993-1002; DOI: 10.1183/09031936.00075708
22. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-444
23. Asher MI, Keil U, Anderson H.R., et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal*. 1995
24. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP and the ISAAC Phase Two Study Group. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 565–574, 2007. DOI: 10.1164/rccm.200607-994OC
25. Del-Río-Navarro B, Del Río-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):334-340. DOI: 10.2500/aap.2006.27.288
26. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):188-197
27. Ellwood P., Asher M.I., Billo N.E., et. al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: Prevalence, severity,

- management and risk factors. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1601635. DOI: 10.1183/13993003.01605-2016
28. Ellwood P, Ellwood E, Rutter C, Perez-Fernandez V, Morales E, García-Marcos L, Pearce N, Asher MI, Strachan D, On Behalf Of The Gan Phase I Study Group. Global Asthma Network Phase I Surveillance: Geographical Coverage and Response Rates. *J Clin Med.* 2020 Nov 17;9(11):3688. DOI: 10.3390/jcm9113688
  29. Eun Kyo Ha a et. al. Association of Polysensitization, Allergic Multimorbidity, and Allergy Severity: A Cross-Sectional Study of School Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:251–260. DOI: 10.1159/000453034
  30. Belgrave DC, Simpson A, Buchan IE, Custovic A. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep.* (2015) 4:221– 7. DOI: 10.1007/s13671-015-0121-6
  31. Lan Yang , Jinrong Fu, y Yufeng Zhou. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01907
  32. Weidinger S, Novak N. Dermatitis atópica . *Lanceta.* (2016) 387 :1109–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
  33. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* (2014) 69:17–27. DOI: 10.1111/all.12268
  34. Han H, Roan F, Ziegler SF, The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* (2017) 278:116–30. DOI: 10.1111/imr.12546
  35. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* (2010) 11:289–93. DOI: 10.1038/ni.1852
  36. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of “intrinsic” atopic dermatitis. *Allergy.* (2001) 56:452–3. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005452.x
  37. Strugar TL, Kuo A, Seite S, Lin M, Lio P. Connecting the dots: from skin barrier dysfunction to allergic sensitization, and the role of moisturizers in repairing the skin barrier. *J Drugs Dermatol.* (2019) 18:581
  38. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy.* (2006) 61:656–64. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01109.x
  39. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term followup of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 55:765–71. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.064
  40. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 113:86– 93. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.010 20
  41. Tran et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol* (2018). Volume 141, number 2
  42. Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its

- association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol.* (2017) 35:137–43. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.613
43. 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
  44. Lannero E, Wickman M, van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax.* (2008) 63:172–6. DOI: 10.1136/thx.2007.079053
  45. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter—furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2012) 108:223 e1–15. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.015
  46. Penders et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases, *Gut Microbes* 5:2, 239–244; March/April 2014
  47. Suarez-Varela MM, Garcia-Marcos L, Fernandez-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, Gonzalez-Diaz C, et al. Is acetaminophen use associated with atopic eczema and other allergic diseases in adolescents? *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology.* 2013;12(2):115-23
  48. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(2):171-8
  49. Braun-Fahrlander C, Lauener R. Farming and protective agents against allergy and asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2003;33(4):409-11.)
  50. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax.* 1991;46(8):549-53
  51. Larenas-Linnemann, Del Rio-Navarro BE, et. al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alergia Mex* 2011; 58(1):3-51
  52. G. Ciprandi, I. Cirillo. Monosensitization and polysensitization in allergic rhinitis. *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011)
  53. G. Ciprandi, C. Klersy, I. Cirillo, G.L. Marseglia. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy*, 37 (2007), pp. 1528-1535
  54. G. Ciprandi, R. Alesina, R. Ariano, P. Aurnia, P. Borrelli, G. Cadario, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 40 (2008), pp. 77-83
  55. Arbes et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* volume 116, number 2, 2005. Doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017
  56. Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk

- factors and altitude associations—a cross-sectional study. *BMJ Open Resp Res* 2020;7:e000658. doi:10.1136/bmjresp-2020-000658
57. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. (2012) 2:8. DOI: 10.1186/2045-7022-2-8
  58. Kawauchi H, Goda K, Tongu M, Yamada T, Aoi N, Morikura I, et al. . Breve revisión de la inmunoterapia sublingual para pacientes con rinitis alérgica: del banco a la cama . *Adv Otorrinolaringol*. (2011) 72 :103–6. DOI: 10.1159/000324631
  59. Radulovic S, Calderon M, Wilson DR, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):CD002893
  60. Giorgio Ciprandi, Cristoforo Incorvaia & Franco FratiThe Italian Study Group on Polysensitization (2015) Management of polysensitized patient: from molecular diagnostics to biomolecular immunotherapy, *Expert Review of Clinical Immunology*, 11:9, 973-976, DOI: 10.1586/1744666X.2015.1062365
  61. Zhong H, Deng X, Song Z, Darsow U, Chen W, Chen S, et al. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2015). DOI: 10.1111/jdv.12813
  62. Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 831–837
  63. G. Ciprandi et. al. Intermittent and persistent allergic rhinitis and association with asthma in children. *European Journal of Inflammation*
  64. Jobran M. Alqahtani. Asthma and other allergic diseases among Saudi schoolchildren in Najran: the need for a comprehensive intervention program. *Ann Saudi Med* 2016; 36(6): 379-385. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.379
  65. Ciprandi G, Cadario G, Valle C, Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2010;20:274-9

## **16. Limitaciones del estudio**

Debido al diseño de estudio, es posible el sesgo de memoria por parte de los tutores de los participantes debido a que las respuestas en base a los síntomas sugestivos de rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica se obtuvieron por medio de cuestionario.



## 17. Anexos

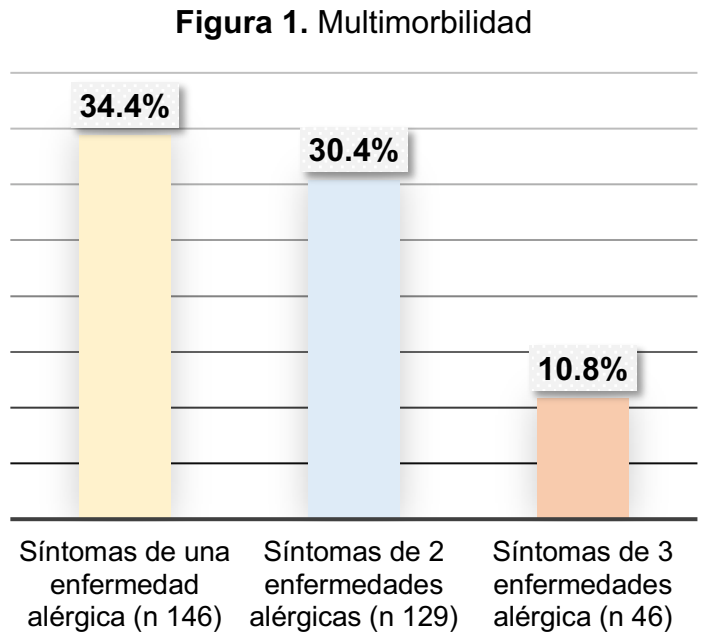
**Tabla 1.** Características del grupo de estudio

	N	%
<b>Total</b>	424	100
<b>Sexo</b>		
Hombres	169	39.9
Mujeres	255	60.1
<b>IMC</b>		
Eutrófico	261	61.6%
Sobrepeso	75	17.7%
Obesidad	88	20.8%
<b>Pruebas cutáneas</b>		
<b>Hongos</b>		
Alternaria alternata	33	7.8%
Aspergillus fumigatus	36	8.5%
Candida	2	0.5%
Penicillium notatum	24	5.7%
<b>Epitelio de animales</b>		
Caballo	12	2.8%
Gato	72	17%
Perro	65	15.3%
Pollo	25	5.9%
<b>Intradomiciliarios</b>		
Blomia tropicalis	37	8.7%
Dermatophagoides farinae	98	23.1%
Dermatophagoides pteronyssinus	144	34%
Blatelia germánica	76	17.9%
Periplaneta Americana	65	15.3%
<b>Pólenes</b>		
Ambrosia trifida	27	6.4
Artemisa vulgaris	35	8.3
Chenopodium albus	40	9.4
Chynodon dactylon	34	8.0
Fraxinus excelsior	70	16.5

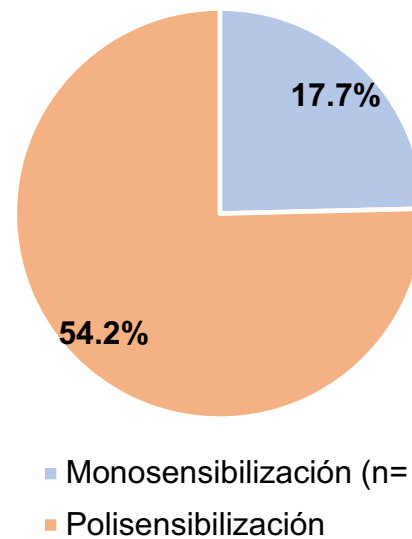
**Tabla 2.** Prevalencia de síntomas de enfermedad alérgica por variables

Variable	N	Prevalencia
Síntomas de Rinitis		
<b>PNOSEEV</b>	254	59.9%
<b>PNOSE12</b>	239	56.4%
Síntomas de Asma		
<b>WHEZEV</b>	221	52.1%
<b>WHEZ12</b>	148	34.9%
<b>ASTHADOC</b>	39	9.2%
<b>ASTHMAEV</b>	42	9.9%
Síntomas de Dermatitis atópica		
<b>RASHEV</b>	185	43.6%
<b>RASH12</b>	155	36.6%
<b>ECZEMAEV</b>	99	23.3%
<b>ECXEMADOC</b>	96	22.6%

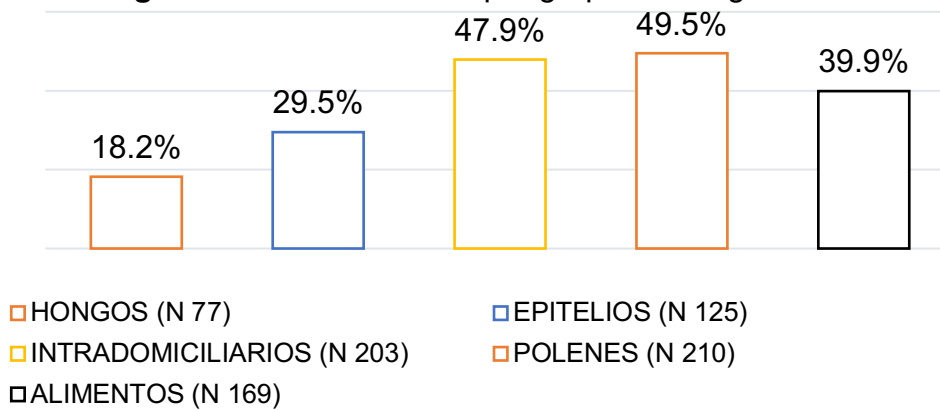
Helianthus annuus	50	11.8
Lolium perenne	22	5.2
Phleum pratense	53	12.5
Plantago lanceolada	36	8.5
Quercus robur	70	16.5
Rumex spp	24	5.7
Salsola kali	35	8.3
Schinus molle	51	12
Cupressus arizonica	18	4.2
<b>Alimentos</b>		
Caseina	32	7.5
Clara	34	8.0
Yema	36	8.5
Cacahuete	42	9.9
Maíz	35	8.3
Nuez	25	5.9
Camarón	23	5.4
Alfa lactoalbúmina	11	2.6
Beta-lactoglobulina	16	3.8
Cacao	35	8.3
Soya	19	4.5
Trigo	5	1.2
<b>Monosensibilización</b>		
Sensibilización a un grupo de alérgenos	75	17.7
<b>Polisensibilización</b>		
Sensibilización a dos o mas grupos de alérgenos diferentes	230	54.2



**Figura 2. Prevalencia de polisensibilización**



**Figura 3. Sensibilización por grupo de alérgenos**



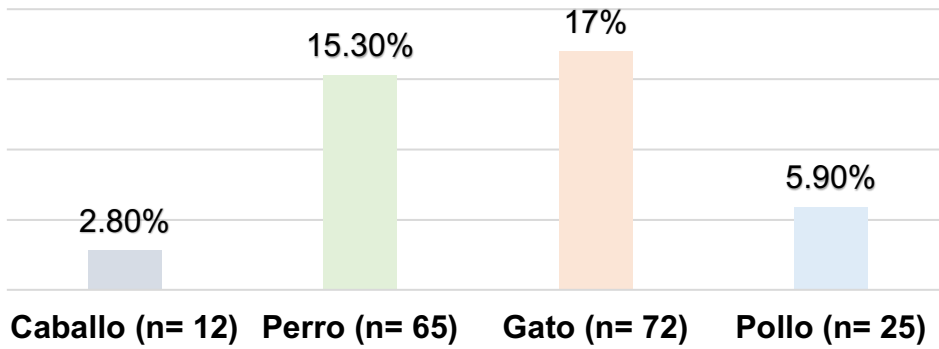
**Tabla 3. Multimorbilidad alérgica y sensibilización por grupo de alérgenos**

	<b>Síntomas de una enfermedad alérgica</b> n= 146 (34.4%)	<b>Síntomas de dos enfermedades alérgicas</b> n= 129 (30.4%)	<b>Síntomas de 3 enfermedades alérgicas</b> n= 46 (10.6%)
Sensibilizados a 1 grupo	31 (21.2)	18 (14)	7 (15.2)
Sensibilizados a 2 grupos	31 (21.2)	24 (18.6)	10 (21.7)
Sensibilizados a 3 grupos	21 (14.4)	26 (20.2)	9 (19.6)
Sensibilizados a 4 grupos	13 (8.9)	14 (10.9)	9 (19.6)
Sensibilizados a 5 grupos	8 (5.5)	14 (10.9)	4 (8.7)

**Tabla 4.** Relación de multimorbilidad alérgica con el número de alérgenos sensibilizados por cada grupo

	Síntoma de una enfermedad alérgica n= 146 (34.4%)	Síntomas de dos enfermedades alérgicas n= 129 (30.4%)	Síntoma de tres enfermedades alérgicas n= 46 (10.8%)
<b>Hongos</b>			
• 1	19 (13)	23 (17.8)	10 (21.7)
• 2	3 (2.1)	5 (3.9)	1 (2.2)
• 3	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0)
• 4	0 (0)	1(0.8)	0 (0)
<b>Epitelio de animales</b>			
• 1	26 (17.8)	30 (23.3)	9 (19.6)
• 2	14 (9.6)	13 (10.1)	9 (19.6)
• 3	2 (1.4)	0 (0)	1 (2.2)
<b>Intradomiciliarios</b>			
• 1	26 (17.8)	28 (21.7)	12 (14.3)
• 2	23 (15.8)	28 (21.7)	10 (21.7)
• 3	10 (6.8)	12 (9.3)	3 (6.5)
• 4	4 (2.7)	2 (1.6)	6 (13)
<b>Pólenes</b>			
• 1	30 (20.5)	31 (24)	9 (19.6)
• 2	10 (6.8)	17 (13.2)	10 (21.7)
• 3	13 (8.9)	10 (7.8)	4 (8.7)
• 4	4 (2.7)	6 (4.7)	2 (4.3)
• 5	4 (2.7)	6 (4.7)	1 (2.2)
• 6	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (4.3)
• 7	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
• 8	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)
<b>Alimentos</b>			
• 1	31 (21.2)	27 (20.9)	7 (15.2)
• 2	17 (11.6)	17 (13.2)	5 (10.9)
• 3	5 (3.4)	8 (6.2)	4 (8.7)
• 4	1 (0.7)	4 (3.1)	3 (6.5)
• 5	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
• 6	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)

**Figura 4.** Prevalencia de sensibilización a epitelio de animales



**Figura 5.** Prevalencia de sensibilización a alérgenos intradomiciliarios

