



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

**IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO
 ASOCIADOS A RINITIS ALERGICA EN ESCOLARES
 DE 9 CENTROS DE LA REPÚBLICA MEXICANA EN
 UN ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y
 ALERGIA EN NIÑOS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Enrique Emmanuel Castelán Chávez.



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ**
 Instituto Nacional de Salud



[Firma]
ASESOR DE TESIS

Dr. Dino R. Pietropaolo Cienfuegos
 Investigador Adscrito al Departamento
 de Alergia e Inmunología Clínica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

[Firma]
ASESOR DE TESIS

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro
 Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
 Hospital infantil de México Federico Gómez

México, D.F. Febrero del 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

COASESORES

Dr. Arturo Berber Eslava

Doctor en Inmunología Clínica
Asesor metodológico externo

Dr. Alberto José Escalante Domínguez

Director del Hospital General Playas Rosarito
Centro de Isaac Tijuana

Dr. Francisco Javier Linares Zapien

Centro de Asma y Alergia Toluca
Centro de Isaac Toluca

Dr. Álvaro Pedroza Meléndez

Centro de Isaac Distrito Federal Sureste

Dr. Roberto Gerardo García Almaraz

Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Infantil de Tamaulipas

Dra. Sandra Nora González

Jefa del departamento de Alergia del Hospital Universitario
Monterrey, Nuevo León

Dr. Sergio Carvajal Abdalá

Alergólogo Pediatra
Centro de Isaac Veracruz

Dr. Sergio Romero Tapia

Jefe de enseñanza del Hospital del Niño de Tabasco
Centro de Isaac Villahermosa

Dr. Valente Mérida

Alergólogo pediatra
Centro de Isaac Mexicali

VoBo.

Dr. Dino R. Pietropaolo Cienfuegos

Investigador Adscrito al Departamento de Alergias e Inmunología Clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor de Tesis

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor de Tesis

Dr. Enrique Emmanuel Castelán Chávez

Residente de Tercer año de Pediatría Médica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: por una vida de enseñanzas, comprensión, apoyo, cariño y más que nada por su amor incondicional, que formaron la persona que soy hoy día.

A MIS HERMANOS: por su amor y amistad, por recordarme hacia donde es que debo de ir, sin dejarme olvidar de donde vengo.

A MIS AMIGOS RESIDENTES: por ayudar a convertir a este hospital en mi segundo hogar.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	29
ANEXOS	33
REFERENCIAS	50

IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RINITIS ALERGICA EN ESCOLARES DE 9 CENTROS DE LA REPÚBLICA MEXICANA EN EL ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN NIÑOS

ANTECEDENTES

El ISAAC se fundó para maximizar la investigación epidemiológica en asma y enfermedades alérgicas, y estableció metodología estandarizada para facilitar colaboración internacional. Sus metas específicas son describir la prevalencia y severidad del asma, rinitis y dermatitis atópica en niños viviendo en distintos centros, y hacer comparaciones entre distintos países, obtener valoraciones basales para valorar las tendencias en la prevalencia y severidad en estas enfermedades y proveer una red de información para posterior investigación etiológica en cuanto a factores que afecten estas enfermedades. Este estudio comprende 3 fases, en la fase 1 se usó un cuestionario base para valorar la prevalencia y severidad del asma y enfermedades alérgicas en 2 grupos etarios, con 463,801 niños en el grupo de 13 a 14 años y 257,800 en el de 6 a 7 años, distribuyéndose entre 156 centros en 56 países. La fase 2 investigó posibles causas etiológicas, particularmente aquellas sugeridas por la fase I, y la fase III fue una repetición de la fase I para valorar tendencias en prevalencia²⁸, la cual se subdividió en 2: la fase IIIa donde se analizaron nuevamente centros previamente estudiados en la fase I, y la IIIB, donde se agregaron nuevos centros a los ya revisados en la Fase I y IIIa; esto último siendo de especial importancia porque fue en la fase en la cual se integraron la mayor parte de los centros de la República Mexicana actualmente en estudio.

En México, la fase I del ISAAC se realizó en algunos centros como Cuernavaca, Morelos en donde se reportó una prevalencia de rinitis alguna vez en la vida en el 4.9% de las encuestas y rinitis en los 12 meses previos en 9.6%⁵.

MARCO TEÓRICO

Definición

La rinitis se define como una inflamación del revestimiento de la nariz y se caracteriza por síntomas nasales, incluyendo rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción nasal o prurito nasal. Estos síntomas se producen durante dos o más días consecutivos durante más de 1 hora de duración en varios días¹. Según la actualización del 2008 de las guías clínicas del estudio ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma, por sus siglas en inglés), la definición clínica de rinitis alérgica consiste en una enfermedad sintomática de la nariz inducida tras la exposición de alérgenos por inflamación mediada por IgE, e incluye como síntomas la rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos, los cuales pueden revertir espontáneamente o con tratamiento⁹. Esta definición, aunque precisa, resulta impráctica al intentarla traslapar a distintos escenarios clínicos y diversas regiones del mundo, por lo que para fines de estudios de gran escala se ocupan definiciones epidemiológicas, ya que según el estudio ISAAC (Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia, por sus siglas en Inglés), la definición clínica puede ser difícil de usar en poblaciones grandes donde es imposible visitar a todos los integrantes de manera individual o conseguir evidencia paraclínica de respuesta inmune; y es en estos casos donde la definición epidemiológica nos permite conformar un instrumento validable para diversas poblaciones y aplicable de manera sencilla.

Clasificación

Según las guías del ARIA, la rinitis alérgica, con respecto a la frecuencia y duración de sintomatología, se subdivide en rinitis alérgica intermitente y rinitis alérgica persistente (ver tabla 1). De acuerdo a su impacto en la calidad de vida y gravedad puede ser clasificada como leve, moderada o grave²⁷.

Prevalencia

La prevalencia de rinitis alérgica reportada en diversos estudios realizados en México es la siguiente: Durango 7.6% ²⁹ (Cuestionario de Middleton Modificado, 2001), Cuernavaca 4.9% (Metodología ISAAC, 1997) ³⁰, y Ciudad Juárez 5% (Metodología ISAAC, 1999), ambos centros de la fase I y cumpliendo en forma parcial la metodología de ISACC ³¹. Las diferencias entre las distintas metodologías aplicadas, a pesar de no restarles validez, hacen imposible el comparar resultados y extrapolar mutuamente los estudios. En otro estudio de 4 ciudades del norte de México (Monterrey, Ciudad Victoria, Mexicali y Tijuana), mediante metodología ISAAC (de la Fase IIIB entre el 2002 y 2003, se encontró una prevalencia promedio de diagnóstico médico de rinitis alérgica de 5.5%⁴⁷.

En el 2006 se publicó una comparativa entre los resultados de la fase I del ISAAC y la fase IIIa, a nivel de 66 centros en 37 países, realizadas con una media en el intervalo de 7 años entre ambos estudios donde con respecto a la sintomatología de rinitis alérgica se documentó un incremento de una desviación estándar en 48 de los centros estudiados (con una disminución en 26 y sin cambios significativos en los 32 restantes) ⁴⁴.

Asociaciones

Entre 19 y 38% de los pacientes con rinitis alérgica cuentan con asma⁶. En cambio 50 a 85% de los pacientes con asma padecerá rinitis (Ver Figura 1)⁷. Los pacientes con asma y rinitis presentarán hospitalizaciones relacionadas con asma más frecuente, así como más visitas al médico general, lo cual incurrirá en mayores costos de medicamento para el asma que los pacientes que solamente cursen con asma¹⁹. Así como un estímulo nasal puede desencadenar inflamación y sintomatología pulmonar, el tratamiento de la enfermedad nasal puede mejorar los parámetros en el asma. Este fenómeno ha sido demostrado en múltiples estudios²³, en un ejemplo, Watson y col, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, demostró que la beclometasona intranasal podría

mejorar los síntomas del asma y reducir la hiperreactividad bronquial²⁴. Por lo tanto es responsabilidad del clínico valorar y manejar la vía aérea superior e inferior de una manera integral, como una vía aérea común, y descartar de manera rutinaria asma en los pacientes que cursen con rinitis alérgica y viceversa.

El diagnóstico de rinitis alérgica requiere una historia clínica minuciosa, haciendo énfasis en antecedentes personales de alergias, presencia de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas y el tiempo en el cual se desarrollaron los síntomas. El examen físico también es importante en el diagnóstico, algunos hallazgos incluyen un pliegue alérgico que corre horizontalmente a través del puente de la nariz por manipulación constante de la nariz en un movimiento hacia arriba, ojeras, dolor a la palpación de los senos, indicando sinusitis debido a estasis mucosa secundaria a edema e inflamación, o labios secos y fisuras, indicando respiración nasal secundaria a obstrucción nasal⁸.

Impacto

En tan solo Estados Unidos, según la Agencia de Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ por sus siglas en inglés) el tratamiento de la rinitis alérgica fue responsable de costos directos estimados en 11 billones de dólares al 2005³.

Según la encuesta nacional de medicina ambulatoria en Estados Unidos al 2007 es motivo de 12, 871,000 consultas anualmente y bajo este mismo organismo al 2002 se estimó que ocasiona la pérdida de 3.8 millones de días laborales y escolares anualmente en los Estados Unidos⁴. En México no se cuentan con datos tan precisos sobre el impacto de la Rinitis Alérgica en la población, sin embargo en el 2008 mediante el “Allergies in Latin America: A Landmark Survey of Nasal Allergy Sufferers” (Alergias en América Latina: Una encuesta sobre víctimas de alergias nasales) en el capítulo de México, mediante entrevista telefónica realizada a 408 familias de diversos estados de la República (Distrito Federal 88, Guadalajara 81, Monterrey 81, Mérida 82 y Hermosillo 80) con diagnóstico o sintomatología de rinitis en los últimos 12 meses estimó el impacto de la Rinitis sobre la productividad en una escala subjetiva en porcentajes, disminuyendo tal de 94% a 67% al presentar sintomatología de Rinitis³².

Factores de Riesgo³⁶

Es importante conocer los factores de riesgo, así como los factores protectores con respecto a la rinitis alérgica, ya que estos determinarán oportunidades terapéuticas para normar medidas de prevención primaria y secundaria e, indirectamente, nos ayudarán a profundizar el conocimiento de la fisiopatología, que hasta la fecha ha sido tan difícil de dilucidar.

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial con factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de enfermedades alérgicas adicionales como el asma. Estas 2 presentan fenotipos relacionados y a menudo se asocian con atopía. Durante la última década, varios antígenos del sistema HLA se han identificado como factores asociados a la rinitis alérgica²⁶.

A pesar del número significativo de estudios sobre factores de riesgo de la rinitis, es muy limitada la información obtenida sobre esto en México, a diferencia de padecimientos alérgicos como el

asma, citando como ejemplo el estudio de Septiembre del 2002 a Julio del 2003 que juntó una muestra de 3000 niños de 6 a 7 años y 3000 de 13 a 14 en la Ciudad de México siguiendo la metodología ISAAC (Fase IIIB)⁴¹.

Historia Familiar de Atopía

Históricamente se ha demostrado que la mayor parte de pacientes con enfermedades alérgicas tienen una herencia familiar fuerte (primer grado de consanguineidad), lo cual se apoya con el incremento de la sintomatología alérgica en gemelos monocigotos en comparación con dicigotos⁵⁶.

Ingreso Per Cápita

En el 2000 se publicó un trabajo con metodología ISAAC tomando niños de 6 a 7 años de 38 países y de 13 a 14 años de 56 países, donde al incluir el ingreso per cápita de sus respectivos lugares de nacimiento al año 1993 y 1982 (en el año de su nacimiento) se encontró una relación positiva, aunque no causal entre sibilancias y eccema en los grupos con mayor ingreso per cápita; asimismo los países con el menor ingreso per cápita reportaron la menor sintomatología con respecto a asma, rinitis y eccema⁴³. Por lo cual se recomendó que se incluya dicha variable en el análisis de los estudio posteriores que analicen los factores de riesgo de la rinitis alérgica, como variable confusora potencial.

Uso de antibióticos

Los resultados han sido contradictorios, en el panorama global, en un estudio internacional bajo la metodología ISAAC, abarcando 71 centros en 29 países se encontró una débil relación entre la

ingesta de antibióticos con el incremento del riesgo de presentar sintomatología de rinoconjuntivitis⁵¹ Del Rio y cols. en el estudio de 4 ciudades del norte de México según ISAAC fase IIIB no se encontró relación entre el uso de antimicrobianos en el primer año de vida y el aumento en incidencia de rinitis alérgica⁴⁷; contrario a lo obtenido en 4 delegaciones del Distrito Federal (Miguel Hidalgo, Azcapotzalco, Gustavo A Madero y Venustiano Carranza) donde según la metodología ISAAC se encontró un incremento en la incidencia de Rinitis alérgica en niños de 6 a 7 años asociada a la administración de antimicrobianos antes del año⁴⁹.

Se debe aclarar que estos son estudio transversales en base a cuestionario, lo cual limita la calidad de la evidencia, por lo cual se requiere de estudios longitudinales.

Exposición a alérgenos de interiores

Con respecto a los alérgenos de los interiores (Ver tabla 2), a pesar de que se sabe que tienen un gran impacto sobre la rinitis alérgica y el asma, pudiendo comprometer la función pulmonar en sujetos sensibilizados y considerándose lógica la mejoría clínica que debiera acompañar una reducción en su exposición¹², el efecto preventivo de evitar la exposición a alérgenos en interiores no ha demostrado de manera concluyente beneficio¹³, lo que implica una causalidad multifactorial en la fisiopatogenia de la rinitis alérgica que aun no ha sido dilucidada.

Nacimiento durante época de polinización

Los resultados han sido contradictorios, aun sin datos suficientes para emitir una recomendación general basada en evidencias⁵³.

Presencia de IgE Específica y Pruebas cutáneas específicas

Durante la Fase II de la Metodología ISAAC, realizada en 22 países con el fin de buscar asociaciones etiológicas a las enfermedades alérgicas, se encontró una relación entre la sintomatología y diagnóstico de rinitis en los pacientes con pruebas cutáneas e IgE específicas positivas⁵².

Exposición a alergenios ambientales

Diversos estudios realizados en distintas regiones han demostrado una reducción en la prevalencia de rinitis en individuos que radican en granjas (Dinamarca OR 0.7, IC95% 0.5-1.0; Holanda IR 0.5, IC95% 0.35-0.9), Alemania 0.55, IC95% 0.34-0.75, Europa 0.8, IC95% 0.6-1.0), y que este factor protector se presenta tanto al haber crecido en una granja, como al radicar de manera actual en una⁵⁸.

Un estudio realizado en Mexicali, Baja California demostró que el haber vivido en zonas rurales disminuye la probabilidad de presentar sintomatología basal, y que este factor protector se incrementa a medida de los años que se han vivido en ese tipo de zonas independientemente de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de atopia⁵⁴.

Paracetamol

Algunos estudios han indicado una relación dosis dependiente entre el uso regular de paracetamol y el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas³⁹. En el mayor de estos estudios, usando la metodología ISAAC en colaboración con 73 centros y 31 países, (n = 205,487) sus padres fueron interrogados de manera retrospectiva sobre el uso de paracetamol en el primer año de vida y sintomatología relacionada a asma y se encontró una relación positiva entre el uso de paracetamol en el primer año de vida y la presencia de rinitis alérgica entre los 6 y 7 años⁴⁰. En cuanto a publicaciones mexicanas, se cuenta con un trabajo que, mediante metodología ISAAC, realizado en 3493 niños de 6 a 7 años en un corte transversal concluyó que el uso frecuente de paracetamol

durante el primer año de vida se asoció (OR 1.37, IC95% 1.2-1.59) con la incidencia de sibilancias y sintomatología de rinitis, en cuanto a que el uso frecuente de paracetamol en los 12 meses previos al estudio incremento la incidencia de sibilancias, sintomatología de rinitis y de eczema (OR 1.61, IC95% 1.33-1.95)⁴¹. Estos resultados han sido similares a los obtenidos por Del Rio y cols. en México D.F. utilizando la misma metodología⁴⁹. Se cuenta con estudios similares en población mexicana, que han documentado enfermedades alérgicas en asociación a ingesta de Paracetamol, pero estos estudios se remiten a la presencia de sibilancias y asma⁴⁶.

En un estudio de cohorte de seguimiento de 10 años, concluido en 2004, encontró una relación entre el uso de paracetamol en los primeros 6 meses de vida y el desarrollo de asma y sensibilización alérgica en niñas, sin encontrarse esta relación en pacientes masculinos. Asimismo, con respecto a la rinitis sólo se encontró un aumento relacionado al paracetamol cuando la ingesta era materna durante el primer trimestre del embarazo⁴⁵. Las evidentes limitaciones de los estudios transversales realizados, así como la escasa relación que han propuesto los estudios longitudinales plantea la necesidad de mas estudios sobre el tema.

Factores Dietéticos

Bajo metodología ISAAC un estudio realizado entre Octubre de 1994 y Marzo del 2005 en el capítulo de Italia, encontró que la ingesta de vegetales, tomates, frutas y cítricos fueron factores protectores contra sibilancias (OR 0.63, IC95% 0.41-1.04); en cuanto a que el consumo de pan y margarina se asoció a un incremento a la incidencia de tal (OR 2.09, IC95% 0.8-5.44). Con respecto a la rinitis, las únicas asociaciones significativas fueron la ingesta frecuente de nueces (mas de 4 veces a la semana), y mantequilla provocando un incremento en el riesgo de desarrollar rinitis alérgica. En cambio la ingesta de leche se encontró como un factor protector, documentando menor prevalencia de sintomatología nasal en niños que consumen leche al menos 3 veces a la

semana contra los que no la consumen en lo absoluto (OR 0.61, IC95% 0.38-0.96)⁴⁸. Aunque estadísticamente significativos, el valor de la evidencia obtenida en estos estudios se ve limitado por el hecho que su instrumento es una encuesta retrospectiva que depende directamente de la capacidad o no de los padres de los pacientes de recordar por sintomatología.

Un estudio de cohorte, con seguimiento de 9 años encontró que en pacientes que desarrollaron atopía su consumo de margarina fue significativamente mayor y el de mantequilla significativamente menor que el grupo que no desarrollo atopía⁵⁵.

Contaminación del aire

En un estudio de Fase I de Metodología ISSAC, al tomar en cuenta la concentración de contaminación aérea de partículas menores a 10mcm (lo suficientemente pequeñas para penetrar intactas el tracto respiratorio), no se encontró un incremento en la incidencia de rinitis ni asma⁵⁰.

Lactancia Materna

Históricamente ha sido sumamente controversial si confiere un factor de protección en cuanto a la aparición e intensidad de rinitis alérgica, con estudios que han arrojado datos a favor y en contra, de una manera poco reproducible, sin embargo hoy día, según el estudio ARIA del 2008, se decidió a favor sobre la recomendación de la lactancia materna con independencia de la herencia atópica, en base al beneficio teórico y la ausencia de desventajas¹¹.

Clima

Se ha encontrado una relación directa entre la incidencia de Rinitis alérgica y clima, sin embargo esta ha sido dependiente de la presencia de hongos relacionados a climas tropicales o

subtropicales⁵⁷, y tal estudio no se hizo siguiendo la metodología ISAAC. Esta carencia de estudios directa y únicamente relacionados al clima y la rinitis alérgica sugiere la necesidad de ampliar en estos temas. Las características climáticas de los centros incluidos en este estudio se detallarán más adelante (Ver Anexo 1).

Exposición temprana a Mascotas

En cuanto al efecto de la exposición temprana a las mascotas, se ha asociado a una respuesta Th2 que no se acompaña de sintomatología, la cual podría considerarse como una forma de tolerancia inmunológica¹⁴, sin embargo diversos estudios han demostrado resultados contradictorios de tal exposición con respecto al desarrollo de síntomas y sensibilización, con severos problemas metodológicos, por lo cual hasta no corregir estos últimos, no es posible emitir una recomendación general¹⁵.

Habito paterno de tabaquismo

Se sigue recomendando a los padres que eviten fumar cerca de sus hijos, estudios recientes sugieren que la exposición al humo en el útero puede ser al menos tan perjudicial para la salud respiratoria en los primeros años de vida como la exposición postnatal a humo ambiental¹⁷, aunque no se ha encontrado relación entre incidencia de rinitis y habito paternal de fumar¹⁸.

Fisiopatología

Se siguen sugiriendo nuevas vías implicadas en el proceso de la rinitis alérgica, inclusive comunes con el asma, tal como el aumento de los niveles circulantes de IgE, la cual es un requisito

imprescindible para el desarrollo de la inflamación alérgica en ambas entidades²⁰. Entre otras vías relacionadas se encuentra la de los cisténil leucotrienos²¹ y el óxido nítrico, ambos elevados en rinitis alérgica²².

Inmunogenética

La expresión de enfermedades alérgicas de las vías aéreas superiores refleja un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Este patrón hereditario se manifiesta como un aumento en la propensión a responder a exposición a alérgenos inhalados produciendo altos niveles de inmunoglobulina E específica. Esta respuesta parece ser controlada por genes inmunes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6.

Los mecanismos inmunes de la atopia han sido estudiados en modelos murinos y humanos. Estos mecanismos involucran la expresión de un repertorio de respuestas asociadas a Linfocitos Th₂. Probablemente hay múltiples factores genéticos y ambientales que lleven a sobre expresión de células Th₂ con respecto a las Th₁³³ (Figura 2).

Activación de Mastocitos

Tras la síntesis y secreción de anticuerpos IgE hacia un alérgeno específico, estos se ligan a receptores de alta afinidad en los mastocitos. Cuando el alérgeno es inhalado, realiza una reacción cruzada entre estos anticuerpos IgE en la superficie de los mastocitos, mediante un proceso dependiente de calcio resultando en una rápida degranulación y liberación de mediadores. Estos mediadores estimulan a los vasos sanguíneos, nervios y glándulas que ocasionan las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica y retroalimentan otros elementos del sistema inmune que perpetúan el proceso.

El epitelio nasal superficial en pacientes con rinitis alérgica tiene 50 veces más mastocitos y basófilos que el de un individuo no alérgico. Se han encontrado concentraciones incrementadas de mastocitos en vénulas postcapilares, donde incrementan la permeabilidad vascular; en derredor de nervios sensitivos, donde inician el reflejo del estornudo; y cerca de glándulas, donde facilitan la secreción. Los mastocitos nasales se localizan predominantemente en la lámina nasal propia como mastocitos de tejido conectivo, aunque 15% son epiteliales y se llaman mastocitos mucosos. Los mastocitos mucosos expresan triptasa y quimasa y proliferan en la rinitis alérgica bajo la influencia de citocinas mediadas por Th₂³⁴.

Histamina

La histamina es el mediador preformado más importante en la rinitis alérgica. La histamina reproduce toda la sintomatología aguda de la rinitis alérgica al rociarse en la nariz de voluntarios sanos. La histamina causa secreción mucosa, vasodilatación que condiciona congestión nasal, permeabilidad vascular incrementada que ocasiona edema tisular y estornudos mediante la estimulación de fibras nerviosas sensitivas³⁵.

Prostaglandinas y Leucotrienos

La unión entre los anticuerpos IgE en los mastocitos activa la fosfolipasa A2 y libera ácido araquidónico de la posición A2 de los fosfolípidos de membrana. Los mastocitos metabolizan el ácido araquidónico mediante la vía de la ciclooxigenasa para formar prostaglandinas y tromboxanos o mediante la vía de la lipooxigenasa para formar leucotrienos. La prostaglandina D2 (PGD2), los leucotrienos sulfidopéptidos LTC4, LTD4 y LTE4 se forman así durante la degranulación. La PGD2 se sintetiza en los mastocitos, pero no en los basófilos, y parece ser más potente que la

histamina en cuanto a causar congestión nasal. El LTB4 es el factor quimiotáctico más potente descrito a la fecha en los humanos³⁵.

Otros Mediadores

El factor activador de plaquetas y la bradicinina (generada por la acción de la triptasa) también se forman durante la degranulación. El factor activador de plaquetas es un potente factor quimiotáctico, y la bradicinina es vasoactiva.

A pesar de estos avances en la fisiopatología, así como el estudio de los factores genéticos, la alta variabilidad de la prevalencia con respecto a zonas geográficas apoya la presencia de factores ambientales predisponentes, los cuales en México sólo han sido estudiados de manera parcial, lo que esencialmente limita nuestra capacidad de entender de manera integral la relación entre estos diversos factores y la fisiopatogenia. Es ahí donde radica la importancia de usar un instrumento estandarizado y validado en diversas regiones como el cuestionario ISAAC, facilitando así una mejor comprensión e interrelación de estos factores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La rinitis alérgica es un problema de salud pública mundial, demostrado por su alta prevalencia en distintas regiones del mundo, el cual genera costos socioeconómicos elevados, incurriendo en una importante disminución en la productividad/rendimiento académico y laboral de las personas afectadas por este padecimiento, además de su relación con otros padecimientos alérgicos, particularmente asma. En México el estudio de prevalencia y factores de riesgo asociados a rinitis ha sido escaso y confinado a regiones limitadas.

JUSTIFICACION

La rinitis alérgica es un importante problema de salud por su prevalencia e impacto en la vida social, desempeño escolar y productividad laboral de los pacientes².

La rinitis alérgica causa alteraciones significativas en el sueño, llevando a fatiga y malestar general³⁷. Aunque los pacientes y sus padres son menos probables a reportar directamente esta sintomatología, la rinitis se asocia con problemas cognitivos y psiquiátricos en niños y adolescentes, incluyendo trastorno de déficit de atención, disminución de rendimiento académico durante temporadas de polen, menor rendimiento atlético y autoestima³⁸.

Si tomamos en cuenta la gran discrepancia entre el diagnóstico médico de RA y el reporte de síntomas relacionados con alergia en los estudios realizados en México, tal situación puede deberse a la falta de conocimientos médicos en el área para mejorar el diagnóstico y el tratamiento oportuno, por lo cual es apropiado analizar todos los datos obtenidos del estudio ISAAC fase IIIB en México para lograr una mayor fuerza estadística de los factores que puedan incidir en la rinitis alérgica

OBJETIVOS

Objetivo General

- Conocer los factores de riesgo asociados a síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana a partir de los resultados de ISAAC fase IIIB, realizado durante 2003-2004.

Objetivos Específicos

- Describir y comparar los factores de riesgo asociados a síntomas acumulados de rinitis alérgica en escolares de 9 centros de México.
- Describir y comparar los factores de riesgo asociados a síntomas actuales de rinitis alérgica en escolares de 9 centros de México.
- Describir y comparar los factores de riesgo asociados a síntomas actuales de rinoconjuntivitis en escolares de 9 centros de México.
- Describir y comparar los factores de riesgo asociados a diagnóstico de rinitis alérgica en escolares de 9 centros de México.

HIPOTESIS

La presencia de otras enfermedades alérgicas (sibilancias y dermatitis atópica) y el consumo de paracetamol durante el último año incrementarán en 1.5 (OR) la probabilidad de presentar sintomatología de rinitis alérgica en escolares de 9 centros de la república mexicana.

MÉTODOS

El presente es un estudio observacional, descriptivo, comparativo y transversal, el cual se llevó a cabo por medio de un cuestionario validado y estandarizado (ISAAC) que se aplicó en escuelas primarias (niños de 6-7 años de edad) de 9 centros de México a saber: Tijuana (Dr. Alberto José Escalante Domínguez, Director del Hospital General Playas Rosarito), Toluca (Dr. Francisco Javier Linares Zapien, Centro de Asma y Alergia Toluca), Monterrey (Dra. Sandra Nora González, Jefa del departamento de Alergia del Hospital Universitario), Veracruz (Dr. Sergio Carvajal Abdalá, Alergólogo Pediatra), Villahermosa (Dr. Sergio Romero Tapia, Jefe de enseñanza del Hospital del Niño de Tabasco), Mexicali (Dr. Valente Mérida, Alergólogo pediatra), Ciudad Victoria (Dr. Roberto Gerardo García Almaraz, Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Infantil de Tamaulipas) Distrito Federal Norte (Dra. Blanca Estela Del Río Navarro) y Distrito Federal Sureste (Dr. Álvaro Pedroza) Las encuestas se realizaron entre 2002 y 2003 en escuelas escogidas al azar en los centros ya mencionados.

La unidad de muestreo para cada grupo de edad fue una escuela. El tamaño que se estableció para este estudio fue de acuerdo a la recopilación de dichas encuestas obtenidas por parte de los diferentes investigadores a cargo del proyecto ISAAC en México. El tamaño mínimo requerido fue de 3,000 individuos por grupo etáreo (especialmente para el grupo de adolescentes), de acuerdo a las recomendaciones del Comité Ejecutivo del estudio ISAAC (Auckland, Nueva Zelanda). Se podían usar todas las escuelas en el área geográfica para alcanzar este número, si fuera posible se escogerían de manera aleatoria las escuelas, requiriendo al menos 10 escuelas por centro.

Definición de categorías operacionales:

Síntomas actuales de rinitis alérgica. Síntomas de rinitis alérgica durante los últimos 12 meses, en ausencia de cuadro gripal (respuesta afirmativa de la pregunta 1 y 2 del cuestionario ISAAC para rinitis alérgica en escolares de 6-7 años, ver Anexo 2)

Síntomas acumulados de rinitis alérgica. Síntomas de rinitis alérgica alguna vez, en ausencia de cuadro gripal. Respuesta afirmativa en la pregunta 1 del cuestionario ISAAC para rinitis alérgica en escolares de 6-7 años. (Ver Anexo 2)

Diagnóstico de rinitis alérgica. Diagnóstico médico de rinitis alérgica alguna vez. Respuesta afirmativa en la pregunta 6 del cuestionario ISAAC para Rinitis Alérgica en escolares de 6-7 años. (Ver Anexo 2)

Síntomas de rinoconjuntivitis alérgica. Síntomas de rinoconjuntivitis alérgica alguna vez, en ausencia de cuadro gripal. Respuesta afirmativa en la pregunta 1 y 3 del cuestionario ISAAC para rinitis alérgica en escolares de 6-7 años. (Ver Anexo 2)

Herramientas de recolección de datos

ISAAC elaboró en 1991 cuestionarios para cada enfermedad y para cada grupo de edad en estudio, los cuales han sido traducidos y validados al español en estudios previos. La versión del cuestionario en español fue proporcionada por el coordinador de Latino-América (Anexo 2)

Procedimiento

Escolares: Las encuestas para los niños de 6 y 7 años de edad fueron resueltas por los padres o tutores. Se entregaron a los maestros las encuestas para que los niños las llevaran a sus casas y fueran contestadas por sus padres o tutores en sus domicilios, las cuales deberían ser devueltas a la escuela y al investigador. Los padres de familia o tutores que no respondieron en un lapso de una semana se les envió otra encuesta con el mismo procedimiento, con un máximo de tres ocasiones, si a pesar de ello no respondían se incluyó a ese alumno en el grupo de falta de respuesta.

En el caso de los niños que no aceptaron participar, los datos demográficos (edad, género, grupo étnico) se obtuvieron en la escuela. La información obtenida por los cuestionarios se registró en dos ocasiones en cada centro, y posteriormente fue enviada al Centro Internacional de Información ISAAC (www.isaac.auckland.ac.nz). Las inconsistencias fueron identificadas y corregidas revisando los cuestionarios originales. Las bases de datos fueron aprobadas para su inclusión en el análisis global de la Fase III de ISAAC, excepto la de Tijuana debido a un retraso en la entrega de correcciones finales.

Definición de Variables

•Variables dependientes:

Síntomas de rinitis alérgica alguna vez, Categórica Nominal dicotómica

Síntomas actuales de rinitis alérgica: Categórica Nominal

Síntomas actuales de rinoconjuntivitis, Categórica Nominal.

Diagnóstico de rinitis alérgica A. Categórica Nominal.

•Variables independientes:

- Edad. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable numérica discreta.

- Género. Masculino/Femenino. Obtenido por aplicación de cuestionario. Variable categórica nominal.

Presencia acumulada de silbidos en el pecho. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Presencia de silbidos en el pecho actualmente. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Diagnóstico acumulado de Asma. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Diagnóstico acumulado de Dermatitis Atópica. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Presencia de rash pruriginoso en el pliegue de los codos, detrás de las rodillas, en los tobillos, debajo de los glúteos o alrededor del cuello, orejas u ojos alguna vez. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Presencia de rash pruriginoso alguna vez. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Pérdida de sueño relacionada con rash pruriginoso. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Ordinal.

-Clima:

- Altitud: Distancia vertical de un punto de la tierra respecto al nivel del mar⁶¹ contada en metros.
- Latitud: Distancia que hay desde un punto de la superficie terrestre al Ecuador, contada en grados de meridiano (sexagesimales)⁶⁰
- Longitud: es la distancia que existe entre un punto cualquiera y el Meridiano de Greenwich, medida sobre el paralelo que pasa por dicho punto en grados sexagesimales⁶⁰.

Se realizó en forma adicional el cuestionario ecológico de la fase IIIb de manual ISAAC del investigador, en la cual se registraban aspectos relacionados al consumo de alimentos, hábitos, presencia de tabaquismo familiar y la administración de paracetamol y/o antimicrobianos durante el primer año de vida o durante los últimos 12 meses. (Ver Anexo 3)

Análisis Estadístico

Para detectar las variables que fueran propensas a relacionarse a un riesgo incrementado o disminuido ($p < 0.10$) se usó la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas. El impacto de los factores asociados y su relación con las variables ambientales se analizó mediante regresión logística usando un método condicional para obtener modelos que explicaran cada manifestación de la rinitis. El análisis se realizó usando SPSS 8.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)

RESULTADOS

Un total de 24,902 escolares fueron elegibles para completar el cuestionario, se hizo el análisis de toda pregunta que hubiese sido contestada en más del 80% de los cuestionarios.

En el análisis bivariado por medio de la pruebas de X^2 , se encontraron que los principales factores de riesgo estadísticamente significativos, tanto para síntomas actuales, como acumulados y diagnóstico de RA fueron: sibilancias acumuladas y actuales, diagnóstico acumulado de asma y eczema, consumo semanal de carne y comida rápida y uso de paracetamol y antimicrobianos. (Ver Tabla 3)

Las tablas 4 a la 7 describen la prevalencia por centro de sintomatología de rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, coincidiendo las 3 con los 2 centros del Distrito Federal (sureste y norte) como los que cuentan con la mayor prevalencia de sintomatología de rinitis alérgica y rinoconjuntivitis entre todos los centros evaluados (rinitis alérgica acumulada: 59.1%/53.5%, respectivamente; actual: 53%/45.6%, respectivamente; Rinoconjuntivitis actual: 25.1%/20.4%, respectivamente).

En cuanto a la prevalencia de rinitis alérgica por antecedente de diagnóstico médico en primer lugar, en orden descendente, se encuentra el centro de Villahermosa (9.7%), seguido de Monterrey y Mexicali (ambos con 7%) y Veracruz (6.2%), antes de llegar con el DF sureste y norte (4.2%/4.6%), la menor prevalencia se encontró en Cd. Victoria con 3.6%.

La tabla 8 muestra los factores de riesgo que se identificaron por regresión logística en el modelo de variables múltiples, como asociados a sintomatología acumulada de rinitis alérgica. Entre estos destacaron la presencia de sintomatología de otras enfermedades alérgicas, como las sibilancias, tanto actual como acumulada (OR 2.252 y 2.046, respectivamente), la sintomatología acumulada

de eczema (OR 1.866) y el diagnóstico de, tanto asma como dermatitis atópica (OR 1.471 y 2.054 respectivamente). En una relación más débil se encontró la longitud como factor de riesgo (OR 1.383), y el tabaquismo materno durante el primer año de vida (OR 1.38), y en último lugar la administración de fármacos, en este caso la ingesta de paracetamol en el primer año de vida o en los últimos 12 meses (OR 1.221 y 1.265 respectivamente), así como la de antimicrobianos en el primer año de vida (OR 1.209). Como aparente único factor protector relacionado con un menor índice de sintomatología acumulada de rinitis alérgica se encontró la latitud (OR 0.754).

La tabla 9 enumera los factores de riesgo que se identificaron por regresión logística como asociados a sintomatología de rinitis alérgica en los últimos 12 meses. En este caso, como factores relacionados a dicha sintomatología se encontró una fuerte relación, similar a la encontrada en la sintomatología nasal acumulada, con la presencia de sintomatología o diagnóstico de otras enfermedades alérgicas, como sibilancias alguna vez o en los últimos 12 meses (OR 1.779 y 2.588 respectivamente), eczema (OR 1.613) o el diagnóstico de asma o dermatitis atópica (OR 1.383 y 2.067). Con respecto al cigarrillo se encontró una relación positiva cuando la madre fumo durante el primer año de vida (OR 1.344), pero no se relaciono al número de fumadores en casa (OR 1.092). Acorde a los resultados de la tabla previa con respecto a los factores demográficos, también se encontró una relación protectora con respecto a la latitud (OR 0.749) y de riesgo al tomar en cuenta la longitud (OR 1.413). El uso de paracetamol se relaciono con una razón de momios incrementada independientemente si su administración fue durante el primer año de vida o en los últimos 12 meses (OR 1.281 y 1.319 respectivamente), y también se encontró una relación similar con respecto al uso de antimicrobianos (1.202). Discretamente por encima de la normalidad se encontró la exposición a perros y animales de granja (OR 1.105 y 1.191).

Los factores de riesgo que se identificaron por regresión logística como asociados a síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses los podemos encontrar en la tabla 10. En un patrón muy similar al encontrado en la sintomatología nasal encontramos una fuerte asociación con las manifestaciones y diagnóstico de enfermedades alérgicas, con la mayor asociación con la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, seguida de eczema y sibilancias alguna vez (OR 2.974, 1.950 y 1.883) y en menor relación al diagnóstico de dermatitis atópica y asma (OR 2.143 y 1.223). Geográficamente también se encontró una relación aparentemente protectora con respecto a la latitud (OR 0.766) y de riesgo con la longitud (OR 1.355). Con respecto a la exposición domiciliar se encontró una relación más fuerte a la exposición con animales de granja (OR 1.443) y similar a las anteriores con respecto al tabaquismo materno durante el primer año de vida (OR 1.322). Aún compatible con el resto de la sintomatología, también se vio un incremento en el riesgo tras la administración de paracetamol, mas fuerte al ser en los últimos 12 meses que en el primer año de vida, pero ambas significativas (OR 1.589 y 1.324 respectivamente) y con menor fuerza una relación con el uso de antimicrobianos en el primer año de vida (OR 1.170). Con respecto a lo alimenticio llama la atención la relación de su ingesta leche y la presencia disminuida de sintomatología de rinoconjuntivitis (OR 0.834).

A la hora de transpolar estos factores de riesgo al diagnóstico clínico se encontraron un par de factores nuevos, los cuales se encuentran en la tabla 11. A diferencia de las relaciones previas, en este caso fue mayor la relación con el eczema (OR 3.892) sobre el resto de las manifestaciones alérgicas (sibilancias alguna vez OR 2.323, sibilancias últimos 12 meses OR 1.692 y asma OR 2.361). La relación de administración de paracetamol y antimicrobianos se vio invertida con respecto a los resultados previos (OR 1.13 y 1.315 respectivamente). Como factores previamente no relacionados se encontró el consumo de carne y de comida rápida (OR 1.213 y 1.192 respectivamente).

DISCUSIÓN

Llama la atención la gran discrepancia que se alcanza entre la presencia de sintomatología y el diagnóstico de rinitis alérgica, especialmente en los centros del Distrito Federal, donde la prevalencia de sintomatología abarcó el primer lugar contra los 7 centros restantes, pero a la hora de traspolarlo al diagnóstico clínico se encontraron cifras considerablemente menores, e inclusive por debajo de las demostradas en otros centros. Esto sugiere que la prevalencia real de rinitis alérgica esta subestimada, y que probablemente los padecimientos alérgicos están siendo diagnosticados y manejados como infecciosos, lo que disminuye considerablemente la prevalencia reportada de rinitis alérgica por diagnóstico con respecto a lo que sería la prevalencia real. Probablemente es por esta razón que el estudio ARIA hace la mención que al agregar la sintomatología ocular, compatible con Rinoconjuntivitis, se obtiene una mejor relación con la prevalencia real de Rinitis Alérgica, y esta relación se puede observar en los resultados, siendo que la prevalencia de Rinitis Alérgica diagnosticada es mucho mas similar a las cifras reportadas de sintomatología de Rinoconjuntivitis que a la de Rinitis sola²⁷. Asimismo, los centros del Distrito Federal se caracterizan por haber encuestado población localizada en áreas más contaminadas que sus contrapartes de provincia, lo cual podría ser una respuesta lógica para el factor responsable de la mayor incidencia de sintomatología alérgica, sin embargo, este estudio usó la frecuencia del paso de camiones por el domicilio como marcador indirecto de contaminación sin encontrar tal relación, lo cual deja sin contestar la pregunta acerca de por qué se documento una incidencia de sintomatología alérgica tan alta en los centros del Distrito Federal por encima de los de provincia.

A pesar de contar con muy pocos estudios en población mexicana, algunas relaciones de lo encontrado en este estudio son compatibles a las descritas previamente por Del Río et al y otros autores, apoyando los conceptos del “Síndrome de la alergia respiratoria crónica” que describe una relación etiológica común de la rinitis alérgica y el asma, así como la “marcha atópica”, donde el eczema se toma como factor de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica⁴⁷; ambos resultados apoyados con la fuerte asociación que se encontró en este estudio entre sintomatología y diagnóstico de rinitis alérgica con sintomatología y diagnóstico de asma o eczema. Todo esto nos orienta hacia el abordaje integral de las enfermedades alérgicas como parte de un todo, y a sistemáticamente descartar mutuamente estas enfermedades al encontrar una de ellas, lo ha sido enfatizado en las guías GINA y ARIA. En su fase II, el ISAAC incluyó aparte del cuestionario de síntomas y de factores de riesgo, las pruebas cutáneas de “prick”, prueba de provocación bronquial, determinación de inmunoglobulina E (IgE) total y específica, y medición de ácaros y endotoxinas bacterianas en polvo doméstico en un intento de dilucidar la etiología y fisiopatología de estas enfermedades, pero su alto costo y requerimiento de una infraestructura mas avanzada han limitado mucho la reproducibilidad de esta fase en nuestro medio. Cada vez se investiga mas sobre el mecanismo de regulación epigenética y de cómo el ambiente puede influenciar la respuesta inmune, ya hay estudios que apoyan factores que directamente pueden alterar la relación de la inmunidad TH1/TH2⁶¹, de continuar estas líneas de investigación estos hallazgos pueden tener implicaciones en la fisiopatogenia de la Rinitis alérgica.

Otras relaciones compatibles con los estudios de Del Río y Col. fueron la administración de paracetamol y antimicrobianos como factor de riesgo para desarrollar rinitis alérgica, pero ya se han descrito previamente las dudas que podría plantear esta aseveración, puesto que el uso frecuente de paracetamol como factor de riesgo se podría ver de 3 maneras distintas: como la presencia de infecciones de repetición, como el mal uso de paracetamol al confundir cuadros

infecciosos con alérgicos, o como el verdadero rol del paracetamol como agente etiológico de enfermedades alérgicas al depletar el glutatión intrapulmonar y desencadenar una respuesta de descamación epitelial, edema, liberación de leucotrienos y estimulación de células inflamatorias, aunque este mecanismo sólo se ha encontrado a dosis tóxicas y en relación a asma⁴⁷, en modelos animales. Para apoyar el rol de las infecciones como agente etiológico de la rinitis alérgica por encima del mero uso de paracetamol se encuentra el uso de antimicrobianos como factor de riesgo, que podría significar que no son los medicamentos en sí los que condicionan este incremento en el riesgo, sino las infecciones frecuentes que condicionan el uso de estos medicamentos, se requieren estudios de tipo prospectivo para dilucidar esta relación.

Con respecto a los factores alimenticios, aunque ya se ha propuesto el beneficio de la Vitamina C y E como antioxidantes que pudiesen condicionar un factor protector⁴⁸, esta relación no se observó en este estudio, siendo que fue la leche la que alcanzó una relación protectora de mayor fuerza, lo que podría indicar que hay factores protectores adicionales en los alimentos que aun no han sido descritos. Sin embargo, la naturaleza de este estudio, en base a recolección de datos mediante encuesta, limita en forma importante la calidad de estos resultados.

En cuanto al tabaquismo se ha descrito su función alterando la actividad de la enzima alfa-1 anti tripsina, lo que condiciona una inactivación inadecuada de las proteasas de los ácaros, aumento directo en el riesgo de sensibilización a estos alergen⁴⁷, pero el hecho de que el riesgo sea más pronunciado cuando el tabaquismo es durante la gestación o el primer año de vida sugiere que el rol del tabaquismo en el desarrollo de enfermedades alérgicas también podría intervenir durante el crecimiento y maduración de las vías aéreas.

Con respecto a estudios similares el presente tiene la limitación de no haber tomado en cuenta el producto interno bruto de cada región, puesto que en los demás estudios es uno de los factores

donde consistentemente se ha encontrado una diferencia significativa. Asimismo contamos con varias limitaciones fundamentales, al depender directamente de un cuestionario para la recolección de datos, estamos limitando su confiabilidad a la capacidad de recolección del individuo entrevistado, añadiendo cierto sesgo a los resultados obtenidos, asimismo a pesar de encontrar fuertes relaciones entre ciertos factores de riesgo y la sintomatología o diagnóstico Rinitis Alérgica, es imposible diferenciar si esto representa una relación causal o mera coincidencia, lo cual abre las puertas a la realización de estudios longitudinales que evalúen de manera intencionada estos factores. Aún con dichas limitaciones, estudios como éste nos permiten establecer una valoración basal sobre los potenciales factores de riesgo para rinitis alérgica, tanto para implementar medidas de atención primaria de la salud, encontrar oportunidades de mejora para dirigir la educación de los médicos a la detección temprana, y hasta ahora inadecuada, de las enfermedades alérgicas, así como para realizar de una manera encaminada la investigación subsecuente en estos ramos.

ANEXOS

Anexo 1 Características Geográficas y poblacionales de cada una de las ciudades

- Ciudad Victoria, Tabasco

Ocupa el 3.3% de la superficie del estado, cuenta con 495 localidades tiene una población total (2010) de 321,953. El Municipio tiene una extensión de 1,469.97Km². Se encuentra en una altitud de 320 msnm. El clima se encuentra en un rango de entre 16-24°C, rango de precipitación 400-1100 mm y se describe como semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (89%), Semiseco muy cálido y cálido (9%), Seco muy cálido y cálido (1%), Semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (0.6%), Templado subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (0.3%) y Templado subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (0.1%). Tabasco tiene un Producto Interno Bruto (PIB) estatal 266, 102,228 (Miles de pesos 2009).

- México, Distrito Federal

Ocupa una extensión territorial de 148549 m², con un área urbana de 59192 m², tiene una población de 8, 851,080 habitantes, se encuentra en una altitud de 2,240 msnv. El clima está en una temperatura promedio de: T MAX PROMEDIO 15 A 23 C, T MIN PROMEDIO 1 A 3 C y un PIB Estatal 1, 444, 162,779 pesos.

- Mexicali, Baja California

Ocupa el 20.61% de la superficie del estado. Cuenta con 1 474 localidades y una población total de 855 962 habitantes. El clima es como sigue: muy seco muy cálido y cálido (51.62%), muy seco

semicálido (34.70%), seco mediterráneo templado (3.59%), muy seco templado (9.17%), semifrío subhúmedo con lluvias en invierno (0.83%) y templado subhúmedo con lluvias en invierno (0.09%). La temperatura máxima promedio es de 31 C y la mínima promedio es de 13.6 °C. La humedad promedio es de 78 a 81%. Se encuentra a una altura de 10 msnv.

Su extensión territorial es de 1454144 m², sin embargo la zona urbana sólo corresponde al 1.33% del total 25291 m². Cuenta con un total de 936,826 habitantes. Se reporta el PIB Estatal de 232, 727,595 pesos.

- Monterrey, Nuevo León

Ocupa el 1.2% de la superficie del estado, cuenta con 12 localidades y tiene una población total de (2010) 1, 135,550 habitantes. Zona urbana (43%), agricultura (4%). Tiene un rango de temperatura de entre 20-24°C se describe un clima Semiseco semicálido (34%), seco muy cálido y cálido (20%) seco semicálido (20%) Semiseco muy cálido y cálido (12%), semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (12%) y semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (2%). Nuevo León refiere económicamente un PIB Estatal (Miles de pesos), (2009) de 606, 891,727.

- Tijuana, Baja California

Se refiere con una superficie continental (Kilómetros cuadrados), (2005) de 1,234.50. Ocupa el 1.74% de la superficie del estado. Cuenta con 643 localidades. Superficie de áreas urbanas (Kilómetros cuadrados), (2005) 282.33. Con un clima en un rango de temperatura de entre 14-16 °C rango de precipitación 100-300 mm, seco mediterráneo templado (100%). El estado cuenta con una economía de PIB Estatal (Miles de pesos), (2009) de 232, 727,595

- Toluca, Estado de México

Ocupa el 2.03% de la superficie del estado. Cuenta con 97 localidades, superficie de áreas urbanas (Kilómetros cuadrados), (2005) de 63.12. Cuenta con un clima con rango de temperatura de entre 4-14 °C, Templado subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (73.79%), semifrío subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (23.23%) y frío de altura con marcado invierno (2.98%). El estado cuenta con una economía de el PIB Estatal (Miles de pesos), (2009) 753, 081,246.

- Villahermosa, Tabasco

Ocupa el 6.96% de la superficie del estado. Cuenta con 209 localidades, superficie de áreas urbanas (Kilómetros cuadrados), (2005) de 35.62. Cuenta con un clima con rango de temperatura de entre 24-28 °C, clima cálido húmedo con abundantes lluvias en verano (93.14%) y cálido húmedo con lluvias todo el año (6.86%). El estado cuenta con una economía de el Producto Interno Bruto Estatal (Miles de pesos), (2009) 223, 906,333

(Instituto Nacional de Estadística y Geografía.)

Anexo 2. Cuestionario Rinitis Alérgica en escolares 6 – 7 años

Todos los problemas son acerca de problemas que ocurren cuando su hijo NO TIENE un cuadro gripal o catarral

1. ¿Alguna vez en su vida ha tenido su hijo estornudos o escurrimiento de moco nasal o nariz tapada cuando NO TENIA un cuadro gripal o catarral?

Si _____

No _____

Si contestó "NO", por favor pase a la pregunta 6

2. ¿En los últimos 12 meses, tuvo su hijo estornudos o escurrimiento de moco nasal o nariz tapada cuando NO TENIA un cuadro gripal o catarral?

Si _____

No _____

Si contestó "NO", por favor pase a la pregunta 6.

3. ¿En los últimos 12 meses, el problema nasal de su hijo estuvo acompañado de lagrimeo y comezón en los ojos?

Si _____

No _____

4. ¿ En cual o cuáles de los últimos 12 meses se presentó el problema nasal de su hijo?

Se puede marcar más de una opción

Mayo

Septiembre

	Enero		Junio		Octubre
	Febrero				Noviembre
	Marzo				Diciembre
	Abril		Julio		
			Agosto		

5. ¿En los últimos 12 meses, cuánto interfirió el problema nasal de su hijo con sus actividades diarias?

Para nada _____

Un poco _____

Moderadamente _____

Mucho _____

6. ¿Alguna vez le han diagnosticado rinitis alérgica a su hijo?

Si _____

No _____

Anexo 3. Variables del cuestionario ecológico ISAAC Fase IIIb

Consumo semanal de Carne. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Mariscos o Pescado. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Frutas. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Verduras. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Leguminosas. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Cereales. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Pasta. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Arroz. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Mantequilla. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Margarina. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Nueces. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Papas. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Leche. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Huevo. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Consumo semanal de Comida Rápida. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Sesiones semanales de ejercicio físico. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Una o dos veces por semana/Tres o Más veces por semana. Variable Categórica Ordinal.

Horas diarias de televisión. Obtenida por aplicación de cuestionario. Menos de una hora/De una a 2 horas/De tres a cuatro horas/Más de 5 horas. Variable Categórica Ordinal.

Uso de Paracetamol: La administración de Paracetamol en el primer año de vida o en los últimos 12 meses. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Uso de Antimicrobianos: La administración de Paracetamol en el primer año de vida o en los últimos 12 meses. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Frecuencia de paso de camiones por domicilio. Obtenida por aplicación de cuestionario. Nunca/Ocasionalmente/Frecuentemente/Durante la mayor parte del día. Variable Categórica Ordinal.

Ingesta de Leche Materna. Obtenida por Aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Contacto con gatos: El tener un gato en la casa durante el primer año de vida o en los últimos 12 meses. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Contacto con perros: El tener un perro en la casa durante el primer año de vida o en los últimos 12 meses. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Contacto con animales de granja: El convivir con animales de granja durante el primer año de vida o la madre durante la gestación. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Fuma la madre o cuidadora. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Fuma la madre o cuidadora durante el primer año de vida. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Cantidad actual de cigarrillos al día que fuma la madre o cuidadora. Obtenida por aplicación de cuestionario. 0/1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20. Variable numérica discreta.

Fuma el padre o cuidador. Obtenida por aplicación de cuestionario. Variable Categórica Nominal.

Cantidad actual de cigarrillos al día que fuma el padre o cuidador. Obtenida por aplicación de cuestionario. 0/1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20. Variable numérica discreta.

Número de fumadores en casa. Obtenida por aplicación de cuestionario. 0/1/2/3/4/5/6/7/8/9. Variable numérica discreta.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Rinitis de Acuerdo a ARIA²⁷

1. "Intermitente" significa que los síntomas se presentan:

<4 veces a la semana

Ó <4 semanas consecutivas

2. "Persistente" significa que los síntomas se presentan:

Más de 4 veces a la semana

Y por más de 4 semanas consecutivas

3. "Leve" Significa que ninguno de estos rasgos se encuentra presente:

Alteraciones en el sueño

Alteración en las actividades cotidianas y/o

Alteraciones en la escuela o trabajo

Síntomas presentes pero no importantes.

4. "Moderado/grave" significa que uno o más de los siguientes rasgos se encuentra presente:

Alteraciones en el sueño

Alteración en las actividades cotidianas y/o

Alteraciones en la escuela o trabajo

Sintomatología importante.

Tabla 2. Causas Importantes de Rinitis Alérgica de acuerdo a la temporada de aparición de los síntomas¹².

Temporada	Antígenos	Ejemplos
Inicio de Primavera	Pólenes de Árboles	Cedro, Maple, Elmo, etc. (Árboles sin Flores llamativas)
Primavera	Pólenes de Pasto	Bluegrass, Centeno, etc.
Finales de Verano	Pólenes de Maleza	Ambrosía
Durante la época de crecimiento	Hongos	
Durante todo el año	Alergenos de interiores	Cucarachas, Caspa de animales, moho.
Ocupacional		Aserrín, maderas, pieles, látex, flúor, etc.

Tabla 3. Principales factores de riesgo asociados a síntomas y diagnóstico de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de edad, de acuerdo al análisis bivariado por medio de χ^2 .

Variable	χ^2
Sibilancias acumuladas	0.000
Sibilancias actuales	0.000
Diagnóstico acumulado de asma	0.000
Diagnóstico acumulado de eczema	0.000
Consumo semanal de carne	0.000
Consumo semanal de comida rápida	0.000
Uso actual de Paracetamol	0.000
Uso de antimicrobianos en el primer año de vida	0.000

Tabla 4. Prevalencia de Sintomatología Acumulada de Rinitis Alérgica en escolares de 6 a 7 años en México por centro de estudio, según ISAAC fase IIIb

Centro	Prevalencia		
	(%)	% IC-	% IC+
Monterrey	26.9	25.3	28.5
Mexicali	31.3	29.5	33.2
Cd. Victoria	24.5	22.9	26.2
Villahermosa	39.4	37.5	41.3
DF Norte	53.5	52.0	55.0
Toluca	23.2	21.7	24.6
Tijuana	29.5	27.8	31.2
DF sureste	59.1	56.8	61.4
Veracruz	31.0	29.0	32.9
Total	35.2	34.6	35.8

Tabla 5. Prevalencia de Sintomatología en los últimos 12 meses de Rinitis Alérgica en escolares de 6 a 7 años en México por centro de estudio, según ISAAC fase IIIb

Centro	Prevalencia	% IC-	% IC+
Monterrey	23.0	21.4	24.5
Mexicali	28.7	26.9	30.5
Cd. Victoria	21.3	19.7	22.8
Villahermosa	39.0	37.0	41.0
DF Norte	45.6	44.1	47.2
Toluca	18.6	17.3	20.0
Tijuana	24.5	22.9	26.1
DF sureste	53.0	50.7	55.4
Veracruz	25.0	23.1	26.8
Total	30.5	30.0	31.1

Tabla 6. Prevalencia de Sintomatología en los últimos 12 meses de Rinoconjuntivitis en escolares de 6 a 7 años en México por centro de estudio, según ISAAC fase IIIb

Centro	Prevalencia	% IC-	% IC+
Monterrey	8.8	7.8	9.9
Mexicali	13.2	11.9	14.6
Cd. Victoria	7.3	6.3	8.3
Villahermosa	18.7	17.0	20.3
DF Norte	20.4	19.1	21.7
Toluca	7.3	6.4	8.2
Tijuana	8.7	7.6	9.7
DF sureste	25.1	23.0	27.1
Veracruz	8.7	7.5	9.9
Total	12.8	12.3	13.2

Tabla 7. Prevalencia de Diagnóstico de Rinitis Alérgica en escolares de 6 a 7 años en México por centro de estudio, según ISAAC fase IIIb

Centro	Prevalencia	% IC-	% IC+
Monterrey	7.0	6.1	8.0
Mexicali	7.0	6.0	8.0
Cd. Victoria	3.6	2.9	4.3
Villahermosa	9.7	8.6	10.9
DF Norte	4.6	3.9	5.2
Toluca	4.0	3.3	4.7
Tijuana	4.6	3.8	5.4
DF sureste	4.2	3.3	5.1
Veracruz	6.2	5.2	7.3
Total	5.6	5.3	5.9

Tabla 8. Sintomatología acumulados de rinitis y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística

	Valor de p	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	0.05	2.046	1.852	2.261
Sibilancias últimos 12 meses	0.05	2.252	1.941	2.614
Asma alguna vez	0	1.471	1.260	1.717
Eczema alguna vez	0	1.866	1.549	2.248
Dermatitis Atópica en sitios específicos	0	2.054	1.777	2.375
Paracetamol en 1er año de vida	0	1.221	1.132	1.318
Paracetamol en últimos 12 meses	0	1.265	1.183	1.352
Antimicrobianos en el 1er año de vida	0	1.209	1.122	1.303
Tabaquismo materno 1er año de vida	0	1.380	1.198	1.589
Latitud	0	0.754	0.726	0.782
Longitud	0	1.383	1.335	1.432

Tabla 9. Sintomatología de Rinitis Alérgica en los últimos 12 meses y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística

	Sig.	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	0	1.779	1.613	1.962
Sibilancias últimos 12 meses	0	2.588	2.248	2.981
Asma alguna vez	0	1.383	1.189	1.608
Eczema alguna vez	0	1.613	1.347	1.932
Dermatitis Atópica en sitios específicos	0	2.067	1.798	2.375
Paracetamol en 1er año de vida	0	1.281	1.187	1.383
Paracetamol en últimos 12 meses	0	1.319	1.234	1.410
Antimicrobianos en el 1er año de vida	0	1.202	1.116	1.295
Tabaquismo materno 1er año de vida	0	1.344	1.172	1.542
Latitud	0	0.749	0.722	0.777
Longitud	0	1.413	1.364	1.464

Tabla 10. Sintomatología de Rinoconjuntivitis Alérgica en los últimos 12 meses y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística

	Sig.	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	0	1.883	1.642	2.160
Sibilancias últimos 12 meses	0	2.974	2.523	3.507
Asma alguna vez	0.024	1.223	1.027	1.456
Eczema alguna vez	0	1.950	1.575	2.415
Dermatitis Atópica en sitios específicos	0	2.143	1.807	2.541
Consumo de Leche	0	0.834	0.755	0.922
Paracetamol en 1er año de vida	0	1.324	1.180	1.487
Paracetamol en últimos 12 meses	0	1.589	1.446	1.746
Antimicrobianos en el 1er año de vida	0.007	1.170	1.044	1.311
Contacto con animales de granja	0	1.443	1.232	1.692
Tabaquismo materno 1er año de vida	0.002	1.322	1.108	1.577
Latitud	0	0.766	0.726	0.810
Longitud	0	1.355	1.288	1.426

Tabla 11. Diagnóstico de Rinitis Alérgica y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística

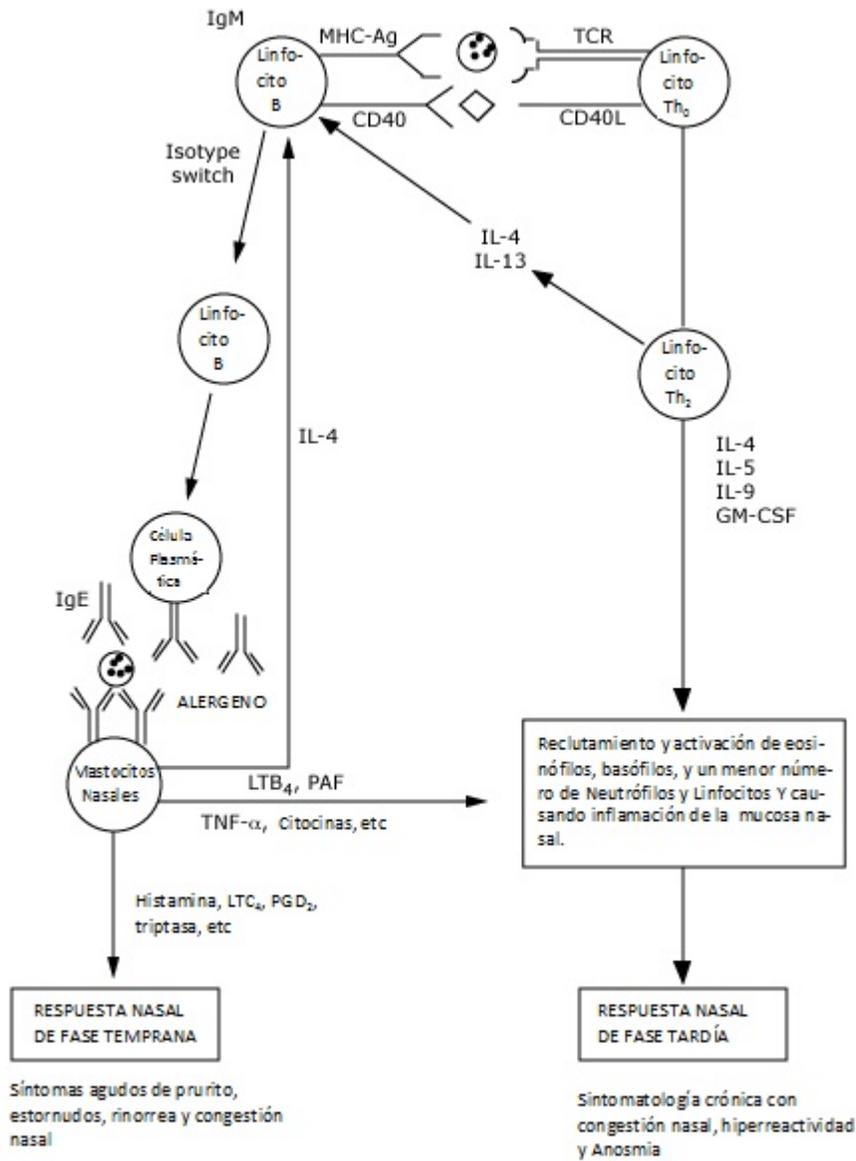
	Sig.	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	0	2.323	1.975	2.734
Sibilancias últimos 12 meses	0	1.692	1.407	2.034
Asma alguna vez	0	2.361	1.971	2.827
Eczema alguna vez	0	3.892	3.206	4.726
Consumo de Carne	0	1.213	1.093	1.346
Consumo de Comida Rápida	0	1.192	1.092	1.302
Paracetamol en últimos 12 meses	0.028	1.137	1.014	1.273
Antimicrobianos en el primer año de vida	0	1.315	1.147	1.509

Figura 1. Asociación de Asma y Rinitis Alérgica



Figura 1

Figura 2. Inmunogenética de la Rinitis Alérgica



BIBLIOGRAFÍA

1. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(Suppl. 19):1–34.
2. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Globalmap of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64:123-48
3. Soni A. Allergic Rhinitis: Trends in Use and Expenditures, 2000 and 2005. Statistical Brief #204. May 2008 Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
4. Summary of health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2002. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/allergies.htm>.
5. Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Pública Mex* 1997; 39:497-506.
- 6.] Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26:336–40
7. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota, residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:54–9.
8. Allergic Rhinitis – History and Presentation. Rose J. Eapen, Charles S. Ebert, Jr, MD, MPH, Harold C. Pillsbury, III, MD *Otolaryngol Clin N Am* 41 (2008) 325–330.
9. Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C, Marseglia GL, Caimmi D, Vizzacaro A. Nasal obstruction is the key symptom in hay fever patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 429-435.

10. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(suppl):S1-84.
11. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:63–77
12. Sporik R, Holgate ST, PlattsMills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502–507
13. Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162–168.
14. Woodfolk JA, Platts-Mills TA. The immune response to intrinsic and extrinsic allergens: determinants of allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:277–285
15. Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? [editorial; comment]. *Clin Exp Allergy* 1994;24:603–605.
16. LaMontagne AD, Radi S, Elder DS, Abramson MJ, Sim M. Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med* 2006;63:359–364
17. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child* 2000;83:307– 312.

18. Raheison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopfersmitt C, et al. In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren. *Respir Med* 2007;101:107–117.
19. Bousquet J, Gaugris S, Koccevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723–727
20. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067–1071.
21. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:689–703.
22. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006;61:665–670
23. Stelmach R, Nunes MDP, Ribeiro M, et al. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128:3140–7.
24. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97–101.
25. Pedersen PA, Weeke ER. Month of birth in asthma and allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1983;1:97–101.

26. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325–332.
27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147– S334.
28. 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;368:733–743.
29. Cisneros PV, Alvarado EC. Prevalencia de rinitis alérgica en la ciudad de Durango, México. *Rev Alergia Mex* 2004; 51(2):49-53.
30. Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, et al. Prevalencia de asma, rinitis y eccema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Publica Mex* 1997;39(6):2-10.
31. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, et al. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Publica Mex* 2001;43(5)t:432-43.
- 32.** Prevalencia, impacto y patrones de tratamiento en pacientes niños y adultos con rinitis alérgica en México: hallazgos de la encuesta “Alergias en Latinoamérica” Héctor León Garza [1], Carlos J. Báez Loyola [2], Edgard Novel-Guerra [3], Mark A. Wingertzahn [4], John M. Boyle [5]
- 33.** DeShazo, RD. In: Cecil Textbook of Medicine, 5th ed, Goldman (Ed), 2002. Copyright © 2002 Elsevier Science.

34. Walls, AF, He, S, Buckley, MG, McEuen, AR. Roles of the mast cell and basophil in asthma. Clin Exp Allergy Rev 2001; 1:68.
35. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(3):274-9.
36. Advances in environmental and occupational diseases 2003. Frew AJ . Allergy Clin Immunol. 2004;113(6):1161-6.
37. . Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, Corrao M, Stanford R. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. Allergy Asthma Proc. 2009;30(3):244-54.
38. Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H, Schneider A , Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92(6):663-7.
39. SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG . Frequent paracetamol use and asthma in adults. Shaheen. Thorax. 2000;55(4):266-70.
40. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A . Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme., ISAAC Phase Three Study Group Lancet. 2008;372(9643):1039-48.
41. Blanca Del-Rio-Navarro, et al. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood Survey. 2006. Allergy Asthma Proc 27:353-335.

42. MM Barragan-Merino, Morfin-Maciel, AA Nava-Ocampo. J. A Mexican Population Bases Study on Exposure to Paracetamol and the Risk of wheezing, rhinitis and eczema in Childhood. *Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol 16(4): 247-252.
43. Alistair W Stewart et al. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children ISAAC. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 173-179.
44. Minnes Asher et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISSAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; vol 368:733-743.
45. Egil Bakkeheim, Peter Mowinckel, et al. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatrica* 2011. 100; 90-96.
46. Study of the Relationship between Acetaminophen and Asthma in Mexican Children Aged 6 to 7 Years in 3 Mexican cities using ISAAC Methodology. BE Del-Rio-Navarro et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008. Vol 18(3): 194-201.
47. Sandra N. González Díaz PhD, Blanca E. Del Río-Navarro MD, Dino R. Pietropaolo-Cienfuegos MD et al, Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern México: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc* 31:1-10, 2010.
48. Dietary Factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. S. Farchi et al. *Eur Respir J* 2003; 22: 772-780.
49. . BE Del-Río-Navarro et al. Factors associated with allergic rhinitis in Children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(2): 77-84.

50. H Ross Anderson et al. Ambient particulate pollution and the world wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the international study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med* 2010; 67: 292-300.
51. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in childhood Phase III.
52. . G. Weinmayr et al. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010; 65: 765-775.
53. Perry E. Sheffield MD, Kate R Weinberger Ma, Patrick L. Kinney ScD. Climate Change, Aeroallergens and Pediatric Allergic Disease. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 2011; 78: 78-84.
54. Claudia Backer et al. Efecto del ambiente rural sobre la prevalencia de rinitis alérgica en escolares de Mexicali, Baja California, México. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 25 (5).
55. T. Dunder, L Juikka, J Turtinen, L Rasanen, M Uhari. Diet, serum fatty acids and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001; 56: 425-428.
56. Trigg, Davies. Allergic Rhinitis. *Archives Of Disease In Childhood* 1991; 66:565-568
57. Munoz Silvia, Herrera Marco L, Montero Alfonso y Umana Cecilia. Pacientes con componente alérgico y su relación con la presencia de agentes micóticos. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*. 1995, vol.30, n.1-2 pp. 31-34 .
58. Erika von Mutius, MSc, Katja Radon, PhD, MSc. Living on a Farm: Impact on Asthma Induction and Clinical Course.. *Immunol Allergy Clin N Am* 28 (2008) 631-647.
59. Diccionario de Finanzas Personales.com.
http://www.finanzaspersonales.com.co/wf_Diccionario.aspx?Letra=P&Pagina=2

60. Diccionario de la Real Academia Española. 23 ed. www.rae.es

61. Ruey-Chyi Su, Allan B. Becker, Anita L. Kozyrskyj, Kent T. HayGlass. Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses. J allergy clin immunol. pp 57-63. January 2008.