



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

"COMPARACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA SÍNTOMAS DE RINITIS
EN ESCOLARES DE 4 CIUDADES DE LA REPÚBLICA MEXICANA (MEXICALI,
CIUDAD VICTORIA, CIUDAD DE MÉXICO Y TOLUCA) DE ACUERDO AL
ESTUDIO ISAAC VS GAN"

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. Rocío Analí Mejía Mata

TUTOR:

Dra. Blanca Estela del Río Navarro



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



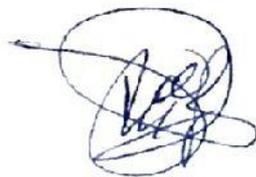
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
ALERGÓLOGA E INMUNOLOGA CLÍNICA PEDIATRA
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA

HOJA DE FIRMAS



DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI
ALERGÓLOGO E INMUNOLOGO CLÍNICO PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ARTURO BERBER ESLAVA
DOCTOR EN INMUNOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO EXTERNO



DRA. NAYELY REYES NORIEGA
ASESOR METODOLÓGICO INTERNO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A DIOS, por estar presente en cada uno de mis pasos, ser el fundamento de mis actos, haberme dado la mejor familia y guiar mis pasos por el camino del bien.

A MIS PADRES, porque gracias a su apoyo incondicional he podido lograr todas mis metas.

A OSCAR, por demostrarme todo su amor al apoyarme en los días más difíciles, por su confianza y por alentarme a ser mejor cada día.

A MI MIS MAESTROS, por la confianza que depositaron en mí para continuar este proyecto.

A todas las personas que colaboraron en este proyecto para sacarlo adelante.

INDICE

<i>Parte</i>	<i>Página</i>
Antecedentes	6
Marco Teórico	9
Planteamiento del Problema	35
Pregunta de Investigación	36
Justificación	37
Objetivos	38
Hipótesis	39
Métodos	40
Plan de Análisis Estadístico	42
Descripción de Variables	43
Resultados	46
Discusión	49
Conclusión	52
Cronograma de Actividades	53
Referencias Bibliográficas	54
Limitación del estudio	63
Anexos	64

ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas son un fenómeno complejo causado por la interacción de factores genéticos y ambientales; se manifiestan en varias formas, como asma, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis y eccema. Aunque los factores genéticos desempeñan un papel importante en su desarrollo, se ha demostrado que varios factores ambientales contribuyen significativamente.⁸⁴

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ha sido el estudio internacional más grande sobre asma en niños; 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 niños en 306 centros de 105 países.⁸⁴

ISAAC consta de tres fases:

- Fase 1: se evaluó la prevalencia del asma usando un mismo cuestionario en diferentes países del mundo, previa validación de acuerdo con el idioma de cada país.⁸⁴
- Fase 2: se evaluaron los diferentes factores de riesgo que pudieran influir de alguna forma con dicha prevalencia.⁸⁴
- Fase 3: se evaluó nuevamente la prevalencia teniendo en cuenta los posibles cambios en el tiempo en centros y países que participaron en la fase 1.⁸⁴

Adicionalmente, en las fases 2 y 3 se incluyeron países que no habían participado en la fase 1. Con guías estandarizadas, los cuestionarios fueron traducidos a 53 idiomas evaluando la reproducibilidad de las preguntas. El ISAAC involucró a dos grupos de edad: niños de 13-14 años de edad que autocompletaron el cuestionario y de 6-7 años, cuyos cuestionarios fueron dirigidos por los padres. Los participantes fueron seleccionados al azar de las escuelas cercanas a los centros de investigación participantes.⁸⁴

De acuerdo con el grupo de edad, los cuestionarios tuvieron algunas diferencias, ya que el cuestionario de los niños 6-7 años fue más amplio que para los adolescentes. Los asistentes del estudio que podían ser médicos, estudiantes de medicina o personas fuera del ámbito médico previamente entrenadas verificaron la encuesta al momento de su realización y comprobando los datos demográficos y su correcto diligenciamiento.⁸⁴

No estaba permitido a los asistentes del estudio modificar los datos anotados por los pacientes o sus padres y la información recolectada fue ingresada a la base de análisis tal como ellos la registraron. El periodo entre las fases 1 y 3 fue de al menos de 5 años y la mayoría de los centros hicieron la reevaluación. La fase 3 se llevó a cabo entre el 2000-2003, teniendo en cuenta que la

información se recogió en la misma época del año en la que se realizó la fase 1.⁸⁴

Objetivos de la primera fase de ISAAC

1. Describir la prevalencia y la gravedad del asma, la rinitis y el eccema en niños que viven en diferentes centros y hacer comparaciones dentro y entre países.⁸⁵
2. Obtener medidas de referencia para evaluar las tendencias futuras en la prevalencia y la gravedad de estas enfermedades.
3. Proporcionar un marco para futuras investigaciones etiológicas sobre factores genéticos, de estilo de vida, ambientales y de atención médica que afectan estas enfermedades.⁸⁵

Objetivos de la Fase Dos de ISAAC

1. Describir la prevalencia de marcadores "objetivos" de asma y alergias en niños que viven en diferentes centros, y hacer comparaciones dentro y entre los centros.⁸⁵
2. Evaluar la relación entre la prevalencia de marcadores "objetivos" de asma y alergias y la prevalencia de los síntomas de estas afecciones en niños que viven en diferentes centros.⁸⁵
3. Para estimar en qué medida la variación en la prevalencia y la gravedad del asma y las alergias en niños entre centros se puede explicar por las diferencias en los factores de riesgo conocidos o sospechosos o por las diferencias en el manejo de la enfermedad.⁸⁵
4. Explorar nuevas hipótesis etiológicas sobre el desarrollo de asma y alergias en niños.⁸⁵

ISAAC Fase tres objetivos

1. Examinar las tendencias temporales en la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema atópico en los centros y países que participaron en la Fase Uno.⁸⁵
2. Describir la prevalencia y la gravedad del asma, la rinoconjuntivitis alérgica y el eccema atópico en centros y países que son de interés pero que no participaron en la Fase Uno.⁸⁵
3. Examinar hipótesis a nivel individual que hayan sido sugeridas por los hallazgos de la Fase Uno, los análisis ecológicos posteriores y los avances recientes en el conocimiento.⁸⁵

Clasificación de los centros de la Fase Tres Los centros que participan en la Fase Tres se clasificarán de la siguiente manera:

- El Grupo A son los centros que completaron la Fase Uno de acuerdo con el protocolo de la Fase Uno de ISAAC y los criterios del Comité Directivo de ISAAC y el Centro Internacional de Datos. Estos centros incluyen aquellos que completaron un último estudio de Fase Uno de esta norma. Utilizarán la misma metodología que se describió en el Informe del Centro de Fase Uno que cada centro envió al Centro Internacional de Datos (IIDC) al finalizar la Fase Uno.⁸⁵
- El Grupo B será un centro de todo el mundo que no participó en la Fase Uno (nuevos centros de la Fase Tres) o centros cuyo estudio de la Fase Uno no se ajustó al protocolo y los criterios de la Fase Uno de ISAAC del Comité Directivo de ISAAC y el IIDC.⁸⁵

MARCO TEÓRICO

Definición

La rinitis alérgica (RA) es una afección nasal inflamatoria mediada por inmunoglobulina E (IgE) que resulta de la introducción de alérgenos en un individuo sensibilizado. Se definió en 1929 como un proceso que incluía 3 síntomas cardinales: estornudos, obstrucción nasal y secreción de moco. La rinitis alérgica es una afección ampliamente prevalente que puede resultar en secuelas físicas significativas y morbilidades recurrentes o persistentes. La prevalencia de RA es aproximadamente del 10% al 40%, dependiendo de la ubicación geográfica, con la mayor incidencia en los niños y se manifiesta hasta el segundo año de vida, cuando su manifestación es precoz.¹

Cuando la RA se presenta en niños, es probable que esto sea secundario al sistema inmune que evoluciona rápidamente.¹

Fisiopatología

La RA a menudo es el resultado de una respuesta hiperactiva de los linfocitos T helper (Th) 2 que pueden iniciar una reacción sistémica impulsada por IgE que puede dominar el sistema inmunológico del niño hasta que esté completamente madura. Durante este tiempo, se puede usar una prueba de punción cutánea (SPT) o una prueba de IgE específica de antígeno in vitro (sIgE) para confirmar el diagnóstico de RA. En el individuo atópico, la exposición a alérgenos en interiores y exteriores puede provocar la producción de IgE específica de antígeno. La reexposición del alérgeno desencadena reacciones de la etapa temprana y tardía, lo que lleva a las manifestaciones clínicas de la RA. La reacción en la etapa temprana ocurre minutos después de la reintroducción del alérgeno sensibilizado, produciendo prurito nasal, congestión y rinorrea. La reacción en la etapa final ocurre durante el período de 4 horas a 8 horas después de la introducción del alérgeno y produce bloqueo nasal, hiposmia, aumento de la secreción de moco e hiperreactividad nasal a alérgenos iguales o diferentes. Además, incluso en ausencia de síntomas manifiestos, la IgE tiene una mayor presencia en el tejido linfoide del paciente atópico, lo que puede provocar una inflamación persistente de la mucosa.¹

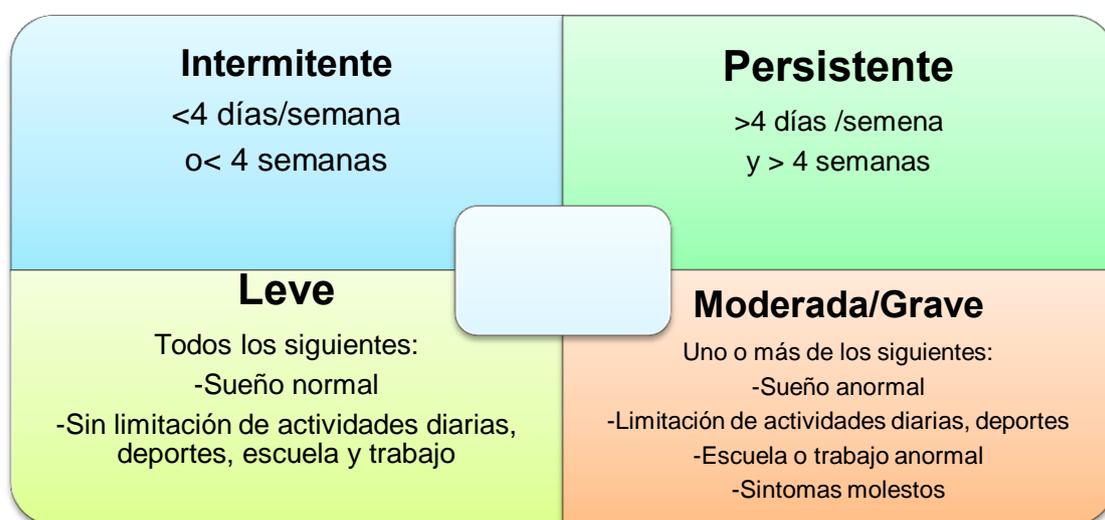
Clasificación de la rinitis alérgica

Las propuestas sobre rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA) han categorizado la RA por causa presunta y presentación estacional. Clásicamente, esto incluye RA estacional (SAR; fiebre del heno) y rinitis alérgica perenne (PAR). El SAR se desencadena por una amplia variedad de alérgenos al aire libre, especialmente el polen. El PAR es comúnmente causado por alérgenos de interiores que están presentes en todo el año, como ácaros del polvo, mohos, insectos (cucarachas) y caspa animal.²

La guía ARIA, propuso un nuevo método de clasificación basado en la duración y recurrencia de las manifestaciones de los síntomas ⁴

La rinitis alérgica intermitente (IAR) se caracteriza por los síntomas durante menos de 4 días por semana o menos de 4 semanas consecutivas. La AR persistente (PER) se caracteriza por síntomas que ocurren más de 4 días por semana durante al menos 4 semanas consecutivas; por lo tanto, los pacientes con PER son sintomáticos la mayor parte del tiempo.⁵

La gravedad de la rinitis alérgica puede provocar alteraciones significativas en la calidad de vida, el sueño, la tolerancia al ejercicio, la productividad y el funcionamiento social. Las directrices de ARIA también han propuesto la clasificación de la gravedad (leve y moderada a grave) en vista de estas discapacidades.⁶



Tratamiento

Medidas de control ambiental para alérgenos que son desencadenantes más comunes para la rinitis: pólenes, hongos, ácaros del polvo, animales peludos e insectos.

El éxito de las medidas de control ambiental para la rinitis debe juzgarse por la mejoría clínica, como la reducción de los síntomas, y no por una disminución en la concentración de alérgenos.

Terapia farmacológica

Los medicamentos son la modalidad principal para controlar los síntomas alérgicos. Existen numerosas opciones para el uso oral o sistémico, la aplicación intranasal tópica y las terapias alternativas que pueden considerarse.¹

Antihistamínicos orales H1.

La histamina es un mediador importante asociado con la sintomatología de la RA.¹ Los antihistamínicos H1 orales bloquean la acción de la histamina al unirse al receptor H1 de histamina, lo que inhibe los efectos proinflamatorios de la histamina. Los antihistamínicos se clasifican por generación, como agentes de primera o segunda generación. Los agentes de primera generación más antiguos (es decir, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina) son lipofílicos y cruzaban fácilmente la barrera hematoencefálica. Esto causa efectos secundarios no deseados, como sedación, somnolencia, fatiga y disminución de la concentración, y memoria, así como efectos anti muscarínicos. Los antihistamínicos de primera generación también son inhibidores de las enzimas hepáticas CYP2D6. Por lo tanto, pueden alterar el metabolismo de otros medicamentos que dependen del metabolismo de CYP2D6, como los antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, bloqueadores β , antiarrítmicos y tramadol. Debido a estos efectos secundarios significativos, no se han recomendado los antihistamínicos de primera generación para el tratamiento de RA.¹

Agentes de segunda generación (es decir, loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina) fueron desarrollados para minimizar los efectos adversos de los medicamentos anteriores, por lo que son los de elección en el manejo de la RA. Son altamente selectivos para el receptor H1, son lipofóbicos, y tienen una penetración limitada a través de la barrera hematoencefálica. Los antihistamínicos de nueva generación, excepto cetirizina, levocetirizina, bilastina y fexofenadina, son metabolizados por el citocromo P450 CYP3A4 del sistema hepático. La elección de un antihistamínico H1 oral específico a menudo se basa en la dosificación, el inicio, las interacciones farmacológicas y el costo potencial.⁹⁴

Antihistamínicos intranasales.

Dos agentes están actualmente disponibles en América del Norte para uso intranasal como un aerosol tópico, clorhidrato de azelastina y clorhidrato de olopatadina. En México solo contamos con clorhidrato de azelastina.¹

Tienen una eficacia igual o superior a los antihistamínicos orales de segunda generación en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.⁹⁴

Son efectivos y se han asociado con un efecto clínicamente significativo en la congestión nasal para la rinitis no alérgica, pero generalmente son menos efectivos que el corticosteroide intranasal para el tratamiento de la rinitis alérgica.⁹⁴

La terapia de combinación con corticosteroides intranasales puede proporcionar un beneficio adicional.⁹⁴

Corticosteroides intranasales (CSIN)

Son efectivas para el tratamiento de la RA. Sus potentes propiedades antiinflamatorias afectan directamente los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación nasal en la RA. El tratamiento con INCS produce una reducción significativa de la liberación de mediadores y citoquinas, junto con una inhibición significativa en el reclutamiento de basófilos, eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares en la mucosa nasal y secreciones.⁹⁴

Son los medicamentos más efectivos para tratar la rinitis alérgica. Los corticosteroides intranasales son más efectivos que el uso combinado de un antihistamínico y un antagonista de LT. El inicio del efecto terapéutico del corticosteroide intranasal ocurre entre 3 y 12 horas. Los efectos secundarios más comunes de las CSIN son el resultado de la irritación local e incluyen sequedad, ardor, prurito, secreciones teñidas de sangre y epistaxis.⁹⁴

Epidemiología internacional de la rinitis alérgica.

Incidencia y prevalencia de rinitis alérgica en niños.

Hay relativamente pocos estudios sobre la prevalencia de RA en niños. Hay evidencia de que la RA puede comenzar tan temprano como durante el primer año de vida. En el Estudio de alergia infantil y contaminación del aire en Cincinnati (CCAAPS), el 9% de los niños de 12 meses con antecedentes de alergia respiratoria en los padres cumplieron los criterios de AR.¹⁹ En el estudio de cohorte llamado “La contaminación y el riesgo de asma: un estudio infantil (PARIS)”, reportó que el 9,2% de los niños a los 18 meses tenían síntomas similares a los de RA.⁹⁴

En un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos de América, donde se incluyeron 29,662 niños, a través de registros de atención médica se calculó una incidencia de RA. La incidencia de rinitis en los primeros 5 años de vida fue de 17.2%, con un pico de edad en el momento del diagnóstico entre 24 y 29 meses. La prevalencia de rinitis en todas las edades en nuestra cohorte fue del 19,9%, con una prevalencia máxima entre los 14 y los 17 años.²¹

En estudios longitudinales, la RA a menudo ocurre por primera vez en la niñez y aumenta la prevalencia al aumentar la edad.²²

Kulig M et al en su estudio longitudinal que formó parte de un estudio prospectivo de cohorte de nacimientos en Alemania del Estudio de Alergias Multicéntricas (MAS) observaron que el desarrollo de RA se caracteriza por un marcado aumento en la prevalencia e incidencia después del segundo año de vida. Además que no parece ocurrir una remisión de RA, y en combinación con el riesgo de predisposición alérgica, se necesitan al menos 2 temporadas de

exposición al alérgeno al polen antes de que la rinitis alérgica se manifieste clínicamente.²²

Se repitió el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) al menos 5 años después de la Fase Uno, para examinar los cambios en la prevalencia de los síntomas de estos trastornos. El objetivo fue examinar la hipótesis de que la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema está aumentando en algunas, pero no en todas, las regiones del mundo. Para el estudio de la Fase Tres de ISAAC, entre 2002 y 2003, realizamos una encuesta de cuestionario transversal a 193 404 niños de 6 a 7 años de 66 centros en 37 países y 304 679 niños de 13 a 14 años de 106 centros en 56 elegidos de una muestra aleatoria de escuelas en un área geográfica definida. Calcularon una estimación de la tasa anual absoluta de cambio en los síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema para cada centro y una DE ajustada para el efecto del muestreo por cada centro. Los aumentos o disminuciones de más de 1 SE podrían luego derivarse de estas estimaciones. Se eligió el nivel de 1 SE en lugar de 2 SE para mostrar patrones amplios de cambio en lugar de significancia estadística. En general, se observó un aumento en la prevalencia de rinoconjuntivitis: En el grupo de edad de 6 a 7 años, la prevalencia de los síntomas de rinoconjuntivitis alérgica cambió en 1 SE o más en la mayoría de los centros (80%). De los 53 centros con cambios, 44 mostraron un aumento y nueve una disminución en la prevalencia.³ Los factores que causan la variación en la prevalencia pueden diferir de acuerdo a la ubicación geográfica, grupo de edad, y podrían estar relacionados con aspectos del estilo de vida, hábitos alimenticios, exposición microbiana, 24 estados económicos, ambiente interior o exterior, variación climática, conciencia de la enfermedad, o manejo de los síntomas.³

En 2012 J. Mallol et al analizaron los datos de la segunda encuesta (ISAAC Fase tres, 1999-2004) indican que la prevalencia actual (últimos 12 meses) de síntomas de rinoconjuntivitis, asma y dermatitis atópica a nivel mundial. Encontraron que la prevalencia mundial para rinoconjuntivitis en el grupo de niños de 13 a 14 años de 14.6% y en el grupo de 6 a 7 años la prevalencia mundial fue de 8.5%.²⁵

Se realizó el análisis de prevalencias por región del mundo participante, en el caso de América Latina se encontró una prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis actuales en el grupo de 6 a 7 años de 13.1% en niños y 12.4% en niñas, en el grupo de 13 a 14 años se encontró una prevalencia de 13.9% en niños y 20.6% en niñas.²⁵

Se ha reportado que la rinoconjuntivitis es ligeramente más común entre los niños que en las niñas en el grupo de edad de 6 a 7 años, con una tendencia

opuesta en los de 13 a 14 años. Sin embargo, no se observaron diferencias de género en todos los países de la encuesta.²⁵

En un metaanálisis reciente, el cual incluyó 31 estudios realizados en 102 países, donde se utilizaron los cuestionarios ISAAC y una muestra total de 1,430,329 niños de 0 a 18 años, reportó una prevalencia general de RA de 12.66% (IC 12.65-12.67).²⁴

Variación geográfica de la rinitis alérgica.

La prevalencia de RA muestra una marcada variación geográfica. Muchos factores probablemente contribuyen a esta disparidad y no todos se entienden completamente. La dificultad central para comparar de manera significativa las tasas de prevalencia de RA entre países o ciudades es la diferencia en la metodología para reclutar participantes en los estudios y las diferencias en la evaluación de la presencia de la enfermedad.¹

De acuerdo a ISAAC fase 3 existe una amplia variabilidad en la prevalencia y la gravedad del asma, la rinoconjuntivitis y el eccema que se producen no solo entre regiones y países, sino entre centros en el mismo país y centros en la misma ciudad. Los participantes de la Fase Tres de ISAAC encuestaron a cerca de 1,200,000 niños de 233 centros en 98 países, involucrando a casi 800,000 niños de 13 a 14 años y casi 400,000 de 6 a 7 años.²³

La mayoría de los centros incluidos en la fase 3 de ISAAC fueron países de América Latina, Europa del Este y África. En el caso de la rinoconjuntivitis, el grupo de edad de 13 a 14 años involucró a 670,242 niños y 388,811 Niños de 6 a 7 años.²³

Hubo una gran variabilidad de la prevalencia entre las regiones para los síntomas de cada una de las tres condiciones y ambos grupos de edad. Para el grupo de edad de 6 a 7 años se encontró la prevalencia más baja para los síntomas de rinoconjuntivitis en el Mediterráneo oriental entre el 11.2 y 29.2%, el subcontinente indio entre el 9.4-16% y el norte y el este de Europa entre 11.1 y 29.2 %, con valores intermedios en África 14.1%, Asia-Pacífico entre 18.1 y 47.9%, y los más altos en América Latina entre 25-40%, y Oceanía entre 26 y 28%.²³ Hubo un ligero aumento mundial en la prevalencia de la rinoconjuntivitis en niños de 6 a 7 años, pero las variaciones fueron grandes entre los centros y no hubo un patrón regional consistente solo en un centro cualquier cambio superó el 1% por año.²³

Epidemiología nacional de la Rinitis alérgica

B Del-Río-Navarro, et al realizaron un estudio para determinar los principales factores asociados con los síntomas de la rinitis y la rinoconjuntivitis alérgicas en niños y adolescentes escolares en el norte de la Ciudad de México. El cuestionario del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (The

International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) permitió describir los factores asociados con las enfermedades alérgicas, sin embargo, la mayoría de los estudios de factores de riesgo para enfermedades alérgicas se han dedicado al asma y no a la rinitis.³⁷ Se incluyeron en el estudio 4.106 niños de 6-7-años y 6.576 de 13-14 años. La prevalencia total del diagnóstico de rinitis alérgica fue de 4.6%.³⁷

González-Díaz, Del Río-Navarro et al reportaron en su estudio basado en ISAAC fase IIIb que la prevalencia para ambos sexos para niños de 6 a 7 años de edad, la frecuencia global de los síntomas de rinitis fue del 27,9% (rango, 24,5 a 30,9%) y la frecuencia global de los síntomas de rinitis actuales fue del 24,2% (rango, 21,3 a 28,2%).⁹²

Red Global de Asma (GAN)

La Red Global de Asma, establecida en 2012, siguió el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC). ISAAC Fase Uno involucró a más de 700 000 adolescentes y niños de 156 centros en 56 países; encontró una marcada variación mundial en la prevalencia de síntomas de asma, rinitis y eccema que no se explicaba por la comprensión actual de estas enfermedades; La tercera fase de ISAAC involucró a más de 1 187 496 adolescentes y niños (237 centros en 98 países). Descubrió que la prevalencia de los síntomas del asma estaba aumentando en muchos lugares, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos donde la gravedad también era alta, e identificó varios factores ambientales que requerían más investigación. La fase I de GAN, se basa en los hallazgos de ISAAC al recopilar más información sobre la prevalencia, gravedad, diagnósticos, visitas a la sala de emergencia de asma, admisiones hospitalarias, manejo y uso de medicamentos esenciales para el asma, información sobre asma, rinitis y eczema. Los sujetos serán los mismos grupos de edad que ISAAC y sus padres. En este primer monitoreo mundial del asma en niños y adultos desde 2003, se obtendrán más pruebas para comprender el asma, las prácticas de manejo y los factores de riesgo, lo que llevará a un mayor reconocimiento de que el asma es una enfermedad importante no transmisible y reducir su carga global.⁹³

Las cuatro hipótesis principales de la Fase I de GAN son: 1) a nivel mundial, la carga del asma está cambiando en adultos y niños; 2) hay una gran variación en el diagnóstico de asma; 3) en muchos lugares, el asma no está bien diagnosticado y su manejo es subóptimo; y 4) existen factores de riesgo potencialmente correctivos del asma.⁹³

Factores de riesgo para la rinitis alérgica.

Genética

Se sabe que RA es familiar y uno de los factores de riesgo más fuertes es la presencia de enfermedad en miembros de familia de primer grado.²⁷ Los estudios de gemelos respaldan los fundamentos genéticos de AR con una mayor concordancia para RA en gemelos monocigóticos comparados para gemelos dicigóticos. Se ha sugerido que la heredabilidad estimada de la RA es tan alta como del 70% al 80%. Al igual que muchas enfermedades complejas, ningún gen o polimorfismo único explica el efecto hereditario en la RA. En cambio, se cree que muchos genes y varias variantes, cada uno con pequeños efectos, contribuyen al inicio, la persistencia y la gravedad de la enfermedad.²⁸

Polimorfismos de un solo nucleótido asociados a AR

Los Genome-wide association study (GWAS) con un enfoque imparcial que incluye cientos de miles de variantes genéticas comunes, o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), han identificado con éxito variantes importantes para enfermedades complejas en la última década. Cinco GWAS en RA se publicaron a partir de septiembre de 2016. La rinitis alérgica se ha asociado al nivel del genoma, en o cerca de los siguientes loci: TLR1, TSLP, LRRC32, IL1RL1, HLA-DQA1, HLA-C, PLCL1, LPP, IL33, SMAD3 y ETS1. Hasta la fecha, las variantes en 7 loci (TLR1, TSLP, LRRC32, IL1RL1, HLA, IL33 y SMAD3) se han establecido como factores de riesgo para rinitis como para asma.⁸⁹

Interacciones gen-ambiente y efectos epigenéticos.

Se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos, definidos como cambios en el fenotipo o la expresión génica causados por diferentes mecanismos (por ejemplo, metilación) inducen cambios en la secuencia de ADN subyacente, constituyendo un vínculo entre los factores genéticos y ambientales.²⁹

Estudios muestran que la metilación del ADN en los niños está muy influenciada por factores de riesgo bien conocidos para enfermedades alérgicas como el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición a la contaminación del aire.²⁹

En el estudio de cohorte llamado “La contaminación y el riesgo de asma: un estudio infantil (PARIS)”, identificó fenotipos atópicos que tenían factores de riesgo comunes, entre los cuales la historia paterna de asma y / o rinitis alérgica y / o dermatitis atópica se asociaron con el fenotipo grave atópico; con un OR de 1.95 (IC 95%, 1.06-3.58). Teniendo en cuenta los factores ambientales, la exposición postnatal al humo de tabaco de los padres y la

presencia de mohos en el hogar duplicaron el riesgo de trastornos atópicos graves. El fenotipo no atópico severo se asoció más fuertemente con la asistencia a la guardería, aunque también se asoció con la presencia de hermanos²⁰

Asociación entre Rinitis alérgica y asma

El asma y los síntomas de la vía aérea inferior están estrechamente relacionados con la rinitis.³⁰

Las dos enfermedades también comparten varias características fisiopatológicas y están estrechamente relacionadas con la sensibilización alérgica, lo que ha llevado al concepto de una "enfermedad de las vías aéreas unidas".³⁰

En 1990, la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) estudió los síntomas respiratorios, el asma, la rinitis y el tabaquismo en una muestra basada en la población (86% de participación) en Suecia. En 2008, las mismas preguntas de síntomas se incluyeron en la encuesta de la Red Europea Global de Alergias y Asma (GA2LEN). Se analizaron las regiones (Gotemburgo, Uppsala, Umeå) y el intervalo de edad (20–44 años) estudiados tanto en 1990 (n = 8,982) como en 2008 (n = 9,156). El objetivo del estudio de A. Bjerg et al. fue describir en detalle la asociación entre los síntomas del asma y la rinitis y probar su estabilidad a lo largo del tiempo. Analizaron los datos de dos grandes encuestas basadas en la población: en 1990, Suecia participó en la Encuesta Europea de Salud Respiratoria (ECRHS) invitando a 10,800 adultos de 20 a 44 años en tres centros, de los cuales el 86% participó.³⁵ En 2008, los cuatro centros suecos de la Red Europea Global de Alergia y Asma (GA2LEN) invitaron a 45,000 adultos de 16 a 75 años, con un 60% de participación.³⁶ Los intervalos de edad (20-44 años) y las áreas de estudio (Gotemburgo, Uppsala y Umeå °) que se examinaron ambos años se incluyeron en el presente análisis. Después de la eliminación de cuestionarios incompletos, los datos de 8982 (52% mujeres) en 1990 y 9156 (57% mujeres) en 2008 permanecieron. Las mismas preguntas centrales sobre los síntomas respiratorios, el asma y la rinitis se utilizaron ambos años.³⁴

Encontraron que tanto los sujetos con rinitis de 1990 como los de 2008 tuvieron una mayor prevalencia de síntomas de asma en comparación con los sujetos sin rinitis, siendo los más comunes los sibilancias y la tos nocturna. Independientemente del año de estudio, la prevalencia de rinitis aumentó linealmente con el aumento del número de síntomas de asma.³⁴ Al utilizar dos grandes encuestas basadas en la población en las mismas áreas, se encontró un aumento sustancial en la prevalencia de rinitis del 21.6% al 30.9% (p <0.001) entre 1990 y 2008, sin un aumento correspondiente en los síntomas del asma.³⁴

El análisis multivariado demostró que los principales factores de riesgo para cualquier sibilancias eran rinitis, OR 3.65 (IC 95% 3.36–3.96, El 'asma actual' estuvo fuertemente asociado con la rinitis, OR 9.02 (IC 95% 7.92-10.3), similar a los "síntomas relacionados con el asma", donde la rinitis tenía OR 4.71 (IC 95% 4.18– 5.30).³⁴

En un metaanálisis reciente, el cual incluyó 31 estudios realizados en 102 países, donde se utilizaron los cuestionarios ISAAC y una muestra total de 1,430,329 niños de 0 a 18 años, se reportó que para los niños con asma, la relación de riesgo calculada de tener los otros trastornos como rinitis alérgica fue de 6.20 % IC: 5,30-7,27).²⁴

B Del-Río-Navarro, et al realizaron un estudio para determinar los principales factores asociados con los síntomas de la rinitis y la rinoconjuntivitis alérgicas en niños y adolescentes escolares en el norte de la Ciudad de México. El cuestionario del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) permitió describir los factores asociados con las enfermedades alérgicas, sin embargo, la mayoría de los estudios de factores de riesgo para enfermedades alérgicas se han dedicado al asma y no a la rinitis.³⁷

Se incluyeron en el estudio 4.106 niños de 6-7-años y 6.576 de 13-14 años. La prevalencia total del diagnóstico de rinitis alérgica fue de 4.6%. La prevalencia de síntomas de rinitis acumulada y actual fue considerada alta (> 29%), pero la prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica fue considerada baja (con rango de 3,4% a 5,6%). La prevalencia de síntomas de rinitis con conjuntivitis tuvo valores intermedios (con rango de 20,3% a 30,2%). Los síntomas de rinitis alérgica acumulada, los síntomas de rinitis alérgica actual y rinoconjuntivitis estuvieron relacionados con síntomas de asma actual o acumulada, síntomas de dermatitis atópica actual o acumulada y al uso de acetaminofen actual (razón de momios > 1, P < 0,05).³⁷ (Tablas de la 1-3)

Alérgenos inhalantes

La RA se caracteriza por una pérdida de tolerancia inmunológica y clínica hacia un alérgeno específico. Esto implica la producción de sIgE que inicia la inflamación alérgica después de la exposición al alérgeno. Por lo tanto, sIgE es un sello de alergia y su producción define la sensibilización. La sensibilización es un fenómeno complejo, regulado por factores genéticos y ambientales, que requiere una exposición previa a un alérgeno específico. Si un sujeto nunca está expuesto a un alérgeno, no se puede producir una sensibilización a ese alérgeno. Por otro lado, es fundamental distinguir entre sensibilización y alergia. La alergia, que implica el desarrollo de síntomas después de la exposición sensibilizadora, es diferente de la sola sensibilización. Sin sensibilización no puede existir alergia. Se ha estudiado ampliamente los

factores de riesgo los alérgenos inhalados, incluidos los ácaros, los pólenes, la caspa de los animales y los alérgenos de los hongos en el desarrollo de RA la exposición en el útero y en la primera infancia.¹

Los ácaros

De acuerdo a estudios sobre la exposición temprana a ácaros y el desarrollo de RA, no se demostró asociación entre la exposición temprana a los ácaros y el desarrollo de RA.¹

Marinho et al realizaron un estudio en el cual el objetivo en el contexto de una cohorte de nacimientos de población, investigar la prevalencia y los factores de riesgo de la rinoconjuntivitis actual (CCR) a los 5 años de edad. Revisaron a 1025 niños a la edad de 5 años, de los cuales 122 fueron aleatorizados a una intervención ambiental. Los datos del cuestionario estaban disponibles en 815 niños (54.7% niños), pruebas cutáneas en 717, IgE en 478 (470 con ambas pruebas cutáneas e IgE) y función pulmonar en 711 niños. La rinitis fue reportada por 230 (28.2%), Rinitis actual (CR) por 213 (26.1%), Rinoconjuntivitis (CRC) por 99 (12.1%) y rinitis alérgica diagnosticada por el médico por 43 (5.3%) de los participantes. En toda la población, 26.8% de los niños fueron sensibilizados a al menos un alérgeno en la prueba cutánea y 34.9% en la IgE. La exposición acumulativa al alérgeno de ácaros se asoció de manera significativa e inversa con la CCR. Cuando se ajustó para la sensibilización a ácaros, este efecto solo se observó en niños no sensibilizados (OR 0,78; IC del 95%: 0,63 a 0,96, p = 0,02).³⁸

Kim et al., realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el papel de la exposición ambiental a los ácaros en la sensibilización y las manifestaciones clínicas del asma y la rinitis en niños y adolescentes que viven en zonas urbanas y rurales.³⁹

Se estudiaron un total de 16.624 sujetos (de 7 a 18 años) que viven en áreas urbanas (metropolitanas y no metropolitanas) y rurales (huertos de manzanas y huertos de cítricos) en Corea fueron evaluados mediante un cuestionario y una prueba cutánea para 11 aeroalérgenos comunes, incluido el ácaro rojo cítrico (CRM) y ácaro araña de dos puntos (TSM).³⁹

Las tasas de respuesta cutánea positiva a TSM fueron 4.2% de 1,563 sujetos metropolitanos, 3.8% de 5,568 sujetos no metropolitanos y 6.5% de 1,464 sujetos que viven en granjas de manzanas cercanas, y eso corresponde al CRM 15.6% de 8,029 en granjas cercanas de cítricos. La prevalencia de sibilancias y rinitis actuales como se informó en un cuestionario fue mayor entre las personas con antecedentes de visitar las granjas fruteras una vez o más por año que entre las que no lo tenían (10% vs. 7.1%, 32.8% vs. 26.7%), para sibilancias y rinitis, respectivamente). Entre las personas con sibilancias o rinitis, las respuestas positivas de la piel a TSM o CRM también fueron más

altas entre las personas con un historial de visitas a granjas fruteras que entre las que no lo tenían (11.2% vs. 6.6%, 13.0% vs. 6.6%, respectivamente), aunque las respuestas positivas de la piel a los ácaros del polvo doméstico fueron similares en ambos grupos.³⁹

La prevalencia de rinitis durante los últimos 12 meses fue mayor en los niños que habían estado expuestos en comparación con los que no tuvieron exposición al ácaro (32.8 vs 26.7 % con OR 1.34 IC 95).³⁹

Curiosamente, las mascotas pueden ser una fuente importante de ácaros, ya que su pelaje suele ser poblado por ácaros; ésta asociación puede confundir la evaluación y el tratamiento de la RA. En última instancia, los estudios sobre la exposición temprana a ácaros y el desarrollo de la RA son contradictorios y se necesita investigación adicional.^{22,}

Polen

Existen 2 estudios que abordaron el impacto de la exposición temprana al polen en la RA. Kihlström et al., no informaron asociación con rinoconjuntivitis alérgica. En este estudio el objetivo fue evaluar la influencia de la exposición temprana a altas dosis a un alérgeno inhalador (polen de abedul) sobre la sensibilización y el desarrollo de la enfermedad atópica en los niños.⁴⁰

Un total de 583 niños con herencia atópica nacidos en Estocolmo entre febrero y abril de 1992, 1993 o 1994 fueron investigados entre los 4,5 y los 5 años. Los niños fueron examinados y se sometieron a pruebas cutáneas con inhalantes y alérgenos alimentarios. Los anticuerpos IgE (RAST) contra el polen de abedul y el alérgeno del polen de abedul recombinante (rBet v 1) se analizaron en suero.⁴⁰

Los niños nacidos en 1993 (exposición a dosis altas a los 0-3 meses) presentaron mayor sensibilización, es decir, respuesta positiva de la prueba de pinchazo de la piel) al polen de abedul que los niños nacidos en 1994 (exposición a dosis bajas; 17.8% y 8.8%, respectivamente; odds ratio [OR], 2.4; 95% CI, 1.2-4.6). Se observó una tendencia en la misma dirección para los niños nacidos en 1992 (exposición a dosis altas a los 12-15 meses; OR, 1.7; IC 95%, 0.9-3.2). Los resultados fueron apoyados por los análisis RAST. La prevalencia de asma bronquial, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica no difirió entre los grupos de año de nacimiento. Sin embargo, la prevalencia de asma alérgica inducida por polen y la caspa animal aumentó en los niños nacidos en 1993 (OR, 2.6, 95% CI, 1.2 - 5.6). Se sugirió una interacción entre la exposición temprana a altas dosis al polen de abedul y al gato en el hogar para la sensibilización al gato (P = .06).⁴⁰

Erbas et al. mostraron que la exposición al polen durante la infancia es un factor de riesgo para la RA. El objetivo de su estudio fue examinar la asociación

entre los niveles ambientales más altos de polen en los primeros 3 a 6 meses de vida y el riesgo de eccema, la sensibilización a los alimentos y aeroalergenos a los 2 años y el asma o rinitis alérgica a los 6 a 7 años de edad. Usaron una cohorte de nacimiento de 620 bebés con antecedentes familiares de enfermedad alérgica nacidos entre 1990 y 1994, examinamos el riesgo de eccema o sensibilización alérgica (SPT > 3 mm a al menos uno de leche de vaca, clara de huevo, cacahuete, ácaro del polvo doméstico, centeno y caspa de gato) a los 2 años y asma o rinitis alérgica a los 6–7 años. Los niveles ambientales diarios de polen se midieron durante este período. Encontraron que la exposición acumulativa a concentraciones de polen de hasta 6 meses se asoció con la sensibilización aeroalérgica, y el riesgo más alto ocurrió a los 3 meses (OR = 1,34; IC del 95%: 1,06 a 1,72). La exposición acumulada al polen hasta 3 meses también se asoció con la fiebre del heno (OR 1.14, IC 95% 1.009–1.29) y entre 4 y 6 meses solo con asma (OR 1.35, IC 95% 1.07–1.72).⁴¹

Asociación entre rinitis alérgica y dermatitis atópica

B Del-Río-Navarro, et al realizaron un estudio para determinar los principales factores asociados con los síntomas de la rinitis y la rinoconjuntivitis alérgicas en escolares y adolescentes en el norte de la Ciudad de México.³⁷

El instrumento de la encuesta fue el cuestionario de ISAAC fase 3b, el cual fue validado y estandarizado en español. Se incluyeron en el estudio 4.106 niños de 6-7-años y 6.576 de 13-14 años. La prevalencia total del diagnóstico de rinitis alérgica fue de 4.6%.³⁷

En este estudio encontraron respecto a la asociación de síntomas de rinitis con dermatitis atópica lo siguiente: en niños de 6-7 años con síntomas de rinitis alguna vez tanto Con presencia de rash alguna vez y diagnóstico de dermatitis atópica presentó un OR de 1.9 (IC 95 1.5-2.3) y 3 (IC 95 2-4.3), respectivamente. En niñas de 6-7 años con síntomas de rinitis alguna vez, Y la a presencia de síntomas de dermatitis en algún momento de la vida, presentó in OR de 2.5 (IC 95 1.8-3.6). En niños de 6-7 años con síntomas de rinitis en los últimos 12 meses se presentó un OR de 2.1 (IC 95 1.7-2.6) para rash en algún momento y en niñas un OR de 2.3 IC 95 (1.9-2.9).³⁷

Peroni et al en 2003 realizaron un estudio cuyo objetivo evaluar la prevalencia de rinitis, estornudos, escurrimiento o bloqueo nasal, los factores de riesgo asociados con dichos síntomas y la sensibilización a los alérgenos. Dieciocho escuelas infantiles fueron seleccionadas al azar. Los padres de niños en edad preescolar (3–5 años) distribuyeron y cumplimentaron el cuestionario escrito (ISAAC) del Estudio internacional sobre asma y alergias en la infancia. La sensibilización alérgica a aeroalérgenos y alimentos comunes se evaluó mediante prueba cutánea. Se evaluaron mil cuatrocientos dos encuestas válidas (92%) (734 hombres y 668 mujeres). La prevalencia de rinitis en los

últimos 12 meses fue del 16,8%. Se encontró que en los niños de 6-7 años con síntomas de rinitis se encontró un OR de 1.84 (IC 95 1.3-2.6) para síntomas de dermatitis atópica⁸³

El estado atópico positivo, definido como al menos una prueba cutánea positiva, estuvo presente en el 18.6% de la población estudiada, con un OR de 2.68 (IC 95%, 1.88–3.84) para niños con rinitis. Los niños con antecedentes positivos de rinitis en los últimos 12 meses mostraron una tasa significativamente más alta de sensibilización alérgica (29,9%) en comparación con los niños sin síntomas (13,7%) (P<0.001). Los alérgenos sensibilizantes más comunes en niños con rinitis fueron el polen de gramíneas (16.8%) y ácaro de polvo (11.7%).

Exposición a animales de granja

Numerosos estudios han evaluado la asociación entre la exposición temprana a la caspa de los animales y el desarrollo posterior de la RA, con resultados contradictorios.¹

Los estudios se dividen de acuerdo con los hallazgos: estudios que informan un efecto protector para el desarrollo de RA y estudios que muestran que la exposición temprana a mascotas representa un factor de riesgo para RA.¹

En una encuesta transversal, los padres de 2283 niños de 8 a 10 años de una zona principalmente rural de Austria respondieron un cuestionario estandarizado sobre enfermedades alérgicas y factores ambientales. Se realizó prueba cutánea a 1137 niños a siete alérgenos locales.⁸⁷

La prevalencia de rinitis alérgica fue significativamente menor en los niños que viven en una granja que en los niños de un entorno no agrícola (3.1% vs 10.3%, P< 0.0002), asma (1.1%) vs 3.9%, P<0.017) y una reactividad positiva al pinchazo de la piel a al menos uno de los alérgenos locales comunes (18.8 vs 32.7%, P <0,001). En un modelo de regresión logística multivariable, el ajuste de los antecedentes genéticos, la educación de los padres, las condiciones de vida y de vivienda y los factores dietéticos no modificaron el odds ratio para la asociación de la agricultura y la sensibilización alérgica. Solo después de incluir "contacto regular con el ganado y las aves de corral" en el modelo, el cociente de probabilidades cambió significativamente (OR 0.48 95% CI 0.30 ± 0.75 a 0.75 95% CI 0.37 ± 1.52) indicando una asociación entre el contacto regular con animales de granja y menor riesgo de sensibilización atópica.⁸⁷

Leynaert B et al., analizaron datos de 6,251 adultos seleccionados al azar de 20 a 44 años de edad que participan en la Encuesta de Salud de Respeto de la Comunidad Europea (ECRHS). Los sujetos respondieron un cuestionario detallado y se sometieron a mediciones específicas de IgE en cinco alérgenos.

Después de ajustarse a posibles factores de confusión, incluida la exposición de mascotas en la infancia, el número de hermanos, la infección respiratoria severa en la infancia y los antecedentes de alergia en los padres, vivir en una granja en la infancia se asoció con un riesgo reducido de sensibilización atópica en la edad adulta (OR 0.76, IC 95% 0.60–0.97). En comparación con otros adultos, los que habían vivido en una granja cuando eran niños estaban menos sensibilizados al gato (OR 0,63; IC 95% 0,41-0,96) y al pasto Timothy (OR 0,68; IC 95% 0,50-0,94), No fue significativo por lo que hay menor tendencia de tener síntomas nasales en presencia de polen (OR 0,80, IC 95% 0,64 a 1,02. El efecto protector del ambiente agrícola en la infancia observado en esta muestra poblacional de adultos jóvenes proporciona evidencia a favor de la hipótesis de que los factores ambientales encontrados en la infancia pueden tener un efecto protector de por vida contra el desarrollo de alergia.⁸⁸

Se deben considerar factores adicionales: edad de la mascota, género y especie; número de animales domésticos; características del hogar; predisposición atópica de los dueños de mascotas y otros. Teniendo en cuenta estas complejas variables, el debate sobre la influencia de la exposición temprana de las mascotas en el desarrollo de enfermedades alérgicas sigue sin resolverse. Por lo tanto, no se pueden establecer pautas basadas en la evidencia con respecto a tener mascotas en el hogar.¹

Entre los sujetos sensibilizados a los alérgenos de las mascotas, la exposición tiende a exacerbar los síntomas. Sin embargo, la asociación del mantenimiento de mascotas en la infancia con el desarrollo posterior de la RA es más controvertida y difícil de establecer.¹

La prevalencia de la propiedad de mascotas en el hogar se utiliza para estimar la exposición al alérgeno de las mascotas. Sin embargo, los dueños de mascotas con frecuencia están contaminados con alérgenos de mascotas, lo que lleva a exposiciones generalizadas a través del contacto social. Por lo tanto, no existe una población de referencia no expuesta, lo que limita nuestra capacidad para comprender claramente la relación entre la exposición a alérgenos de mascotas y el desarrollo de RA. El momento de la exposición al alérgeno de las mascotas en la vida temprana puede ser un factor importante para el sistema inmunológico en proceso de maduración.¹

Un metaanálisis de 32 estudios buscó examinar la asociación entre la exposición a mascotas peludas, el asma y la rinitis alérgica. Buscaron estudios publicados en cualquier idioma mediante búsquedas sistemáticas en las bases de datos computarizadas de Medline (1966 – marzo de 2007), Embase, LILACS e ISI, y examinando manualmente las referencias de los artículos originales y las revisiones recuperadas. Se incluyeron estudios de cohorte así como casos y controles, los cuales reportaron estimaciones de riesgo relativo e intervalos de confianza de exposición a gatos, perros y animales peludos no

especificados, y asma y rinitis alérgica. Solo cinco estudios que midieron el riesgo de rinitis estaban disponibles. Los dos estudios que midieron el riesgo entre los sujetos expuestos a gatos presentaron un riesgo relativo combinado de 0,69 (IC del 95%: 0,41-1,16). Entre los sujetos expuestos a cualquier mascota peluda (cuatro estudios), el RR fue de 0,79 (IC del 95%: 0,68 a 0,93).⁴²

Christensen et al., publicaron un estudio en 2016 cuyo objetivo fue investigar la asociación entre el lugar de la crianza, tener mascotas en la infancia y la rinitis alérgica y los síntomas nasales en la edad adulta.⁴⁵ El estudio poblacional de salud respiratoria en el norte de Europa incluye sujetos de Dinamarca, Noruega, Suecia, Islandia y Estonia nacidos en 1945-1973. Este artículo analiza a 13,376 participantes. Se definieron seis categorías de lugares de crianza: granja con ganado, granja sin ganado, aldea en área rural, pequeña ciudad, suburbio de la ciudad y centro de la ciudad. Se registraron las mascotas en el hogar al nacer y durante la infancia. Los datos fueron analizados utilizando modelos ajustados de regresión logística.⁴⁵ La crianza en granjas ganaderas predijo menos rinitis alérgica en adultos (OR) 0,68, 0,54-0,85] y síntomas nasales (OR 0,82, 0,68-0,99) que la educación en la ciudad, y se observó un gradiente urbano-rural con riesgo decreciente por nivel de urbanización (O 0,92, 0,88-0,94). Las mascotas en el hogar al nacer (OR 0,78, 0,68-0,88) y durante la infancia (OR 0,83, 0,74-0,93) se asociaron con una rinitis alérgica menos posterior.⁴⁵

Uso de medicamentos y rinitis alérgica

Abundantes reportes epidemiológicos de las últimas décadas demuestran un claro aumento de la incidencia del asma bronquial y la rinitis alérgica en los países desarrollados.⁴⁶ La identificación de los factores responsables de este fenómeno ha sido el objetivo de varios proyectos de investigación. Uno de los posibles factores de riesgo en el desarrollo del asma bronquial es el uso de paracetamol. El paracetamol se usa con mucha frecuencia, especialmente en niños, como analgésico y antipirético, o como parte de algún medicamento. En las estrategias de manejo del dolor en niños, cuyo dolor se evalúa como leve, el paracetamol es uno de los medicamentos de elección.

El uso de paracetamol puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de asma, rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica. Los mecanismos sospechosos detrás de las correlaciones observadas implican estrés oxidativo en las vías respiratorias con su efecto sobre la inflamación, así como una fuerte respuesta mediada por Th2 o daño epitelial de las vías respiratorias como el efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa-2, que desempeña un papel en la reparación del epitelio dañado de la vía aérea.⁴⁶

Agnieszka Lipiec et al., realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar y caracterizar la correlación entre el uso de paracetamol y el asma, rinitis alérgica y los síntomas de dermatitis atópica en la población polaca. El estudio es parte del proyecto ECAP que involucra el uso de los cuestionarios ISAAC y ECRHS. Se analizaron los cuestionarios completados de 18,617 sujetos, incluidas 10,011 (53.8%) mujeres. Los niños de 6 a 7 años de edad ($n = 4,510$), los adolescentes de 13 a 14 años de edad ($n = 4,721$) y los adultos de 20 a 44 años de edad ($n = 9,386$) constituyeron el 24,2%, el 25,4% y el 50,4% de los encuestados, respectivamente. Los sujetos de estudio vivían en 8 centros urbanos principales y una zona rural. Se analizó la frecuencia de uso de paracetamol durante los 12 meses anteriores y los síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica durante ese período. Se encontraron los siguientes resultados: la proporción de encuestados que tomaron paracetamol al menos una vez al mes en los últimos 12 meses fue la más alta, con un 41,29% ($n = 3,866$) en el grupo de adultos (de 20 a 44 años), y en el grupo de 13 a 14 años con un 17,43% ($n = 782$) y un 26,33% ($n = 1,238$), respectivamente. La tasa media de exposición al paracetamol al menos una vez al mes en los últimos 12 meses en la población total del estudio fue de 31.73% ($n = 5,886$). El porcentaje de sujetos que usaron paracetamol al menos una vez durante los últimos 12 meses fue más alto en el grupo de edad más joven (6 a 7 años de edad) con 61.55% ($n = 2,761$), con 51.76% ($n = 2,435$) y 37,6% ($n = 3,520$) en los grupos de 13 a 14 años y adultos, respectivamente. Un promedio de 46,99% ($n = 8,716$) de la población del estudio que completó este ítem del cuestionario tomó paracetamol al menos una vez durante los 12 meses anteriores.⁴⁶

Asma. La ingesta informada de paracetamol en los últimos 12 meses se asoció con un aumento significativo dependiente de la dosis en el riesgo de síntomas de asma bronquial en todos los grupos de edad evaluados. La correlación más fuerte entre los síntomas de asma y el uso frecuente de paracetamol de al menos una vez al mes se demostró en la población más joven evaluada de niños de 6 a 7 años de edad. En este grupo de edad, los valores de odds ratio (OR) para sibilancias / silbido de pecho con el uso de paracetamol solo una vez al año y al menos una vez al mes en los últimos 12 meses, en asociación con el uso de paracetamol, fueron: 1.56 (95 % CI 1.26–1.93) y 2.82 (IC 95% 2.21–3.60), respectivamente. Se observó una correlación de dosis de riesgo igualmente fuerte en el grupo de edad más joven para episodios de disnea inducidos por actividad vigorosa, con OR = 1.48 (IC 95% 1.13–1.94) para uso de paracetamol en los últimos 12 meses y un OR de 2.82 (95% CI 2.09–3.81) cuando el uso de paracetamol era frecuente. También se observó una fuerte correlación entre los episodios de disnea debido a la actividad extenuante y el uso frecuente de paracetamol en el grupo de adolescentes (13–15 años) y

adultos (20–44 años), con OR = 2,64 (95% IC 2.12–3.28) y OR = 1.98 (IC 95% 1.70–2.26), respectivamente. ⁴⁶

Rinitis. El uso de paracetamol en los últimos 12 meses se asoció con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar síntomas de rinitis. La RA mostró la correlación más fuerte, en términos de la razón de probabilidades, con el uso de paracetamol frecuentemente (al menos una vez al mes) en el grupo de adolescentes (13-14 años); OR = 1.58 (IC 95% 1.30–1.92).⁴⁶

Eczema. El uso de paracetamol al menos una vez al mes en los últimos 12 meses demostró una correlación con el desarrollo de síntomas de alergia en la piel. ⁴⁶ El uso frecuente de paracetamol en niños de 6 a 7 años de edad se asoció con un mayor riesgo de eccema atópico u otro tipo de alergia cutánea ya que se encontró un OR de 1.5 (IC 95% 1.11–2.01) cuando se utilizaba el paracetamol 1 vez por mes. ⁴⁶

Concluyeron que el uso de paracetamol en los últimos 12 meses se asoció con un aumento significativo dependiente de la dosis en el riesgo de rinitis OR = 1.58 (IC 95% 1.30–1.92). Por lo tanto, el uso frecuente de paracetamol puede ser un factor de riesgo para los síntomas de asma, rinitis y alergia cutánea en la población polaca. ⁴⁶

En 2006 Barragán-Meijueiro et al, realizaron un estudio con el objetivo de Investigar la existencia de evidencia epidemiológica que asociara la ingesta de paracetamol y la presencia de alergias en niños mexicanos mediante un estudio transversal, donde aplicaron el cuestionario ISAAC a 3493 niños de 6-7 años de edad. Se realizaron dos tipos de análisis: 1) los niños se clasificaron como casos si tenían antecedentes de sibilancias, rinitis o eccema en cualquier momento desde su nacimiento hasta la edad de 6-7 años, o como “controles” si nunca presentaron esta sintomatología, 2) los niños se clasificaron como casos si presentaron sibilancias, rinitis o eccema en los 12 meses previos al estudio. El consumo de paracetamol se consideró como positivo si ocurrió en forma frecuente durante el primer año de vida o en los últimos 12 meses . Encontraron los siguientes resultados: el uso de paracetamol en el primer año de vida incrementó en forma significativa el riesgo de presentar sibilancias alguna vez (OR 1.69 IC95% 1.23 a 2.34) y rinitis (OR 1.37 IC95% 1.20 a 1.59) pero no de eccema (OR 1.45; 95% IC, 0.91 a 2.32). El uso frecuente de paracetamol en el último año de vida incrementó el riesgo de sibilancias (OR, 3.3; 95% CI 1.54 a 7.18), rinitis (OR, 1.61; 95% CI, 1.33 a 1.95), o eccema (OR, 1.82; 95 % CI, 1.24 a 2.66). Se concluyó que el uso frecuente de paracetamol estuvo asociado a un mayor riesgo de sibilancias y rinitis, en una población de niños mexicanos. ⁴⁷

Asociación entre uso de antibióticos y enfermedades alérgicas

Muchos estudios han examinado la asociación de exposiciones prenatales con enfermedades alérgicas. Sin embargo, los niños también están expuestos e influenciados por diversos factores ambientales, como los medicamentos. Desde 2000 hasta 2010, el consumo global total de antibióticos aumentó, aunque se observó una disminución en el consumo de antibióticos en Japón durante este período.⁴⁸ A pesar de esta disminución, las recetas de antibióticos todavía se hicieron en gran escala en Japón, con el 60% de los pacientes que recibieron antibióticos recetados. infecciones respiratorias superiores en 2009.⁴⁹ Las asociaciones de exposiciones postnatales a antibióticos en el primer año de vida con el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas en niños se informaron en algunos estudios de varios países no asiáticos.^{50,51}

Sin embargo, ningún estudio ha evaluado las asociaciones de las exposiciones postnatales a los antibióticos en los primeros 2 años de vida en niños de Asia. El objetivo de este estudio fue dilucidar la relación entre las exposiciones a los antibióticos postnatales en los primeros 2 años de vida y las enfermedades alérgicas en niños de 5 años en Japón.⁵²

Los datos se extrajeron del estudio de cohorte de nacimiento hospitalario llamado Estudio de Salud, Enfermedad y Desarrollo de los Niños de Tokio. Para identificar los signos de asma y enfermedades alérgicas en los niños, se utilizó el cuestionario del Estudio internacional del asma y las alergias en la infancia. Se aplicaron modelos de regresión logística para estimar el efecto del uso de antibióticos en los resultados en la vida posterior.⁵²

Se encontraron los siguientes resultados: La exposición a antibióticos en niños dentro de los primeros 2 años de vida se asoció con asma actual (odds ratio ajustado [aOR] 1.72, intervalo de confianza del 95% [IC] 1.10-2.70), dermatitis atópica actual (aOR 1.40, IC del 95% 1.01e1.94), y rinitis alérgica actual (aOR 1.65, IC 95% 1.05e2.58) a los 5 años de edad. El análisis de las asociaciones por tipo de antibióticos mostró que cefalosporinas se asociaron con asma actual (aOR 1.97, IC 95% 1.23e3.16) y rinitis actual (aOR 1.82, IC 95% 1.12e2.93) y macrólido se asoció con la corriente dermatitis atópica (aOR 1.58, IC 95% 1.07e2.33).⁵² De acuerdo a lo anterior, el estudio concluyó que el uso de antibióticos durante los primeros 2 años de vida es un factor de riesgo para el asma actual, la dermatitis atópica actual y la rinitis alérgica actual (en los últimos 12 meses) en niños de 5 años.⁵²

Yueh-Ying et al., realizaron un estudio con el objetivo de examinar si el área de residencia en el primer año de vida modifica la relación entre el uso de antibióticos en la vida temprana y las enfermedades alérgicas durante la infancia. Fue un estudio transversal de enfermedades alérgicas en 1517 niños (edades 6-7 años) que asistían a 101 escuelas en áreas urbanas y rurales de

San Francisco (Córdoba, Argentina). El asma actual, las sibilancias y la rinoconjuntivitis alérgica se definieron con base de las respuestas al cuestionario validado del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia. Se utilizó regresión logística multivariada para el análisis del uso de antibióticos y enfermedades alérgicas.⁵³

Encontraron los siguientes resultados (después del ajuste por el uso de paracetamol, bronquiolitis y otras covariables): el uso de antibióticos en el primer año de vida se asoció con mayores probabilidades de sibilancias actuales (odds ratio [OR], 1.8; 95% CI, 1.3-2.6) y rinoconjuntivitis alérgica (OR) , 1.9; IC 95%, 1.3-2.7). Después de la estratificación por área de residencia, el uso de antibióticos se asoció con sibilancias actuales (OR, 2.4; IC 95%, 1.5-4.0) y rinoconjuntivitis alérgica (OR, 2.1; IC 95%, 1.3-3.4) en los niños que vivían en zonas urbanas en su primer año de vida, pero no entre aquellos que vivieron en un área rural en su primer año de vida.⁵³

Concluyeron que el uso de antibióticos en la vida temprana se asocia con sibilancias actuales y rinoconjuntivitis alérgica en niños argentinos que vivían en áreas urbanas durante su primer año de vida. La exposición a un entorno rural en una etapa temprana de la vida puede proteger contra los efectos adversos de los antibióticos sobre las enfermedades atópicas en los niños.⁵³

Alérgenos alimentarios (en el útero y en la exposición infantil)

En algunos estudios, la sensibilización temprana a los alérgenos alimentarios se ha relacionado con el desarrollo de RA en la infancia.²² Un metanálisis de Alduraywish et al. demostró que la sensibilización a los alimentos (clara de huevo, leche de vaca, maní y camarones) en los primeros 2 años de vida se asoció con un mayor riesgo de AR durante la infancia (OR = 3.0; IC 95%, 2.1 a 4.2).⁵⁴

La relación entre la sensibilización a los alérgenos alimentarios y el desarrollo posterior de la RA durante la infancia se ha investigado tanto en las cohortes poblacionales como en las de alto riesgo. Si bien existe una correlación estadísticamente significativa en la cohorte de alto riesgo, hay resultados mixtos en los estudios basados en la población.¹ Los estudios han evaluado la introducción temprana de alimentos en comparación con la evitación de alimentos con respecto a los efectos sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. En un estudio prospectivo de cohorte de nacimiento de 2073 niños, la introducción tardía de sólidos (los últimos 4 o 6 meses de edad) no se asoció con una disminución de las probabilidades de RA, asma o sensibilización contra alimentos o alérgenos inhalados a los 6 años de edad. De hecho, la sensibilización a los alimentos ocurrió con más frecuencia en niños que fueron introducidos a los sólidos más tarde.⁵⁵ En un ensayo clínico aleatorizado de evitación de alérgenos alimentarios en la infancia, se evaluó la incidencia de la

enfermedad alérgica subsiguiente, incluida la RA. El brazo de intervención del ensayo requirió que las madres evitaran la leche de vaca, el huevo y el maní durante el último trimestre del embarazo y la lactancia subsiguiente, y requirió que los bebés evitaran la leche de vaca hasta la edad de 1 año (suplementación con hidrolizado de caseína antes de la edad de 1 año), huevo hasta la edad 2 años, y cacahuete y pescado hasta los 3 años. En comparación con las parejas de control materno-infantil que seguían las prácticas de alimentación estándar, los bebés en el brazo de evitación de alimentos mostraron una reducción significativa en las tasas de alergia a los alimentos y la sensibilización a la leche antes de los 2 años. Sin embargo, a la edad de 7 años, la prevalencia de alergia a los alimentos ya no era diferente entre los 2 grupos. Además, no hubo diferencias en las tasas de RA, dermatitis atópica, asma y otras enfermedades atópicas a la edad de 7 años.⁵⁶ De acuerdo a los estudios, no hay datos para apoyar la dieta materna como un factor que contribuya al desarrollo de alergia alimentaria y RA; sin embargo, existe cierta evidencia de que la presencia de alergia a los alimentos durante la infancia (mayores de 2 años) es un factor de riesgo para la RA.^{1, 56}

Humo de tabaco

La RA se ha asociado frecuentemente con la exposición tanto activa como pasiva al humo de tabaco. Los estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco puede propagar el desarrollo de enfermedades atópicas a través de varios mecanismos que incluyen daño superficial directo a la mucosa nasal, mecanismos epigenéticos alterados a través de la acetilación de histonas, expresión de microARN y metilación del ADN.⁵⁷

Como alternativa, también se ha demostrado que la nicotina pueden ejercer un efecto inmunosupresor sobre la enfermedad alérgica al suprimir el tráfico de eosinófilos y las respuestas de citoquinas / quimioquinas Th2.^{57,58,59}

Saulyte et al., identificaron una correlación significativa positiva entre la exposición pasiva al humo y el desarrollo de RA, pero no una relación significativa entre el tabaquismo activo o la exposición materna pasiva prenatal al humo y la RA. Sin embargo, sí encontraron una correlación significativa entre el tabaquismo activo y la rinitis no alérgica / crónica.⁶⁰

Hur et al., también evaluaron sistemáticamente la relación entre tabaquismo pasivo y la RA a través de un metaanálisis en adultos, el cuál no encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de estudios en adultos y niños que demostraron una asociación entre tabaquismo pasivo y la RA, mientras que un análisis similar de estudios pediátricos no lo hizo. Esto plantea la posibilidad de que los efectos atópicos del humo pasivo en la mucosa nasal puedan tardar varios años en manifestarse.⁶¹

Keil et al. encontraron que mientras que el humo pasivo no se relacionaba significativamente con la rinitis alérgica, se asoció fuertemente con la sensibilización alérgica y los síntomas del asma en niños con una predisposición genética ya que entre los niños con dos padres alérgicos, una madre que fumaba regularmente aumentaba significativamente las probabilidades de sensibilización alérgica (ajustada OR 4.8, IC 95% 1.3-18.2) y sibilancias (OR 5.7, IC 95% 1.7-19.0).⁶³

Factores protectores contra la rinitis alérgica

Lactancia materna

La lactancia materna está asociada con varios efectos beneficiosos para la salud maternoinfantil y, por lo tanto, se recomienda para todos los bebés. Un beneficio potencial es la prevención de enfermedades alérgicas. La leche materna es una solución inmunológicamente compleja, que contiene múltiples compuestos que apoyan el crecimiento infantil y facilitan desarrollo de la respuesta inmune infantil.⁶⁴⁻⁶⁷

La asociación entre la lactancia materna y la prevención de enfermedades alérgicas se ha estudiado y debatido con frecuencia. Mimouni Bloch et al. realizaron un metaanálisis de estudios prospectivos donde evaluaron los efectos de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida en el desarrollo de la RA. Seis estudios prospectivos cumplieron los criterios de inclusión. En su análisis agrupado, encontraron un efecto protector de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3 meses de vida que se acercó a la significación estadística en la población general (OR 0,74; IC del 95%, 0,54 a 1,01). Curiosamente, el efecto protector no se observó en niños con antecedentes familiares de enfermedad atópica (OR 0,87; IC del 95%: 0,48 a 1,58).⁶⁸

Recientemente, Lodge et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en 2015. Su análisis evaluó la asociación entre la lactancia materna y la RA e incluyó 5 estudios de cohorte y 11 estudios transversales. El número de participantes varió entre 361 y 13.889 para las cohortes, y 1402 a 206.453 para los estudios transversales. La combinación de las estimaciones de los diversos estudios encontró un efecto protector no significativo de la lactancia materna en el desarrollo de RA (OR 0,92; IC del 95%, 0,84 a 1,01).⁸⁶

Teoría de la higiene

Strachan propuso el término "teoría de la higiene" y especuló que la exposición a infecciones frecuentes en familias numerosas podría ser un factor protector. En 1989, Strachan informó que los niños que crecían en familias numerosas en el Reino Unido tenían un menor riesgo de rinitis alérgica y dermatitis

atópica. Se estudió la epidemiología de la fiebre del heno en una muestra nacional de 17 414 niños británicos nacidos durante una semana en marzo de 1958 y seguidos hasta la edad de 23 años (el Estudio Nacional de Desarrollo Infantil). Se investigaron tres resultados: (a) autoinformado "fiebre del heno durante los últimos 12 meses" a los 23 años; (b) informe de los padres de "fiebre del heno o rinitis alérgica en los últimos 12 meses" a la edad de 11 años; (c) el recordatorio de los padres de "eccema en el primer año de vida" provocado cuando el niño tenía 7 años. Las asociaciones más notables con la fiebre del heno fueron las relacionadas con el tamaño de la familia y la posición en el hogar en la infancia. Estas tendencias en la prevalencia ajustada fueron independientes entre sí y cada una fue significativa ($p < 0.01$).⁷³

La hipótesis de la higiene ha evolucionado hacia una "hipótesis de la biodiversidad más contemporánea, la cual involucra más que el efecto de las infecciones y de los microbios protectores individuales al potencial efecto protector de la colonización de las membranas mucosas y la piel con diversas microfloras ambientales."⁹⁰

Karmaus et al en un metanálisis de 53 estudios, 48 estudios demostraron que un mayor número de hermanos se asoció con disminución de la atopia. La revisión comenzó con una biblioteca de referencia preexistente sobre el tema, y se completó con una búsqueda sistemática de Medline (1965-2000) para los artículos que informaron sus resultados sobre trastornos atópicos por número de hermanos. Se calculó el OR para tres o más hermanos versus ningún hermano, junto con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se identificaron un total de 53 estudios que trataron trastornos atópicos y / o sensibilización y el número de hermanos. Los resultados incluyeron antecedentes de fiebre del heno, fiebre del heno actual, fiebre del heno en los últimos 12 meses y diagnóstico médico de la fiebre del heno. La edad en que se midieron los resultados varió entre 7 y 44 años. De los 17 estudios que informaron un resultado sobre la rinitis alérgica en relación con los hermanos, todos encontraron una relación negativa significativa. Los OR entre 0,20 y 0,65 (IC 95) para tres o más hermanos versus ningún hermano.⁷⁴

Las asociaciones de familias más grandes con menores prevalencias de fiebre del heno, eccema y marcadores objetivos de sensibilización alérgica se han encontrado de manera bastante constante en los países ricos, pero se sabe poco acerca de estas relaciones en los países menos ricos. Se realizó un estudio basado en los datos de los cuestionarios de 210 200 niños de 6 a 7 años de 31 países y 337 226 niños de 13 a 14 años de 52 países fueron recopilados por la Fase Tres del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC). Las asociaciones de síntomas de enfermedad y etiquetas de asma, rinoconjuntivitis y eccema se analizaron por número de hermanos totales, mayores y menores, utilizando modelos de regresión logística mixta

para ajustar las covariables individuales y en el nivel central por región, idioma y país.⁷⁵

En ambos grupos de edad, se observaron tendencias inversas ($P < 0,0001$) para "fiebre del heno" y "eccema" reportados con un número creciente de hermanos en total, y más específicamente hermanos mayores. Estas asociaciones inversas fueron significativamente más fuertes ($P < 0,005$) en los países más ricos. En contraste, los síntomas de asma grave y eccema severo se asociaron positivamente ($P < 0,0001$) con el número total de hermanos en ambos grupos de edad. Estas asociaciones con la gravedad de la enfermedad fueron en gran medida independientes de la posición dentro del seno y el INB per cápita nacional.⁷⁵

<i>Asociación de síntomas y enfermedades con el número total de hermanos, odds ratio por categoría y prueba de tendencia⁷⁵</i>					
Síntomas en niños de 6-7 años	No hermanos OR (95% CL)	Un hermano OR (95% CL)	Dos hermanos OR (95% CL)	Tres o más hermanos OR (95% CL)	Valor p OR (95% CL)
Rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses	1.00 (reference)	1.00 (0.95, 1.06)	0.95 (0.90, 1.01)	0.96 (0.90, 1.04)	0.09
Rinoconjuntivitis Grave	1.00 (reference)	0.09 1.03 (0.86, 1.23)	1.01 (0.83, 1.23)	1.15 (0.92, 1.43)	0.32
Rinitis alérgica alguna vez	1.00 (reference)	0.97 (0.91, 1.02)	0.85 (0.79, 0.90)	0.81 (0.75, 0.87)	< 0.0001

Probióticos.

Se realizó una revisión sistemática que incluyó 29 estudios que evaluaron los efectos de cualquier probiótico administrado a mujeres embarazadas, madres lactantes y / o bebés. Se incluyeron estudios que utilizaron cualquier suplemento probiótico, independientemente de la formulación (cápsulas, gotas de aceite, suspensión, y suplementos en fórmulas infantiles o cereales), microorganismos, composición de suplementos (cepas únicas frente a múltiples) o dosis. Los probióticos redujeron el riesgo de eccema cuando las mujeres lo utilizaron durante el último trimestre del embarazo (riesgo relativo [RR], 0.71; IC 95%, 0.60-0.84), cuando fueron utilizados por madres lactantes (RR, 0.57; IC 95%, 0.47-0.69), o cuando se administra a bebés (RR, 0.80; IC del 95%, 0.68-0.94). La evidencia no apoyó un efecto sobre otras alergias, el estado nutricional o la incidencia de efectos adversos.⁷⁶

Diversidad microbiana.

Los cambios en el estilo de vida, la urbanización, la dieta y el uso de antibióticos han cambiado la microbiota del medio ambiente, la piel humana y las membranas mucosas. Las diferencias en la microbiota pueden explicar la

diferencia en las enfermedades atópicas entre las áreas rurales y urbanas. En dos estudios transversales, se compararon a los niños que viven en granjas con los de un grupo de referencia con respecto a la prevalencia de asma y atopia y la diversidad de la exposición microbiana. En un estudio, PARSIFAL (Prevención de alergias - Factores de riesgo para la sensibilización en niños relacionados con la agricultura y el estilo de vida antroposófico), se analizaron muestras de polvo de colchón en busca de ADN bacteriano con el uso de análisis de polimorfismo de conformación de una sola hebra (SSCP) para detectar bacterias ambientales.⁷⁷

En el otro estudio, GABRIELA (Estudio multidisciplinario para identificar las causas genéticas y ambientales del asma en la Comunidad Europea, se evaluaron muestras de polvo acumulado en las habitaciones de los niños para determinar los taxones de bacterias y hongos con el uso de técnicas de cultivo.⁷⁷ En ambos estudios, los niños que vivían en granjas tenían prevalencias más bajas de asma y atopia y estaban expuestos a una mayor variedad de microorganismos ambientales que los niños en el grupo de referencia. A su vez, la diversidad de la exposición microbiana se relacionó inversamente con el riesgo de asma OR para PARSIFAL, 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,44 a 0,89; odds ratio para GABRIELA, 0,86; IC del 95%, 0,75 a 0,99).⁷⁷

En otro estudio Valkonen et al tuvieron como objetivo identificar grupos bacterianos asociados con la prevalencia de asma y atopia, y cuantificar la exposición interior a algunos de estos grupos bacterianos. La encuesta GABRIEL es un estudio interdisciplinario diseñado para identificar las causas genéticas y ambientales del asma en la Comunidad Europea. La encuesta principal consistió en una muestra aleatoria estratificada ponderada de una muestra de población general extraída de áreas rurales en Alemania, Austria y Suiza. Los estratos de exposición se definieron como (i) niños de la granja, que vivían en una granja en operación; (ii) niños no agrícolas expuestos, que no calificaban como niños de granja pero tenían contacto regular con granjas y / o consumían leche de granja; y (iii) niños no agrícolas no expuestos; se tomaron muestras aleatorias dentro de cada uno de los grupos de exposición mencionados, estratificados por enfermedad en niños asmáticos, no asmáticos atópicos y no asmáticos no atópicos. Se utilizaron muestras de polvo de colchón de 224 niños de 6 a 12 años.⁷⁹

Se aplicó una técnica de electroforesis en gel de gradiente desnaturizante (DGGE) en muestras de polvo de colchón de niños de granja y niños de control en el contexto del estudio avanzado de GABRIEL. Se analizaron las asociaciones entre las señales en DGGE y atopia, asma y otros resultados de salud alérgica. Se aplicaron ensayos cuantitativos basados en ADN (qPCR) para cuatro grupos bacterianos en las muestras de polvo para buscar una confirmación cuantitativa de las asociaciones indicadas en la identificación del ADN.⁷⁹

Se observaron varias asociaciones estadísticamente significativas entre las señales bacterianas individuales y también la diversidad bacteriana en DGGE y los resultados de salud en niños. La mayoría de estas asociaciones mostraron relaciones inversas con la atopia, y menos con el asma. Además, en un estudio de confirmación posterior que utiliza un método cuantitativo (qPCR), los niveles más altos de colchones de grupos bacterianos dirigidos específicamente - *Mycobacterium spp.*, *Bifidobacteriaceae spp.* y dos grupos diferentes de *Clostridium spp.* - Se asociaron con una menor prevalencia de atopia.⁷⁹

Para confirmar los hallazgos basados en las huellas dactilares del ADN, las concentraciones de cuatro grupos bacterianos seleccionados: *Mycobacterium spp.*, *Bifidobacteriaceae spp.* y *Clostridium spp.* diferentes (clúster I y clúster XI), se cuantificaron mediante PCR. Los resultados se expresan como cargas microbianas, es decir, células por área de colchón (células / m²). Las cargas microbianas expresados como células por m² estaban altamente correlacionadas (0,62–0,82, correlaciones de Spearman); las correlaciones para las concentraciones microbianas (células / mg) fueron algo más bajas (0.31–0.71, correlaciones de Spearman). Las splines de regresión mostraron asociaciones inversas estadísticamente significativas entre los niveles microbianos determinados por qPCR en polvo de colchón y atopia (0.7 kU / L) (valores de p = 0.004–0.019. También hubo una tendencia protectora (valor de p = 0.097) de alta diversidad bacteriana. Los efectos protectores fueron claramente visibles en toda la población del estudio y en los estratos de niños no agrícolas expuestos y no expuestos (controles).⁷⁹

Por otro lado, *Akkermansia muciniphila* representa del 1 al 4% de las bacterias intestinales en adultos y es una especie de bacteria que habita en el intestino grueso. Se estipula que *Akkermansia* produce ácidos grasos de cadena corta como el ácido acético a partir de la mucina y suministra energía a las células caliciformes que producen mucina, aumentando así la producción de mucina, engrosando la capa de moco intestinal y manteniendo el mecanismo de barrera intestinal; esto contribuye a un efecto antiinflamatorio y, en consecuencia, a su acción antidiabética. También se han llevado a cabo estudios que analizan las proteínas de células bacterianas de *Akkermansia*. Amuc-1100, una proteína de la membrana externa de *Akkermansia*, ha sido identificada y activa señales intracelulares mediadas por el receptor tipo Toll 2 (TLR2) de las células epiteliales intestinales, lo que contribuye a la mejora de la barrera intestinal. También se ha demostrado que Amuc-1100 de *Akkermansia* está involucrada en la respuesta inmune, específicamente en la inducción de la producción de interleucina-10 (IL-10), que es una citoquina antiinflamatoria. Como se mencionó anteriormente, *Akkermansia* está directa o indirectamente involucrada en las respuestas metabólicas e inmunes de los humanos, por lo que atrae la atención como una bacteria beneficiosa de próxima generación.⁹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una elevada prevalencia de rinitis alérgica, la cual ha incrementado en las últimas décadas. Éste padecimiento afecta entre el 10% y el 30% de todos los adultos y hasta el 40% de los niños.¹

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial con componentes genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Se le han asociado algunos polimorfismos genéticos que comparte con asma y se han identificado varios antígenos de histocompatibilidad (HLA) responsables de la rinitis alérgica estacional. El aumento de la rinitis alérgica en los últimos años, requiere suponer que los componentes ambientales tiene un papel predominante en su ocurrencia y progresión.¹

La RA es una causa importante de morbilidad generalizada, así como costos de tratamiento médico y productividad laboral reducida y días escolares perdidos. El peso de esta enfermedad no reside solamente en el efecto negativo en el funcionamiento físico y social del paciente, sino también en la carga financiera. Se estima que la rinitis alérgica generó costos médicos anuales en EEUU entre \$800 millones en 1987 y \$ 4,500 millones en 1997 y para el año 2002 el costo total estimado fue de \$ 11.58 billones.⁹⁵

Además la rinitis alérgica puede ser un factor causal de enfermedades comórbidas como el asma, la otitis media, trastornos del sueño, hipertrofia adenoidea y sinusitis.⁹⁵

El estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ha permitido profundizar en la epidemiología del asma, la rinitis alérgica y el eczema atópico en poblaciones escolares de todo el mundo mediante un cuestionario estandarizado y una metodología común. En algunos países de América Latina se ha podido estimar la prevalencia de síntomas de RA, distribución geográfica, y se ha indicado la importancia del estudio de las condiciones locales para una mejor caracterización de los potenciales factores de riesgo. Sin embargo, son pocos los estudios de la poblacional pediátrica de la RA que incluyan estimaciones de factores de riesgo.⁸⁵

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para síntomas de rinitis en escolares de cuatro ciudades de la República Mexicana (Mexicali, Ciudad Victoria Ciudad de México área norte y Toluca área urbana), de acuerdo al estudio ISAAC VS GAN?

JUSTIFICACIÓN

La rinitis alérgica es uno de los trastornos atópicos comunes entre los niños, convirtiéndolos en un importante problema de salud pública en todo el mundo. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas. Para reducir la incidencia y la prevalencia de la rinitis alérgica, es necesario identificar los factores asociados con ella para planificar programas preventivos y acciones específicas en salud pública.

Varios estudios han identificado diversos factores asociados con la rinitis alérgica tales como asma, sibilancias, dermatitis atópica, sensibilización alérgica, antecedentes familiares de atopia, uso de paracetamol y antibióticos, de acuerdo a lo reportado en el estudio ISAAC en 2002. Sin embargo, no hay estudios epidemiológicos actualizados que reporten dichos factores de riesgo en población escolar mexicana. El estudio GAN, nos permitirá conocer los factores asociados a síntomas de rinitis alérgica escolares de cuatro estados de la República Mexicana, con el propósito de comparar los resultados con los obtenidos en ISAAC e identificar los factores que requieren medidas preventivas a futuro.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar y comparar los factores de riesgo para síntomas de rinitis alérgica en escolares de cuatro Ciudades de la República Mexicana (Mexicali, Ciudad Victoria Ciudad de México área norte y Toluca área urbana) , de acuerdo al estudio ISAAC vs GAN.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los escolares correspondiente a los estados involucrados.
2. Identificar los de factores de riesgo para síntomas de rinitis (asma, dermatitis atópica, paracetamol, antibióticos, perro, gato) en escolares de 6 y 7 años de cuatro ciudades de la República Mexicana (Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México área norte y Toluca área urbana) de acuerdo al estudio ISAACy el estudio GAN.
3. Comparar los de factores de riesgo para síntomas de rinitis (género, asma, dermatitis atóica, paracetamol, antibióticos, perro, gato) en escolares de 6 y 7 años de cuatro ciudades de la República Mexicana (Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México área norte y Toluca área urbana) entre ambos estudios epidemiológicos.

HIPÓTESIS

Ha₁: Existe diferencia en los factores de riesgo (asma, uso de paracetamol, dermatitis atópica) para síntomas de rinitis en escolares de 6-7 años de 4 ciudades de la República Mexicana (Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México área norte y Toluca área urbana)., reportados en el estudio ISAAC y el estudio GAN.

Ha₂: La presencia de tos con sibilancias aumenta 2 veces más el riesgo de presentar rinitis alérgica.

Ha₃: La dermatitis atópica aumenta 2 veces más el riesgo de rinitis alérgica.

Ha₄: El antecedente de tener un familiar de primer grado con alguna enfermedad alérgica aumenta 2 veces más el riesgo de rinitis alérgica.

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal comparativo realizado en escolares de 6-7 años de edad, de los centros GAN correspondientes a Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México área norte y Toluca área urbana.

Se llevó a cabo mediante la aplicación de cuestionarios validados y estandarizados previamente por el estudio ISAAC, los cuales fueron contestados por los padres o responsables legales de los menores con previa firma del consentimiento informado.

Éste proyecto es parte del protocolo “Red Global de Asma Fase I Encuesta Global: Prevalencia, gravedad, manejo y factores de riesgo” programa que se fundó con la finalidad de continuar el trabajo de ISAAC en el campo del asma; siguiendo la metodología del protocolo oficial de GAN.⁹³

La unidad de muestreo fue la escuela (pública y privada), incluyendo a toda la población de niños de edades entre 6 y 7 años.

Las escuelas fueron seleccionadas de manera aleatoria dentro de un área geográfica específica, con base al ordenamiento alfabético de las mismas en el padrón escolar.

En el caso de que una escuela seleccionada se negara a participar, la escuela fue sustituida por la siguiente elegida al azar. Fue necesario un mínimo de 10 escuelas para obtener una muestra representativa, con un tamaño de muestra por centro de estudio de 3,000 niños por grupo de edad.

La finalidad de contar con el tamaño de muestra anteriormente referido, fue dar al estudio un poder estadístico suficiente para detectar diferencias epidemiológicas significativas en la prevalencia y gravedad de síntomas de asma, con una potencia de 99% a nivel de 1% de significancia (ISAAC Steering Committee. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. 2nd Edn. Auckland/ Münster, ISAAC Phase One Manual, 1993) y corresponden con las recomendaciones realizadas por el estudio ISAAC para todos los centros.

Se involucró a los padres y /o tutores de cada escolar, solicitándoles que completaran los cuestionarios proporcionados por la coordinación global de GAN. El instrumento se incluye en el anexo II y el consentimiento informado para participar en el estudio se muestra en el anexo III.

Estos cuestionarios incluyeron preguntas sobre aspectos demográficos (edad, fecha de nacimiento, escolaridad, sexo), preguntas específicas para establecer el diagnóstico de asma (sibilancias alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses, diagnóstico de asma por facultativo) y preguntas dirigidas a factores de riesgo como presencia de síntomas de rinitis y dermatitis atópica, uso de paracetamol y antibióticos, consumo de alimentos básicos, lactancia materna, nivel de educación de la madre, diagnóstico de neumonía y exposición a humo de cigarro.

El plazo de tiempo para contestar el cuestionario fue de 3 a 5 días. Una vez entregados los cuestionarios se realizó la captura e introducción de datos a la base electrónica de GAN por personal médico perteneciente al centro de estudio, en las instalaciones del mismo. Se seleccionaron al azar 10% de los cuestionarios para ser capturados en dos ocasiones, se verificó que el margen de errores de captura fuera menor al 1%.

Con la finalidad de limitar la posibilidad de errores en la captura de datos, los datos electrónicos fueron verificados con los datos de los cuestionarios foliados originales en el caso de encontrar alguna inconsistencia.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de Total de 9718 escolares. Ciudad de México área norte: 2525 Mexicali: 2012 Ciudad Victoria: 2453 Toluca área urbana: 2728

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Escolares de 6-7 años de edad
- Que acudan a la escuela primaria (pública o privada) en los siguientes centros: Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México área norte y Toluca área urbana
- Escuelas que acepten participar
- Firma de consentimiento informado por los padres

Criterios de exclusión

- Escolares que no entreguen cuestionario.

Criterios de eliminación

- Cuestionarios incompletos >10%

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ingresaron los datos al paquete estadístico SPSS Versión 20, en el cual se realizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, cuantitativas, ordinales o nominales. Se realizó un análisis univariado para describir las variables cualitativas y cuantitativas con medias e intervalos de confianza. Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba de chi cuadrada para muestras independientes y un análisis multivariado por regresión logística para determinar medidas de asociación con intervalos de confianza al 95% para los 4 estados.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
PNOSEEV	Inflamación de la mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	¿Alguna vez en su vida, su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada sin estar resfriado o con gripa?	Cualitativa Dicotómica	1= Si 2= No
PNOSE12	Inflamación de la mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	En los últimos 12 meses, ¿Su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada sin estar resfriado o con gripa?	Cualitativa Dicotómica	1= Si 2= No
IITCH12	Inflamación de la mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	En los últimos 12 meses, ¿Los problemas de la nariz de su hijo (estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada) se acompañan de comezón en la nariz?	Cualitativa Dicotómica	1=Si 2= No
IEYES12	Inflamación de la conjuntiva ocular y mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	En los últimos 12 meses ¿Los problemas de la nariz de su hijo se ha acompañado de enrojecimiento, comezón en los ojos y lagrimeo?	Cualitativa Dicotómica	1=Si 2= No
HFEVEREV	Inflamación de la mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	¿Alguna vez le han dicho que su hijo tiene rinitis alérgica?	Cualitativa, dicotómica	1=Si 2= No
HFEVDOC	Inflamación de la mucosa nasal desencadenada por alérgenos.	¿La rinitis alérgica fue diagnosticada por un médico?	Cualitativa, dicotómica	1=Si 2= No

Variables independientes:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
GÉNERO	Propiedades anatómicas, fisiológicas y reproductivas que diferencian a un hombre de una mujer	Hombre Mujer	Cualitativa Dicotomica	1= Si 2= No
RASHEV	Enfermedad inflamatoria crónica determinada genéticamente de la piel caracterizada por una mayor capacidad de formar IgE, con mayor susceptibilidad a la rinitis alérgica y el asma, y disposición hereditaria a un umbral más bajo para el prurito. Se manifiesta por liquenificación, excoriación y costras, principalmente en las superficies flexurales del codo y la rodilla. En los lactantes se conoce como eczema infantil.	¿Ha tenido síntomas cutáneos con prurito que aparece y desaparece durante al menos 6 meses?	Cualitativa Dicotomica	1= Si 2= No
RASH12	Enfermedad inflamatoria crónica determinada genéticamente de la piel caracterizada por una mayor capacidad de formar IgE, con mayor susceptibilidad a la rinitis alérgica y el asma, y disposición hereditaria a un umbral más bajo para el prurito. Se manifiesta por liquenificación, excoriación y costras, principalmente en las superficies flexurales del codo y la rodilla. En los lactantes se conoce como eczema infantil.	¿Ha tenido síntomas cutáneos con prurito en los últimos 12 meses.?	Cualitativa Dicotomica	1= Si 2= No
ECZEMADOC	Enfermedad inflamatoria crónica determinada genéticamente de la piel caracterizada por una mayor capacidad de formar IgE, con mayor susceptibilidad a la rinitis alérgica y el asma, y disposición hereditaria a un umbral más bajo para el prurito. Se manifiesta por liquenificación, excoriación y costras, principalmente en las superficies flexurales del codo y la rodilla. En los lactantes se conoce como	¿Su dermatitis atópica fue diagnosticada por un médico?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No

	eczema infantil.			
MEDYNG7	Sustancias que inhiben el crecimiento o reproducción de bacterias.	¿Con que frecuencia ha utilizado antibióticos?	Cualitativa Ordinal	1 = Solo cuando sea necesario 2 = En cursos cortos 3 = Todos los días 9 = Cualquier otra respuesta
PARAYNG	Antipirético y analgésico derivado de la acetanilida. Tiene propiedades antiinflamatorias débiles y se usa como analgésico común, pero puede causar daño al hígado, a las células sanguíneas y al riñón.	En los primeros 12 meses de la vida, ¿Su hijo tomó paracetamol o tempra para quitarle la fiebre?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
CATYNG	Convivencia con gato	¿Tuvieron un gato en tu casa durante el primer año de la vida de este niño?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
CATNOW	Convivencia reciente con gato	En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un gato en su casa?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
DOGYNG	Convivencia con perro	¿Tuvieron un perro en tu casa durante el primer año de la vida de este niño?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
DOGNOW	Convivencia reciente con gato	En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un perro en su casa?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
WHEZEV	Ruido inspiratorio o espiratorio agudo que aparece en el árbol bronquial como consecuencia de una estenosis.	¿Alguna vez ha tenido sibilancias o silbido en el pecho en algún momento del pasado?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No
WHEZ12	Ruido inspiratorio o espiratorio agudo que aparece en el árbol bronquial como consecuencia de una estenosis.	¿Ha tenido sibilancias o silbido en el pecho en los últimos 12 meses?	Cualitativa, dicotómica	1= Si 2= No

RESULTADOS

Al realizar la comparación de la prevalencia de síntomas nasales alguna vez en escolares, se encontró que Mexicali presentó mayor prevalencia con 33.70% (IC 95% 31.60- 35.80), seguida de Ciudad de México con 29.90% (IC 95% 28.10-31.80), Toluca área urbana con 23.50% (IC 95% 21.90-25.10) y Ciudad Victoria con 23.40% (IC 95% 21.70-25.10). Los estados con una diferencia estadísticamente significativa entre sus prevalencias fueron Mexicali, Ciudad Victoria y Toluca área urbana con $p < 0.05$. (Gráfica 1. Ver Anexos)

En la comparación de la prevalencia de síntomas nasales en los últimos 12 meses, se encontró que Mexicali presentó mayor prevalencia con 33.70 % (IC 95% 31.60- 35.80), seguida de Ciudad de México con 20.80 % (IC 95% 19.20 22.50), Ciudad Victoria con 17.30 % (IC 95% 15.80 -18.80) y por último Toluca área urbana con 16.90 % (IC 95% 15.50 - 18.30). Observando una p significativa ($P < 0.05$) entre Mexicali y el resto de las ciudades. (Gráfica 2. Ver Anexos)

La prevalencia de síntomas nasales acompañado de prurito nasal en los últimos 12 meses, fue mayor en Mexicali con 22.80 % (IC 95 21.00- 24.60), seguida de Ciudad de México con 13.80 % (IC 95% 12.40 -15.10), Toluca área urbana con 11.10 % (IC 95% 9.90 - 12.30), y por último Ciudad Victoria con 10.10 % (IC 95% 8.90 -11.30). Se observó nuevamente una p significativa ($P < 0.05$) entre Mexicali y el resto de las ciudades. (Gráfica 3. Ver Anexos)

La prevalencia de síntomas nasales y oculares en los últimos 12 meses, se encontró mayor prevalencia en Mexicali con 17.70 % (IC 95% 16.00 - 19.40), seguida de Ciudad de México con 10.60 % (IC 95% 9.40 - 11.80), Toluca con 8.50 % (IC 95% 7.50 - 9.60), y por último Ciudad Victoria con 7.80 % (IC 95% 6.70 - 8.90). Observando una p significativa ($P < 0.05$) entre Mexicali y el resto de las ciudades. (Gráfica 4. Ver Anexos)

Al realizar la comparación entre estados de la prevalencia de presencia de rinitis alérgica alguna vez, Mexicali presentó mayor prevalencia con 13.00 % (IC 95% 11.50 -14.50), seguida de Ciudad de México con un 11.90 % (IC 95% 10.60 -13.10), Toluca con 8.00 % (IC 95% 7.00 - 9.00), y por último Ciudad Victoria con 7.00 % (IC 95% 5.90 - 8.00). Observando una p significativa ($P < 0.05$) entre Mexicali y Ciudad Victoria. (Gráfica 5. Ver Anexos)

Respecto a la prevalencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico, se reportó Mexicali con mayor prevalencia con 16.50 % (IC 95% 14.90 - 18.20), seguida de Ciudad de México con 12.00 % (IC 95% 10.70 - 13.20), Toluca con 7.80 % (IC 95 6.80 -8.80), y por último Ciudad Victoria con 6.50 % (IC 95 5.50 - 7.50). Observando una p significativa ($P < 0.05$) entre Mexicali y el resto de las ciudades. (Gráfica 6. Ver Anexos)

En cuanto a los factores de riesgo para presentar síntomas de rinitis alérgica en los 4 estados, donde se incluyeron 9,718 escolares, los resultados son los siguientes:

Las variables consideradas factores de riesgo para la presencia de síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses fueron: antecedente de haber presentado tos con sibilancias alguna vez OR 2.4 (IC 95% 1.9- 3.07), tos con sibilancias en los últimos 12 meses OR 3.02 (IC 95% 2.3- 3.9), erupción cutánea alguna vez OR 3.5 (IC 95% 2.8- 4.2), tabaquismo materno durante el embarazo OR 3.8 (IC 95% 2.4- 5.8), tener padre con alguna enfermedad alérgica OR 2.8 (IC 95% 2.27- 3.6) y hermanos con alguna enfermedad alérgica OR 3.5 (IC 95% 2.8- 4.2). (Tabla 4. Ver Anexos)

Los resultados del análisis de factores de riesgo para presentar síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses por ciudad estudiada, fueron los siguientes:

En la Ciudad de México, la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses con un OR 3.9 (IC 95% 3.2-4.8), erupción cutánea en los últimos 12 meses OR 4.9 (IC 95% 4.04-6.02), sibilancias en el primer año de vida de 1.8 (IC 95% 1.4-2.2), tener madre con enfermedad alérgica OR 2.7 (IC 95% 2.2-3.3), tener hermanos con alguna enfermedad alérgica OR 3.3 (IC 95% 2.7-4.1) y el uso de paracetamol en los últimos 12 meses OR 2.1 (IC 95% 1.7-2.4), resultaron factores asociados positivamente a la presencia de síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses. (Tabla 5. Ver Anexos)

En Mexicali, se encontró que los pacientes con síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses, presentaron como factores de riesgo la presencia de sibilancias alguna vez OR 1.95 (IC 95% 1.6-2.3), contacto con animales de granja en los primeros 12 meses OR 2.9 (IC 95% 1.9-4.2), asistencia a guardería antes de los 3 años de edad OR 1.8 (IC 95% 1.5-2.1), uso de paracetamol en los últimos 12 meses con un OR 2.1 (IC 95% 1.7-2.4), tener un familiar de primer grado con alguna enfermedad alérgica, padre OR 2.1 (IC 1.7-2.6), madre OR 1.9 (IC 95% 1.5-2.3), hermanos OR 1.9 (IC 95% 1.5-2.3). Por otra parte, se encontró como factor protector la duración mayor de 6 meses de lactancia materna. (Tabla 6. Ver Anexos)

En Ciudad Victoria, se encontró que los pacientes con síntomas de rinitis alérgica presentaron como factores de riesgo la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses OR 3.2 (IC 95% 2.5-4.05), erupción cutánea en los últimos 12 meses OR 2.6 (IC 95% 2.08-3.4), uso de paracetamol durante el embarazo OR 1.26 (IC 95% 1.1-1.4), haber presentado sibilancias durante el primer año de vida OR 2.1 (IC 95% 1.7-2.6), familiares directos con asma OR 2.1 (IC 95% 1.65-2.7), madre con asma OR 2.4 (IC 95% 1.8-3.1), así como el uso de paracetamol en los últimos 12 meses OR 1.9 (IC 95% 1.5-2.3). (Tabla 7. Ver Anexos)

Finalmente Toluca área urbana, reportó que los pacientes con síntomas de rinitis alérgica presentaron como factores de riesgo la presencia de sibilancias alguna vez OR 2.1 (IC 95% 1.7- 2.7), sibilancias en los últimos 12 meses OR 2.6 (IC 95% 2.04-3.4), erupción cutánea alguna vez OR 3.2 (IC 95% 2.6-3.93), uso de antibiótico en los primeros 12 meses de vida OR 1.7 (IC 95% 1.4- 2.1), sibilancias durante el primer año de vida OR 2.1 (IC 95% 1.7-2.6), contacto con gato en el primer año de vida OR 2.01 (IC 95% 1.5-2.6), así como tener padre con alguna enfermedad alérgica OR 3.4 (IC 95% 2.7-4.2) o madre con alguna enfermedad alérgica OR 2.4 (IC 95% 1.9-3.09). (Tabla 8. Ver Anexos).

DISCUSIÓN

Las dos ciudades con mayor prevalencia de rinitis alérgica, de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, fueron Mexicali y Ciudad de México área norte con un 13 y 12 % respectivamente, donde observamos un incremento importante en las prevalencias comparadas con las reportadas en 2012 por J. Mallol et al.²⁵ y en 2007 por B. del Río Navarro et al.³⁷ donde encontraron en el grupo de 6 a 7 años una prevalencia de 8.5% y 4.6% respectivamente.

El aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas, en este caso de la rinitis, va de la mano con posibles factores de riesgo relacionados a su presentación. De manera general, de acuerdo a los factores de riesgo reportados en los cuatro estados, el haber presentado tos con sibilancias alguna vez OR 2.4 (IC 95% 1.9- 3.07) y tos con sibilancias en los últimos 12 meses OR 3.02 (IC 95% 2.3- 3.9), incrementan la probabilidad de presentar rinitis alérgica; esto es consistente a lo antes mencionado por Bjerg et al., quienes reportaron que los principales factores de riesgo para presentar sibilancias en algún momento era tener síntomas de rinitis, con un OR 3.65 (IC 95% 3.36–3.96), y para presentar asma en los últimos 12 meses de igual manera estuvo fuertemente asociado con la rinitis, OR 9.02 (IC 95% 7.92-10.3), similar a los "síntomas relacionados con el asma", donde la rinitis tenía OR 4.71 (IC 95% 4.18– 5.30).³⁴

Otro factor de riesgo encontrado en nuestro estudio fue erupción cutánea alguna vez OR 3.5 (IC 95% 2.8- 4.2), tal como fue descrito por Peroni et al., donde reportan que en los niños de 6-7 años con síntomas de rinitis se encontró un OR de 1.84 (IC 95 1.3-2.6) para síntomas de dermatitis atópica.⁸³ La RA, al igual que el resto de patologías alérgicas como el asma y la dermatitis atópica son el resultado de una respuesta predominante de los linfocitos T helper (Th2) que pueden iniciar una reacción sistémica impulsada por IgE que domina el sistema inmunológico del niño hasta su maduración, por eso es que vemos tan fuertemente asociadas éstas enfermedades entre sí, constituyendo un factor de riesgo en este caso para la rinitis alérgica.

Encontramos también que el tabaquismo materno durante el embarazo OR 3.8 (IC 95% 2.4- 5.8) es un factor de riesgo para presentar rinitis alérgica, como lo menciona Mitchell EA et al., donde encontraron un OR de 1.12 (1.06 - 1.18). El daño precoz inducido por el tabaquismo materno en la vía aérea pequeña del feto en un período crítico de su desarrollo, altera permanentemente tanto la función de la vía aérea pequeña como la retracción elástica y alteración de su respuesta inmune, además de estar relacionado con mecanismos epigenéticos alterados a través de la acetilación de histonas, expresión de microARN y metilación del ADN.

Tener el antecedente de un familiar con una enfermedad alérgica también se encontró en este estudio parte de los factores de riesgo para presentar rinitis alérgica, padre OR 2.8 (IC 95% 2.27- 3.6) y hermanos OR 3.5 (IC 95% 2.8-4.2). Esto ya ha sido descrito por múltiples autores, tales como Herr et al.,²⁰ quienes encontraron que la historia paterna de asma y / o rinitis alérgica y / o dermatitis atópica se asociaron con el fenotipo grave atópico; con un OR de 1.95 (IC 95%, 1.06-3.58) y Garrido et al.,⁹⁶ quien encontró que el tener madre o padre con enfermedad alérgica era factor de riesgo con OR 1.847 (IC 95%1.312–2.599) Y Peroni et al. Quien informa que tener un historia de un familiar con enfermedad alérgica es factor de riesgo con OR (IC 95% 1.82 1.36–2.44). Tener miembros de familia de primer grado con antecedente de atopia es uno de los factores de riesgo más fuertes, se cree existen muchos genes implicados que condicionan el inicio, la persistencia y la gravedad de la enfermedad. Se han estudiado los posibles loci involucrados y hasta la fecha se han relacionado alrededor de 7(TLR1, TSLP, LRRC32, IL1RL1, HLA, IL33 y SMAD3).

Es importante mencionar que el uso de paracetamol en los últimos 12 meses fue un factor de riesgo para presentar rinitis alérgica en Ciudad de México, Mexicali, y Ciudad Victoria, al igual que lo reporta Barragán-Meijueiro et.,⁴⁷ quienes encontraron que el uso de paracetamol en el primer año de vida incrementó en forma significativa el riesgo de rinitis (OR 1.37 IC95% 1.20 a 1.59). Los mecanismos sospechosos detrás de las correlaciones observadas implican estrés oxidativo en las vías respiratorias con su efecto sobre la inflamación, así como una fuerte respuesta mediada por Th2 lo que ocasiona daño epitelial de las vías respiratorias como el efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa-2, que desempeña un papel en la reparación del epitelio dañado de la vía aérea.

En Toluca zona urbana, el uso de antibióticos en los primeros 12 meses de vida se reportó como factor de riesgo de presentar rinitis alérgica, ésta asociación ya ha sido reportada por Yueh-Ying et al.,⁵³ y Kiwako Yamamoto et al.⁵² Éste factor de riesgo debe tenerse muy en cuenta ya que los niños también están expuestos e influenciados por diversos factores ambientales, como los medicamentos. El uso de antibióticos en la vida temprana se ha relacionado con trastornos en el microbioma, el cual es sumamente importante para mantener el estado tolerogénico del niño, es bien conocido que la microbiota intestinal desempeña un papel importante estimulando el desarrollo y la modulación tanto de los sistemas innatos como adaptativo locales. El desequilibrio microbiano del intestino ha sido implicado en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades alérgicas como asma y rinitis, artritis reumatoide, depresión y obesidad.

Mexicali fue la ciudad con mayor prevalencia de rinitis alérgica y por ende, con más factores de riesgo asociados para desarrollarla como los ya antes

descritos. Sin embargo, también se encontró como factor protector la lactancia materna de más de 6 meses de duración, lo que también está establecido por algunos artículos como Bloch et al.⁶⁸ Son bien conocidos los beneficios la leche materna como apoyo en el crecimiento y desarrollo infantil, sin embargo, también es una solución inmunológicamente compleja, que contiene múltiples compuestos que facilitan el desarrollo de la respuesta inmune.

CONCLUSIÓN

En los 4 estados estudiados, los escolares con antecedente de sibilancias alguna vez tienen 2 veces el riesgo de presentar rinitis alérgica, el haber presentado sibilancias en los últimos 12 meses la aumenta 3 veces, el antecedente de erupción cutánea y tabaquismo materno aumenta el riesgo 3 veces más y tener padre o hermano alérgico aumenta la probabilidad 2 y 1 veces más respectivamente.

En Mexicali haber tenido sibilancias alguna vez y el uso de paracetamol en los últimos 12 meses aumenta la probabilidad de rinitis alérgica 2 veces más.

En la Ciudad de México zona norte el antecedente de sibilancias en los últimos 12 meses aumenta 3 veces el riesgo y al antecedente de erupción cutánea en los últimos aumenta el riesgo 4 veces de presentar rinitis alérgica.

En Ciudad Victoria el antecedente de sibilancias en los últimos 12 meses aumenta el riesgo 3 veces más y haber presentado erupción cutánea en los últimos 12 meses así como tener familiares de primer grado con alguna enfermedad alérgica aumentaron la probabilidad de rinitis 2 veces más.

En Toluca zona urbana el antecedente de tener padre alérgico aumentó la probabilidad de presentar rinitis alérgica 3 veces más y haber presentado sibilancias alguna vez, en los últimos 12 meses y en el primer año de vida aumentó el riesgo 2 veces más.

En comparación con los factores de riesgo encontrados hace una década por ISAAC podemos observar que persisten y además van en aumento como haber presentado tos con sibilancias alguna vez, tos con sibilancias en los últimos 12 meses, erupción cutánea alguna vez, tabaquismo materno durante el embarazo y antecedente de padre con enfermedad alérgica. Lo anterior sugiere que existen factores ambientales que incrementan el riesgo de presentar rinitis alérgica en escolares, por lo cual es necesario identificarlos para planificar programas preventivos y acciones específicas en salud pública así como realización de estudios longitudinales.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACCIONES A REALIZAR	JUNIO - JULIO 2018	AGOSTO – OCTUBRE 2018	NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2018	ENERO – MARZO 2019	ABRIL – MAYO 2019
1.- Diseño del protocolo					
2.- Búsqueda de bibliografía					
4.- Aprobación del protocolo					
5.- Desarrollo del protocolo					
6.- Recolección de datos					
7.- Análisis de datos					
7.- Presentación de tesis					

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wise et al., International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 8, No. 2, February 2018)
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147–S334..)
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, 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.
4. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:728–732.)
5. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:S1–S84.)
6. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy.* 2005;60:350–353.)
7. Broder I, Barlow PP, Horton RJ. The epidemiology of asthma and hay fever in a total community, Tecumseh, Michigan. I. Description of study and general findings. *J Allergy.* 1962;33:513–523)
8. . Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy.* 1991;67:147–154.)
9. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1226–1235.e7..)
10. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996;9:687–695.)
11. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2008;63:1301–1309.)

12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–98.)
13. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, et al. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*. 2000;321:88–92.)
14. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ*. 1992;305:1326–1329.
15. Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J*. 2012;39:883–892
16. Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*. 2016;71:1170–1180.)
17. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA(2)LEN surveys. *PLoS One*. 2011;6:e16082,)
18. Eriksson J, Ekerljung L, Ronmark E, et al. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden. *Clin Respir J*. 2012;6:159–168.)
19. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:278–284
20. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:389–396.e4
21. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133
22. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:832–839
23. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC phase III study group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:110–124.
24. Pols DH, Wartna JB, van Alphen EI, et al. Interrelationships between atopic disorders in children: a meta-analysis based on ISAAC questionnaires. *PLoS One*. 2015;10:e0131869

25. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergo Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
26. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24:758–764
27. Westman M, Kull I, Lind T, et al. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013;68:1571–1578.
28. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Genetic and environmental contributions to hay fever among young adult twins. *Respir Med*. 2006;100:2177–2182.
29. Gruzieva O, Xu CJ, Breton CV, et al. Epigenomewide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure. *Environ Health Perspect*. 2017;125:104–110.

30. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Van Weel C, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*. *Allergy* 2008;63:8e160.
31. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:11S–6S.
32. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999, Aug; 104:301e4.
33. Ca'p P, Pehal F, Chla'dek J, Maly' M. Analysis of exhaled leukotrienes in nonasthmatic adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:171e6.
34. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahle'n S-E, Forsberg B, Franklin K, Larsson K, Lo'tvall J, O'lafsdottir IS, Tore'n K, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA2LEN surveys. *PLoS ONE* 2011;6: e16082.
35. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann- Liebrich U, Anto JM, Cerveri I, de Marco R, Gislason T, Heinrich J, et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;59:646e51.
36. Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Fokkens WJ, Kauffmann F, Kowalski ML, et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy* 2009;64:969e77.

37. B Del-Río-Navarro, et al; Factors Associated With Allergic Rhinitis in Children From Northern Mexico City; *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol. 17(2): 77-84).
38. Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*. 2007;62:385–393
39. Kim YK, Chang YS, Lee MH, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1305–1309.
40. Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:78–84.
41. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:337–343.
42. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63:857–864
43. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy— a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213:1–31.
44. Smallwood J, Ownby D. Exposure to dog allergens and subsequent allergic sensitization: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:424.
45. Christensen SH, Timm S, Janson C, et al. A clear urban-rural gradient of allergic rhinitis in a population-based study in Northern Europe. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:33463.
46. Agnieszka Lipiec et al, The association between paracetamol use and the risk of asthma, rhinitis and eczema in the Polish population; *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2018, Vol 25, No 3
47. A Mexican Population-Based Study on Exposure to Paracetamol and the Risk of Wheezing, Rhinitis, and Eczema in Childhood ; *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(4): 247-252
48. Gelbrand H, Miller-Petrie M, Pant S, et al. The state of the world's antibiotics 2015. *Wound Heal S Afr*. 2015;8:30e34.
49. Higashi T, Fukuhara S. Antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infection in Japan. *Intern Med*. 2009;48:1369e1375.

50. Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:85e94
51. Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics.* 2009;123:1003e1010
52. Kiwako Yamamoto et al; Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5; *Ann Allergy Asthma Immunol* 119 (2017) 54e58.
53. Yueh-Ying et al; Antibiotic Use in Early Life, Rural Residence, and Allergic Diseases in Argentinean Children; *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* Volume 5, Issue 4, July–August 2017
54. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1226–1235.e7.

55. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008;121:e44–e52.

56. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1179–1190
57. Yang HJ. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases. *Korean J Pediatr.* 2016;59:319–327

58. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy.* 2009;64:398–405.

59. Mishra NC, Rir-Sima-Ah J, Langley RJ, et al. Nicotine primarily suppresses lung Th2 but not goblet cell and muscle cell responses to allergens. *J Immunol.* 2008;180:7655–7663.

60. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martinez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001611.

61. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in allergic rhinitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:110–116
62. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e66–e71. 2009;64:445–451
63. Keil T, Lau S, Roll S, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy*.
64. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827–e841.
65. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:58–62.
66. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk—immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):23–26.
67. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238–1248.
68. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr*. 2002;91:275–279.
69. Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, et al. Prediction of the incidence and persistence of allergic rhinitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:397–402.e3.,
70. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, et al. Breastfeeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1054–1060.e1.,
71. Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, Dahhou M, Platt RW, Mazer B. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy*. 2009;39:708–716.,
72. Bjorksten B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6–7 year

- old children: ISAAC phase three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:318–325.
73. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–1260
74. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:209–217
75. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:126–136.
76. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:952–961
77. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
78. Von Hertzen L, Laatikainen T, Pitkanen T, et al. Microbial content of drinking water in Finnish and Russian Karelia - implications for atopy prevalence. *Allergy*. 2007;62:288–292.
79. Valkonen M, Wouters IM, Taubel M, et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children. *PLoS One*. 2015;10:e0131594.
80. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:410–412.e3.
81. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:842–850.,
82. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:413–423.
83. Peroni et al; Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors D. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1349–1354
84. Ocampo J et al. Prevalencia del asma en América Latina; *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):188-197

85. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; ISAAC Steering Committee. Phase Three Manual Allergies, International Study of Asthma and; 2000. New Zealand: ISAAC International Data Centre; 2000. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>
86. Lodge CJ et al; Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec;104(467):38-53. doi: 10.1111/apa.13132.
87. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:194–200.
88. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1829–1834
89. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, et al. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1564–1571
90. Von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep.* 2011;12:1089–1093.
91. Yuji Naito et al; A next generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*; *J. Clin. Biochem. Nutr.* | July 2018 | vol. 63 | no. 1 | 33–35
92. González-Díaz et al; Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern Mexico: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB; *Allergy and Asthma Proceedings*, July–August 2010, Vol. 31, No. 4
93. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, 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: 1601605
94. Wallace DV, Dykewicz MS, et al, The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-84

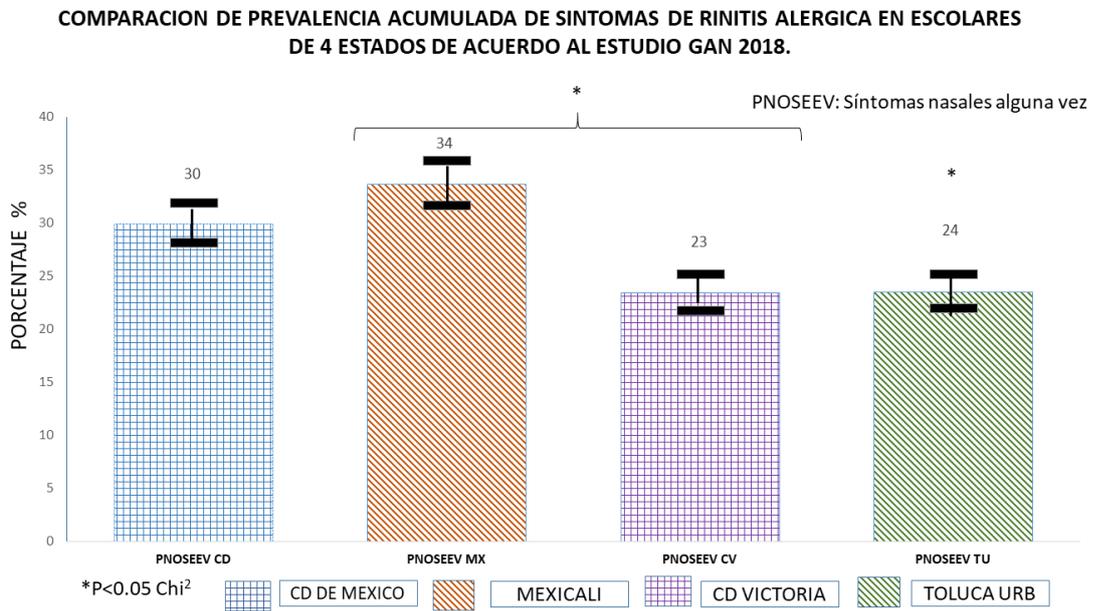
95. Larenas-Linnemann et al; Revista Alergia México 2014;61(Supl. 1):S3-116. ARIA México 2014 Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE
96. J. Batlles-Garrido et al., Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almería. Isaac Phase II, Spain, Allergol Immunopathol(Madr).2010;38(3):135–141

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

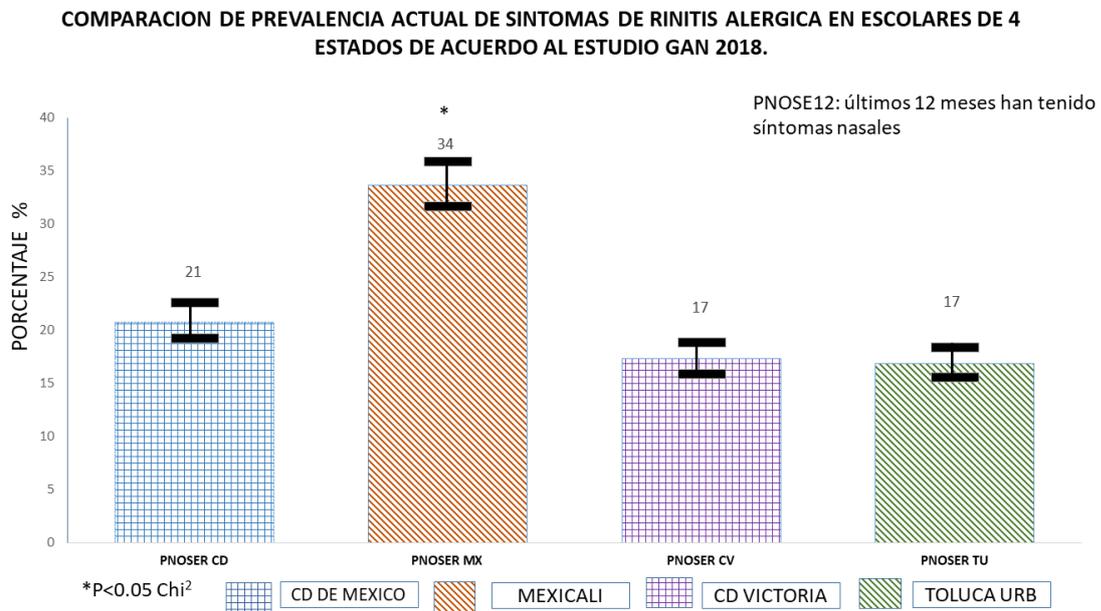
Este estudio está basado en cuestionarios realizados en escolares de cuatro ciudades de la Republica Mexicana. (Mexicali, Ciudad Victoria, Ciudad de México, Toluca). Este cuestionario fue previamente estandarizado y validado en México. Sin embargo, al tratarse de un estudio transversal, solo permite inferir asociación entre factores ambientales y los síntomas de rinitis alérgica.

ANEXOS

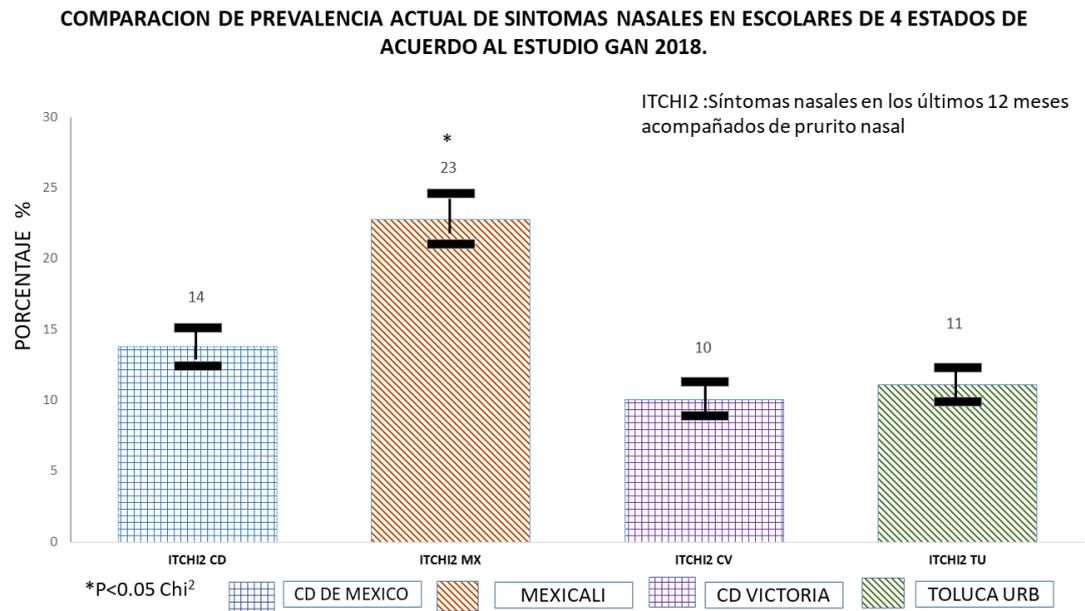
Gráfica 1.



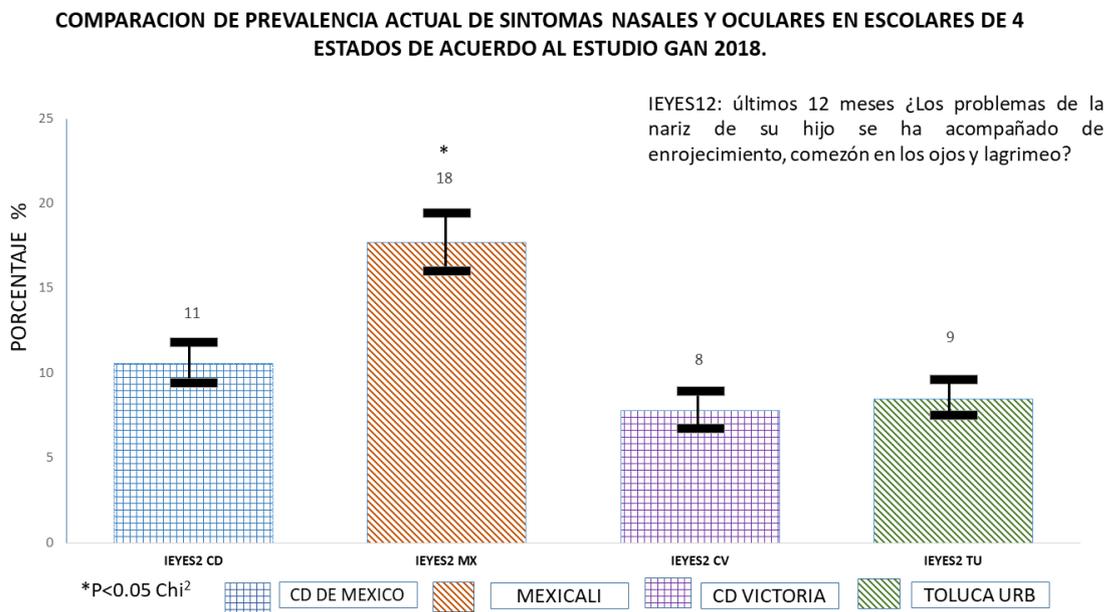
Gráfica 2.



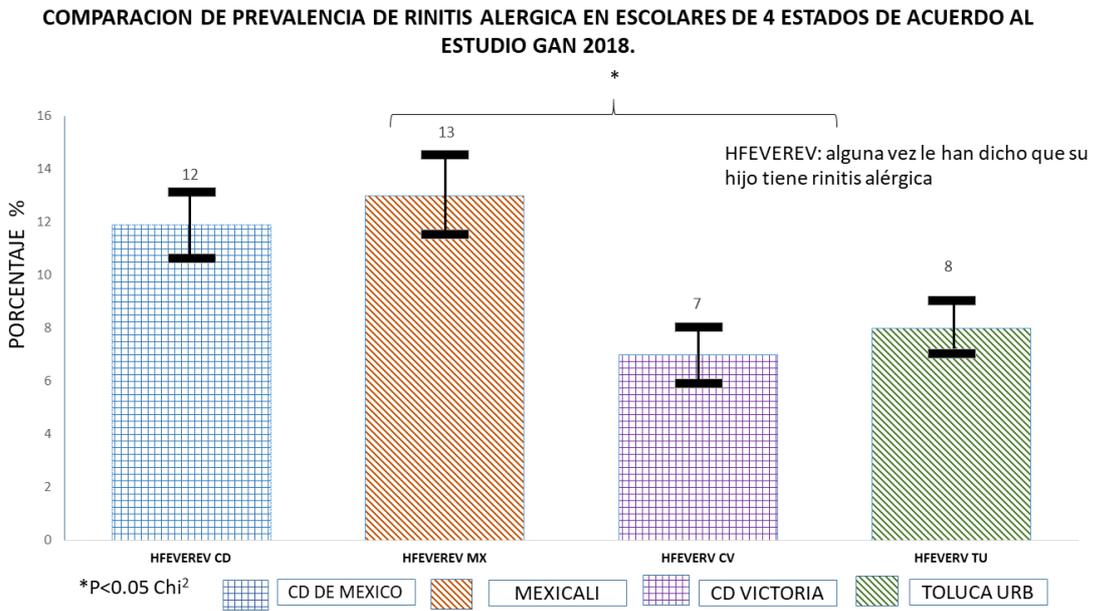
Gráfica 3.



Gráfica 4.



Gráfica 5.



Gráfica 6.

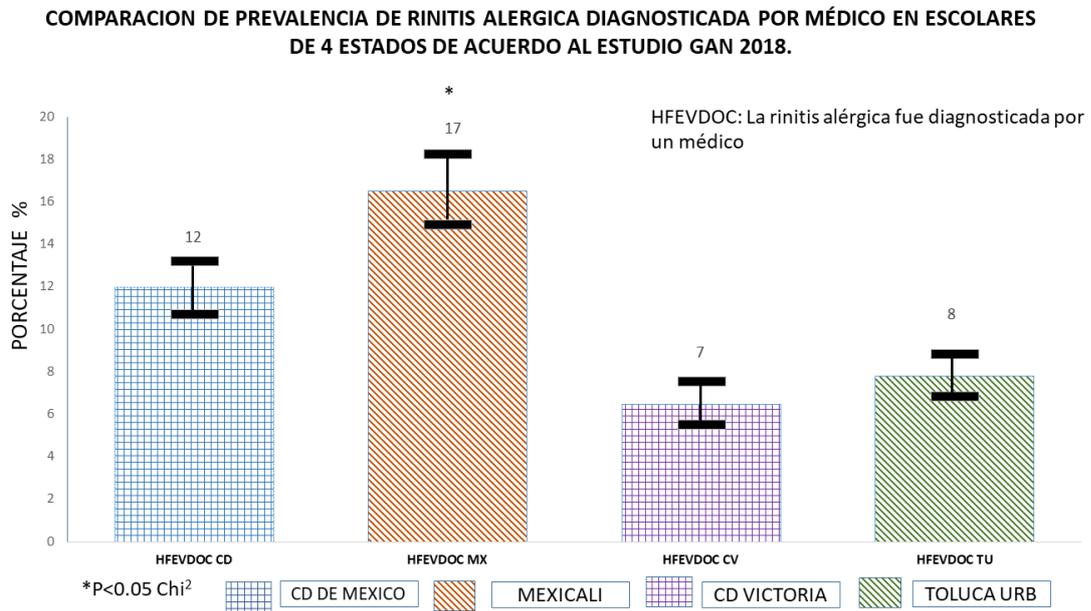


Tabla 1. Factores de riesgo para la prevalencia acumulada de síntomas de rinitis alérgica en escolares publicados por el estudio ISAAC Fase 3B en México:³⁷

Síntomas acumulados de rinitis en niños de 6-7 años					
	OR	95% IC +	95% IC -	r	P
Sibilancias alguna vez	1.946	2.448	1.546	0.087	.000
Sibilancias en los últimos 12 meses	2.410	3.605	1.611	0.064	.000
Erupción pruriginosa en algún momento	1.814	2.337	1.408	0.069	.000
Horas/día ver TV	1.512	1.748	1.308	0.085	.000
Uso de paracetamol en los últimos 12 meses	1.365	1.605	1.160	0.055	.000
Uso de antibiótico en el primer año de vida	1.581	2.184	1.145	0.038	.005
Contacto con animales de granja durante el primer año de vida	0.905	0.951	0.860	-0.057	.000
Número de hermanos menores	0.952	0.991	0.914	-0.031	.016
Número de fumadores en casa	1.946	2.448	1.546	0.087	.000

Tabla 2. Factores de riesgo para la prevalencia actual de síntomas de rinitis alérgica en escolares publicados por el estudio ISAAC Fase 3B en México:³⁷

Síntomas actuales de rinitis en niños de 6-7 años					
	OR	95% IC +	95% IC -	r	P
Sibilancias alguna vez	1.946	2.448	1.546	0.087	.000

Sibilancias en los últimos 12 meses	2.410	3.605	1.611	0.064	.000
Erupción pruriginosa en algpun momento	1.814	2.337	1.408	0.069	.000
Uso de paracetamol en los últimos 12 meses	1.512	1.748	1.308	0.085	.000
Uso de antibiótico en el primer año de vida	1.365	1.605	1.160	0.055	.000
Contacto con animales de granja durante el primer año de vida	1.581	2.184	1.145	0.038	.005
Número de hermanos menores	0.905	0.951	0.860	-0.057	.000
Número de fumadores en casa	0.952	0.991	0.914	-0.031	.016

Tabla 3. Factores de riesgo para la prevalencia actual de rinoconjuntivitis alérgica en escolares publicados por el estudio ISAAC Fase 3B en México: ³⁷

Síntomas actuales de rinoconjuntivitis en niños de 6-7 años					
	OR	95% IC +	95% IC -	r	P
Sibilancias alguna vez	1.876	2.458	1.432	0.085	.000
Sibilancias en los últimos 12 meses	2.007	2.908	1.385	0.067	.000
Erupción pruriginosa en los últimos 12 meses	2.126	2.797	1.616	0.102	.000
Uso de paracetamol en los últimos 12 meses	1.893	2.298	1.559	0.123	.000
Uso de antibiótico en el primer año de vida	1.364	1.717	1.083	0.044	.008

Contacto con animales de granja durante el primer año de vida	2.180	3.105	1.530	0.080	.000
Número de hermanos menores	0.932	0.995	0.873	-0.031	.035

Tabla 4. Comparación de factores de riesgo entre los estudios ISAAC vs GAN

	ISAAC	GAN
Factor de Riesgo	OR (IC95%-95%+)	OR (IC95%-95%+)
Tos con sibilancias alguna vez	1.946 (IC 95% 2.44 - 1.54)	2.46 (1.97-3.07)
Tos con sibilancias en los últimos 12 meses	2.410 (IC 3.60- 1.61)	3.02 (2.31-3.93)
Erupción cutánea alguna vez	1.81 (IC 95% 2.33- 1.40)	3.52 (2.89-4.28)
Tabaquismo materno durante el embarazo	1.12 (1.06 - 1.18)	3.81 (2.48-5.86)
Padre alérgico	1.95 (IC 95%, 1.06-3.58).	2.87 (2.27-3.64)
Hermanos alérgicos	1.82 (IC 95% 1.36–2.44)	1.70 (1.36-2.11)
<ul style="list-style-type: none"> Referencias: B Del-Río-Navarro, et al; Factors Associated With Allergic Rhinitis in Children From Northern Mexico City; J Investig Allergol Clin Immunol 2007; Vol. 17(2): 77-84). Mitchell EA et al; The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme; Thorax, 2012 Nov;. Epub 2012 Jun 12 Herr M, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:389–396.e4 Peroni et al; Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors D. Clin Exp Allergy 2003; 33:1349–1354 		

Tabla 5. Factores de riesgo en la Ciudad de México

Variable	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias en los últimos 12 meses	3.96695977	3.24138271	4.85495581
Erupción cutánea en los últimos 12 meses	4.93819559	4.04709767	6.02549721
Sibilancias en el 1er año de vida	1.8076	1.48141839	2.20560092
Madre alérgica	2.73190727	2.2524083	3.31348332
Hermanos alérgicos	3.38042013	2.75660541	4.14540296
Uso de paracetamol en los últimos 12 meses	2.10013158	1.79858456	2.45223536

Tabla 6. Factores de riesgo en Mexicali

Variable	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	1.95228406	1.61284548	2.36316069
Duración de seno materno	0.66764412	0.57292526	0.77802237
Uso de paracetamol en los 1ros 12 meses	0.54662077	0.45429887	0.6577042
Contacto con animales de granja en los primeros 12 meses	2.90664647	1.9857566	4.25459681
Asistencia a guardería menor a 3 años de edad	1.8076	1.52044035	2.14899437
Uso de paracetamol en los últimos 12 meses	2.10013158	1.79858456	2.45223536
Realización de cambios para prevenir síntomas	2.29102657	1.85150718	2.83488111

respiratorios			
Paso de camiones en calle que habita	1.38264731	1.26870919	1.50681779
Padre alérgico	2.14041557	1.73498714	2.64058372
Madre alérgica	1.93285851	1.574598	2.37263227
Hermanos alérgicos	1.91745733	1.55893049	2.3584391

Tabla 7. Factores de riesgo en Ciudad Victoria

Variable	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias en los últimos 12 meses	3.22199264	2.55998142	4.05519997
Erupción cutánea en los últimos 12 meses	2.68854458	2.08548199	3.46599587
Paracetamol durante el embarazo	1.26364449	1.11851286	1.42760755
Sibilancias durante el primer año de vida	2.16842262	1.7506725	2.68585738
Uso de computadora o internet a la semana	1.33776458	1.18293661	1.51285713
Realización de cambios para prevenir síntomas respiratorios	2.61954333	2.11065853	3.25112146
Escolaridad de la madre	1.65037082	1.43332941	1.90027764
Familiares directos con asma	2.12123825	1.65864333	2.7128507
Madre con asma	2.42540859	1.88136956	3.12676837
Paracetamol en los últimos 12 meses	1.92321834	1.593607	2.32100435

Tabla 9. Factores de riesgo en Toluca área urbana

Variable	OR	IC95%-	IC95%+
Sibilancias alguna vez	2.19679614	1.77180712	2.72372383
Sibilancias en los últimos 12 meses	2.66179312	2.04623189	3.46253161
Erupción cutánea alguna vez	3.23490642	2.65647485	3.93928801
Uso de antibiótico en los primeros 12 meses de vida	1.72116261	1.4077603	2.10433605
Sibilancias durante el primer año de vida	2.16842262	1.7506725	2.68585738
Contacto con gato en el primer año de vida	2.01980304	1.54033512	2.64851737
Realización de cambios para prevenir síntomas respiratorios	2.52439139	2.07715673	3.06792059
Padre alérgico	3.40757195	2.70472434	4.29306101
Madre alérgica	2.48432253	1.99371553	3.0956565