



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

**Prevalencia de multimorbilidad alérgica (asma,
rinitis alérgica y dermatitis atópica) en
escolares y adolescentes mexicanos de
acuerdo al estudio Global Asthma Network**

T E S I S

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

P R E S E N T A

Dr. Víctor Hugo Ortiz Méndez

TUTORES:

**Dra. Blanca Estela del Río Navarro
Dra. Nayeli Reyes Noriega**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



HOJA DE FIRMAS

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

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
TUTOR ACADÉMICO

A handwritten signature in black ink, featuring a large, sweeping loop and a long horizontal stroke extending to the right.

DRA. NAYELY REYES NORIEGA
TUTOR METODOLÓGICO

02 DE JUNIO DE 2023



Dedicatorias

A mis padres, Sergio y Guadalupe por siempre brindarme su apoyo incondicional, cariño, confianza, ser el pilar de todos mis logros, por acompañarme siempre en cada reto y obstáculo, por ser el mejor ejemplo de responsabilidad, profesionalismo, ética y perseverancia, por guiarme a ser un mejor profesionista y ayudarme a conseguir mis metas, pero sobre todo, a ser mejor persona y lograr el sueño de mi vida, ser pediatra.

A mis hermanos Roberto y Carmen por siempre impulsarme a seguir mis sueños, por el cariño que siempre me brindan, por creer en mi, en la posibilidad de lo imposible, y el apoyo brindado en momentos difíciles.

A Laura quien se volvió en mi compañera y confidente desde el inicio de todo el viaje, por su apoyo, comprensión, consejo, cuidado y amor .

A mis amigos de la residencia, a la guardia B y ahora D, por las risas, consenso de no expertos, apoyo, unión, trabajo en equipo, regaños, pero sobre todo el amor que nos mantiene firmes en nuestros objetivos.

A la Dra. Blanca y Dra. Nayeli por permitirme realizar esta tesis en el departamento de inmunología y alergias, por todo el apoyo y comprensión para el estudio metodológico.

“En cada niño nace la humanidad” (Jacinto Benavente)

INDICE

1.- PORTADA.....	1
2.- HOJA DE FIRMAS.....	2
3.- DEDICATORIAS.....	3
4.- ÍNDICE.....	4
5.- ANTECEDENTES.....	5
6.- MARCO TEÓRICO.....	7
7.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
8.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
9.- JUSTIFICACIÓN.....	13
10.- HIPÓTESIS.....	14
11.-OBJETIVOS.....	14
12.- METODOLOGIA.....	14
13.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
14.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	17
15.- RESULTADOS.....	24
16.- DISCUSIÓN.....	26
17.- CONCLUSIÓN.....	28
18.- LIMITACIÓN DE ESTUDIO.....	29
19.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	30
20.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
21.- ANEXOS.....	38

4.- Antecedentes:

En la atopia y sus enfermedades relacionadas, parece haber una base genética sobre la que actúan múltiples factores exógenos. (1) La multimorbilidad se define como la presencia de dos o más enfermedades crónicas en un mismo individuo. (2)

Se ha demostrado que los niños con dermatitis atópica tienen más riesgo de $R=4.24$ (95 % CI: 3.75-4.79) de padecer afecciones respiratorias alérgicas como asma o rinitis, ya que comparten mecanismos patogénicos y etiológicos (respuesta de células Th2 para IgE) (1).

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) en 2006, mostró una amplia variabilidad en la prevalencia y la gravedad de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Este estudio demostró que para el grupo de niños de 6 a 7 años hubo una prevalencia para asma de 11.7 %, rinoconjuntivitis alérgica 8.5 % y dermatitis atópica 7.9 %. Para el grupo de 13 a 14 años prevalencia de asma de 14.1 %, rinoconjuntivitis alérgica 14.6 % y dermatitis atópica de 7.3 %. (3)

The Global Asthma Network (GAN) ha continuado el estudio de estas condiciones desde 2012.

Antecedentes del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).

El estudio ISAAC se estableció en 1991, siendo el primer programa de investigación epidemiológico estandarizado a nivel mundial, cuyo objetivo fue comparar la prevalencia de síntomas de asma, y otras enfermedades alérgicas (rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica), de las cuales se desconocía su prevalencia mundial y los factores de riesgo relacionados con estas enfermedades. (4)

Este proyecto se dividió en 3 fases:

Fase I que comprendió de 1992 a 1998, en el que se incluyeron 700,000 niños de 156 centros de 56 países. Tuvo como principal enfoque dos grupos etarios con un total de 463,801 que incluyó escolares 6 a 7 años y adolescentes 13 a 14 años de edad. La finalidad fue de identificar los síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica

y dermatitis atópica. (4) Mediante un cuestionario estandarizado se calculó la prevalencia de estas enfermedades por región, la prevalencia actual y prevalencia acumulada global.

En la fase II se estudiaron en 30 centros de 22 países, donde se abordaron las causas y factores de riesgo relacionados con las enfermedades alérgicas a través de cuestionarios detallados y mediciones objetivas de variables fisiológicas y de exposición intradomiciliaria. (5)

En la fase III (1999-2004) se incluyeron 2 grupos etarios de 6 y 7 años (n = 193 404) de 66 centros en 37 países y adolescentes entre 13 y 14 años (n = 304 679) de 106 centros en 56 países, resultado de una muestra aleatorizada en escuelas de un área geográfica definida. Tuvo como objetivo de evaluar la tendencia de la prevalencia de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, en comparación de los centros que participaron en la fase I con un mínimo de tiempo de 5 años, describir la prevalencia y gravedad del asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en centros interesados que no participaron anteriormente y determinar la variación de la prevalencia reportada en la fase I. (3)

The Global Asthma Network (GAN)

El estudio Global Asthma Network (GAN, por sus siglas en inglés) se estableció en 2012 para mejorar la atención del asma a nivel mundial, con un enfoque en los países de ingresos bajos y medianos, a través de una mejor vigilancia, colaboración en investigación, desarrollo de capacidades y acceso a medicamentos esenciales de calidad garantizada. (6)

El estudio Global Asthma Network fue una colaboración entre personas del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia (ISAAC) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y de las Enfermedades Pulmonares (6).

Dicho estudio fue la continuación del informe mundial sobre el asma 2011, lanzado durante la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles (ENT) en Nueva York los días 19 y 20 de septiembre de 2011. (7) El informe mundial sobre el asma 2011 destacó cuestiones entorno al asma, la

enfermedad crónica más común entre los niños que también afecta a millones de adultos en todo el mundo (7). Proporcionó una visión general respecto a los factores desencadenantes de la enfermedad, la prevalencia mundial, la implementación de las pautas de manejo, el progreso logrado hasta ese momento y los desafíos actuales y futuros (7).

De tal forma que GAN es un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico e internacional, el cual utilizó la metodología de la Fase Tres de ISAAC, antes descrita. Además de dos grupos estarios contemplados (13/14 y 6/7), también se encuestaron adultos y tutores de los escolares y adolescentes citados.

En 2015, un metanálisis basado en los cuestionarios de ISAAC, reportó la presentación y progresión de tres entidades alérgicas en un mismo individuo, término conocido como marcha atópica.(1) En esta revisión se incluyeron 31 estudios, con 1 430 329 niños de 102 países. La prevalencia mundial calculada de asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica fue del 12.0% (IC 95%: 11,99-12,00), 7,88% (IC 95%: 7,88-7,89) y 12,66% (IC 95%: 12,65- 12,67), respectivamente. La prevalencia observada [1,17 % (IC 95 %: 1,17-1,17)] de tener las tres enfermedades fue 9,8 veces mayor a lo esperado. (1) Para niños con asma, la razón de riesgo calculada de tener los otros dos trastornos fue RR=5,41 (IC 95%: 4,76-6,16), para niños con eccema de RR= 4,24 (IC 95%: 3,75-4,79) y para niños con rinitis alérgica de RR=6,20 (IC 95%: 4,76-6,16). % IC: 5,30-7,27). Los datos de este metanálisis respaldan la hipótesis de que podría haber un cuarto grupo distinto de niños con los tres trastornos. (1,8)

5.- Marco Teórico

La prevalencia de las enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma) ha aumentado en las últimas décadas y actualmente afectan aproximadamente al 20 % de la población mundial. (9,10,11) En cuanto a la población pediátrica se estima una prevalencia del 15 al 25% de pacientes alérgicos. (10,11,12)

Organizaciones como la World Allergy Organization (WAO), prevén cifras de entre el 40 y el 50% de paciente alérgicos en la próxima década. Factores como el calentamiento global y el aumento de la contaminación afectan la polinización, la presencia de hongos y de partículas en suspensión, los cuales agravan estas patologías. (11,14)

El concepto de atopia se refiere a la susceptibilidad personal o familiar a producir anticuerpos IgE y sensibilización en respuesta a desencadenantes ambientales, y que está fuertemente influenciado por factores genéticos y ambientales. (13) El concepto de marcha atópica describe la progresión de los trastornos alérgicos a partir de lactantes y preescolares que presentan dermatitis atópica de manera inicial, y posteriormente desarrollan rinitis alérgica y asma en edades tardías. (1,18,20)

La naturaleza progresiva de la marcha atópica es importante, ya que proporciona fenotipos identificables, algunos pacientes pueden tener una enfermedad que persiste durante varios años, mientras que otros pueden manifestar mejoría o resolución de la enfermedad con la edad. (18,20) Lo anterior permite estratificar el riesgo con una intervención de tratamiento adecuado, así como medidas de prevención si están disponibles. (18,22)

Dermatitis atópica

Es una enfermedad crónica, recurrente de la piel. (23) Sus manifestaciones clínicas son inflamación crónica de la piel, prurito y deterioro de la barrera cutánea. (23) Afecta al 3% de los adultos y al ~30% de los niños, y su prevalencia tiende a aumentar con la edad. (23) Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el 45 % de los niños con dermatitis atópica, presentan síntomas de esta enfermedad antes de los 6 meses de edad, el 60% antes del año de edad y hasta el 85 % antes de los 5 años. (24)

La etiología es multifactorial. (25) Una vez que los alérgenos externos entran en contacto con una barrera cutánea dañada, los queratinocitos son estimulados para secretar linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y otros factores junto con las células

de Langerhans (LC) para estimular las respuestas inmunitarias T-helper tipo 2 (Th2). (25) Posteriormente, el cuerpo es estimulado para producir inmunoglobulina (Ig)E no específica (si los niños están expuestos a alérgenos como los ácaros durante mucho tiempo, puede aparecer IgE específica). (18, 25) Posteriormente, las células T, los eosinófilos, los macrófagos, los mastocitos y las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) se infiltran para secretar citocinas, lo que provoca una inflamación local de la piel. (18, 19) Los pacientes se pueden clasificar en dos tipos en función del nivel de IgE: intrínseco (IgE normal/ no alérgica) y extrínseco (nivel alto de IgE asociado con una mayor gravedad de la enfermedad).(25) Los estudios han demostrado que la dermatitis atópica extrínseca aumenta el riesgo de desarrollar marcha atópica. (18,25)

Asma y Rinitis Alérgica

El asma es una enfermedad crónica común de las vías respiratorias caracterizada por inflamación, hiperreactividad y remodelación de las vías respiratorias. (10,11) Con la modernización y la industrialización, la incidencia ha aumentado año tras año. Esto puede deberse a alteraciones en el estilo de vida, cambios en los factores ambientales (p. ej., aumento de los ácaros del polvo en interiores y contaminación exterior), cambios en los hábitos alimentarios y entre otros. (11,26)

La evidencia epidemiológica ha revelado un vínculo entre asma y rinitis alérgica. (27) Un estudio retrospectivo de cohorte informó que la incidencia de rinitis alérgica era mayor hasta en un 20 % en pacientes con asma.(28) En otro estudio, Leynaert et al. Demostró que del 74-81% de los pacientes con asma también presentaron rinitis alérgica. (29) Además, encontraron que el asma se presentó en el 2 % de las personas sin rinitis alérgica. (29)

La rinitis alérgica puede conducir a cambios en la función de las vías respiratorias inferiores a través de tres mecanismos principales. (18,28) En primer lugar, la estimulación de la mucosa nasal contrae el músculo liso bronquial a través del reflejo nasal-traqueal. (18) En segundo lugar, varios mediadores químicos y citocinas liberados por estimulación antigénica que causan alergia en la mucosa nasal, se absorben en la sangre, se transportan a los pulmones a través de la

circulación y actúan sobre la tráquea y los bronquios, causando espasmos del músculo liso. (30) En tercer lugar, los mediadores inflamatorios nasales y las secreciones se descargan a través del conducto nasal hacia las vías respiratorias inferiores, lo que da como resultado una respuesta funcional reducida del receptor β -adrenérgico. (18,30)

Dharmage et al. Encontraron en bebés que tenían dermatitis atópica dentro de los 2 años de edad, que la incidencia de asma y rinitis alérgica aumentó significativamente 3 al 5 % durante los 6-7 años de edad. (18,32) En particular, la dermatitis atópica de inicio temprano, persistente e IgE positiva condujo a un mayor riesgo de desarrollar asma y rinitis alérgica. (33) Un estudio de cohorte de nacimiento canadiense (con una muestra de 2.311 niños) demostró que la presencia de dermatitis atópica y sensibilización al año de edad aumentó la probabilidad de asma y rinitis alérgica a los 3 años en más de 11 y 7 veces, respectivamente. (34) En un informe reciente de Tailandia, se revisaron 102 niños con dermatitis atópica (diagnosticados a los 1.5 años de edad), que posteriormente, se diagnosticaron con rinitis alérgica y asma en el 61,8 y el 29,4%, respectivamente. (18) Además, el 67% de los pacientes con asma también sufrieron rinitis alérgica. (18) Un estudio de cohorte prospectivo (con una muestra de 3124 niños de 1 a 2 años de edad) informó que, en comparación con los niños sin antecedentes de dermatitis atópica con respecto a los que alguna vez tuvieron dermatitis moderada a grave, temprana y persistente, estuvieron más propensos a desarrollar asma y rinitis alérgica. (35) Los estudios mencionados anteriormente apoyan fuertemente el proceso natural de la marcha atópica.

Fisiopatología de la multimorbilidad alérgica

Filagrina

Es una proteína de barrera, tiene funciones importantes en la integridad del estrato córneo en términos de estructura y composición. (36) Las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG) pueden afectar la función de barrera de la piel e inducir una

respuesta alérgica. (18,36) Varios estudios han demostrado que los pacientes con niveles alterados o reducidos de filagrina son más susceptibles a la sensibilización alimentaria. (36) Además, las mutaciones de esta proteína aumentan el riesgo de dermatitis atópica temprana y grave, y de asma en pacientes con antecedente de esta. (37)

Linfopoyetina estromal tímica

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citocina derivada de células epiteliales similar a la interleucina (IL)-7 que regula la respuesta Th2. (18,38) Zhang et al. Reportó que la sobreexpresión de TSLP en queratinocitos agravaba la inflamación de las vías respiratorias similar al asma en ratones sometidos a sensibilización con ovoalbúmina por vía intraperitoneal y por vía intranasal. (38) Otro estudio in vivo demostró que la linfopoyetina en el queratinocítico era esencial para inducir una respuesta Th2 en la piel y desencadenar fenotipos de asma con aeroalérgenos. (39) Además, Noti et al. Encontró que el defecto en la piel de esta proteína facilitaba la alergia alimentaria. (40)

Interleucina-33

La IL-33 se deriva de las células epiteliales y actúa sobre macrófagos, ILC2, células Th2, mastocitos y basófilos a través de la supresión de la tumorigenicidad 2/heterodímero de la proteína accesoria del receptor de IL-1 (ST2/IL1RL1). (18)

Varios estudios han explorado las funciones de la IL-33 en las enfermedades alérgicas y han encontrado altas expresiones de IL-33 en la piel o en las células epiteliales de las vías respiratorias.(18,20) El bloqueo de la expresión de ST2 puede aliviar la alergia alimentaria en modelos desafiados con maní y ovoalbúmina. (18)

Interleucina-25

IL-25 también es una citocina derivada de células epiteliales. (18) Kim et al. Reportó que la IL-25 inhibía la expresión de filagrina en la piel y agravaba la inflamación de la piel al coordinarse con las citocinas Th2. (41) Lee et al. publicó que la diarrea

alérgica sensibilizada con alumbre/OVA se inhibió en ratones que carecían de IL-17RB, el receptor de IL-25, mientras que la sobreexpresión de IL-25 en el intestino aceleró el desarrollo de diarrea alérgica. (42) Kang et al. Reportó que la expresión de ARNm de IL-25 estaba regulada positivamente en pulmones de rata en un modelo de inflamación de las vías respiratorias inducido por TiO₂. (43)

En conclusión, los alérgenos (incluidos los alimentos y los aeroalérgenos) al ingresar a la piel a través de la barrera cutánea dañada, estimulan las células epiteliales de la piel para que liberen TSLP, IL-25 e IL-33. (18,19) Esta acción activa algunas células inmunitarias en la dermis (p. ej., basófilos, mastocitos, células dendríticas (DC), eosinófilos, ILC2) para secretar citocinas, y posteriormente, se generan células Th2 con la producción de IgE en los ganglios linfáticos locales. (18,19) Las células Th2 pueden secretar más citocinas de tipo 2 (p. ej., IL-4) para activar más ILC2 y eosinófilos, y la IgE puede actuar sobre los mastocitos y los basófilos. (18,20) Esta retroalimentación positiva provoca inflamación de la piel y dermatitis atópica. (18,19) Además, IgE, Th2, TSLP, IL-25 e IL-33 ingresan a los tractos digestivo y respiratorio a través de la circulación sanguínea para facilitar el desarrollo de asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria. (18) Por lo tanto, la disfunción de la barrera cutánea podría ser un mecanismo potencial subyacente a la marcha atópica. (18,19)

6.- Planteamiento del problema

La prevalencia de enfermedades alérgicas ha aumentando en los últimos 10 años a nivel mundial, favorecido por factores ambientales, alimentarios, comorbilidades, cambio climático, que también afecta a nuestro país. (15). Por lo tanto, representa un problema de salud grave con altos costos a nivel del sector salud. (9,15) Estas producen alteraciones graves tanto en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, una alta tasa de morbilidad, discapacidad y es una de las causas principales de ausentismo escolar. (12,15) El infradiagnóstico y el control deficiente de las enfermedades siguen siendo problemas importantes.(12,15) La multimorbilidad conlleva consecuencias negativas para la persona e importantes retos para los sistemas sanitarios. (6,15)

7- Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de multimorbilidad alérgica (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) en escolares de 6-7 años y adolescentes de 13 y 14 años mexicanos pertenecientes a los 15 centros de acuerdo al estudio Global Asthma Network ?

8.- Justificación

No hay estudios previos en México sobre la coexistencia de las tres enfermedades en pacientes pediátricos. Conocer la prevalencia de pacientes con síntomas de las 3 enfermedades alérgicas en escolares y adolescentes, puede contribuir a investigar los riesgos asociados que pudieran influir en el desarrollo de las enfermedades alérgicas, y a su vez, fomentar el diagnóstico y tratamiento oportuno, para disminuir admisiones hospitalarias y ausentismo escolar derivado del mismo a futuro.

9.- Hipótesis

Habr  un incremento de al menos un punto porcentual (de 1.177 %) , en la prevalencia de multimorbilidad alérgica en escolares y adolescentes mexicanos de acuerdo al estudio GAN, con base en los estudios de Pols DH et al., en su metanálisis de interrelaciones entre los trastornos at picos (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) en niños basado en los cuestionarios de ISAAC. (1)

10.- Objetivos

General:

Conocer la prevalencia de multimorbilidad alérgica (síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) en escolares y adolescentes mexicanos de acuerdo al estudio Global Asthma Network.

Específicos:

- 1.- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los escolares y adolescentes mexicanos de acuerdo al estudio Global Asthma Network.
- 2.- Estimar la prevalencia de síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en escolares y adolescentes mexicanos de acuerdo al estudio Global Asthma Network.

11.- Metodología

Diseño del estudio

Estudio transversal descriptivo, multicéntrico, internacional, el cual forma parte del protocolo de “*Global Asthma Network*” con sede en México con número de protocolo HIM/2016/065, que cual incluye 15 ciudades que integran y forman parte de los centros de estudio GAN.

Los cuestionarios de escolares de 6-7 años de edad fueron contestados por los padres o tutores y los cuestionarios de 13-14 años fueron constestados por los adolescentes; se utilizó material audiovisual para ejemplificar los síntomas de asma

y completar el cuestionario de síntomas. Previamente se explicó el consentimiento informado en cada grupo de edad y se corroboró que fueran firmados por padres y tutores.

De acuerdo a la metodología del estudio GAN con base P Ellwood et al en el manual de la fase I, fueron seleccionadas de forma aleatoria escuelas primarias y secundarias. (6)

El cuestionario incluyó preguntas respecto a síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como aspectos demográficos (edad, fecha de nacimiento, sexo y fecha de entrevista) y factores ambientales (tipo de dieta, forma de cocción de los alimentos, tamaño de la familia, estado socioeconómico y exposición al humo de cigarrillo).

Temporalidad:

Corresponde a una base de datos del período 2015-2019.

Población de estudio:

Población en estudio y tamaño de muestra corresponde a 35,777 escolares mexicanos entre 6-7 años y 41,399 adolescentes entre 13-14 años mexicanos pertenecientes a los centros de: Puerto Vallarta (Vall), Matamoros (Mat), Mexicali (Mexi), Tijuana (Tij), Ciudad Victoria (CdVt), Córdoba (Cor), Ciudad Juárez (CdJz), Chihuahua City (Chi), Xalapa (Xal), San Luis Potosí (SLP), Aguascalientes (AgCa), Morelia (Mor), Ciudad de México (Cd Mx) Toluca urbana (ToUr) y Toluca rural (ToRu)

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Escolares de 6 y 7 años
- Adolescentes de 13 a 14 años

- Sexo masculino y femenino
- Consentimiento firmado por los padres y el asentimiento firmados por los adolescentes.
- De cualquier grupo étnico

Exclusión:

- Cuestionarios incompletos en más del 10 % de las respuestas
- Escolares y adolescentes sin consentimiento y asentimiento informado.

12.- Plan de análisis estadístico.

Análisis secundario en el cual se realizará un análisis descriptivo de la muestra para determinar variables sociodemográficas y clínicas como la edad, sexo, fecha de nacimiento, la presencia de síntomas de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y la gravedad de estos. Se estimarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas de acuerdo a la distribución de los datos.

Análisis bivariado: se estimará la proporción de escolares con las tres enfermedades (síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) por sexo, edad de inicio (antes de los 2 años o después de los 2 años) e índice de masa corporal por percentiles por medio del análisis de Chi cuadrada.

13. Descripción de variables

Variables dependientes:

- **Prevalencia actual de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica:** Síntomas de asma, rinitis no asociado a cuadro infeccioso y dermatitis atópica al menos una vez en los últimos 12 meses.
- **Prevalencia acumulada:** Síntomas de asma, rinitis no asociado a cuadro infeccioso y dermatitis atópica alguna vez en la vida del niño/adolescente.
- **Prevalencia de diagnóstico de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica por un médico:** Asma (tos, sibilancias o dificultad para respirar), rinitis alérgica (estornudos, rinorrea, obstrucción nasal) y dermatitis atópica (rash pruriginoso).
- **Prevalencia actual de síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica:** Sibilancias, prurito nasal y rash al menos una vez en los últimos 12 meses.
- **Prevalencia acumulada de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica:** Sibilancias, prurito nasal y rash alguna vez en la vida del niño/adolescente.
- **Prevalencia acumulada de morbilidad alérgica:** Síntoma de asma, rinitis no asociado a cuadro infeccioso o dermatitis atópica alguna vez en la vida del niño/adolescente.
- **Prevalencia actual de morbilidad alérgica:** Síntoma de asma, rinitis no asociado a cuadro infeccioso o dermatitis atópica al menos una vez en los últimos 12 meses.
- **Prevalencia acumulada de marcha atópica:** Síntomas conjuntos de asma (sibilancias), rinitis alérgica (prurito nasal) y dermatitis atópica (rash) alguna vez en la vida del niño/adolescente.

- **Prevalencia actual de marcha atópica:** Síntomas conjuntos de asma (sibilancias), rinitis alérgica (prurito nasal) y dermatitis atópica (rash) al menos una vez en los últimos 12 meses.

Variables independientes:

- **Género:** Hombre y mujer.
- **Edad:** Escolares de 6 y 7 años y adolescentes 13-14 años.

Definición conceptual de variables dependientes:

Asma: Enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia o antecedente de síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y en intensidad, junto con limitación variable del flujo de aire espiratorio.

Prevalencia acumulada de asma: porcentaje de personas con síntomas de asma en algún momento de su vida. En el cuestionario se preguntará: ¿Alguna vez en su vida su hijo ha tenido problemas de silbido de pecho (sibilancias)?

Prevalencia actual de asma: porcentaje de personas con síntomas de asma en los últimos 12 meses. En el cuestionario se preguntará: ¿En los últimos 12 meses, tuvo su hijo tos, silbido de pecho (sibilancias) o dificultad para respirar?

Prevalencia de diagnóstico médico de asma: porcentaje de personas que han recibido el diagnóstico por un médico de asma. En el cuestionario se interrogará: ¿Alguna vez le han diagnosticado a su hijo asma?

Rinitis alérgica: inflamación del revestimiento de la mucosa nasal, desencadenada por mecanismo inmunológico mediado por inmunoglobulina E durante la exposición a un alérgeno, manifestado por rinorrea anterior o posterior, estornudos frecuentes, prurito y obstrucción nasal. Estos síntomas ocurren durante dos o más días consecutivos durante más de una hora la mayoría de los días.

Prevalencia acumulada de rinitis alérgica: porcentaje de personas con síntomas de rinitis alérgica en algún momento de su vida. En el cuestionario se preguntará: ¿Alguna vez en su vida ha tenido problemas de estornudos, escurrimiento de moco nasal o nariz tapada, cuando no tenía un cuadro gripal o catarral?

Prevalencia actual de rinitis alérgica: porcentaje de personas con síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses. En el cuestionario se preguntará: ¿En los últimos 12 meses, tuvo su hijo problemas de estornudos, escurrimiento de moco nasal o nariz tapada cuando no tenía un cuadro gripal o catarral?

¿En los últimos 12 meses, tuvo su hijo prurito nasal cuando no tenía un cuadro gripal o catarral?

Prevalencia de diagnóstico médico de rinitis alérgica: porcentaje de personas que han recibido el diagnóstico médico de rinitis alérgica. En el cuestionario se interrogará: ¿Alguna vez le han diagnosticado rinitis alérgica o rinoconjuntivitis alérgica?

Dermatitis atópica: Afección inmunológica inflamatoria crónica de la piel caracterizado por intenso prurito y piel seca, que presenta una evolución crónica, variable y cursa en forma de brotes a lo largo del tiempo.

Prevalencia acumulada de dermatitis atópica: porcentaje de personas con síntomas de dermatitis atópica en algún momento de su vida. En el cuestionario se preguntará: ¿Alguna vez en su vida ha tenido problemas de rash pruriginoso (erupción en la piel) que aparece y desaparece y dura por los menos 6 meses?

Prevalencia actual de dermatitis atópica: porcentaje de personas con síntomas de dermatitis atópica en los últimos 12 meses. En el cuestionario se preguntará: ¿En los últimos 12 meses, tuvo su hijo problemas de rash pruriginoso rash (erupción en la piel) que aparece y desaparece y dura por los menos 6 meses?

Prevalencia de diagnóstico médico de dermatitis atópica: porcentaje de personas que han recibido el diagnóstico médico de dermatitis atópica. En el cuestionario se interrogará: ¿Alguna vez le han diagnosticado dermatitis atópica?

Definición conceptual de variables independientes:

Sexo: Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico (masculino/femenino).

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Tipo de análisis
WHEZEV	Enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia o antecedente de síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, junto con limitación variable del flujo de aire espiratorio (10)	Presencia de silbido de pecho (sibilancias alguna vez en su vida) 1=SI 2= NO	Cualitativa/ Dicotómica	Chi cuadrada
PNOSE12	Inflamación del revestimiento de la mucosa nasal, desencadenada por mecanismo inmunológico mediado por inmunoglobulina E durante la exposición a un alérgeno, manifestado por rinorrea anterior o posterior, estornudos frecuentes, prurito y obstrucción nasal (30)	Prurito nasal en los últimos 12 meses 1=SI 2= NO	Cualitativa/ Dicotómica	Chi cuadrada

HFEVDOC	Inflamación del revestimiento de la mucosa nasal, desencadenada por mecanismo inmunológico mediado por inmunoglobulina E durante la exposición a un alérgeno, manifestado por rinorrea anterior o posterior, estornudos frecuentes, prurito y obstrucción nasal (30)	Rinitis alérgica diagnosticada por un médico 1=SI 2= NO	Cualitativa/ Dicotómica	Chi cuadrada
RASH12	Afección inmunológica inflamatoria crónica de la piel caracterizado por intenso prurito y piel seca, que presenta una evolución crónica, variable y cursa en forma de brotes a lo largo del tiempo. (44)	Rash pruriginoso en los últimos 12 meses 1=SI 2= NO	Cualitativa/ Dicotómica	Chi cuadrada
ECZEDOC	Afección inmunológica inflamatoria crónica de la piel caracterizado por intenso prurito y piel seca, que presenta una evolución crónica, variable y cursa en forma de brotes a lo largo del tiempo. (44)	Dermatitis atópica diagnosticada por un médico 1=SI 2= NO	Cualitativa/ Dicotómica	Chi cuadrada
Sexo	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este	1= Hombre 2= Mujer	Cualitativa/ Nominal	Chi cuadrada

	desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico. (45)			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. (45)	6-7 años 13-14 años	Númerica/ Razón	Chi cuadrada
Peso	Indicador global de la masa corporal determinado mediante bascula, con el paciente de pie (precisión 100 grs), en el centro de esta, con adecuada distribución en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada alrededor y con los brazo colgando libremente a ambos lados del cuerpo. La medición se realiza con el paciente en bata clinica, sin ropa u objetos. (46)	Kilogramos	Cuantitativa/ De intervalo continuo	Chi cuadrada
Talla	Estarura o altura de una persona determinada con el paciente de pie, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior de un estadiómetro. Se coloca la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realiza un tracción de la cabeza a nivel de las apofisis mastoides. Se	Metros	Cuantitativa/ De intervalo continuo	Chi cuadrada

	<p>desciende lentamente la plataforma horizontal del esatiometro hasta contactar con la cabeza del paciente. En esta medida el paciente debe estar descalzo y se obtiene la talla máxima y se ajusta al centímetro más próximo. (46)</p>			
IMC (Indice de masa corporal)	<p>Calculo realizado mediante la fórmula de Quelet que nos permite calcular el estado nutricional individual de una persona. Se calcula mediante el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado. Clasificando al paciente con: (46, 47)</p>	<p>Peso (kilogramos) dividido entre altura (metros al cuadrado)</p> <p>Desnutrición ($p < 5$), Eutrófico ($p5 < 85$), Sobrepeso ($p 85-95$) y Obesidad ($p > 95$)</p>	Cuantitativa/ Ordinal	Chi cuadrada
Obesidad	<p>Indice de masa corporal por encima del percentil 95 de los valores de referencia para la edad y sexo de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) (47)</p>	<p>Peso (kilogramos) dividido entre altura (metros al cuadrado) por arriba del percentil 95 para la edad</p> <p>1=SI 2=NO</p>	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Chi cuadrada
Zona de residencia	<p>Se trata de agrupaciones de las entidades singulares de población con el objeto de conseguir una repartición de</p>	<p>1: Zona rural 2.- Zona urbana</p>	Cualitativa/ Nominal Dicotómica	Chi cuadrada

	<p>población en grupos homogéneos respecto a una serie de características que atañen a su modo de vida.</p> <p>El número de habitantes de una localidad determina si es rural o urbana. De acuerdo con el INEGI (2015), una población se considera rural cuando tiene menos de 2,500 habitantes, mientras que la urbana es aquella donde viven más de 2,500 personas.</p>			
--	---	--	--	--

14. Resultados:

Escolares:

De acuerdo a nuestros resultados en el grupo de escolares entre 6 y 7 años, (n=17284) hombres y (n=18493) mujeres. La mediana de peso fue 23 kg con un rango intercuartil (RIQ 25-75) 20 a 27 kg. En cuanto a la talla, la mediana fue 1.21 metros, con un rango intercuartil (RIQ de 25-75) 1.17 a 1.25 metros.

Con respecto a los síntomas de asma en escolares, el 9.9 % (n=3259) presentaron sibilancias en los últimos 12 meses, el 25.8 % (n=9213) presentaron sibilancias alguna vez, el 5.1 % (n=1842) refirieron tener el diagnóstico de asma por un médico y el 4.2 % (n=1514) refirieron tener tratamiento escrito de asma, el 9.9% (n=3259) presentaron sibilancias en los últimos 12 meses, el 25.8% (n=9213) presentaron

sibilancias alguna vez, el 5.1% (n=1842) refirieron tener el diagnóstico de asma por un médico y el 4.2% (n=1514) refirieron tener un plan por escrito de asma.

Con respecto a los síntomas de rinitis alérgica en escolares, el 17.3 % (n=6177) presentaron prurito nasal en los últimos 12 meses, el 24.2 % (n=8644) alguna vez tuvieron problema con estornudos, congestión nasal o presencia de escurrimiento nasal, cuando no presentaban gripe, el 11 % (n=3920) presentaron prurito nasal acompañado de estornudos, congestión nasal o presencia de escurrimiento nasal en los últimos 12 meses, el 8.3 % (n=2985) presentaron prurito nasal, acompañado de ojos llorosos en los últimos 12 meses, el 8.3 % (n=2978) presentaron rinitis alguna vez, el 7.8 % (n=2081) fueron diagnosticados con rinitis alérgica por un médico.

Con respecto a los síntomas de dermatitis atópica en escolares, el 9.4 % (n=3369) presentaron *rash* pruriginoso que resolvía y regresaba durante al menos 6 meses, el 7.8 % (n= 2798) presentaron *rash* pruriginoso en los últimos 12 meses, el 5.7 % (n=2050) presentaron dermatitis alguna vez, el 5.4 % (n=1941) alguna fueron diagnosticados con dermatitis atópica por un médico.

Con respecto a multimorbilidad en escolares, el 1.2 % (n=443) presentaron asma rinitis alérgica y dermatitis atópica como se muestra en la gráfica 1.

Adolescentes:

De acuerdo a nuestros resultados en el grupo de adolescentes entre 13 y 14 años, (n=19889) hombres y (n=21500) predominando mujeres. La mediana del peso fue 52 kg con un rango intercuartilar 46 a 60 kg . En cuanto a la talla, mediana fué 1.59 mts, con un rango intercuartilar (RIQ de 25-75) 1.54 a 1.65 mts.

Con respecto a los síntomas de asma en adolescentes el 24.6 % (n=% (n=10192) presentaron sibilancias en los últimos 12 meses, el 75.3 % (n=31163) presentaron sibilancias alguna vez, el 89.8 % (n=37188) presentaron asma alguna vez, el 9.1 % (n=3787) refirieron tener el diagnóstico de asma por un médico.

Con respecto a los síntomas de rinitis alérgica en adolescentes, el 22.9 % (n=9461) presentaron prurito nasal en los últimos 12 meses, el 61.2 % (n=25328) alguna vez tuvieron problema con estornudos, sensación de *nariz tapada* o presencia de escurrimiento nasal, cuando no presentaban gripe, el 17.5 % (n= 7242) presentaron prurito nasal acompañado de estornudos, nariz tapada o presencia de escurrimiento nasal en los últimos 12 meses, el 20.8 % (n=8617) presentaron prurito nasal, acompañado de ojos llorosos en los últimos 12 meses, el 91.9 % (n=38048) presentaron rinitis alguna vez, el 14.7 % (n=6068) fueron diagnosticados con rinitis alérgica por un médico.

Con respecto a los síntomas de dermatitis atópica en escolares, el 88.6 % (n=36666) presentaron *rash* pruriginoso que se quitaba y regresaba durante al menos 6 meses, el 13.5 % (n= 5572) presentaron *rash* pruriginoso en los últimos 12 meses, el 94 % (n=38923) presentaron dermatitis alguna vez, el 12.2 % (n=5065) refirieron que fueron diagnosticados con dermatitis atópica por un médico.

Con respecto a multimorbilidad en adolescentes, el 1.3 % (n= 522) presentaron asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica como se muestra en la gráfica 1.

15. Discusión:

Aunque las enfermedades alérgicas se pueden considerar como entidades individuales, su multimorbilidad (es decir, coexistencia/co-ocurrencia) es un fenómeno común. Un metaanálisis estimó que la prevalencia mundial de la coexistencia de asma, rinitis y eccema era del 1,17 %, lo que es 9,8 veces más alto de lo que se podría esperar solo por casualidad. (1) Por el contrario, el concepto de "marcha alérgica" sugiere que las enfermedades alérgicas se desarrollan secuencialmente, siendo el eccema, la mayoría de las veces, la condición índice (13). Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que las enfermedades alérgicas coexisten en lugar de seguir una marcha atópica progresiva. (8). Los resultados de la cohorte de nacimiento sueca BAMSE mostraron que la multimorbilidad de las enfermedades alérgicas es frecuente durante los primeros 12 años de vida. (48) Del

mismo modo, los resultados del Estudio Alemán de Alergia Multicéntrico (MAS) indican que la multimorbilidad alérgica es común en la infancia y persiste hasta la edad adulta temprana (49), lo que indica que las enfermedades alérgicas comparten mecanismos de desarrollo comunes y que su historia natural se complica por su coexistencia.

De acuerdo con Pols DH et al en su metanálisis de 2015 (1), en el que recuperó datos de 102 países diferentes, la prevalencia mundial calculada de asma, eccema y rinitis alérgica en niños de la población entre escolares y adolescentes es del 12,0 %, 7,9 % y 12,7 %, respectivamente. En general, esta prevalencia es mayor que la presentada anteriormente por Mallol et al (50) en 2012 donde la prevalencia de asma actual, rinoconjuntivitis y eccema en el grupo de edad de 13-14 años fue del 14,1 %, 14,6 % y 7,3 %, respectivamente y en el de 6-7 años, la prevalencia fue del 11,7 %, 8, 8,9 % y 7,9 %, respectivamente. Ninguno de los continentes individuales tuvo una influencia significativa en la prevalencia mundial de uno de los trastornos atópicos. Comparado con nuestro estudio , la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en ambos grupos de edad fue menor en cada una de estas enfermedades.

Por otra parte la prevalencia de multimorbilidad con base en los estudios de Pols DH et al en su metanálisis de interrelaciones entre los trastornos atópicos (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica) en niños basado en los cuestionarios de ISAAC fué de 1.17 % (1) ; Ali H. et al (51) reporta en un estudio en Kuwait basado en los mismos cuestionarios ISAAC en 2017 fue de 0.6 %, similar a las estimaciones de dos estudios europeos realizados en Italia (0,7%) y Suecia (1,1%) entre adolescentes. (53, 54). En nuestro estudio la prevalencia observada de tener los tres trastornos asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica es del 1.2 % en escolares y 1.3 % en adolescentes. Esta co-ocurrencia es sustancialmente más alta de lo que podría esperarse por casualidad, con base a la prevalencia individual de cada trastorno (0,12%).

La amplia variación en la prevalencia de enfermedades atópicas ha recibido una atención considerable. Las posibles causas de estas variaciones incluyen (entre

otras): la genética, el uso de paracetamol, el uso de antibióticos, la lactancia materna, la dieta, el índice de masa corporal, vivir en una zona rural y la contaminación del aire. (55) Sin embargo, ninguno de estos factores propuestos explica completamente esta amplia variación. Cabe resaltar que al observar la prevalencia de tener los tres trastornos, esta amplia variación no ocurre en la misma medida. En el presente estudio, el grado limitado de superposición entre las tres condiciones (1.2 % y 1.3 % respectivamente) fue muy similar al informado por otros (1,30,50). Asher et al. (52) incluso mostró que esta superposición ha sido relativamente constante durante un período de siete años; para escolares de 6 a 7 años, esta superposición aumentó del 0,8 % al 1,0 % y para los adolescentes de 13 a 14 años, la superposición aumentó del 1,1 % al 1,3 %.

Esta consistencia en la prevalencia también sugiere que podría existir un cuarto grupo de niños con trastornos atópicos, además de los tres descritos regularmente. Sin embargo de acuerdo con los cuestionarios de GAN los pacientes con diagnósticos alérgicos establecido de cada enfermedad alérgica mantiene una tendencia hacia un porcentaje bajo, por lo que hay muchos pacientes que no tienen un diagnóstico o tratamiento establecido.

Aunque los estudios mencionados anteriormente proporcionaron información valiosa sobre la carga de las enfermedades alérgicas entre los escolares y adolescentes, sigue habiendo una falta de conocimiento empírico sobre la carga y los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas entre los escolares y adolescentes en México.

16. Conclusión:

Estimamos la prevalencia y las interrelaciones entre asma, rinitis alérgica y eccema en niños utilizando datos obtenidos de los cuestionarios de GAN. Las interrelaciones se estudiaron utilizando cocientes de riesgo, ajustados por posibles factores de confusión en los cuestionarios referidos. Nuestro estudio demuestra que la prevalencia de niños con asma, eccema y rinitis alérgica concomitantes es baja,

similiar a los que encontramos en estudios internacionales pero significativamente más alta de lo que podría esperarse por casualidad. La prevalencia porcentual de tener los tres trastornos atópicos fue notablemente constante con respecto a todos los estudios citados. Este estudio apoya la hipótesis de que podría haber un cuarto grupo distinto de niños con los tres trastornos, en contraste con la clasificación tradicional de niños con asma o rinitis alérgica o eccema atópico, si bien no hubo un aumento de un punto porcentual, la solidez y validez de los cuestionarios nos reflejan la falta de diagnóstico o infradiagnóstico de estas tres enfermedades en México, así como factores de riesgo como uso de antibióticos o lactancia materna, lo que deja un gran porcentaje de pacientes sin tratamiento ni seguimiento, lo que repercute en aumento de exacerbaciones y mal control de enfermedades crónicas de tipo alérgico.

17. Limitación del estudio

Al ser un estudio transversal, existe la posibilidad de sesgo de memoria por parte de los tutores de los escolares, ya que se hacen preguntas en referencia al primer año de vida en los escolares y en los últimos 12 meses.

Sólo se puede estimar la prevalencia de síntomas de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica por medio del cuestionario, sin embargo, no se hizo exploración física, toma de muestras sanguíneas o pruebas cutáneas para corroborar el diagnóstico de alergia.

18. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	SEP 21	FEB 22	MAR 22	MAY 23	JUN 23	JUL 23
BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA + REALIZACIÓN DE FICHAS BIBLIOGRÁFICAS	X	X				
CONJUNTAR BASES DE DATOS			X	X		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO			X	X		
ANÁLISIS DE RESULTADOS				X	X	
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES					X	
ENTREGA DE TESIS						X

19.- Bibliografía:

1.- Pols DH, Wartna JB, van Alphen EI, Moed H, Rasenberg N, Bindels PJ, Bohnen AM. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. PloS One. 2015 Jul 2;10(7):e0131869.

2.- Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. Health Psychol. 2019 Sep;38(9):783-790. Doi: 10.1037/hea0000739. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021126.

3.- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. 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

Aug 26;368(9537):733-43. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: Lancet. 2007 Sep 29;370(9593):1128. PMID: 16935684.

4.- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995 Mar;8(3):483-91. Doi: 10.1183/09031936.95.08030483. PMID: 7789502

5.-Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32. PMID: 9643741

6.- Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood EM, El-Sony A, García-Marcos L, Mallol J, Marks GB, Pearce NE, Strachan DP. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. Eur Respir J. 2017 Jan 11;49(1):1601605. Doi: 10.1183/13993003.01605-2016. PMID: 28077477.

7.- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012 Mar 19;12:204. Doi: 10.1186/1471-2458-12-204. Erratum in: BMC Public Health. 2021 Oct 8;21(1):1809. PMID: 22429515; PMCID: PMC3353191.

8.- Zepp F, Lee YA, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T; MAS study group. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Aug;26(5):431-7.

9.- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002094.

10.- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 (GINA).
Disponible en www.ginasthma.org

11.- Polía-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24;56(6):2002094.

12.- Kercksmar CM, Shipp C. Management/Comorbidities of School-Aged Children with Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 May;39(2):191-204. doi: 10.1016/j.jac.2018.12.004. PMID: 30954170.

13.- Ferraz E, Garcia CA, Bettiol H, Caldeira RD, Cardoso VC, Arruda LK, Barbieri MA, Vianna EO. Atopy risk factors at birth and in adulthood. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jul-Aug;87(4):336-42. English, Portuguese. doi: 10.2223/JPED.2114. PMID: 21842111.

14.- García-Almaraz R, Reyes-Noriega N, Del-Río-Navarro BE, Berber A, Navarrete-Rodríguez EM, Ellwood P, García Marcos Álvarez L; GAN Phase I group. Prevalence and risk factors associated with allergic rhinitis in Mexican school children: Global Asthma Network Phase I. *World Allergy Organ J*. 2020 Dec 5;14(1):100492.

15.- Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, García-Almaraz R, Ellwood P, Garcia-Marcos L, Saucedo-Ramírez OJ, Mérida-Palacio VJ, Ramos-García BDC, Escalante-Domínguez AJ, Linares-Zapién FJ, Moreno-Gardea HL, Ochoa-López G, Hernández-Mondragón LO, Lozano-Sáenz JS, Sacre-Hazouri JA, Juan-Pineda Á, Sánchez-Coronel MG, Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ; GAN Phase I group. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Dec;7(1).

16.- Papi A. Asthma. *Lancet*. December 19, 2017.

17.- Neil Pearce. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-766.

18.- Yang L, Fu J and Zhou Y (2020) Research Progress in Atopic March. *Front. Immunol.* 11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907

19.- Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017 Jul;278(1):116-130. doi: 10.1111/imr.12546. PMID: 28658558; PMCID: PMC5492959.

20.- Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):1-10. doi: 10.1159/000502958. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593946.

21.- Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Sep;16(9):873-881. doi: 10.1080/1744666X.2020.1816825. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32856959.

22.- Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458183.

23.- Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911. PMID: 33761208.

24.- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923629; PMCID: PMC8074061.

25.- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565.

26.- Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Dec;148(6):1430-1441. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.001. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34655640.

27.- González-Mendoza T, Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Morales-Romero J, Pulido-Guillén NA, Lerma-Partida S, Meza-López C. La prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes tardíos difiere de acuerdo con el sexo [The prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis in late adolescents differs according to their gender]. *Rev Alerg Mex.* 2019 Apr-Jun;66(2):147-153. Spanish. doi: 10.29262/ram.v66i2.521. PMID: 31200413.

28.- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 113:86–93. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.010

29.- Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* (1992) 89:611–8. doi: 10.1016/0091-6749(92)90329-Z

30.- Mancilla-Hernández E, Barnica R, González-Solórzano E, Peregrina JA, Zecua-Nájera Y, Soberanes-Rivas GA, Jiménez-Sandoval JO. Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos. Un estudio multicéntrico [Prevalence of allergic rhinitis and associated factors in Mexican students. A multicenter study]. *Rev Alerg Mex.* 2021 Apr-Jun;68(2):101-111. Spanish. doi: 10.29262/ram.v658i2.786. PMID: 34525781

31.- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021 Dec 31;59(1):2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021. PMID: 34667060; PMCID: PMC8719459

32.- Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol*. (2017) 35:137–43. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.613

33.- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. (2014) 69:17–27. doi: 10.1111/all.12268

34.- Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. (2012) 12:11. doi: 10.1186/1471-5945-12-11

35.- Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol*. (2017) 35:137–43. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.613

36.- Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15;29(2):020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501. PMID: 31223255; PMCID: PMC6559618.

37.- Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Sep;16(9):873-881. doi: 10.1080/1744666X.2020.1816825. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32856959.

38.- Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Sep;127(3):306-311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34153443; PMCID: PMC8419079.

39.- Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol*. (2013) 133:154–63. doi: 10.1038/jid.2012.239

40.- Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol*. (2014)

41.- Kim BE, Bin L, Ye YM, Ramamoorthy P, D.Leung YM. IL-25 enhances HSV-1 replication by inhibiting filaggrin expression, and acts synergistically with Th2 cytokines to enhance HSV-1 replication. *J Invest Dermatol*. (2013) 133:2678–85. doi: 10.1038/jid.2013.223

42.- Lee JB, Chen CY, Liu B, Mugge L, Angkasekwinai P, Facchinetti V, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. (2016) 137:1216–25 e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.019

- 43.- Kang CM, Jang AS, Ahn MH, Shin JA, Kim JH, Choi YS, et al. Interleukin-25 and interleukin-13 production by alveolar macrophages in response to particles. *Am J Respir Cell Mol Biol.* (2005) 33:290–6. doi: 10.1165/rcmb.2005-0003OC
- 44.- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202. PMID: 30819278; PMCID: PMC6399565.
- 45.- Grego S, Pasotti E, Moccetti T, Maggioni AP. “Sex and gender medicine”: il principio della medicina di genere [Sex and gender medicine: the foundation of gender medicine]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2020 Aug;21(8):602-606. Italian. doi: 10.1714/3405.33894. PMID: 32686787.
- 46.- Collins N. Measuring height and weight. *Adv Skin Wound Care.* 2002 Mar-Apr;15(2):91-2. doi: 10.1097/00129334-200203000-00013. PMID: 11984054.
- 47.- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573. PMID: 28359099; PMCID: PMC6283429.
- 48.-N. Ballardini, I. Kull, T. Lind et al., “Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 - Data from the BAMSE birth cohort,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 67, no. 4, pp. 537–544, 2012.
- 49.- H. Gough, L. Grabenhenrich, A. Reich et al., “Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS,” *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 26, no. 5, pp. 431–437, 2015.
- 50.- Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol.* 2012; 41 (2):73–85.

51.- Ali H. Ziyab, "Prevalence and Risk Factors of Asthma, Rhinitis, and Eczema and Their Multimorbidity among Young Adults in Kuwait: A Cross-Sectional Study", *BioMed Research International*, vol. 2017, Article ID 2184193, 10 pages, 2017.

52.- M. I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén 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," *The Lancet*, vol. 368, no. 9537, pp. 733–743, 2006.

53.- G. Pesce, A. Marcon, A. Carosso et al., "Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 29, no. 6, pp. 1180–1187, 2015.

54.- E. Rönmark, L. Ekerljung, J. Lötvall et al., "Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden," *British Journal of Dermatology*, vol. 166, no. 6, pp. 1301–1308, 2012

55.- Rutter CE, Silverwood RJ, Williams HC, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Are environmental factors for atopic eczema in ISAAC phase three due to reverse causation? *J Invest Dermatol*. 2019; 139(5): 1023- 1036.

20.- Anexos

