

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS PARA TITULACION DE PEDIATRIA MÉDICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**“FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE RINITIS ALERGICA A
ASMA”**

PRESENTA: DRA. MARÍA JOSÉ EDURNE MENDOZA MAGAÑA

ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL A. ROSAS VARGAS

**COASESORES: DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO
|DR. JUAN JOSE L. SIENRA-MONGE**



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.

DEDICATORIA

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional; por enseñar con el ejemplo.
A Jesús y Francisco, mis hermanos, compañeros de camino, pedazos de mi corazón.
A Christian, amor de mi vida, que conoce todos los secretos de los años que nos ha costado ser médicos. Por ser mi modelo de constancia, valor y entrega.
A Paco, Oli, Glen, Sayo, Ro, Deno, Block y Juan, por compartir las desveladas, los buenos y malos ratos, cómplices en todo y para todo.
A los niños del Hospital Infantil de México, porque sin ellos no habría nada.

*Duérmete, mi niño con calentura,
con dolor de cabeza,
estírate.
Duérmete con todo el cuerpo, niño,
envidia de los ángeles,
hijito enfermo.
Duérmete sin el grillo,
sin la aguja,
sin hambre.
Duérmete hasta mañana.
Duérmete, duérmete.
Pero duérmete mi niño,
mi pedacito, a dormir,
a dormirse ya.
Voy a sacudir tu cama:
que no tenga calentura
ni dolor de barriga
ni pulgas.
Aquí pongo este letrero
contra los mosquitos:
que nadie moleste a mi hijo.*

Jaime Sabines

Agradezco de manera muy especial al Dr. Rosas porque sin su ayuda, este trabajo no hubiera sido posible.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	8
MARCO TEORICO.....	11
ANTECEDENTES.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	25
HIPOTESIS.....	27
OBJETIVOS.....	28
METODOLOGIA.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	49
CONCLUSIONES.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	54

RESUMEN

“FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESION DE RINITIS ALERGICA A ASMA”

Se define rinitis como una inflamación de las paredes de la nariz caracterizado por síntomas nasales como estornudos, prurito, rinorrea hialina y obstrucción nasal la cual se puede acompañar de síntomas oculares, óticos y faríngeos, pueden ser constantes y muy molestos. La Rinitis Alérgica (RA) es una respuesta de hipersensibilidad a alergenos específicos en pacientes sensibilizados mediada por anticuerpos IgE. El 50% de todos los casos de rinitis son causados por alergia.

La prevalencia de la RA continúa en aumento por diversos factores entre ellos, los cambios ambientales. Diversos estudios han reportado una prevalencia muy variable entre 1.3% y 52% en niños. Actualmente se considera que la RA es la enfermedad alérgica mas común y una de las condiciones crónicas mas importantes en pacientes menores de 18 años.

El 80% de los síntomas se desarrollan antes de los 20 años, aproximadamente el 40% presentan síntomas a los 6 años de edad y un 30% los desarrollan durante la adolescencia.

Desafortunadamente, la RA generalmente es subdiagnosticada o no diagnosticada, particularmente porque los niños no reconocen o no reportan los síntomas. Además, los niños que viven con síntomas nasales por periodos prolongados pueden erróneamente asumir que este estado es normal y no reportar los síntomas lo cual incrementa la morbilidad en niños.

La asociación entre RA y asma, ha sido estudiada recientemente proponiéndose que son co-morbilidades que sugieren el concepto de “una sola vía respiratoria, una misma enfermedad”. Se ha publicado en numerosas fuentes que la RA puede ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, o de otra enfermedad con componente atópico en el mismo paciente, hasta el 78% de los pacientes asmáticos presentan síntomas de RA y en el 50% ellos

precedieron a los de asma . Un punto importante a considerar es el porqué algunos pacientes con RA llegan a desarrollar asma y otros no. Para lo cual nos planteamos la hipótesis si el tabaquismo pasivo, eosinofilia, estado nutricional, tabaquismo en el embarazo, y antecedentes familiares de atopia, presencia de otras enfermedades atópicas se relacionaban con la progresión de RA a asma por lo que realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo, donde se analizaron los expedientes de aquellos niños diagnosticados con RA en un periodo comprendido entre 1995 a 1997, detectando 327 pacientes en donde hubo 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de manera estricta.

De 64 pacientes RA, sólo 15 pacientes desarrollaron asma, lo cual representa el 23.4% del total, el 100% de estos niños tuvieron asma leve intermitente, con un promedio de una crisis al año.

En los pacientes que desarrollaron asma (n=15), se encontró un promedio de edad al diagnóstico de 6.73 años, con una desviación standard de 2.4; en los niños que no desarrollaron asma (n=49), el promedio de edad al diagnóstico fue de 8.04 años con una desviación standard de 3.4. La distribución de los datos fue estadísticamente normal. Se encontraron 34 mujeres y 30 hombres (53.1% y 46.9% respectivamente), de los cuales, el porcentaje de progresión a asma fue discretamente mayor en mujeres que en hombres (26.5% contra el 20%).

En cuanto a edad de ablactación, los promedios encontrados fueron prácticamente iguales en ambos grupos, con una media de edad de 3.6 (min 1 max 8) y 3.4 (min 1 max 8) para el grupo de RA y el de RA+asma respectivamente.

El estado nutricional también fue evaluado durante el estudio encontrando para el grupo de RA que solo el 8.8% de los pacientes tiene algún grado de desnutrición, en cambio el 46.6% (n=7) de los pacientes con asma tiene diagnóstico de desnutrición.

El 78.1% de los pacientes recibieron alimentación al seno materno, esta alimentación, mientras que el 21.9 % restante recibió alimentación con fórmula industrializada, al separar los grupos, se encontró que el 100% de los pacientes con RA+asma recibieron seno materno comparado con el 76.6 % de los pacientes del grupo de RA.

La frecuencia de eosinofilia fué de 57.8 % para los dos grupos, sin embargo los pacientes del grupo con asma tuvieron con más frecuencia eosinofilia (73.3%), comparados con el grupo de solo RA (53.1%).

En cuanto a la variable enuresis, se encontró que solo dos de los 64 pacientes tienen este antecedente y de ellos, ninguno desarrolló asma.

Al 26.6% de todos los pacientes se les practicó amigdalectomía antes de su llegada al servicio de alergia por antecedentes de sintomatología respiratoria, que no mejoró después de la cirugía.

La edad materna preponderante fué la del grupo de edad de 20-30 años lo cual constituye el 54.7 % de los casos estudiados, 9.4% de los de 15 a 20, 32.8% de 30-40 años y el 3.1 % de madres mayores de 40 años. Se observó una distribución muy similar en la edad de los padres.

El número de hermanos en promedio fué de 1.7, con una varianza de 2.6 con un mínimo de 0 hermanos contra 9.

La mayoría de los pacientes pertenece al grupo de niños con peso adecuado para la edad gestacional en ambos

El tabaquismo pasivo se analizó desde el punto de vista cuantitativo, registrándose el número de fumadores en casa.

El 80% de nuestros pacientes con asma están sometidos a tabaquismo pasivo, comparados con el 69.4% de los niños que no desarrollaron asma.

En los pacientes con RA asma posteriormente, el diagnóstico se estableció en promedio 18.2 meses posterior al de RA con una variación de 6 a 60 meses.

Este estudio nos habla de la correlación de la enfermedad de la vía respiratoria alta y baja, que hay factores de riesgo no prevenibles como los antecedentes de atopia y la eosinofilia en los cuales no se puede realizar intervenciones terapéuticas, sin embargo, nos pueden servir como herramientas para definir con más precisión el pronóstico del niño y así, enfatizar el control de los síntomas respiratorios altos.

Hay otros factores de riesgo prevenibles como el tabaquismo pasivo y la desnutrición en los cuales sí podemos intervenir: es obligación del Pediatra cuidar el desarrollo y crecimiento de sus pacientes.

INTRODUCCION

Se define rinitis como una inflamación de las paredes de la nariz caracterizado por síntomas nasales como estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal la cual se puede acompañar de síntomas oculares, óticos y faríngeos; síntomas que pueden ser constantes y muy molestos. La rinitis alérgica (RA) es una respuesta de hipersensibilidad a alergenos específicos en pacientes sensibilizados mediada por anticuerpos IgE. El 50% de todos los casos de rinitis son causados por alergia.

La prevalencia de RA es variable en diferentes partes del mundo, sin embargo se ha incrementado en las últimas décadas¹. La rinitis alérgica en nuestro país tiene una prevalencia de 5 a 10% que es menor que en países industrializados. Actualmente, se considera que es la enfermedad alérgica mas común y una de las enfermedades crónicas mas frecuentes en pacientes menores de 18 años. El 80% desarrollan síntomas antes de los 20 años, aproximadamente el 40% presentan síntomas a los 6 años de edad y un 30% los desarrollan durante la adolescencia².

Desafortunadamente, en niños generalmente es subdiagnosticada o no diagnosticada, particularmente porque los niños no reconocen o no reportan los síntomas. Además, los niños que viven con síntomas nasales por periodos prolongados pueden erróneamente asumir que este estado es normal y no reportar los síntomas lo cual incrementa la morbilidad³.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia, afecta del 7 al 15% de los niños. Desde los años 70s la incidencia, prevalencia y morbimortalidad se han incrementado afectando principalmente niños de áreas urbanas y de medio socioeconómico bajo. Se caracteriza por hiperreactividad de la vía aérea, broncoespasmo e inflamación.

Actualmente se define como una enfermedad inflamatoria donde participan múltiples células (mastocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T), en individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de tos, disnea y sibilancias de diferente intensidad, con limitación variable del flujo de aire que es reversible parcialmente ya sea de manera espontánea ó con tratamiento.

La asociación entre RA y asma está bien conocida y ha sido estudiada en numerosos aspectos, actualmente se consideran co-morbilidades que sugieren el concepto de “una sola vía respiratoria, una misma enfermedad”⁴. Recientemente se ha aceptado el termino “marcha alérgica a la progresión de Dermatitis atopica, a rinitis alérgica y posteriormente asma.

La prevalencia de asma durante la niñez se incremento en los años 80-90. Se considera que el 5 a 15% de la población pediátrica mundial la padece. Sin embargo existen reportes que durante los últimos años este no ha habido incremento.

La prevalencia en niños afro americanos fue mayor que en niños caucásicos, 9.4 y 6.2% respectivamente, y más en niños (7.8%) que en niñas (5.5%).

Durante los 80`s Weitzmga y col. Encontraron que la prevalecía de asma se incrementó de un 3.1 a un 4.3%. El riesgo de desarrollar asma en niños menores de 10 años es casi el doble que el riesgo en niñas, y para la edad de 14 años, los niños tienen 4 veces más posibilidades de desarrollar asma crónica y dos veces más posibilidades de ser hospitalizados. Durante y después de la adolescencia, sin embargo, la prevalencia del sexo masculino empieza a descender; de hecho, las mujeres post-puberales muestran un riesgo ligeramente mayor de desarrollar asma y cerca de 3 veces mas posibilidad de ser hospitalizadas. Estos cambios por género pueden estar relacionados a alteraciones hormonales o bioquímicas aun no bien definidas que afectan vías inmunológicas o biológicas relevantes en la patogénesis del asma. Otros factores de riesgo de desarrollar asma en la niñez incluyen: raza afro americana, exposición al tabaco y clase socioeconómica baja.

En varios estudios los niños han mostrado tener un incremento en la incidencia, sin tomar en cuenta el grupo de edad o la localización del estudio. En Australia, se encontró que la incidencia era mayor en los niños de 8 años comparado con el grupo de edad de 12 años. En los Estados Unidos el grupo de 0-4 años tuvo la mayor incidencia comparado con los grupos de 5-9 y de 10-14.

Es muy importante reconocer el gran impacto epidemiológico de las enfermedades atópicas, ya que son patologías crónicas que al no tratarse en forma precisa y adecuada tienen a constituirse en enfermedades con complicaciones crónicas, con agudizaciones recurrentes y de esta manera afectar no únicamente desde el punto de vista físico del niño, sino además su calidad de vida, su rendimiento escolar y repercutir en la economía familiar, elevando el gasto por el uso continuo de medicamentos y por utilización de servicios médicos.

Los estudios epidemiológicos son la base sobre la cual podemos formarnos una idea sobre las posibles causas de una enfermedad. Actualmente existe controversia sobre los factores de riesgo para desarrollar asma considerando a la atopia como el único factor predictor de enfermedad alérgica.

Estudiar la relación entre diferentes factores epidemiológicos como sexo, raza, edad, tabaquismo, alimentación al seno materno, ablactación, estado nutricional y el posible desarrollo de asma en base al conocimiento del porqué unos pacientes progresan hacia asma y otros no lo hacen.

Si se logra hacer una asociación estadística clara y fuerte, tendremos las bases para realizar un estudio prospectivo con casos y controles, para obtener resultados válidos que nos permitan tomar decisiones preventivas.

MARCO TEORICO

RINITIS Y ASMA

EPIDEMIOLOGIA

Las enfermedades alérgicas son de origen multifactorial y están relacionadas entre sí por una compleja combinación de herencia y factores ambientales. En Inglaterra y Australia la prevalencia de rinitis alérgica es de 10 y 28 %; en Estados Unidos es del 20%, y en México es del 5 al 10%. La prevalencia de asma en México es del 9%, mientras que en E.U.A. es del 8% y en Inglaterra y Australia es del 20%^{5,6,7}. El riesgo de padecer una enfermedad atópica está relacionado estrechamente con los antecedentes familiares, en donde si ambos padres son atópicos el riesgo para cada hijo es del 47%, si un solo padre o un hermano es atópico el riesgo es del 29% y si no existen antecedentes de atopia el riesgo disminuye al 13%. Con relación al sexo se reporta que es más común en el sexo masculino con una relación 1.8:1 respecto al femenino.

Existen actualmente otros indicadores de riesgo de atopia como lo son la determinación de IgE total tomada del cordón umbilical al momento del nacimiento, en donde si los niveles séricos se encuentran elevados y existen antecedentes de atopia el riesgo es del 70%, mientras que si los niveles de IgE sérica total son normales y no existen antecedente de atopia el riesgo es del 3%⁸.

Cuando se padece una enfermedad alérgica, tener una enfermedad atópica concomitante es 6 veces más común que cuando no se padece atopia. Con relación a la edad, las enfermedades alérgicas, se manifiestan en el 75% de los casos en la edad pediátrica, siendo el mayor pico de incidencia antes de los 5 años de edad. Existe controversia sobre los posibles factores de riesgo para desarrollar una enfermedad atópica y su progresión a otras enfermedades alérgicas, algunos factores que han sido involucrados pero no se ha confirmado como factor de riesgo son, mes de nacimiento, prematurez, alimentación, infecciones virales, tabaquismo familiar (pasivo), contaminación ambiental, habitación, exposición a alérgenos ambientales y el estado socioeconómico.

Se estima que 3.8 millones de niños menores de 18 años ha tenido un ataque de asma en los últimos 12 meses y muchos otros han permanecido sin diagnóstico, el asma es la causa más común de ausentismo escolar atribuible a una enfermedad crónica⁹.

A pesar de que el asma no puede curarse, prácticamente en todos los casos se logra un control que permite una buena calidad de vida en el paciente, con un desarrollo de potenciales prácticamente normal; por tal motivo, diversas asociaciones han tomado el asma como una de sus prioridades.

El asma puede producir graves trastornos psicosociales en la familia.

RINITIS ALERGICA:

Se define clínicamente como un trastorno sintomático de la nariz con inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE inducida por la exposición a alérgenos; representa un problema de salud pública que afecta entre el 10 y 25% de la población mundial. Es una enfermedad muy frecuente y su prevalencia está en aumento. Aunque no es una enfermedad grave, produce un deterioro en la calidad de vida, especialmente social del paciente, afecta el desempeño escolar y la productividad laboral. Los costos ocasionados para su tratamiento son muy elevados. Es la principal enfermedad respiratoria crónica. Junto con otros factores de riesgo, ya conocidos, la rinitis alérgica debe ser considerada como un factor de riesgo para asma¹⁰.

Los agentes causales de la rinitis alérgica se pueden encontrar como alérgenos Intra domiciliarios como ácaros del polvo casero, animales domésticos, insectos. Los alérgenos extradomiciliarios incluyen pólenes y hongos.

La rinitis ocupacional no está bien documentada como el asma ocupacional, pero los síntomas nasales y bronquiales frecuentemente coexisten en el mismo paciente.

La alergia al látex se ha convertido en una preocupación en aumento para los pacientes y profesionales de la salud. Los médicos y enfermeras deben estar advertidos de este problema y desarrollar estrategias adecuadas para el

tratamiento y prevención ya que el antígeno de látex puede provocar Rinitis alérgica además el aire en los interiores es de gran impacto porque los pacientes en países industrializados pasan más del 80% de su tiempo dentro de edificios. La contaminación interior incluye alérgenos domésticos y contaminantes gaseosos, entre ellos, el humo del tabaco es la causa principal. La combustión de diesel puede acrecentar la formación de IgE y la inflamación alérgica.

De manera clásica, la alergia se considera resultante de una respuesta mediada por IgE asociada con la inflamación local. La RA se caracteriza por una infiltración inflamatoria formada por distintas células. Esta respuesta celular incluye quimiotaxis, reclutamiento selectivo, liberación de citoquinas y quimiocinas, activación y diferenciación de varios tipos de células incluyendo eosinófilos, células T, mastocitos y células epiteliales.

La hiperreactividad nasal inespecífica (HRNI), es una característica importante de la RA. Se define como un incremento en la respuesta nasal a estímulos normales que resulta de estornudos, congestión nasal y/o secreción.

La rinitis intermitente puede ser reproducida por la provocación nasal con alérgenos de pólenes en el laboratorio y se ha demostrado que durante la fase de respuesta tardía tiene lugar una respuesta inflamatoria.

En rinitis alérgica persistente, los causantes alérgicos interactúan con las siguientes reacciones inflamatorias. Los síntomas se deben a esta compleja interacción.

ASMA

El asma se puede definir como una enfermedad pulmonar obstructiva y difusa con hiperreactividad de las vías respiratorias a diversos estímulos y un alto grado de reversibilidad del proceso obstructivo, que puede producirse espontáneamente o por el tratamiento.

Además de la broncoconstricción, la inflamación es un factor fisiopatológico importante, implica a eosinófilos, monocitos y factores inmunitarios.

Las vías respiratorias grandes (mayores de 2 mm) y las pequeñas (menores de 2 mm) pueden afectarse con distinta intensidad.

Aunque la hiperreactividad y la irritabilidad de la vía respiratoria no se limita a los paciente asmáticos parece ser una parte intrínseca de la enfermedad y se observa en cierto grado en todos lo pacientes.

La hiperreactividad se manifiesta como broncoconstricción por ejercicio, exposición natural a humos o irritantes, tabaquismo pasivo o el aire frío, o bien por reto bronquial con histamina o parasimpáticomiméticos como la metacolina. Esta irritabilidad aumentada de las vías respiratorias, es un indicador objetivo y sensible de asma, y está presente en cierto grado incluso en pacientes asintomáticos, que no presentan signos físicos anormales, y que son capaces de realizar una espirometría normal. La hiperreactividad de las vías respiratorias, se relaciona con la gravedad global de la enfermedad; varía de un paciente a otro, pero generalmente es relativamente estable a lo largo del tiempo en el mismo paciente excepto por fluctuaciones temporales, durante las infecciones respiratorias virales aumenta la reactividad, y también aumenta tras la exposición a los contaminantes del aire y a alergenos o a productos químicos ocupacionales en individuos sensibles.

Se observa una disminución aguda de la irritabilidad de la vía respiratoria tras la administración de agonistas de receptores beta, teofilina y anticolinérgicos, y tras la administración crónica de cromoglicato de sodio, nedocromial u corticoides inhalados.

FISIOPATOLOGIA.

Las manifestaciones de la obstrucción de las vías respiratorias en el asma, se deben a broncoconstricción, hipersecreción de moco, edema de mucosa, infiltración celular o descamación de las células epiteliales, e inflamatorias. Son variados los estímulos alérgicos e inespecíficos que en presencia de las vías respiratorias hiperreactivas, inician la broncoconstricción y la inflamación, estos estímulos comprenden: alergenos inhalados (ácaros, pólenes), infección viral, humo de tabaco, contaminantes del aire, olores, fármacos (AINEs, antagonistas de receptores beta), aire fríos y ejercicio físico.

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el asma grave son broncoconstricción, hipertrofia del músculo liso bronquial, hipertrofia de las glándulas mucosas, edema de la mucosa infiltración por células inflamatorias, (eosinófilos, neutrófilos, basófilos, macrófagos) y descamación. Los mediadores almacenados y recién sintetizados son liberados de los mastocitos locales tras la estimulación inespecífica o por la unión de alérgenos a IgE específica, unida a los mastocitos. Los mediadores como la histamina, los leucotrienos, C4, D4, E4 y el factor activador de plaquetas inician la broncoconstricción, el edema de la mucosa y las respuestas inmunitarias.

La respuesta inmunitaria precoz produce broncoconstricción, es tratable con agonistas de receptores beta 2, y puede prevenirse con estabilizadores de los mastocitos. La respuesta inmunitaria tardía aparece 6 a 8 horas después: produce un estado continuo de sensibilidad excesiva de las vías respiratorias, con infiltración eosinófila y neutrófila, puede ser tratada con esteroides, y puede prevenirse con esteroides o cromoglicato.

La obstrucción es más grave durante la espiración porque las vías respiratorias intratorácicas normalmente se hacen más pequeñas durante esa fase, aunque la obstrucción respiratoria es difusa, no afecta de manera completamente uniforme a todo el pulmón. Puede haber atelectasias segmentarias o subsegmentarias, agravando el desequilibrio entre ventilación y perfusión. La hiperinsuflación provoca una disminución de la distensibilidad, con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio.

Las presiones transpulmonares aumentadas, necesarias para la espiración a través de vías respiratorias obstruidas, pueden causar un mayor estrechamiento, o un cierre completo prematuro de algunas vías respiratoria durante la espiración incrementando así el riesgo de neumotórax. La presión intratorácica aumentada puede interferir en el retorno venoso, y reducir el gasto cardiaco, lo cual puede manifestarse como pulso paradójico.

El asma es una enfermedad compleja en la que están implicados factores autónomos, inmunitarios, infecciosos, endocrinos, y psicológicos, en grado variables según los individuos.

El control del diámetro de la vías respiratorias puede ser considerado como un equilibrio de las fuerzas neuronales y humorales. La actividad broncoconstrictora neural es mediada por la porción colinérgica del sistema nervioso autónomo. La terminaciones sensoriales vagales en el epitelio de la vía respiratoria, denominados receptores de tos o irritación, según su localización, inician la rama aferente del arco reflejo, que en su final eferente, estimula la contracción de la musculatura lisa bronquial. La neurotransmisión de Peptido intestinal vasoactivo, VIP, comienza la relajación del musculo liso bronquial. El VIP puede ser el neuropéptido dominante implicado en mantener permeable las vías respiratorias. Entre los factores humorales que favorecen la broncodilatación se encuentran las catecolaminas endógenas, que actúan sobre los receptores beta-adrenérgicos, para producir relajación en el músculo liso bronquial. Sustancias humorales locales tales como la histamina y los leucotrienos, son liberadas mediante reacciones mediadas inmunitariamente, producen broncoconstricción, bien por acción directa sobre el músculo liso o bien por estimulación de los receptores sensoriales vagales, La adenosina producida localmente, que se une a un receptor específico, puede contribuir a la broncoconstricción, las metilxantinas, son antagonistas competitivos de la adenosina.

El asma puede ser debido a una alteraciones de la función del receptor beta adrenergico-adenilato ciclasa, con una respuesta adrenérgica disminuida.

Factores inmunitarios. En algunos pacientes con asma extrínseca o alérgica, las crisis se produce tras la exposición a factores ambientales tales como polen, polvos y epitelios.

A menudo, aunque no siempre, estos pacientes tienen concentraciones elevadas, tanto de IgE total como de IgE específica al alérgeno en cuestión. En otros paciente con asma clinica similar, o se demuestra una implicación de la IgE; las pruebas cutaneas son negativas, y las concentraciones de IgE bajas. Esta forma de asma, que se observa más frecuentemente en los dos primeros años de vida y en la edad adulta (asma de comienzo tardio) se ha denominado intrínseca. Los paciente asmáticos de cualquier edad, suelen tener elevados los

niveles de IgE serica, o que sugiere un componente alérgico extrínseco en la mayoría de ellos.

Aunque los niveles elevados de IgE pueden ser por atopia, la estimulación inespecífica crónica de las reacciones de fase tardía inducidas por alérgeno, por parte de los mastocitos, crea una hiperreactividad inespecífica prolongada en las vías respiratorias, que puede producir broncoespasmo en ausencia de factores extrínsecos identificables.

Los virus son los agentes infecciosos más importantes como factores desencadenantes del asma. En edades tempranas de la vida, el virus sincitial respiratorio (VRS) y el parainfluenza son los más frecuentemente implicados; en niños, mayores, los rinovirus también están implicados. La infección por virus de la gripe tiene más influencia conforme aumenta la edad, los virus podrían actuar desencadenando el asma o por estimulación de los receptores vagales del sistema colinérgico de las vías respiratorias.

Puede ocurrir una respuesta IgE al VRS en niños con sibilancias asociadas al VRS pero no en aquellos en cuya enfermedad respiratoria por VRS no se asocia a sibilancias. Las sibilancias durante la infección por VRS pueden desenmascarar una predisposición asmática.

Factores endocrinos: El asma puede empeorar cuando se asocia al embarazo y a la menstruación, especialmente en la fase premenstrual. En algunos niños se encuentra mejoría al alcanzar la pubertad.

Factores Psicológicos: Los factores emocionales pueden desencadenar síntomas, en muchos niños y adultos asmáticos, pero no existen rangos emocionales, o conductas que sean más frecuentes en los niños asmáticos que en otros niños con enfermedades crónicas incapacitantes. Por otra parte, los efectos de enfermedades crónicas graves como el asma sobre la autoestima del niño y sobre la consideración paterna, pueden ser de carácter devastador.

Manifestaciones clínicas:

El comienzo de una crisis de asma, puede ser agudo o insidioso. Los episodios agudos suelen estar desencadenados por exposición a irritantes como aire frío y humos nocivos (humo del tabaco, pintura fresca), o por exposición a alérgenos o

a productos químicos, cuando la obstrucción de las vías respiratorias se desarrolla rápidamente, en unos pocos minutos, es más probable que se deba a espasmo del músculo liso de las grandes vías respiratorias. Los ataques precipitados por infecciones respiratorias virales tienen un comienzo más lento, con aumentos graduales en la frecuencia y gravedad de la tos y de las sibilancias a lo largo de unos pocos días.

Dado que la permeabilidad de las vías respiratorias disminuye durante la noche, muchos niños asmáticos sufren crisis nocturnas, los signos y síntomas de asma comprenden: tos, que tiene un sonido espástico y que no es productiva al inicio de ataque, sibilancias, taquipnea y disnea, con una espiración prolongada y uso de los músculos accesorios de la respiración, cianosis; hiperinsuflación del tórax, taquicardia, y pulso paradójico de grado variable según el estadio y gravedad del episodio. La tos puede presentarse sin sibilancias o viceversa.; la taquipnea puede aparecer sin sibilancias. Las manifestaciones clínicas varían según la gravedad de la exacerbación¹¹.

Se ha investigado ampliamente las relaciones entre rinitis alérgica y asma, sin embargo, hay poco escrito en materia de factores de riesgo para progresión de una enfermedad (rinitis) hacia otra más grave (asma), en el contexto al que nos referimos de “una sola vía aérea, una sola enfermedad”.

Entre dichos factores de riesgo, nos proponemos investigar a fondo el tabaquismo pasivo, problema de salud pública que a la fecha ha tomado mucho interés, debido a la lucha prioritaria contra este hábito perjudicial que ha provocado tanta morbilidad y mortalidad en todas las poblaciones. Además, se investigaran otros factores de riesgo como la edad, la ablactación, seno materno, atopia, tipo de sensibilización.

ANTECEDENTES

Históricamente, las diferencias anatómicas y funcionales del tracto respiratorio han sido la base para separar la vía aérea en alta u baja. Un ejemplo típico de esta relación se encuentra en la asociación entre RA y asma que ha sido documentada por datos patológicos y epidemiológicos.

Los mecanismos que pueden explicar este fenómeno no están bien conocidos, pero el reflejo nasobronquial, la respiración oral por obstrucción nasal y la aspiración de secreciones nasales parecen ser todas importantes. En algunas series ¹² se ha reportado que hasta el 88 % de los asmáticos tienen síntomas de rinitis alérgica. Se ha comprobado que el tratamiento de rinitis puede mejorar el asma concomitante, confirmando esta asociación ¹³. Incluso se ha propuesto que la RA se encuentra raramente aislada, que necesita ser considerada en el contexto de la enfermedad alérgica sistémica asociada a numerosas enfermedades, incluyendo asma, Otitis media serosa, sinusitis, hipertrofia linfoidea, apnea obstructiva del sueño, y trastornos conductuales y del comportamiento.

En Pediatría, la coexistencia de Asma y RA es compleja, el termino “tos como variante de rinitis” se propuso para describir aquella tos que resulta de la descarga retranasal ¹⁴.

Se han realizado estudios acerca de mecanismo fisiopatológicos comunes, se sabe que la adenosina y su nucleótido (AMP) inducen la broncoconstricción en asmáticos, se realizó un estudio para ver si el AMP inhalado producía la misma respuesta en pacientes con rinitis alérgica, el estudio arrojó que el 36% de los pacientes con RA cursaban con hiperreactividad bronquial por la exposición ¹⁵.

Además se ha encontrado que la capacidad para formar IgE a alergenos comunes (atopia) tienen valor predictivo para el desarrollo de enfermedades atópicas en niños inicialmente asintomáticos ¹⁶.

Ha habido estudios que tratan de encontrar formas de prevenir la progresión de rinitis a asma ^{17,18}, sin embargo es de vital importancia definir cuáles son los factores en los cuales se puede intervenir.

En un estudio de Grembale et al, se intentó probar la habilidad de la Inmunoterapia específica para reducir la progresión de la RA a asma, y prevenir la asociación de hiperreactividad bronquial, en un estudio doble ciego, placebo controlado, con una duración de dos años, encontrándose que en pacientes monosensibilizados, la IT puede reducir la hiperreactividad bronquial. También se ha propuesto la inmunoterapia como factor protector de hiperreactividad bronquial en niños con asma y rinitis ¹⁹.

Uial. Toren K et al En Suecia, probaron mediante un estudio con casos y controles que la rinitis aumenta el riesgo para el desarrollo de asma en adultos encontrándose como variables agravantes: el tabaquismo, este estudio que tuvo una muestra randomizada de población general, muestra que puede haber ciertos factores agravantes que aumentan el riesgo reprogresión de RA a asma. Ha habido estudios con un seguimiento amplio, hasta de 8 años, que soporta la hipótesis de que la RA y el asma son una sola enfermedad ^{20,21}.

Estudios histopatológicos ²⁰, muestran que los cambios en la mucosa nasal y bronquial son similares, ya que en ambas patologías la membrana basal aumenta de grosor, y dicho cambio no se observa en sujetos no atópicos.

Los estudios nuevos sobre la asociación de asma y rinitis se encaminan hacia la zona terapéutica ²² y hacia el impacto del tratamiento de RA en el desarrollo, progresión y establecimiento de asma en pacientes atópicos.

Sin embargo, algo que no ha podido estudiarse, es el efecto que dicho tratamiento tiene sobre la reducción de la utilización de los servicios de salud por exacerbaciones agudas de asma. Los sujetos alérgicos tienen respuestas sistémicas a alérgenos comunes ²³. La absorción de mediadores generados en la mucosa nasal en la circulación sistémica, puede resultar en una respuesta inflamatoria en todo el tracto respiratorio y no solo en la mucosa nasal.

La rinitis alérgica frecuentemente precede al asma y puede constituir un factor de riesgo para la ocurrencia de asma ²⁴. La rinitis fue encontrada como un factor de riesgo independiente para el inicio de asma en Suecia ²⁵.

Además el tratamiento temprano de la RA puede ayudar a prevenir la ocurrencia del asma²⁶, y la sensibilización de nuevos alérgenos.

Guerra et al ²⁷ publicaron después de un seguimiento de varios años la relación entre la edad, sexo, atopia, tabaquismo y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el aumento del riesgo en pacientes con rinitis para desarrollar asma.

Además se encontró una relación dosis relativa entre la duración la severidad de los síntomas nasales y el riesgo de desarrollar asma.

El uso de esteroides tópicos en el tratamiento de RA disminuye la respuesta inflamatoria asociada a los trastornos atópicos incluyendo la liberación de mediadores centrales ^{28,29}. Además el uso de esteroides nasales en pacientes con RA y asma se asocia con una reducción de los síntomas nasales ³⁰ y los síntomas de asma ³¹. Los esteroides nasales tópicos, pueden disminuir la hiperreactividad de la vía aérea ³². Se ha investigado la mejoría de la gravedad del asma en el tratamiento de rinitis alérgica con antihistaminicos y esteroides.

La rinitis alérgica es subdiagnosticada frecuentemente, esto repercute en no ser tratada adecuadamente, en parte porque los niños no pueden expresar sus síntomas y las infecciones de vías aéreas superiores se confunden fácilmente con este diagnóstico ³³. Después de revisar artículos, que muestran en sus distintas facetas, la relación entre asma y rinitis ³⁴ se concluye que hay una firme y comprobada asociación entre ambas patologías, que la rinitis alérgica es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de asma aunado a otros factores de riesgo.

Entre varios factores de riesgo que se pretenden estudiar, se tiene como punto de enfoque el tabaquismo pasivo, ya que es una condición a la que se ven sometidos millones de niños en la actualidad, además de ser un factor completamente prevenible.

Se han realizado muchos estudios del tabaquismo pasivo como factor de riesgo para desarrollo o agudizaciones de enfermedades pulmonares crónicas, entre las cuales destaca el asma.

El tabaquismo pasivo ha sido asociado con disminución en las capacidades pulmonares en pacientes con diagnóstico previo de asma, en relación con pacientes asmáticos que no están expuestos al humo del cigarro ³⁵. Otros

estudios se han enfocado en la exposición in utero al cigarro, así como a la exposición ambiental, encontrando que sin diferencia entre sexos, la exposición ambiental al tabaco está asociada con déficits persistentes de la función pulmonar, independientemente de que el paciente expuesto fuera asmático o no. Los efectos de la exposición in utero fueron mayores en niños con asma ³⁶.

En otro estudio publicado, se observa en pacientes sometidos a tabaquismo pasivo, que tienen un coeficiente de variación de flujo pico mayor³⁷, lo cual habla de una función pulmonar comprometida, independientemente de contar con antecedentes o no de atopia, esto nos apoya el hecho de que el tabaquismo podría ser una variable independiente como factor de riesgo.

Se han hecho estudios de casos y controles como el de Claire Infante, en pacientes que fueron sometidos a tabaquismo pasivo, con un seguimiento de 6 años, con niños reclutados al diagnóstico de 3 y 4 años. Se demostró estadísticamente que los pacientes con madre fumadoras tenían un tipo de asma más grave ³⁸.

Se publicó recientemente³⁹ un estudio que habla de efectos en la salud de niños que están expuestos a tabaquismo pasivo, donde toman varios factores de riesgo a los que pueden estar expuestos los pacientes, para impedir en su medida el desarrollo de sesgos que puedan confundir los resultados del estudio. Se llegó a la conclusión en dicho estudio que la exposición a cigarro es un factor predictivo importante para el desarrollo de complicaciones asociadas a las enfermedades atópicas. Otro análisis importante se hizo en relación de los factores de riesgo a los que pueden estar expuestas las madres embarazadas, siendo el tabaquismo pasivo el factor más importante de riesgo para el desarrollo de asma en lactantes ^{40,41}.

En estudios en adultos ⁴², se encuentra una asociación entre el tabaquismo pasivo y el desarrollo de enfermedades crónicas como la bronquitis y el asma. Hay poco material escrito acerca de la relación entre el tabaquismo pasivo y la rinitis alérgica, los estudios se centran en el asma y se ha demostrado ya la asociación entre morbilidad pulmonar y tabaquismo pasivo tanto en niños como en adultos.

Debido a lo antes comentado, es imperativo realizar investigación acerca del vínculo entre rinitis alérgica, sus exacerbaciones, y qué tanto afecta el tabaquismo pasivo en niños con RA, conduciéndola hacia la progresión a asma.

El asma durante la niñez ha mostrado en todo el mundo un patrón consistente de incremento de la prevalencia a lo largo de las últimas décadas, estimando un 5 a 15% de la población pediátrica entera. Este incremento puede deberse a un mejor diagnóstico. Desde 1976 a 1980, las segundas estadísticas del centro nacional de salud y nutrición encontraron que el 6.7% de los niños americanos de 13 a 17 años tenían asma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes en todo el mundo, afectan la calidad de vida de los pacientes y tienen un alto costo económico para su atención.

Actualmente existe controversia sobre los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad alérgica en los niños

Los factores de riesgo en niños con rinitis alérgica para progresar a asma u otra enfermedad atópica no se han estudiado completamente y a la fecha no se conocen exactamente

JUSTIFICACION

Debido a que el asma y la rinitis alérgica son dos enfermedades sumamente comunes en todas las poblaciones, los hallazgos que puedan realizarse para lograr un camino hacia la prevención de la gravedad y complicaciones de ambas, tendrán un impacto muy notable en materia de salud en todos los niveles de atención.

La repercusión que tienen las enfermedades atópicas en la calidad de vida de los pacientes hace de vital importancia el descubrimiento de situaciones altamente prevenibles que eviten la progresión de la enfermedad.

Siendo el tabaquismo y todas sus enfermedades asociadas un problema creciente de salud pública, es importante apoyar con más datos la lucha contra el hábito tabaquico.

DEFINICION DE VARIABLES

RINITIS ALERGICA: Definimos como rinitis alérgica la presencia clínica de prurito nasal, rinorrea hialina, estornudos en salva y obstrucción nasal con prueba cutánea positiva a alguno de los aeroalergenos comunes.

ASMA: Se define como una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio caracterizada por tos, disnea y sibilancias recurrente.

INDICIOS CLAVE PARA DIAGNOSTICAR EL ASMA

Considere asma si cualquiera de los siguientes indicadores está presente:

1. Sibilancias: Sonidos como silbidos de tono alto al espirar.

2. Historia de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Tos, que empeora en la noche.
- Sibilancias recurrentes.
- Dificultad respiratoria recurrente.
- Opresión en el pecho recurrente.

3. Los síntomas ocurren o empeoran en la noche, despertando al paciente.

4. Los síntomas ocurren o empeoran con presencia de:

- Ejercicios.
- Infecciones virales.
- Animales con pelaje.
- Acaros domésticos.
- Humo, polen, sustancias químicas en aerosol.
- Cambios de temperatura.
- Medicamentos (aspirina, Beta-bloqueadores).

5. Limitación en el flujo aéreo variable y reversible; medida utilizando un medidor de flujo espiratorio pico, en cualquiera de las siguientes maneras:
El PFE aumenta más de un 15%, 15 a 20 mins después de la inhalación de un beta-2 agonista de acción corta.

El PFE disminuye más de un 15% después de 6 mins de ejercicio.

El PFE varía más de un 20% de la medición matutina al levantarse en relación a la medición de 12 hrs después, en pacientes usando un broncodilatador.

Fuente: GINA 2003.

Se definieron los siguientes factores de riesgo:

Ablactación: Edad (meses) en la cual se introducen alimentos diferentes a la leche materna o fórmulas de inicio.

Seno materno: Definido como la cantidad de meses que los pacientes recibieron alimentación al seno materno única o mixta.

Eosinofilia: Determinada en sangre periférica como un recuento de eosinófilos mayor del 3%.

Número de hermanos: Se investigó el número de hermanos dentro de la familia y el lugar que ocupan dentro de la familia.

Edad materna y paterna: Se registraron la edad materna y paterna al nacimiento del paciente, con motivos de estudio descriptivos.

Tabaquismo en el embarazo: Se documentó como positivo o negativo, puesto que en los expedientes no se contaba con datos que detallaran esta variable como lo son número de cigarros consumidos al día, tiempo que duró el tabaquismo, etc.

Tabaquismo familiar: Se registró el número de integrantes de la familia que fuman dentro del domicilio, y de quién se trata (madre, padre, otros familiares)

Contaminación ambiental: Definido como exposición a polvo en el hogar y/o exposición a otros contaminantes inhalados diferentes al humo del cigarro.

Mascota: Registrando el tipo de mascota que convive con el paciente (perro, gato, aves, peces).

Amigdalectomía: Se investigó la edad y el hecho de que se hubiera realizado este procedimiento.

Pruebas cutáneas: Se registró si el paciente era monosensibilizado o poli sensibilizado.

Definiéndose por medio de pruebas cutáneas a alérgenos inhalados y alimentos.

Antecedentes de atopia: Se buscaron antecedentes familiares de atopia y se documentó de quién se trataba.

Nacimiento: Se definió si este fué por parto eutócico, distócico o cesárea.

Enuresis: Se registró como la presencia o ausencia de enuresis sin hacerse distinciones entre enuresis primaria o secundaria.

Durante la revisión de expedientes se encontraron los pacientes diagnosticados con rinitis alérgica que desarrollaron asma durante su seguimiento.

HIPOTESIS

El antecedente de tabaquismo pasivo se encuentra en pacientes con Rinitis alérgica que desarrollaron asma posteriormente.

La eosinofilia tiene valor para el desarrollo de rinitis alérgica a asma.

Los pacientes que se diagnostican a menor edad con rinitis alérgica, tienden a desarrollar asma.

El sexo masculino tiene un mayor índice de progresión de rinitis a asma.

La desnutrición aumenta el riesgo de asma en pacientes con rinitis alérgica.

Los antecedentes familiares de atopia tienen peso en los pacientes con rinitis para predisponerlos al desarrollo de asma posterior.

Los pacientes polisensibilizados progresan con más frecuencia a asma que los pacientes monosensibilizados.

El seno materno es un factor protector para el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica.

Los pacientes con rinitis alérgica que reciben ablactación temprana, progresan a asma con mayor frecuencia.

OBJETIVOS.

Objetivo General:

Determinar factores de riesgo asociados a rinitis alérgica para progresión a asma en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica,

Objetivos específicos:

Asociar el tabaquismo como factor de riesgo para la progresión de rinitis alérgica a asma en población pediátrica.

Encontrar asociaciones epidemiológicas en asma y rinitis alérgica que puedan ser en un momento dado, factores de riesgo prevenibles

Criterios de Inclusión

De uno u otro sexo.

De 5 a 9 años de edad.

Diagnostico de Rinitis Alérgica de 1995 a 1997.

Seguimiento especializado mínimo de 5 años máximo de 9

Asistir a consulta de la especialidad cada 6 meses.

Tratamiento médico a base de inmunoterapia o medicamentos (esteroides nasales, antihistaminicos).

Criterios de Exclusión

Faltar a mas de 1 consulta programada durante el periodo de estudio.

Expedientes incompletos en las variables estudiadas.

METODOLOGIA.

El diseño del estudio fue retrospectivo, descriptivo, observacional, en pacientes atendidos en la consulta Externa del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que cumplieron con los Dx de inclusión.

Se revisaron los expedientes clínicos de aquellos niños diagnosticados con RA en un periodo comprendido entre 1995 a 1997, detectando 327 pacientes en donde hubo 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión estrictamente, a quienes se recabaron los datos de todas las variables a estudiar.

Los principales problemas a los que nos enfrentamos durante el estudio fueron: el ausentismo a las citas de control, la falta de datos completos en el expediente acerca de las variables estudiadas y que el paciente no tuviera actualizado su seguimiento; esto explica el número final de pacientes analizados.

Se hizo una base de datos para captura, en programa SPSS, posteriormente se hizo el análisis estadístico de cada variable.

PLAN DE ANALISIS:

Se utilizó el programa SPSS para la realización del análisis estadístico, buscándose frecuencias de las diferentes variables explicadas anteriormente, además de diferencias que fueran significativas entre los pacientes que desarrollaron asma y los que no lo hicieron.

RESULTADOS ESPERADOS:

Obtendremos relaciones estadísticas entre asma y rinitis alérgica, podremos determinar si el tabaquismo pasivo influye en la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica y/o en la progresión de esta hacia asma.

RESULTADOS.

Se encontraron en total 64 pacientes con rinitis alérgica que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio en los años 1995, 1996 y 1997, de los cuales sólo 15 pacientes desarrollaron rinitis alérgica lo cual representa el 23.4% del total, el 100% de estos niños tuvieron asma leve intermitente en todos los casos, con un promedio de una crisis al año.

ASMA ACTUALMENTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	15	23.4	23.4	23.4
	No	49	76.6	76.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

En los pacientes que desarrollaron asma (n=15), se encontró un promedio de edad al diagnóstico de 6.73 años, con una desviación standard de 2.4; en los niños que no desarrollaron asma (n=49), el promedio de edad al diagnóstico fue de 8.04 años con una desviación standard de 3.4. La distribución de los datos fue estadísticamente normal. Esto nos dice que los pacientes a los cuales se les diagnosticó asma eran más pequeños que los pacientes que se mantuvieron sin asma, pero esto no resultó estadísticamente significativo.

En los pacientes con rinitis alérgica que se les diagnosticó asma posteriormente, dicho diagnóstico se estableció un promedio de 18.2 meses posteriores al de Rinitis alérgica con una variación con mínimo de 6 meses, máximo de 60 meses.

Gráficos Q-Q normales

Gráfico Q-Q normal de EDAD AL DX

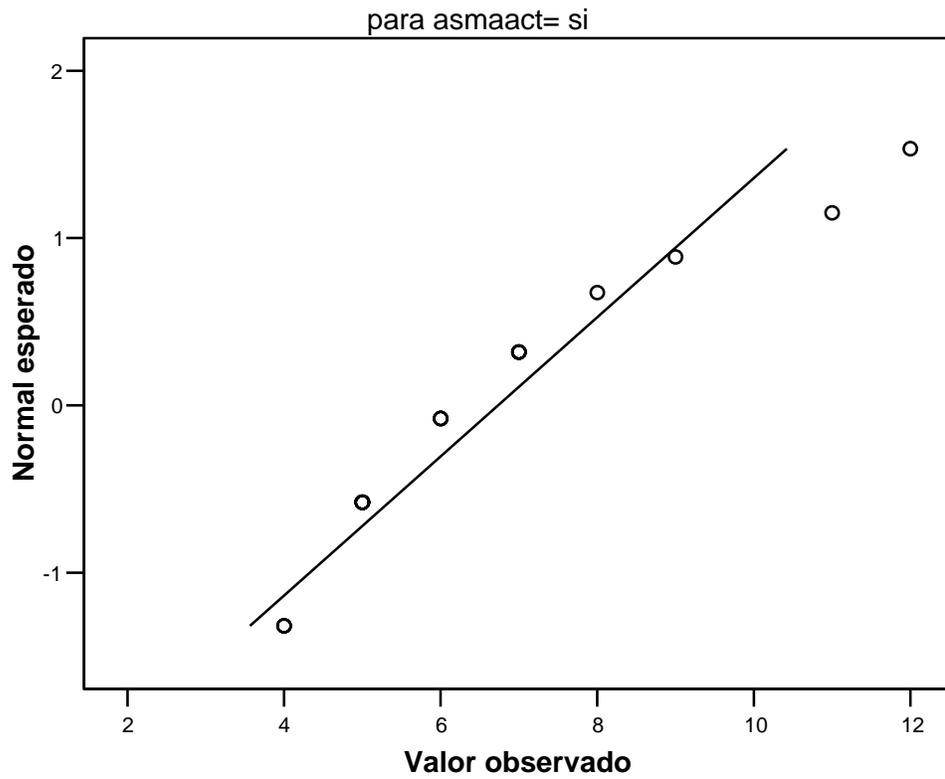


Gráfico Q-Q normal de EDAD AL DX

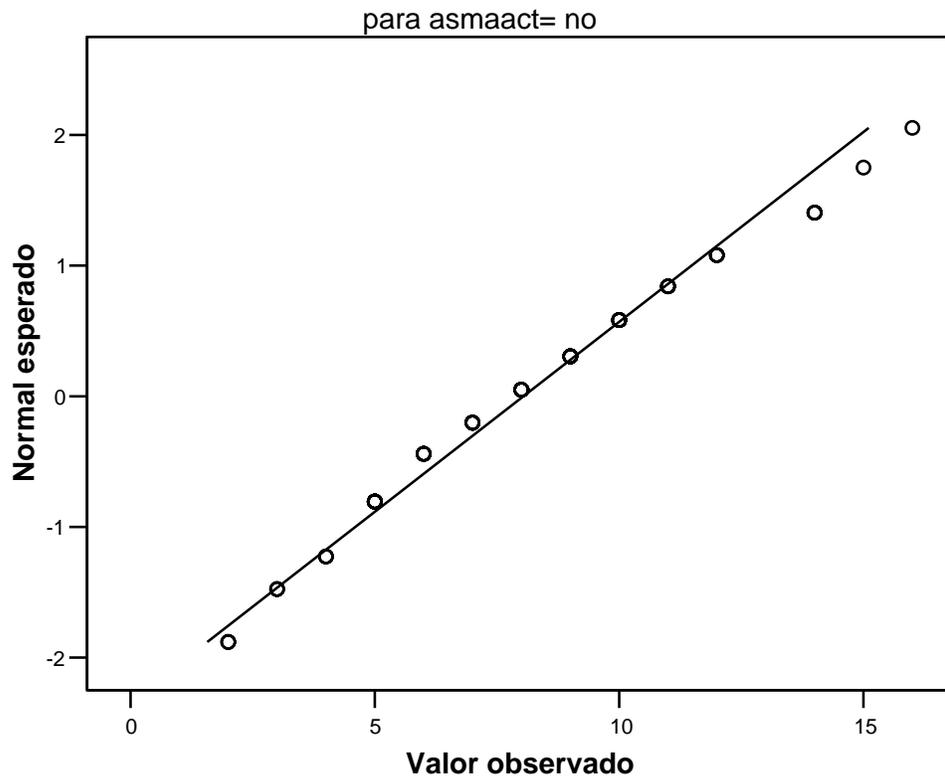


Tabla de contingencia ASMA ACTUALMENTE * SEXO

			SEXO		Total
			F	M	
Recuento	ASMA ACTUALMENTE	Si	9	6	15
		No	25	24	49
		Total	34	30	64
%		Si	60.0%	40.0%	100.0%
		No	51.0%	49.0%	100.0%
		Total	53.1%	46.9%	100.0%
SEXO	ASMA ACTUALMEN TE	Si	26.5%	20.0%	23.4%
		No	73.5%	80.0%	76.6%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%
total	ASMA ACTUALMEN TE	Si	14.1%	9.4%	23.4%
		No	39.1%	37.5%	76.6%
		Total	53.1%	46.9%	100.0%

En cuanto a la distribución por sexos, la distribución fué 34 mujeres y 30 hombres (53.1 y 46.9% respectivamente), de los cuales, el porcentaje de progresión a asma fué discretamente mayor en mujeres que en hombres (26.5% contra el 20%).

El estado nutricional también fué evaluado durante el estudio encontrando para el grupo de RA que solo el 8.8% de los pacientes tiene algún grado de desnutrición, en cambio el 46.6% (n=7) de los pacientes con asma tiene diagnóstico de desnutrición.

Tabla de contingencia ESTADO NUTRICIONAL * ASMA ACTUALMENTE

		ASMA ACTUALMENTE			
			si	no	Total
Recuento	ESTADO NUTRICIONAL	eutrófico	8	45	53
		desnutrición	7	4	9
	Total		15	49	64
% del total	ESTADO NUTRICIONAL	eutrófico	12.5%	70.3%	82.8%
		desnutrición	10.9%	6.3%	17.2%
	Total		23.4%	76.6%	100.0%

En cuanto a edad de ablactación, los promedios encontrados fueron prácticamente iguales en ambos grupos, con una media de edad de 3.6 (min 1 max 8) y 3.4 (min 1 max 8) para el grupo de RA y el de RA+asma respectivamente.

Descriptivos

		ASMA ACTUAL MENTE	Estadístico	
ABLACTA CION	Si	Media	3.40	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2.42
			Límite superior	4.38
		Media recortada al 5%	3.28	
		Mediana	3.00	
		Varianza	3.114	
		Desv. típ.	1.765	
		Mínimo	1	
		Máximo	8	
		Rango	7	
	Amplitud intercuartil	2		
	Asimetría	1.360		
	Curtosis	2.379		
	No	Media	3.65	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3.18
			Límite superior	4.13
		Media recortada al 5%	3.60	
		Mediana	3.00	
		Varianza	2.731	
		Desv. típ.	1.653	
Mínimo		1		
Máximo		8		
Rango		7		
Amplitud intercuartil	1			
Asimetría	.498			
Curtosis	.010			

En cuanto a la alimentación al seno materno, el 78.1 % de los pacientes recibieron esta alimentación, mientras que el 21.9 % restante recibió alimentación con fórmula industrializada, al separar los grupos, se encontró que el 100% de los pacientes con RA+asma recibieron seno materno comparado con el 76.6 % de los pacientes del grupo de RA, estos resultados chocan con lo anteriormente descrito, pues está bien comprobado el factor protector de la alimentación al seno materno para la prevención de enfermedades alérgicas.

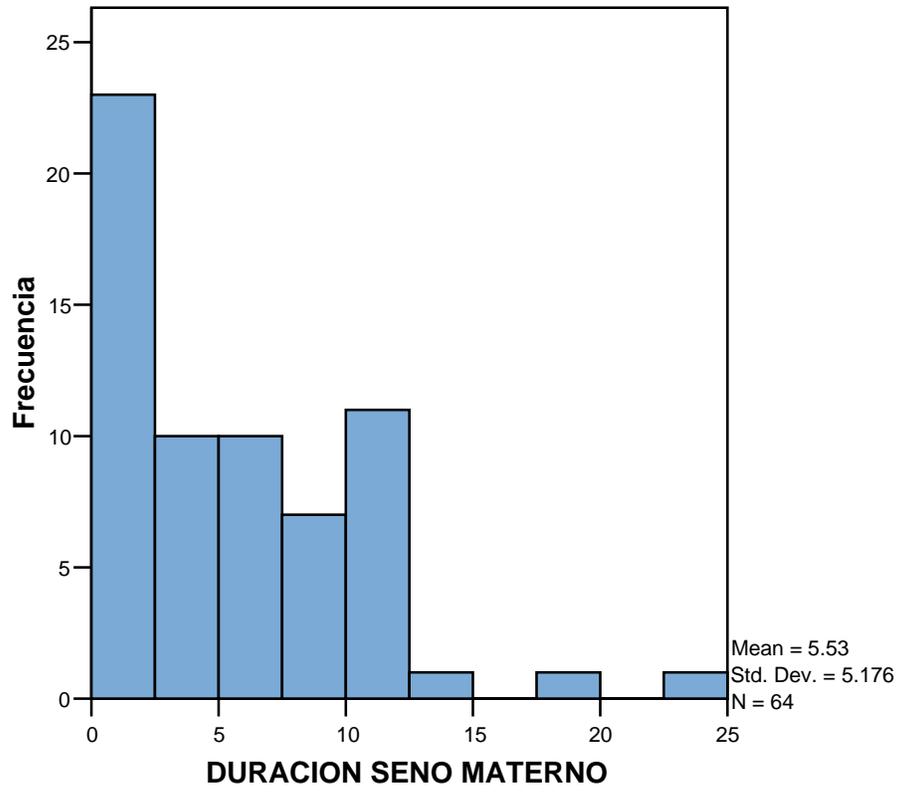
Tabla de contingencia SENO MATERNO * ASMA ACTUALMENTE

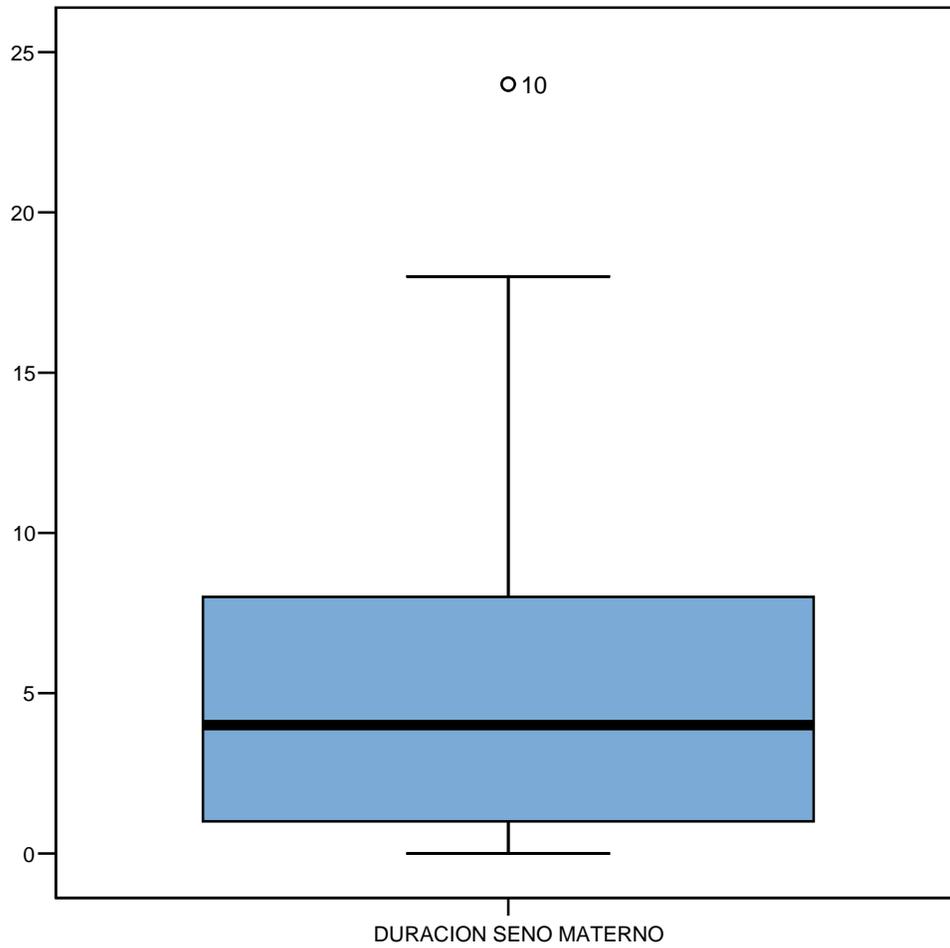
			ASMA ACTUALMENTE		
			no	si	Total
Recuento	SENO MATERNO	No	14	0	14
		Si	35	15	50
	Total		49	15	64
% del total	SENO MATERNO	No	21.9%	.0%	21.9%
		Si	54.7%	23.4%	78.1%
	Total		76.6%	23.4%	100.0%

La duración de la alimentación al seno materno fué en promedio de 5.53 meses, con un valor mínimo de 1 mes y un máximo de 24 meses para ambos grupos.

DURACION SENO MATERNO

Histograma





La frecuencia de eosinofilia fué de 57.8 % para los dos grupos, sin embargo los pacientes del grupo con asma tuvieron con más frecuencia eosinofilia (73.3%), comparados con el grupo de RA (53.1%).

Tabla de contingencia EOSINOFILIA * ASMA ACTUALMENTE

		ASMA ACTUALMENTE			
		No	si	Total	
Recuento	EOSINOFILIA	No	23	4	27
		Si	26	11	37
	Total	49	15	64	
% de ASMA ACTUALME NTE	EOSINOFILIA	No	46.9%	26.7%	42.2%
		Si	53.1%	73.3%	57.8%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	

Sin embargo, al realizar pruebas de chi-cuadrado no se encontraron valores estadísticamente significativos para estas variables.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat)
Chi-cuadrado de Pearson	1.935(b)	1	.164		
Corrección por continuidad(a)	1.193	1	.275		
Razón de verosimilitud	2.012	1	.156		
Estadístico exacto de Fisher				.235	.137
Asociación lineal por lineal	1.905	1	.168		
N de casos válidos	64				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.33.

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	.174	.164
	V de Cramer	.174	.164
	Coeficiente de contingencia	.171	.164
N de casos válidos		64	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Se encontró una baja incidencia de tabaquismo en el embarazo en el grupo estudiado, pues sólo 7.8% de las madres fumaron.

En cuanto a lo obtenido en la variable de contaminación ambiental, el 81% de los pacientes estuvo expuesto a alguna forma de contaminación, corrigiéndose sólo en el 25% de los casos, por lo cual el 56.3% de los pacientes estuvieron expuestos todo el tiempo al tipo de contaminación que fué detectada en su evaluación inicial.

CONTAMINACION AMBIENTAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
		a	e	válido	acumulado
Válidos	si	36	56.3	56.3	56.3
	no	12	18.8	18.8	75.0
	Corregida	16	25.0	25.0	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

Buena parte de los pacientes estudiados no tienen mascota (45.3%), la tabla a continuación detalla el tipo de animal doméstico.

MASCOTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ninguna	29	45.3	45.3	45.3
	Perro	20	31.3	31.3	76.6
	Gato	5	7.8	7.8	84.4
	Perro y gato	4	6.3	6.3	90.6
	Otro	1	1.6	1.6	92.2
	Perro y otro	4	6.3	6.3	98.4
	Perro, gato y otro	1	1.6	1.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

Se clasificó a los pacientes en monosensibilizados y polisensibilizados, en base a que tuvieran una sólo prueba cutánea positiva o varias. El 34.4 % de los niños estan monosensibilizados, el 65.5% polisensibilizados.

Al analizar los grupos por separado, no se encontraron diferencias entre los pacientes con asma y aquellos con sólo rinitis.

Del grupo rinitis + asma, el 46.7% de los niños estan monosensibilizados y el 53.3 % de los pacientes polisensibilizados.

Del grupo de RA el 30.6% está monosensibilizado y el 69.4% polisensibilizado.

Se realizó análisis de chi cuadrada, sin embargo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Tabla de contingencia ATOPIA * ASMA ACTUALMENTE

			ASMA ACTUALMENTE		Total
			no	si	
Recuento	ATOPIA	monosensibilizado	15	7	22
		polisensibilizado	34	8	42
	Total		49	15	64
% de ASMA ACTUALMENTE	ATOPIA	monosensibilizado	30.6%	46.7%	34.4%
		polisensibilizado	69.4%	53.3%	65.6%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

En cuanto a los antecedentes de atopia se registraron los datos detallados en la siguiente tabla:

ANTECEDENTE DE ATOPIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguno	21	32.8	32.8	32.8
	Mamá	21	32.8	32.8	65.6
	Papá	9	14.1	14.1	79.7
	Hermano	3	4.7	4.7	84.4
	Otro familiar	9	14.1	14.1	98.4
	Mamá y Papá	1	1.6	1.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

Posteriormente, se hizo el análisis de los grupos por separado, encontrándose hay una discreta diferencia entre los niños con RA+asma y los niños con rinitis; en donde hay una mayor incidencia de antecedentes familiares de atopia en los niños con rinitis y asma.

En cuanto a la variable enuresis, se encontró que solo dos de los 64 pacientes tienen este antecedente y de ellos, ninguno desarrolló asma.

Al 26.6% de todos los pacientes se les practicó amigdalectomía antes de su llegada al servicio de alergias por antecedentes de sintomatología respiratoria, que no mejoró después de la cirugía, cabe recalcar que en el año 95 se detectaron más amigdalectomías que en el resto de los años.

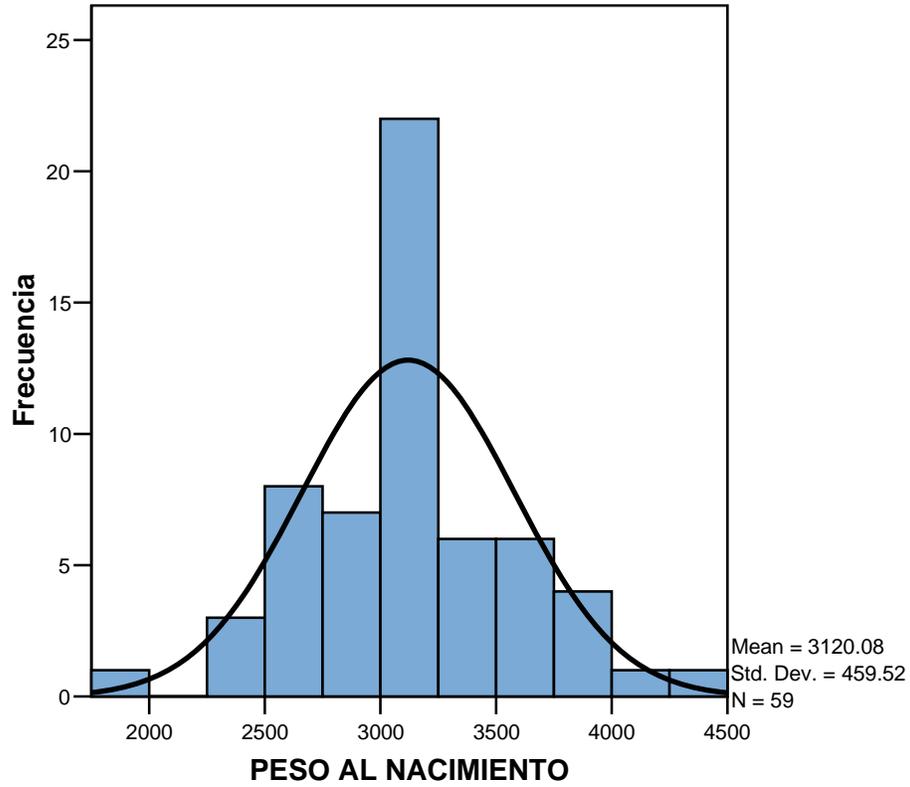
La edad materna preponderante fué la del grupo de edad de 20-30 años lo cual constituye el 54.7 % de los casos estudiados, 9.4% de los de 15 a 20, 32.8% de 30-40 años y el 3.1 % de madres mayores de 40 años. Se observó una distribución muy similar en la edad de los padres.

El número de hermanos en promedio fué de 1.7, con una varianza de 2.6 con un mínimo de 0 hermanos contra 9.

La mayoría de los pacientes pertenece al grupo de niños con peso adecuado para la edad gestacional en ambos grupos.

PESO AL NACIMIENTO

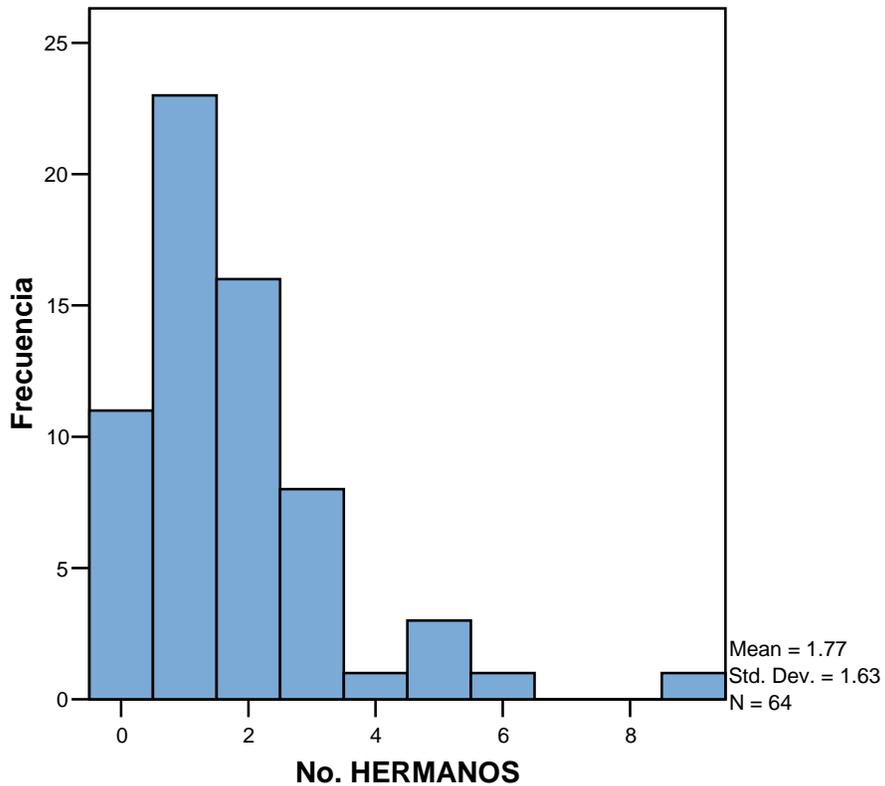
Histograma



LUGAR EN LA FAMILIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	23	35.9	35.9	35.9
2	24	37.5	37.5	73.4
3	8	12.5	12.5	85.9
4	4	6.3	6.3	92.2
5	2	3.1	3.1	95.3
6	1	1.6	1.6	96.9
7	1	1.6	1.6	98.4
8	1	1.6	1.6	100.0
Total	64	100.0	100.0	

Histograma



El tabaquismo pasivo, que resulta la variable de enfoque en este estudio se analizó desde el punto de vista cuantitativo, registrándose si había 1, 2 o 3 fumadores en casa. Los resultados indican que de los pacientes con asma el 80% están sometidos a tabaquismo pasivo, comparados con el 69.4% de los niños sin asma.

Tabla de contingencia TABAQUISMO PASIVO * ASMA ACTUALMENTE

		ASMA ACTUALMENTE		Total	
		No	si		
Recuento	TABAQUISMO PASIVO	0	15	3	18
		1	9	5	14
		2	23	7	30
		3	2	0	2
	Total		49	15	64
% de ASMA ACTUALMENTE	TABAQUISMO PASIVO	0	30.6%	20.0%	28.1%
		1	18.4%	33.3%	21.9%
		2	46.9%	46.7%	46.9%
		3	4.1%	.0%	3.1%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint.(a)	T aproximad a(b)	Sig. Aproximad a
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.010	.113	.081	.936(c)
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.002	.116	.017	.987(c)
N de casos válidos		64			

a Asumiendo la hipótesis alternativa.

b Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla de contingencia ATOPIA FAMILIAR * ASMA ACTUALMENTE

		ASMA ACTUALMENTE		
		No	si	Total
Recuento	ninguna_ato no	31	12	43
	pia			
	Si	18	3	21
	Total	49	15	64
% de ASMA ACTUALME NTE	ninguna_ato no	63.3%	80.0%	67.2%
	pia			
	si	36.7%	20.0%	32.8%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.459(b)	1	.227		
Corrección por continuidad(a)	.799	1	.372		
Razón de verosimilitud	1.554	1	.213		
Estadístico exacto de Fisher				.348	.187
Asociación lineal por lineal	1.436	1	.231		
N de casos válidos	64				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.92.

Tabla de contingencia TABAQUISMO EN EL EMBARAZO * ASMA ACTUALMENTE

			ASMA ACTUALMENTE		Total
			no	si	
Recuento	TABAQUISMO EN EL EMBARAZO	no	44	15	59
		si	5	0	5
	Total		49	15	64
% de ASMA ACTUALMENTE	TABAQUISMO EN EL EMBARAZO	no	89.8%	100.0%	92.2%
		si	10.2%	.0%	7.8%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.660(b)	1	.198		
Corrección por continuidad(a)	.546	1	.460		
Razón de verosimilitud	2.798	1	.094		
Estadístico exacto de Fisher				.329	.250
Asociación lineal por lineal	1.634	1	.201		
N de casos válidos	64				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.17.

DISCUSION.

A pesar de que la asociación entre rinitis alérgica y asma ha sido reconocida desde hace ya más de un siglo, sólo se ha estudiado de manera seria en los últimos 10 a 15 años.

Sin embargo, hay pocos estudios controlados factores de riesgo para la progresión de la marcha alérgica, en particular, de la progresión de rinitis alérgica a asma. El presente trabajo pretende analizar variables que tengan relación con la progresión de rinitis a asma. En el análisis de la población estudiada, encontramos que de 64 pacientes con rinitis alérgica, sólo 15 pacientes desarrollaron asma, lo cual representa el 23.4% del total, el 100% de estos niños tuvieron asma leve intermitente, con un promedio de una crisis al año. Esto es diferente a lo descrito en la literatura, ya que en otras series se ha reportado que del 38% al 50% de los pacientes con rinitis desarrollan asma^{22,43} esto tal vez puede explicarse debido a la intervención terapéutica y el control de los síntomas nasales en nuestra serie. Está bien definido que el control de la inflamación en la vía aérea superior tiene un impacto positivo en la hiperreactividad bronquial y el control de los síntomas en pacientes asmáticos⁴ El 100% de nuestros pacientes recibieron inmunoterapia completa, de ellos el 34.4% están monosensibilizados y el 65.6%. De los pacientes que desarrollaron asma, el 46.7% está monosensibilizado y el 53.3% está polisensibilizados. Estos resultados son distintos a lo reportado por Grembiale et al ¹⁹ en su estudio doble ciego, donde se encontró que había mejor control de los síntomas y menor progresión a asma en los pacientes monosensibilizados.

En los pacientes con rinitis alérgica que se les diagnosticó asma posteriormente, dicho diagnóstico se estableció un promedio de 18.2 meses posteriores al de Rinitis alérgica con una variación con mínimo de 6 meses, máximo de 60 meses.

En cuanto a la distribución por sexos, la distribución fue 34 mujeres y 30 hombres (53.1% y 46.9% respectivamente), de los cuales, el porcentaje de progresión a asma fue discretamente mayor en mujeres que en hombres (26.5% contra el 20%). En la literatura⁴⁵ se reporta una tasa más alta de sensibilización a dermatofagoides, pólenes y epitelios de gato en niños que en niñas, así como una IgE total más alta y mayor prevalencia de IgE específica y de positividad en pruebas cutáneas en hombres que en mujeres⁴⁶.

En cuanto a la alimentación al seno materno, el 78.1 % de los pacientes recibieron esta alimentación, mientras que el 21.9 % restante recibió alimentación con fórmula industrializada, al separar los grupos, se encontró que el 100% de los pacientes con RA+asma recibieron seno materno comparado con el 76.6 % de los pacientes del grupo de RA, estos resultados chocan con lo anteriormente descrito, pues está bien comprobado el factor protector de la alimentación al seno materno para la prevención de enfermedades alérgicas.

⁴⁷Wright et al investigaron la relación entre la alimentación al seno materno y los niveles de IgE, encontrando que aquellos niños que no recibieron leche materna tenían niveles más elevados de IgE, postulando un papel protector de la leche materna para el desarrollo de enfermedades alérgicas al dirigir la respuesta inmune hacia un perfil de citocinas Th1.

Al 26.6% de todos los pacientes se les practicó amigdalectomía antes de su llegada al servicio de alergias por antecedentes de sintomatología respiratoria, que no mejoró después de la cirugía, cabe recalcar que en el año 95 se detectaron más amigdalectomías que en el resto de los años; esto puede estar relacionado con la capacitación de los médicos para identificar los síntomas de las enfermedades atópicas y la reducción paulatina de amigdalectomías que no tienen indicación.

La edad materna preponderante fué la del grupo de edad de 20-30 años lo cual constituye el 54.7 % de los casos estudiados, 9.4% de los de 15 a 20, 32.8% de 30-40 años y el 3.1 % de madres mayores de 40 años. Se observó una distribución muy similar en la edad de los padres.

El número de hermanos en promedio fué de 1.7, con una varianza de 2.6 con un mínimo de 0 hermanos contra 9. No encontramos diferencias entre los dos grupos, esto merece mayor énfasis en análisis posteriores, ya que el concepto de la hipótesis de la higiene, introducido por Strachan⁴⁸ desde 1989 afirma que existe una correlación inversa entre el tamaño familiar y el aumento de las infecciones y la disminución del desarrollo de rinitis alérgica y su consecuente progresión a asma.

La mayoría de los pacientes pertenece al grupo de niños con peso adecuado para la edad gestacional en ambos grupos.

En el presente estudio encontramos que tabaquismo pasivo fue un factor de riesgo en aquellos niños que desarrollaron asma durante su seguimiento, esto concuerda con estudios como el de Katja Radon⁴⁹ en donde en adultos, la disminución del tabaquismo pasivo en lugares cerrados, resultó ser un factor importante en la reducción de los síntomas respiratorios bajos. Resultados similares se encontraron en el estudio de Toren K⁵⁰ en donde pacientes adultos fumadores con rinitis tuvieron mayor incidencia de asma durante su seguimiento, que aquellos adultos no fumadores con rinitis.

Desde otro punto de vista, no existen reportes sobre desnutrición en pacientes con rinitis y la incidencia de asma. Nuestro estudio encontró una asociación entre desnutrición en pacientes con RA y el riesgo de progresión a asma, esta premisa requiere estudio posterior con un mayor número de pacientes para tener resultados concluyentes.

Existen reportes como el de Gaga et al⁵¹ en donde tomando biopsias de la mucosa nasal de pacientes con asma, se encontró que había una infiltración eosinofílica, independientemente de la presencia de síntomas de RA.

Nuestro estudio revela que hay una discreta diferencia entre los pacientes con RA y aquellos con RA y asma y esta radica en que hay una mayor incidencia de eosinofilia en sangre periférica, que es un estudio de laboratorio que se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios.

Realizando un estudio más amplio, con seguimiento durante el tratamiento, podríamos dilucidar si hay modificaciones con el tratamiento y esto puede ser realmente un factor predictivo para el desarrollo de la asma en pacientes con RA.

Los antecedentes familiares de atopia también resultaron tener relación en el desarrollo de asma en RA.

Este punto ha sido ampliamente estudiado como factor independiente para el desarrollo de enfermedades alérgicas individuales. Un niño sin padres alérgicos tiene un riesgo del 9 al 18% de ser atópico, mientras que el riesgo se incrementa al 50% cuando uno de los padres es alérgico y al 70% cuando ambos padres son atópicos⁵².

Dicho factor no es prevenible, sin embargo, lo podremos utilizar entonces como factor pronóstico, intensificando el control de los síntomas en el niño con rinitis y dando la mayor información posible a la familia.

En la población estudiada, se encontró un bajo índice de tabaquismo durante el embarazo; es bien conocido que la exposición a tabaquismo materno in utero incrementa los niveles de IgE e IgD en la sangre del cordón umbilical y aumenta sustancialmente el riesgo de enfermedades atópicas antes de los 18 meses de edad. Los mecanismos por los cuales el tabaquismo materno puede tener influencias in utero en el desarrollo de enfermedades atópicas permanecen aún inciertos⁵³.

La contaminación ambiental puede actuar como un factor adyuvante a la sensibilización alérgica, aunque no se encontró mucha asociación en el presente estudio a diferencia de otros trabajos en los que se ha encontrado que la interacción entre los contaminantes del aire y las moléculas de polen, siendo aún partículas respirables y más alérgicas⁵⁴.

CONCLUSIONES.

El presente estudio ratifica las asociaciones complejas entre rinitis y asma.
Entre más fumadores haya en una casa, hay más riesgo de progresión a asma.
El antecedente familiar de atopia fue un hallazgo consistente en los pacientes que desarrollaron asma
También encontramos un registro mayor de eosinofilia en los pacientes que desarrollaron asma que los que se mantuvieron únicamente con rinitis.
Este estudio se enfrentó a los problemas que tienen todos los estudios retrospectivos, al no poder controlar completamente las variables, se pierden datos muy importantes para el mejor desarrollo del análisis y los resultados.
Este estudio sienta las bases para la realización de un estudio prospectivo, donde seamos capaces de controlar las situaciones que influyen en el desarrollo del mismo, para lograr resultados concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Kaliner M.Lemanske R "Rhinitis and asthma" JAMA 1992;268:2807-12.
- 2.- David P. Skoner MD. "Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis" J Allergy Clin Immunol 2001;108:2-8.
- 3.-Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP.Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, "Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology". Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:478-518.
- 4.- Vinuya R."Upper airway disorders and asthma: a syndrome of airway inflammation".Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(Suppl):8-15.
- 5.- The international Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering cometee. Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rinoconjunctivitis, and atopic eczema. Eur Repir J. 1998;12:315-335.
- 6.- Weinberg M. Clinical patterns and natural history of asthma. J Pediatr 2003; 142:15-20.
- 7.- Wood PR, Hidalgo HA, Prihoda TJ. "Hispanic children with asthma:morbidity" Pediatrics. 1993;91:62-9.
- 8.- Kjellmann N-IM, Croner S. "Cord blood IgE determination for allergy prediction: a follow up to seven years of age in 1651 children. Ann Allergy 1984;53:571-8.

- 9.- Halcken S. Host A. "The lessons of non interventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood". *Allergy*. 2000;55:793-802.
- 10.- Lasley MV. "Allergy disease prevention and risk factor identification". *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999;19:149-159.
- 11.- The Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: a six part asthma management program. Bethesda. Md:National Institutes of Health NHLBI:2002. Publication no. 02-3659:93-172.
- 12.- Muller BA. "Sinusitis and its relation to asthma". *Postgraduate Medicina* 2000;108(5): 55-61.
- 13.- Gani F. Vallese G."Rhino-bronchial syndrome " *Recenti Progressi in Medicina* 2000;9 (12):667-74.
- 14.- Lack G, "Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders" ; *Journal of Allergy and clinical Immunology* 2001;108: (1Suppl): S9-15
- 15.- Prieto L. Gutierrez V. Linana J. Marin "Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis" *European Respiratory Journal* 2001;17(1) :64-70.
- 16.- Sears M. Burrows B. "Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children" *N.Engl J.Med* 1991;325:1067-1.
- 17.- Greisner WA Settipane RJ. "The course of asthma parallels that of allergic rhinitis: a 23-year follow up study of college students" *Allergy and Asthma Proceedings* 2001;21 (6):371-5.

18.- Fireman "Rhinitis and asthma connection: management of coexistinf upper allergic diseases and asthma" Allergy Asthma proc 2000; 21:45-54.

19.- Chang J. Hong CS. "The effect of immunotherapy on nonspecific bronquial hyperresponsiveness in bronchial asthma and allergic rhinitis". Yonsei Medical Journal 2001;42(1):106-13.

20.- A.- Linneberg, "The link between allergic rhinitis and allergic asthma". Allergy 2002; 57(11) :1048-52.

21.- Nayak AS. "A common pathway: asthma and allergic rhinitis". Allergy Asthma Proc 2002;23(6):359-65.

22.-Anne L. Fuhlbrigge, "The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, Including emergency department, visits".Curr Opin Allergy Immunol 2003;3(1):29-32

23.- Immada M. Simons F, Jay F, "Allergen-stimulated interleukin-4 ant IFN-gamma production in primary culture". Immunology, 1995;85:373-88.

24.- Settipane R."Long term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis", Allergy Proc 1994;15:21-5.

25.- Plaschke P. Janson C "Onset and remission of allergic rhinitis and asthma", Am J Resp Crit Care Med 2000;162:920-4.

26.- Jacobsem L. "Immunotherapy as a preventive treatment" J. Allergy Clin Immonology 1996;97:232-5.

- 27.- GFrembiale, RD "Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness" American Journal of Respiratory and Critical care" 2000;162 (6):2048-52.
- 28.- Pawankar R. "Allergic rhinitis and asthma: the link, the new ARIA classification and global approaches to treatment" Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4(1):1-4.
- 29.- Watson WT Becker AB "Treatment of allergic rhinitis with intranasal steroids in patients with mild asthma J. Allergy Clin Immunol 1993;91(1Pt 1):97-101.
- 30.-Young Yull "The development of Asthma in patients with allergic rhinitis". Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3(3) 159-64.
- 31.- Lipworth BJ, White "Allergic inflammation in the unified airway : start with the nose" Thorax 2000; 55(10):878-81.
- 32.- Arsheli Rojas "Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas" Alergia, asma e Inm. 2002; 11(2):67-75.
- 33.- Alvarez MJ,. Olaguibel JM. "Comparison of allergen-induced changes in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation between mildly allergic asthma patients and allergic rhinitis patients." Allergy, 2000;55(6):531-9.
- 34.- Mannino M. David " Health effects related to environmental Tobacco smoke exposure in Children in the US", Arch pediatr adolesc med 2000;155:136-9.
- 35.- Claire infante "Maternal smoking and childhood asthma" Am J Epidemiol Epidemiology, 1999;150(5):528-31.

- 36.- Hilary MP Fielder "Effect of environmental tobacco smoke on peak flow variability". Am J Resp Crit Care Med, 2000;162 (6):2097-102.
- 37.- Bridenbaker M. "Going up in smoke; What smokers need to know" Medscape Cardiology 2003;7(1).
- 38.- George T. O'Connor "Maximal and partial expiratory flow rates in a population sample of 10 to 11 year old Schoolchildren". Am J. Respir Child Care Med 2000;162:436-9.
- 39.- Nafstad P. Magnus P. "Risk of Childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications" J Allergy Clin Immunol 2000; 106(5): 867-73
- 40.- Enstrom JE, Kabat GC. "Environmental tobacco smoke and tobacco related mortality in a prospective study" 2003;326:1057-61.
- 41.- Guerra S. "Rhinitis as an independent risk factor for adult onset asthma" J Clinical Immunol 2002;109:419-25.
- 42.- Toren K, Olin AC "Rhinitis increase the risk for adult onset asthma" Respir Med 2002. 96(8):635-41
- 43.- Laynaert B. Neukirch F. "Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity" J. Allergy Clin Immunol 1998, 18:143-50.
- 44.- Koh YI, Choi IS. "Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitis patients with asthma" Int Arch Allergy Immunol 2002; 129:341-47.

- 45.- Sears MR Burrows B. "Atopy in childhood. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma." Clin Exp Allergy. 1993;23:941-48.
- 46.- Omenaas E, Bakke P. "Total and specific IgE levels in adults:relationship to sex, age and environmental factors". Clin Exp Allergy 1994; 24:530-34.
- 47.- Saarinen UM, Kajoraari M."Breastfeeding as profilaxis against atopic disease:prospective follow-up study until 17-years old". Lancet 1995; 346:1065-69.
- 48.-Strachan DP. "Hay fever, hygiene, and household size". BMJ. 1989;299:1259-1260
- 49.- Katja Radon,PhD, Kerstin Büsching "Passive smoking exposure: A risk factor for chrionic bronchitis and asthma in adults?" 2002;122(3):1086-1090.
- 50.- Gert-Jan Braunstahl, MD "Allergic rhinitis and Asthma: The link Further unraveled" Curr opin pulm Med 2003;9 (1):46-51.
- 51.-Gaga M, Lambrou P. "Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis". Clin Exp Allergy 2000;30:663-9.
- 52.- "Chandra KR. Five-year follow-up of high risk infants with family history of allergy who were exclusively breast fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas". J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 24:442-6.
- 53.-Yu-Fen, Frank D. "Effects of in utero and enviromental tobacco smoke exposure on luna function in boys and girls with and without asthma". Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2097-104.

54.-Arrighi HM, Cook CK, reding GJ. "The prevalence and impact of allergic rhinitis among teenagers". J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 430