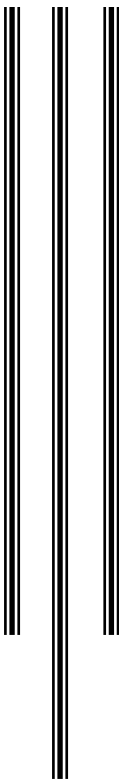




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



T E S I S

IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ASMA EN ESCOLARES EN 9 CENTROS DE MÉXICO EN UN ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN NIÑOS

Presenta:

Dra Diana Elizabeth Assia Zamora



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

TUTORES DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI
MEDICO ADSCRITO A ALERGIA E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

México, D. F. Febrero 2012



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.



"2011, Año del Turismo en México"

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.
Presente

Por medio del presente, se hace constar que él (la)
Dr. (a):

DIANA ELIZABETH ASSIA ZAMORA

Realizó la Tesis Titulada:

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ASMA EN ESCOLARES EN 9 CENTROS DE MÉXICO EN UN ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN NIÑOS

Para obtener el Título de Especialista en:

PEDIÁTRIA

Dicha Tesis es original y se encuentra terminada, revisada, aprobada por el Director (a) de la misma.

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO

Se extiende el presente para los fines que al interesado (a) convengan en la Ciudad de México, D.F.; a 28 de julio de 2011.

Atentamente,

DR. JAIME NIETO ZERMENO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO

JNZ*/lob



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
DIRECTORA DE TESIS



Dr. Márquez No. 162 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc México, D.F. 06720
Tel. 52289917 www.himfg.edu.mx





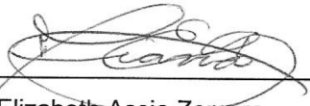
Dr. Jaime Nieto Zermeno
Director de Enseñanza
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Blanca Estela Del Río Navarro
Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
TUTOR DE TESIS



Dr. Jaime del Río Chivardi
Médico Adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
TUTOR DE TESIS



Dra. Diana Elizabeth Assia Zamora.
Residente de Tercer año de Pediatría Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

COASESORES

Dr. Arturo Berber Eslava

Doctor en Inmunología Clínica
Asesor metodológico externo

Dr. Alberto José Escalante Domínguez

Director del Hospital General Playas Rosarito
Centro de Isaac Tijuana

Dr. Francisco Javier Linares Zapien

Centro de Asma y Alergia Toluca
Centro de Isaac Toluca

Dr. Álvaro Pedroza Meléndez

Centro de Isaac Distrito Federal Sureste

Dr. Roberto Gerardo García Almaraz

Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Infantil de Tamaulipas

Dra. Sandra Nora González

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

Dr. Sergio Carvajal Abdalá

Alergólogo Pediatra
Centro de Isaac Veracruz

Dr. Sergio Romero Tapia

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

Dr. Valente Merida

Alergólogo pediatra
Centro de Isaac Mexicali

Dr Juan Jose Luis Sierra Monge

Investigador del Sistema Nacional de Investigadores SNI nivel I

**IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
ASMA EN ESCOLARES EN 9 CENTROS DE MÉXICO EN UN
ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN NIÑOS**

Por

DR. DIANA ELIZAETH ASSIA ZAMORA.

Tesis propuesta para obtener el título en

PEDIATRÍA

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

2012

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A MIS PADRES: Por darme la vida y llenarla de sonrisas, por sus enseñanzas, por su amor, su paciencia e incansable dedicación, apoyo y cariño, por hacerme la gran mujer que soy.

A MI HERMANO: Por su alegría, su tenacidad y pasión y sobre todas las cosas, su eterna compañía.

A INGMAR: El amor de mi vida; por compartir mis esfuerzos, por hacer de este Instituto el origen de nuestra felicidad.

A MIS AMIGOS RESIDENTES: Por su amistad, su ejemplo y su compañerismo. Por los inolvidables momentos y su forma de crear una sonrisa en cada niño de nuestro Hospital.

A TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO: Por darme la oportunidad de aprender y ofrecer un poco de mi ser y mi vida al servicio de los niños a través de ésta Institución, la cual siempre llevaré en mi corazón.

CONTENIDO:

1 INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEORICO	9
2.1 Definición.....	9
2.2 Antecedentes del Programa ISAAC.....	9
2.3 Prevalencia	11
2.4 Factores de riesgo	13
2.5 Características Geográficas y poblacionales de cada una de las ciudades.....	15
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4 JUSTIFICACIÓN:	19
4.1 Pregunta de investigación	20
5 OBJETIVOS:	20
6 HIPÓTESIS	20
7 MATERIAL Y MÉTODOS:	20
7.1 Descripción operativa.....	20
7.2 Diseño de estudio:	21
7.3 Universo del estudio:.....	22
7.4 Cálculo de la muestra y sistema de muestreo:	23
7.5 Consideraciones éticas.....	23
7.6 Base de datos y Análisis Estadístico:	23
8. VARIABLES E INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:	23
8.1 Variables Demográficas:.....	23
8.2 Variables Dependientes.....	23
8.3. Variables Independientes	23
8.4 Definiciones operacionales.....	24
9. RESULTADOS	24
10. DISCUSIÓN	29
ANEXOS	32
BIBLIOGRAFÍA	42

1 INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños, es sin duda la enfermedad alérgica más extensamente estudiada, la cual condiciona ausentismo escolar¹, hospitalización frecuente y asistencia reiterada a los servicios de urgencias y consulta externa, los medicamentos antiasmáticos son los fármacos más prescritos en la infancia ^{2, 3, 4, 5}. Es un problema de salud global, los factores ambientales son dominantes y necesitamos descubrir su influencia en la patogénesis de la enfermedad en nuestra población.

El mecanismo por el cual el medio ambiente junto con acciones genéticas complejas potencia el proceso de inflamación que caracteriza el asma se está comenzando a entender. La vía aérea se infiltra por las células T-helper, las cuales predominantemente secretan citoquinas proinflamatorias como Interleucina-4 (IL4), IL-5 e IL-13, generándose un ambiente Th2, aumentando la producción de IgE y la migración de otras estirpes celulares como linfocitos T y eosinófilos. Para que un individuo desarrolle asma se requiere de la combinación entre el ambiente y los genes. Los factores desencadenantes de una exacerbación de asma son aeroalergenos, virus, la contaminación ambiental. La hipótesis de la higiene indica que las personas que viven en lugares insalubres, y que están expuestas a una mayor cantidad de enterobacterias o que conviven con animales de granja, tienen una menor incidencia de alergia y padecimientos de este tipo. Padecer infecciones a edades tempranas estimula una respuesta Th1 (con predominio de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α e interferon gama γ) ⁶.

Se ha sugerido que el consumo de la leche de granja puede ser protector contra atopia, efecto ligado a CD14 que implica el reconocimiento del receptor tipo toll y el involucro de la inmunidad innata. La función primordial de los receptores tipo toll es el reconocimiento de los patrones asociados a patógenos⁶.

Esto nos obliga a describir la marcha atópica la cual visualiza a enfermedad alérgica como una predisposición genética para el desarrollo de la atopia con sensibilización del sujeto a determinados alergenos; la predisposición no es por sí misma suficiente pues requiere la exposición con el alergeno para lograr la sensibilización y la posterior producción de IgE específica. Existe inicialmente una presentación antigénica a los linfocitos B que posteriormente al estar ya estimulados en una forma apropiada, se transforman en células plasmáticas que inician la síntesis de la IgE específica contra el alergeno en particular ⁷.

2. MARCO TEORICO

2.1 Definición

La definición emitida por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (NHLBI) es: Enfermedad de las vías aéreas en las que participan células y elementos celulares, en particular células cebadas, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos, y células epiteliales. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancia, insuficiencia respiratoria, restricción pulmonar y tos matutina y nocturna. Episodios que se asocian generalmente con obstrucción generalizada de la vía aérea la cual es reversible en forma espontánea o por medicamentos. La inflamación también causa un incremento de la reactividad bronquial a una variedad de estímulos⁸. Esos tres componentes: Inflamación crónica de las vías aéreas, obstrucción reversible del flujo aéreo e incremento de la reactividad bronquial forman la base de esta definición, que se expresa en los tres elementos clínicos fundamentales para el diagnóstico: sibilancia, dificultad respiratoria y producción de moco. Otra definición es la presencia de ataques repetidos de obstrucción de la vía aérea y síntomas de hiperreactividad bronquial por factores desencadenantes.

Se presenta con mayor frecuencia en niños con historia familiar o personal de atopia, los síntomas y las exacerbaciones son provocadas frecuentemente por infección viral, alergenos de dentro y fuera de casa, ejercicio, humo de tabaco y aire de pobre calidad⁹. El asma es una condición crónica, mediada inmunológicamente con un daño en el mecanismo de reparación de la vía aérea normal, la cual resulta en cambios inflamatorios y de remodelación de la vía aérea; ambas explican las manifestaciones clínicas del asma¹⁰.

2.2 Antecedentes del Programa ISAAC

La prevalencia de asma, así como de otras enfermedades alérgicas se ha incrementado en las últimas décadas en muchos países ^{11, 12, 13, 14}. Los grandes estudios epidemiológicos que han seguido cohortes de pacientes por muchos años han brindado información muy valiosa, todos ellos tienen el común denominador de medir por medio de cuestionarios estandarizados, de otra manera sería muy difícil tener muestras tan grandes.

Toelle y colaboradores, propusieron una definición de asma para uso en estudios epidemiológico, desarrollando el concepto de “asma actual” como una historia de síntomas de sibilancia en los últimos 12 meses en combinación con hiperreactividad de la vía aérea en una prueba de reto¹⁰. Pekkanen y Pierce en Finlandia, reportan que la hiperreactividad bronquial medida con metacolina tiene igual o mejor especificidad pero menos sensibilidad que la respuesta de sibilancias a preguntas en cuestionario autoaplicado y contestado por los padres, mencionando que cuando el objetivo del estudio es estimar la prevalencia o los riesgos relativos en estudios entre o intra

poblaciones, la validez de la definición del asma depende más de respuestas de cuestionarios; por lo tanto en estudios de primera fase para marcar estas diferencias utilizan el cuestionario estandarizado y sugieren que para estudios de casos y controles o de intervención, los cuestionarios se deberán complementar con estudios de hiperreactividad bronquial¹¹. En Montreal, Canadá se elaboró un estudio para comparar la utilidad del cuestionario en ausencia de un estándar de oro contra pruebas de reto en asma por ejercicio encontrando una especificidad de 94.4%, con un valor predictivo positivo de 53.8%, concluyendo que ante un cuestionario bien estructurado poco contribuyen las pruebas de reto. Para mejorar el diagnóstico se encontró que la hiperreactividad bronquial inducida por ejercicio es consistente con sibilancias autorreportadas, con una sensibilidad de 58% y especificidad de 77%^{15, 16}.

A partir de 1990, por iniciativa de un grupo encabezado por el Dr. Robert Beasley en la Universidad de Auckland en Nueva Zelanda, apoyado por un grupo de expertos reunido en Bochum Alemania en el mismo año, se diseñó un estudio internacional para realizar un cuestionario estandarizado que pudiera describir la prevalencia y gravedad de síntomas de asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica en niños, de 6 y 7 años, que además de ser accesibles logísticamente por asistir en su gran mayoría a instituciones escolares, representan mejor a los grupos fenotípicos descritos de sibilancia transitoria infantil y el de sibilancia persistente; una vez obtenidos los datos en cada población se pretende comparar estos resultados con los obtenidos en diferentes centros, para identificar una tendencia en el tiempo y crear un marco de referencia para futuras investigaciones.

El estudio el cual se denominó International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)¹⁷ se integra por tres fases, la primera es meramente epidemiológica que consta de cuestionarios con diseño cuidadoso, estandarizado. Este conjunto de preguntas ha sido validado en Estados Unidos en 1999, contra un estándar de hiperreactividad bronquial con metacolina, encontrando una sensibilidad de 75% y especificidad de 81.2%¹⁸. Resultados similares fueron reportados en Australia¹⁹ Brasil y países Europeos.^{20, 21}

La fase dos tiene como objetivo describir prevalencia y los factores de riesgo para asma y alergias, es un método ideal para extrapolar los datos a diferentes poblaciones y realizar comparaciones. Analiza y explica las probables causas de estos cambios. Se requiere un tamaño de muestra de 1000 niños, mucho menor que en la fase uno, para reflejar mayor precisión en el procedimiento de muestreo.

El cuestionario incorpora preguntas sobre asma, rinoconjuntivitis y eccema que no se consideraron en la fase uno. Se desarrollaron preguntas acerca de tos, tratamiento médico del asma, rinitis y eccema, presencia y manejo de factores de riesgo. La fase dos, ha permitido

describir la prevalencia de la enfermedad más allá del nivel medido en la fase uno por los cuestionarios de base.

La fase tres tiene como objetivo examinar las tendencias en la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica incluye a todos los países ya sea que hayan realizado la fase uno o no. También busca la presencia de factores asociados o de riesgo en asma bronquial, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica, así los marcadores de la enfermedad se han relacionado con la exposición individual a los factores ambientales y genéticos (fase tres B).

En esta fase se muestra el primer resultado de datos estimados comparables de dirección y magnitud de cambios de los padecimientos descritos. En muchas regiones de países en desarrollo, se ha encontrado resultados diversos, predominando un incremento en la prevalencia de los síntomas de las 3 condiciones. ISAAC se ha realizado en 237 centros en 98 países incluyendo 1,187,496 niños y adolescentes ²²

La fase cuatro básicamente es el desarrollo de un sitio web libre de apoyo de empresas para evitar sesgos con guías prácticas de manejo de enfermedades alérgicas y la creación de una sección para colaboradores especialmente para países con bajo apoyo económico.

Finalmente se reconoce al programa ISAAC como el único instrumento validado internacionalmente para detectar individuos con enfermedades alérgicas en estudios de gran magnitud de carácter epidemiológico y se llega a su validación en versión española ²³

2.3 Prevalencia

Los hallazgos de la Fase Uno del programa ISAAC (1994-1996) incluyeron amplias variaciones en la prevalencia global de síntomas de asma las cuales se encontraron aun entre poblaciones genéticamente similares sugiriendo que los factores ambientales jugaron un rol importante. En esta fase se utilizaron cuestionarios simples estandarizados que se llevaron a cabo entre una muestra representativa de escolares de los centros en la mayoría de las regiones del mundo. Dos grupos de edad (13-14 y 6-7 años), con aproximadamente 3.000 niños en cada grupo fueron estudiados en cada centro. El 13-14 años (n = 463 801) se estudiaron en 155 centros (56 países) y los viejos de 6-7 años (n = 257.800) fueron estudiados en 91 centros (38 países). Se observan notables diferencias en la prevalencia de los síntomas del asma con un máximo de 15 veces las diferencias entre países. La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses varió desde 2,1 hasta 32,2% en el grupo de mayor edad y de 4,1 a 32,1% en el grupo de menor edad y fue especialmente elevado en los países de habla Inglesa y América Latina. Un vídeo cuestionario completado en el grupo de mayor edad en 99 centros (42 países) mostró un patrón similar ²⁴

En el reporte global del año 2006, incluyo a los países que aplicaron la fase tres, estudio de prevalencia y gravedad de síntomas de asma, incluyó 798,685 adolescentes de 233 centros en 97 países y 388,811 escolares de 144 centros en 61 países; determinó que existen diferencias importantes en los centros, hasta de un mismo país. La mayor frecuencia se presentó en los países de habla inglesa, su prevalencia poco cambió entre la fase I y III, en algunos casos disminuyó. Varios países que tuvieron alta y mediana prevalencia de síntomas en la Fase Uno mostraron incrementos significativos en la prevalencia de Fase Tres. Siendo un buen ejemplo países de Latinoamérica como Costa Rica, Panamá, México, Argentina y Chile²¹.

En 2009 se reportaron variaciones importantes en la prevalencia de síntomas de enfermedades alérgicas en los diferentes sitios de estudio, con una prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses: para el grupo de adolescentes de 2.1% hasta 32.2% y de 4.1 a 32% para el grupo de escolares. Siendo los países de Europa Oriental y Asia los más bajos. (ISAAC), 17 centros de 9 países diferentes de América Latina participaron en el estudio, y los datos de 52.549 cuestionarios escritos en niños de 13-14 años y de 36.264 en niños de 6-7 años de edad. En los niños de 13-14 años, la prevalencia de asma alguna vez van desde 5,5 hasta 28%, y la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses 6,6 a 27%. En niños de 6-7 años, la prevalencia de asma alguna vez van desde 4.1 hasta 26.9%, y la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses varía desde 8,6 hasta 32,1%²⁵.

La menor prevalencia en los centros con mayores niveles de contaminación atmosférica sugiere que la inhalación crónica de aire contaminado en los niños, no contribuye al asma. Además, las elevadas cifras para el asma en una región con un alto nivel de infestación por parásitos gastrointestinales, y una alta carga de las infecciones respiratorias agudas que ocurren temprano en la vida, sugieren que estos factores, considerados como de protección en otras regiones, no tienen el mismo efecto en esta región. En este estudio se indica que la prevalencia de asma y síntomas relacionados en América Latina es alta y variable como se describe en las regiones industrializadas y desarrolladas del mundo²⁶.

En México se ha realizado en Cuernavaca², reportando una frecuencia de 5.7% para asma y otros centros en los que se reporta que la prevalencia varía de 2.7% a 21.8%.^{4, 27} En el año de 1991 se reportó un estudio que no utilizó la metodología citada, en donde se demuestra el aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas en Monterrey durante el periodo de 1979 a 1989 de 8.5 a 11.2%, un incremento de 31.7% entre un periodo y otro, confirmando su importancia como problema de salud pública.²⁸ En Guadalajara en 1992 se realizó una encuesta a 1064 niños, sin la metodología ISAAC, de los cuales 136 fueron asmáticos. Se estimó una prevalencia acumulada del

12.8%, predominando el sexo masculino (55.2%). El 93.4% tenían el diagnóstico confirmado por personal médico y el 30% fue hospitalizado en el últimos ciclo escolar.²⁹

En 2001 se aplicó la fase uno de ISAAC en Ciudad Juárez, Chihuahua. Se aplicaron 6200 cuestionarios, 3390 en el grupo de 6 a 8 años. La prevalencia fue de 6.7%, el nivel socioeconómico bajo fue uno de los factores de riesgo relacionado con mayor mortalidad de asma, otros factores como el frío, el ejercicio y las infecciones de vías aéreas superiores se relacionaron con la presencia de sibilancias.³⁰

2.4 Factores de riesgo

El desarrollo del asma y la alergia que parece ser el resultado de la interacción entre genes y medio ambiente. Factores de riesgo ambientales potenciales como la contaminación del aire exterior e interior, las infecciones, la exposición a alérgenos, la dieta y los patrones de estilo de vida³¹ pueden desencadenar los síntomas respiratorios y comprometer la función pulmonar en los niños. Características del estilo de vida rural y urbana, constituyen factores de riesgo bien definidos, pero también pueden coexistir dentro de ciertos niveles socioeconómicos. Los niños del medio rural están en menor riesgo para el asma y la sensibilización aeroalérgenos. El efecto protector se ha asociado con el contacto cercano con animales de granja de gran tamaño, sin embargo, el factor genético es más importante. Los niños con la exposición prolongada al entorno urbano tienen un mayor riesgo de una función pulmonar reducida, los que residen en zonas contaminadas presentan un crecimiento más lento de pulmón. Es posible que el medio ambiente urbano contaminado facilite el desarrollo de la enfermedad. Existe evidencia que apoya a una fuerte asociación entre vivir en un área urbana como un factor de riesgo potencial para presentar síntomas de asma y la obstrucción de las vías respiratorias en edades tempranas de la vida.³²

En un estudio realizado en niños de Latinoamérica publicado en 2010³³ se investigó el patrón de distribución de la prevalencia de síntomas de asma en los niños de América Latina de 13-14 años.

Es un estudio aleatorio, transversal y multicéntrico sobre la prevalencia y severidad de los síntomas de asma (asma de por vida, sibilancias actuales, y trastornos del sueño frecuentes de sibilancias) se llevó a cabo en 165.917 escolares de 56 centros en 17 países de América Latina, bajo el proyecto ISAAC, la fase tres. La prevalencia de asma entre 1,2% a 33,1%, mientras que la sibilancia actual pasó de 3,9% a 30,8% y trastornos del sueño frecuente del 0,6% al 6,1%. No se encontró correlación significativa entre los síntomas del asma y la latitud, la altitud o entorno tropical.

En México, la prevalencia de asma no se asoció con el producto interno bruto (PIB) porcentaje de población bajo la línea de pobreza. Este estudio sugiere que las interacciones ecológicas,

probablemente típicos de cada localidad, pueden ser los principales determinantes para estas diferencias en toda América Latina. La alta prevalencia de síntomas de asma en los niños que viven en zonas con un desarrollo socio-económico bajo pondría en entredicho el papel protector de la exposición a un ambiente poco salubre y el desarrollo de asma, por el contrario, en esta región se les considera factores de riesgo.

Las diferencias observadas en la prevalencia de asma en América Latina y otras regiones del mundo, está influenciada por las diferencias socioculturales, geográficas y desarrollo humano. Los factores ecológicos locales, típicos de cada localidad pueden ser los determinantes principales para la prevalencia de asma y su tendencia. Se han propuesto varios factores que son capaces de alterar la prevalencia la enfermedad; clima y localización geográfica, contaminación, dieta, nivel de sensibilización a alérgenos, estatus socioeconómico, grupo racial y étnico, entre otros^{34, 35}.

La asociación entre estatus socioeconómico bajo y asma y rinitis son aún controvertidas²⁸, también se ha tratado de identificar la asociación entre PIB y prevalencia de asma³⁶. En el 2000 se publicó un trabajo con metodología ISAAC tomando niños de 6 a 7 años de 38 países y de 13 a 14 años de 56 países, donde al incluir el ingreso per cápita de sus respectivos lugares de nacimiento al año 1993 y 1982 (en el año de su nacimiento) se encontró una relación positiva, aunque no causal entre sibilancias y eccema en los grupos con mayor ingreso per cápita; asimismo los países con el menor ingreso per cápita reportaron la menor sintomatología con respecto a asma, rinitis y eccema³⁷. Por lo cual se recomendó que se incluya dicha variable en el análisis de los estudio posteriores que analicen los factores de riesgo de la rinitis alérgica, como variable confusora potencial.

Se realizó un estudio para identificar los factores de riesgo en la Ciudad de México. Los datos se obtuvieron de cuestionarios de niños que participaron en la Fase Tres B del estudio ISAAC. Se reclutaron 2,008 niñas y 2,098 en el grupo de entre 6 a 7 años y 3,243 niños y 3,333 niñas en el grupo de 13 -14 años. Se utilizó regresión logística para determinar los factores de riesgo de asma. En la regresión logística para prevalencia acumulada y actual, las variables de rinitis alérgica y dermatitis atópica incrementaron más de 1.5 veces el riesgo de padecer asma bronquial.

El uso de antibióticos y paracetamol en los primeros 12 meses de vida se relacionaron con asma acumulada en ambos géneros en el grupo de 6-7 años. El contacto con animales de granja en madres embarazadas estuvo relacionado con asma acumulada en niños en el grupo de 6-7 años. Los principales factores asociados con la prevalencia acumulada y actual de asma en ambos grupos fue la dermatitis atópica y la rinitis alérgica^{38, 39}.

En un reporte ya antes mencionado sobre el estado de Latinoamérica, indicando que la prevalencia de síntomas de asma varía significativamente entre los centros, con cifras similares a las de países desarrollados y con las frecuencias más altas. A pesar de ello no se encontraron

diferencias significativas en la prevalencia actual de síntomas respiratorios indicativa de asma entre los países de la región y también entre los centros en el mismo país, con un máximo de cuatro veces la variación en la prevalencia de sibilancias en curso. Los países localizados sobre los trópicos de cáncer y capricornio mostraron una tendencia hacia la baja, mientras que los que se encontraban sobre el ecuador tuvieron mucho más, esta tendencia no fue significativa. Hubo una tendencia de la prevalencia del asma a ser menor en los centros ubicados en los extremos de latitudes (Cuernavaca, México y Punta Arenas, Chile) con tasas más altas en las latitudes tropicales, sin embargo, estos hallazgos no siempre fueron consistentes.

La prevalencia de los síntomas de asma se asoció positivamente con el Producto Interno Bruto (PIB), ácidos grasos de conformación trans, paracetamol, y tabaquismo materno, e inversamente asociado con la comida de origen vegetal, inmunizaciones, tuberculosis, contaminación ambiental y tabaquismo del padre o del cuidador. De manera especial, la alimentación al seno materno fue un factor protector para broncoespasmo no alérgico en países de bajo ingreso económico per cápita⁴⁰.

Los factores ambientales son la clave para explicar las variaciones y cambios en la prevalencia de asma. Algunas asociaciones globales las cuales pueden ser exploradas por investigación futura son las asociaciones encontradas entre los análisis ecológicos. Estos hallazgos deben estudiarse regionalmente. En este estudio se analizaron las causas de asma en diferentes regiones del país con un énfasis particular entre regiones urbanas versus rurales y su gravedad para revelar los factores de riesgo asociados con los cambios demográficos y de urbanización ²⁵.

2.5 Características Geográficas y poblacionales de cada una de las ciudades

Ciudad Victoria, Tamaulipas

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

México, Distrito Federal

Ocupa una extensión territorial de 148,549 m², con un área urbana de 59,192 m², tiene una población de 8,851,080 habitantes, se encuentra en una altitud de 2,240 msnm. El clima varía desde templado lluvioso hasta alpino, la zona urbana la temperatura varía entre 0° y 28° está en una temperatura promedio de: Max 15° A 23° C, Min. 1° A 3° C y un PIB Estatal (miles de pesos) 1,444,162,779.

Mexicali, Baja California

El municipio de Mexicali ocupa el 20.61% de la superficie del estado de BC con 13700 Km², siendo la zona urbana 1.33% del total con 25 291 m². Cuenta con 1 474 localidades y una población total de 855 962 habitantes. El clima es como sigue: muy seco muy cálido y cálido (51.62%), muy seco semicálido (34.70%), seco mediterráneo templado (3.59%), muy seco templado (9.17%), semifrío subhúmedo con lluvias en invierno (0.83%) y templado subhúmedo con lluvias en invierno (0.09%). La temperatura máxima promedio es de 31 C y la mínima promedio es de 13.6 °C. La humedad promedio es de 78 a 81%. Se encuentra a una altura de 10 msnm.

Cuenta con un total de 936,826 habitantes. Se reporta el PIB Estatal de (miles de pesos) 232,727,595.

Monterrey, Nuevo León

Ocupa el 1.2% de la superficie del estado con, 4 513 000 m², cuenta con 12 localidades y tiene una población total de (2010) 1,135,550 habitantes. Zona urbana (43%), agricultura (4%). Tiene un rango de temperatura de entre 20-24°C se describe un clima semiseco semicálido (34%), seco muy cálido y cálido (20%) seco semicálido (20%) semiseco muy cálido y cálido (12%), semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (12%) y semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (2%). Tiene una altitud de 530 msnm, Nuevo Leon reporta económicamente un PIB Estatal (Miles de pesos), (2009) de (miles de pesos) 606,891,727.

Tijuana, Baja California

Con una superficie de 71,576 km², ocupa el 1.74% de la superficie del estado. Cuenta con 643 localidades. Superficie de áreas urbanas, 282.33 Km², situada a 31 msnm, 32° 50' latitud norte y 112° 45' longitud oeste. Con un clima en un rango de temperatura de entre 14-16 °C rango de precipitación 100-300 mm, seco mediterráneo templado (100%). El estado cuenta con un PIB Estatal (2009) de (miles de pesos) 232,727, 595.

Toluca, Estado de México

Ocupa el 2.03% de la superficie del estado. Cuenta con 97 localidades, con una superficie de área urbana de 420.14 km². Cuenta con un clima con rango de temperatura de entre 4-14 °C, Templado subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (73.79%), semifrío subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (23.23%) y frío de altura con marcado invierno (298%). Situada a 2680 msnm y a 20°17'N y a 98°35'O. El estado cuenta con una economía de el PIB Estatal (Miles de pesos), (2009) de 753,081,246.

Villahermosa, Tabasco

Ocupa el 6.96% de la superficie del estado. Cuenta con 209 localidades, con una superficie de área urbana de 1,612 km². Cuenta con un clima con rango de temperatura de entre 24-28 °C, clima cálido húmedo con abundantes lluvias en verano (93.14%) y cálido húmedo con lluvias todo el año (6.86%). Situada a 10 msnm y localizada a 18 ° 39' N, y a 90° 57' O, El estado cuenta con un PIB de (Miles de pesos), (2009) 223,906,333.

Veracruz, Veracruz.

Ocupa el 0.34% de la superficie del estado con 71 820 km². Cuenta con 112 localidades y una población total de 512 310 habitantes. Cuenta con un clima con rango de temperatura entre 24 – 26°C, cálido subhúmedo con lluvias en verano y precipitación media anual de 1500 mm. Situada a 19° 12' N y 96° 07' O, con una altitud de 1 msnm, El estado cuenta con un Producto Interno Bruto Estatal (Miles de pesos), (2009) de 381,761,202.

(Instituto Nacional de Estadística y Geografía.) Anexo I.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de asma esta aumentado en los países que anteriormente tenían niveles bajos, y en los que era medio o alto se ha visto que ha aumentado la gravedad de la enfermedad. Teniendo en cuenta que el asma afecta a varios millones de personas en el mundo y el carácter discapacitante que en ocasiones ejerce, además del impacto económico y la afeción en la calidad de vida, resulta muy importante atender la causa que la desencadena y plantear intervenciones. En América Latina y en nuestro país existe un importante gradiente social coexistiendo grupos de elevado ingreso y status social con niveles semejantes a los europeos y grandes grupos con ingresos precarios. Las condiciones ambientales son sumamente variadas y su análisis nos permitirá determinar si son factores de riesgo para la presencia y gravedad de asma.

La prevalencia de asma se ha incrementado a nivel internacional desde hace décadas^{41, 42}. La causa de este incremento no se ha dilucidado, al parecer es de índole multifactorial, los factores implicados relacionan íntimamente situaciones individuales como ambientales, el sexo del individuo afecta diferente de acuerdo a la edad, el asma es más común en hombres menores de 15 años, el asma es más común en hombres menores de 15 años pero el asma en adultos es más severa en mujeres^{43, 44}.

El antecedente familiar es un factor importante en la historia del asma pero lamentablemente no se comporta de forma mendeliana y parece ser poligénico, la genética del asma es compleja, pero se han relacionado tanto en estudios de gemelos idénticos como en estudios cromosómicos en que se han identificado 18 regiones genómicas, y más de 100 genes asociados con alergia y asma, en particular en el brazo largo del cromosoma 2, 5,6,12 y 13^{45,46}.

Sin embargo la genética no explica el porqué del incremento paulatino de la prevalencia de asma en el mundo por lo tanto se le ha puesto más atención a nivel internacional a los factores ambientales asociados, se han implicado innumerables pero destacan el antecedente de atopia personal, rinosinusitis o dermatitis atópica, que elevan el riesgo entre 2 y 4 veces la población normal ⁴⁷.

Otros factores como la obesidad que eleva el RR hasta 2.7 explicaría algunos casos de incremento de los síntomas de asma bronquial en paralelo con el incremento del peso de la población^{48, 49, 50}.

Sin embargo en otros estudios no es tan evidente la relación de obesidad con asma por lo que suponen que sean factores relacionados sin efecto causal, exposición a aeroalergenos como ácaros, esporas en el polvo casero, tóxicos como insecticidas y tabaco⁵¹,contaminantes ambientales⁵²y humo de leña, factores desencadenantes de crisis asmática en poblaciones de alto riesgo, pero su efecto no ha sido determinante en población abierta^{53, 54}.

El uso de acetaminofén como droga que bloquea la cadena metabólica de las prostaglandinas y que podría promover una inmunidad tipo Th2, sobre todo el uso de acetaminofén en el primer año de vida se asocia a aumento de asma en niños de 6 a 7 años, el diseño de los estudios tienen muchos sesgos dada la elevada proporción de utilización del medicamento en la infancia⁵⁵.

Otros factores ambientales se han relacionado con la elevada prevalencia de asma en algunas poblaciones como la altitud, latitud, clima, humedad, ingreso per capita, exposición a endotoxinas bacterianas, etc. Sin embargo tampoco hay un consenso uniforme ni una relación absoluta en la literatura^{31, 56, 57, 58}.

El incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas, particularmente de asma infantil en las últimas décadas está influenciado además de la carga genética por el entorno que rodea al individuo, desde la zona geográfica, el tipo de alimentación, el nivel sociocultural e ingreso

económico?

Esa es la pregunta que nos obliga a explorar la situación de nuestro país y compararla con el resto del mundo^{59, 60}.

4 JUSTIFICACIÓN:

La frecuencia de las enfermedades alérgicas han tenido un incremento muy importante, especialmente a partir de la década de 1980. Su prevalencia en niños se ha triplicado o cuadruplicado en muchos países en vías de desarrollo en las últimas décadas. Existe evidencia de un incremento global de la prevalencia de la enfermedad sobre todo en países de América Latina con PIB bajo o medio^{61, 62, 63}, además de otros factores de riesgo relacionados. La amplia variación en la prevalencia de asma entre los diferentes países incluyendo el aumento de la misma en los países industrializados o en vías de serlo sugiere que la mayoría de las variaciones son debidas a cambios en la susceptibilidad de las poblaciones relacionados más a factores ambientales que a cambios en los factores genéticos o raciales⁶⁴. Ejemplo de lo anterior son los países europeos en quienes las condiciones étnicas, climatológicas y ambientales son muy semejantes y sin embargo se reporta diversidad entre la prevalencia del asma y enfermedades alérgicas, siendo menor en los países del este en comparación con los del oeste de Europa ^{24, 65}.

Por otra parte es necesario tener valores estándares de las variables estudiadas para poder efectuar comparaciones en tiempo y en espacio tanto en los diferentes ecosistemas de nuestro país como con otros países de América Latina y del resto del mundo; partiendo de una base firme y de ahí hacer inferencias que nos permitan explicar con más claridad los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas, generar hipótesis causales y proponer esquemas de manejo preventivo demostradas racional y científicamente.

El presente estudio se planteó ante la apremiante necesidad de entender el porqué de las variaciones en la prevalencia de asma entre los diferentes centros que aplicaron la metodología ISAAC, en 9 ciudades de nuestro país. Existen reportes de que las variaciones se ven afectadas por diversos factores socio culturales como el producto interno bruto, ecológicos como el clima, la altitud y latitud y factores ambientales como el tabaquismo y uso de medicamentos en la infancia así como la evidencia de la marcha alérgica como un dinamismo intrínseco de la evolución de un síntoma de atopia para desarrollar otros, por tales motivos es importante identificar los factores de riesgo que pudieran ser regionales, étnicos, de alimentación o económicos.

El estudio pretende conocer la relación entre síntomas de asma, en México y factores ambientales relacionados. En nuestro medio tenemos por una parte un desconocimiento de los factores asociados a asma, por otra parte es un país en el que como se mencionó en el apartado previo

coexisten grupos de individuos contrastantes desde el punto de vista social y cultural, por lo que utilizar el instrumento estandarizado propuesto nos permitirá en principio conocer los factores asociados a síntomas de asma en diversos grupos una vez conseguido ese primer paso tener la posibilidad de comparar a lo largo del tiempo como se comportan esos factores en los mismos grupos y contra otros de diversas regiones nacionales o internacionales.

4.1 Pregunta de investigación

-¿Cuáles son los factores de riesgo por desarrollar asma en niños escolares en 9 centros de México?

5 OBJETIVOS:

- Describir y comparar los factores de riesgo de asma a lo largo de la vida y en los últimos 12 meses en niños escolares en 9 centros de México.
- Describir si los factores ambientales y de altitud y latitud así como indicador socioeconómico promedio tienen efecto en asma en México

6 HIPÓTESIS

1) La presencia de rinitis alérgica, dermatitis atópica y consumo de paracetamol en el primer año de vida son factores de riesgo que se asocia de manera a positiva con los síntomas actuales de asma.

2) Los factores ambientales, indicadores socioeconómicos promedio (Producto Interno Bruto), la localización tropical, latitud y altitud son factores relacionados a la prevalencia de síntomas de asma.

7 MATERIAL Y MÉTODOS:

7.1 Descripción operativa

En este estudio compararemos los resultados de la Fase Tres B en 9 centros en 8 ciudades de México; Ciudad Victoria, Tamaulipas; Distrito Federal, Sureste; Distrito Federal, Norte; Mexicali, Baja California; Monterrey, Nuevo León; Tijuana, Baja California; Toluca, Estado de México y Villahermosa, Tabasco.

El estudio ISAAC ha estimulado a la aplicación de cuestionarios complementarios en condiciones ambientales, hábitos dietéticos y antecedentes familiares con el objetivo de identificar factores de

riesgo responsables de la prevalencia variable de asma y otras enfermedades alérgicas en los países o regiones de diferentes países.

Un punto muy importante del programa ISAAC es que los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de asma en una región determinada o en un país no explica su variabilidad en la prevalencia de asma así mismo el incremento de la prevalencia a nivel mundial. Así mismo se realiza el análisis basado en la metodología ISAAC para el estudio de prevalencia en nuestro país.

La aplicación de los cuestionarios escritos y complementarios del estudio ISAAC en escolares en 9 centros de 8 ciudades de México se dirige hacia la contribución del conocimiento de la prevalencia de enfermedad alérgica y la verificación de posibles factores de riesgo para asma en esta población.

7.2 Diseño de estudio:

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

Se llevó a cabo la Fase Tres del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) en 9 centros de 8 ciudades de México los cuales recogieron datos de un cuestionario factores de riesgo y se realizó el análisis sobre el medioambiente de cada centro.

Los datos se analizaron utilizando métodos de estudio de prevalencia de asma estandares, utilizando prevalencia de razón de momios o prevalence odds ratios (PORs) con ajuste de confusión utilizando regresión logística. Después de conducir análisis separado para cada centro participante se encontró que los hallazgos clave fueron similares entre los centros y los datos se combinaron en el análisis final.

7.3 Universo del estudio:

Se incluyeron niños de ambos géneros de entre 6 y 7 años de edad, que corresponde a 1° y 2° de primaria, de las escuelas registradas ante la Secretaría de Educación Pública del Estado (SEP). Cada escuela fue seleccionada de manera aleatoria utilizando el número de clave de incorporación a la SEP. Si una escuela desapareció o cambió de domicilio se tomó la siguiente de la lista aleatorizada, excluyéndose aquellos que no pudieran llenar el cuestionario por ignorancia o incapacidad para la comunicación escrita o verbal. Que no pertenecieran a los grupos de edad mencionados. Se eliminaron aquellos en que la familia haya contestado en forma incompleta los cuestionarios.

Unidad de observación:

Niños y niñas de 6 y 7 años que acuden a escuelas públicas y privadas de las ciudades ya mencionadas.

A todos los participantes se les aplicó el cuestionario ISAAC, fase tres b. La versión en español del cuestionario fue proporcionada por el coordinador de Latinoamérica (anexo II)

Unidad de Observación:

Niños y niñas de 6 y 7 años que acuden a escuelas públicas y privadas de los diferentes centros mencionados.

Criterios de inclusión:

Niños de 6 y 7 años de edad de cualquier grupo étnico que asistieran a las escuelas primarias o secundarias, públicas o privadas, seleccionadas por el grupo de investigadores.

Que dieran su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

Que no desearan participar en el estudio

Criterios de exclusión:

Niños cuyos padres o tutores no devolvieron las encuestas

Cuestionarios resueltos de manera incompleta

Los niños o jóvenes que no asistieron a la escuela el día de la encuesta.

7.4 Cálculo de la muestra y sistema de muestreo:

Se ha estimado a nivel mundial que la muestra requerida para detectar diferencias entre los centros en términos de gravedad es de entre 1000 y 3000 niños de 6 y 7 años de al menos 10 Escuelas por centro seleccionadas en forma aleatoria para obtener una muestra representativa, para obtener un poder del 80% con el 5% de nivel de significancia (ISAAC Steering Comitee, 1998)

7.5 Consideraciones éticas

Según el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Para cada centro se requirió aprobación del comité de ética respectivo y la firma del consentimiento informado de los padres de cada participante.

7.6 Base de datos y Análisis Estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 18.0 se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión, se utilizaron las pruebas de Fisher y de chi cuadrada, se consideró $p < 0.05$ se consideró como resultado estadísticamente significativo. Se usó razón de momios o PORs con ajuste de confusión utilizando regresión logística.

8. VARIABLES E INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:

8.1 Variables Demográficas:

Género: Masculino, Femenino. por declaración en cuestionario.

Edad: Medida en años. declarada en cuestionario.

Las incluidas en los reactivos del cuestionario estandarizado y validado de ISAAC para prevalencia de asma y factores asociados (Anexo II)

8.2 Variables Dependientes

Sibilancia actual; una o más sibilancias en los últimos 12 meses de la vida.

Sibilancias alguna vez en su vida

Asma alguna vez; La presencia de síntomas de asma alguna vez en la vida.

Asma acumulada; Es la presencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses.

Diagnóstico médico de asma: Antecedente de emisión por algún médico a lo largo de la vida.

8.3. Variables Independientes

Los factores de riesgo enumerados en el anexo I que se incluyen en el cuestionario estandarizado y validado de ISAAC y previamente publicadas ^{32, 66, 67, 68.} (Anexo III)

8.4 Definiciones operacionales

Silbido en el pecho o Sibilancia: Término utilizado coloquialmente en México y se consideró positivo en caso de haber presentado sibilancia en cualquier momento de su vida.

Sibilancia o Silbido en el pecho en el último año: Se consideró positivo en caso de haber notado sibilancias dentro de los últimos 12 meses, haya visitado o no al médico.

Diagnóstico de asma: En alguna ocasión en su vida por cualquier médico. Se dio positivo cuando algún médico en alguna ocasión haya hecho el diagnóstico.

9. RESULTADOS

Se aplicaron entre 2000 y 4000 cuestionarios por centro, teniendo un total de 24 888 cuestionarios contestados, tasa de contestación de >80%.

Agrupando los 9 centros involucrados se encontró una prevalencia promedio de sibilancia alguna vez en la vida de 21.0% oscilando de 14.6 para Toluca y 28.7 para Mexicali BC, sibilancias en el último año: 8.4% promedio, variando de 5.9% para Toluca hasta 9.7 para Veracruz Ver., el diagnóstico de asma alguna vez en la vida 6% en promedio oscilando entre 2.0% para Toluca y 8.8% para Veracruz.

Los factores de riesgo estadísticamente significativos identificados para diagnóstico de asma fueron: diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez en la vida OR 2.87 (2.42-3.41*), Rinitis alguna vez en la vida OR 2.17 (1.87-2.53*), uso de antibiótico en el primer año de vida OR 1.85 (1.60-2.14*), síntomas nasales acompañados de síntomas oculares (lagrimeo y comezón) OR 1.69 (1.44-1.99*), y dermatitis atópica en el último año OR 1.62 (1.34-1.97*).

Los factores de riesgo identificados para sibilancia los últimos 12 meses fueron: Síntomas nasales acompañados de síntomas oculares (lagrimeo y comezón) OR 2.31 (2.01-2.66*), síntomas nasales OR 2.20 (1.66-2.92*), diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez en la vida OR 2.02 (1.72-2.37), uso de antibiótico en el primer año de vida OR 1.68 (1.48-1.90*), dermatitis atópica en el último año OR 1.65 (1.39-1.96*), uso del paracetamol en el último año OR 1.49 (1.35-1.65) y tabaquismo pasivo en el primer año de vida OR 1.49 (1.22-1.81*).

Los factores de riesgo identificados para sibilancia alguna vez fueron: Rinitis alguna vez OR 2.12 (1.94-2.32*), diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez OR 2.02 (1.75-2.32*), uso de antibiótico en el primer año de vida OR 1.82 (1.67-1.99*), Síntomas nasales acompañados de síntomas oculares (lagrimeo y comezón) OR 1.79 (1.60-2.01*) y dermatitis atópica en el último año OR 1.56 (1.36-1.80*) (Tabla 1).

*IC 95% P<0.0001

Los factores de riesgo con un OR marginal mayor que uno fueron: Gato en el primer año de vida, ingesta de cereal una vez por semana, altitud de la ciudad de residencia, paracetamol en el último año, horas de televisión por semana, comida rápida una vez por semana, fuma el cuidador del niño (Tabla 2).

Graficando prevalencia contra altitud, se observa (Grafica 1) que tanto el asma actual como asma alguna vez en la vida tienen a disminuir conforme se incrementa la altitud sobre el nivel del mar, en cuanto a la latitud la tendencia en la gráfica 2, es que el asma actual no sufre variación sin embargo asma alguna vez en la vida se incrementa en relación directa con el incremento de las coordenadas norte, el producto interno bruto también parece influenciar mostrando un decremento tanto de asma actual como de asma alguna vez en la vida conforme aumenta el PIB (Gráfica 3).

Los Factores asociados que no tuvieron significancia estadística fueron Genero OR 0.9(0.83-0.97), consumo de huevo una vez por semana, pasta una vez por semana, pescados y mariscos una vez por semana, ubicación geográfica.

Tabla 1. Sintomatología de sibilancia y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística.

Sibilancia alguna vez	OR	IC95%-	IC95%+
Rinitis alguna vez en la vida	2.12	1.94	2.32
Diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez en la vida.	2.02	1.75	2.32
Antibiótico en el primer año de vida	1.82	1.67	1.99
Rinoconjuntivitis en el último año	1.79	1.60	2.01
Dermatitis atópica en el último año	1.56	1.36	1.80
Tabaquismo pasivo en el primer año de vida.	1.45	1.27	1.67
Paracetamol en el primer año de vida.	1.36	1.25	1.48
Tuvo gato en casa en su primer año de vida.	1.21	1.07	1.38
Cereal una vez por semana	1.20	1.11	1.29
Carne una vez por semana.	1.14	1.07	1.21
Altitud que se encuentra la ciudad de residente.	1.12	1.10	1.15
Paracetamol en el último año.	1.10	1.02	1.18
Horas de televisión a la semana	1.09	1.04	1.15
Comida rápida una vez por semana.	1.08	1.02	1.14
Fuma el cuidador del niño	1.02	1.00	1.03
Huevo una vez por semana	0.95	0.90	1.01
Pasta una vez por semana	0.92	0.87	0.98
Género	0.90	0.83	0.97
Pescado y mariscos una vez por semana	0.86	0.80	0.92

Tabla 2. Asma actual y factores de riesgo, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística.

Sibilancia 12 meses			
	OR	IC95%-	IC95%+
Rinoconjuntivitis en el último año	2.31	2.01	2.66
Rinitis en el último año	2.20	1.66	2.92
Diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez en la vida.	2.02	1.72	2.37
Antibiótico en el primer año de vida	1.68	1.48	1.90
Dermatitis atópica en el último año	1.65	1.39	1.96
Paracetamol en el último año.	1.49	1.35	1.65
Tabaquismo pasivo en el primer año de vida.	1.49	1.22	1.81
Tuvo gato en casa en su primer año de vida.	1.37	1.16	1.63
Rinitis alguna vez en la vida	1.34	1.01	1.77
Contacto al menos una vez por semana de contacto con animales de granja	1.25	1.05	1.49
Comida rápida una vez por semana.	1.16	1.07	1.26
Altitud que se encuentra la ciudad de residente.	1.07	1.04	1.10
Fuma el cuidador del niño	1.04	1.03	1.06
Ejercicio intenso más de tres veces vez por semana	0.92	0.85	0.99
Número de cigarrillos al día del cuidador	0.92	0.85	1.00

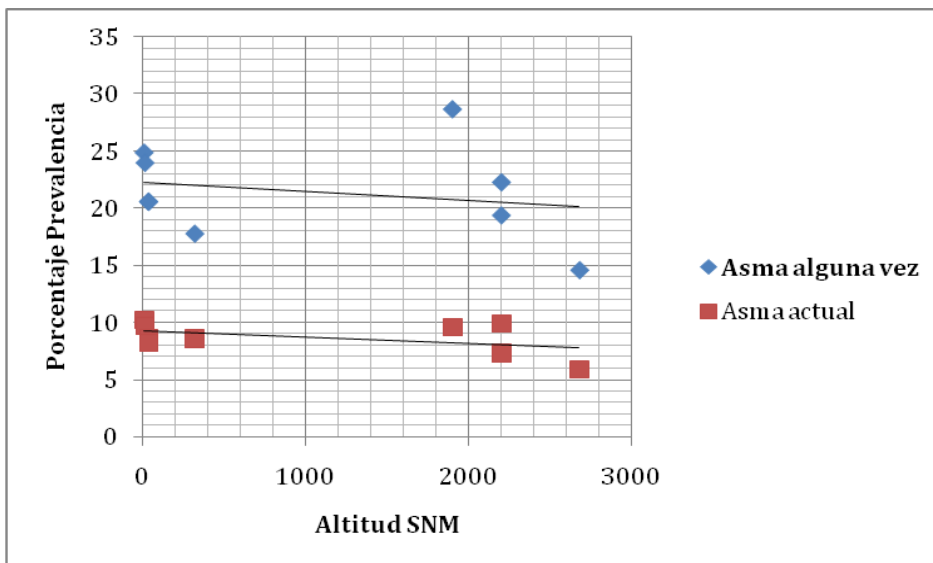
Tabla 3. Asma alguna vez en la vida, obtenidos por regresión logística en niños de 6 a 7 años en 9 centros de la República Mexicana de acuerdo a la fase IIIB del ISAAC, 2001-2003 con significancia estadística.

Diagnóstico de Asma			
	OR	IC95%-	IC95%+
Diagnóstico de rinitis alérgica alguna vez en la vida.	2.87	2.42	3.41
Rinitis alguna vez en la vida	2.17	1.87	2.53
Antibiótico en el primer año de vida	1.85	1.60	2.14
Rinoconjuntivitis en el último año	1.69	1.44	1.99
Dermatitis atópica en el último año	1.62	1.34	1.97
Tabaquismo pasivo en el primer año de vida.	1.38	1.12	1.71
Tuvo gato en casa en su primer año de vida.	1.31	1.08	1.59
Paracetamol en el último año.	1.28	1.14	1.44
Altitud que se encuentra la ciudad de residente.	1.27	1.22	1.31
Paracetamol en el primer año de vida.	1.26	1.09	1.47
Carne una vez por semana.	1.10	0.99	1.22
Arroz una vez por semana	1.09	0.99	1.19

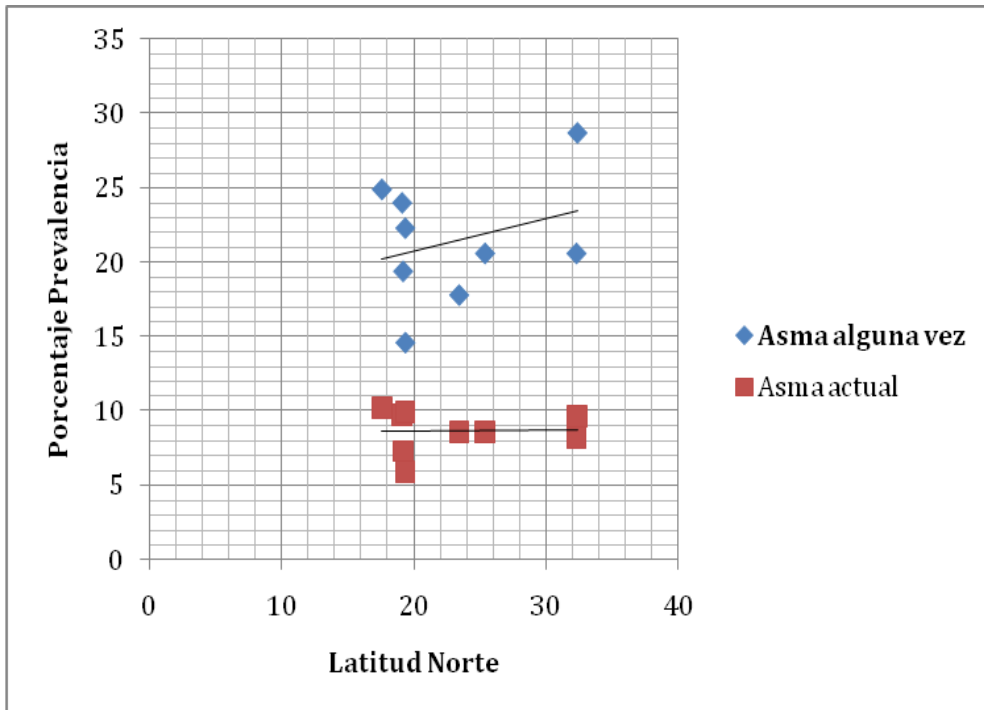
Tabla 4. Porcentaje calculado en cada centro de acuerdo a sibilancia alguna vez, sibilancia actual, y diagnóstico de asma alguna vez.

	Sibilancias o silbido en el pecho alguna vez		Sibilancias o silbido en el pecho en el último año		Asma alguna vez en su vida		Total
	Num	%	Num	%	Num	%	Num
Mexicali	693	28.7%	227	9.6%	200	8.3%	2579
Villahermosa	649	24.9%	266	10.2%	311	11.9%	2660
Veracruz	505	24%	203	9.7%	185	8.8%	2097
D.F. Sureste	388	22.3%	172	9.9%	77	4.4%	1739
Monterrey	609	20.6%	253	8.6%	168	5.8%	3012
Tijuana	589	20.6%	233	8.2%	171	6.0%	2849
D.F. Norte	791	19.4%	297	7.3%	188	4.7%	4106
Cd. Victoria	462	17.8%	224	8.6%	124	4.8%	2602
Toluca	474	14.6%	192	5.9%	65	2.0%	3244
Total	5160	21%	2067	8.4%	1489	6.1%	24888

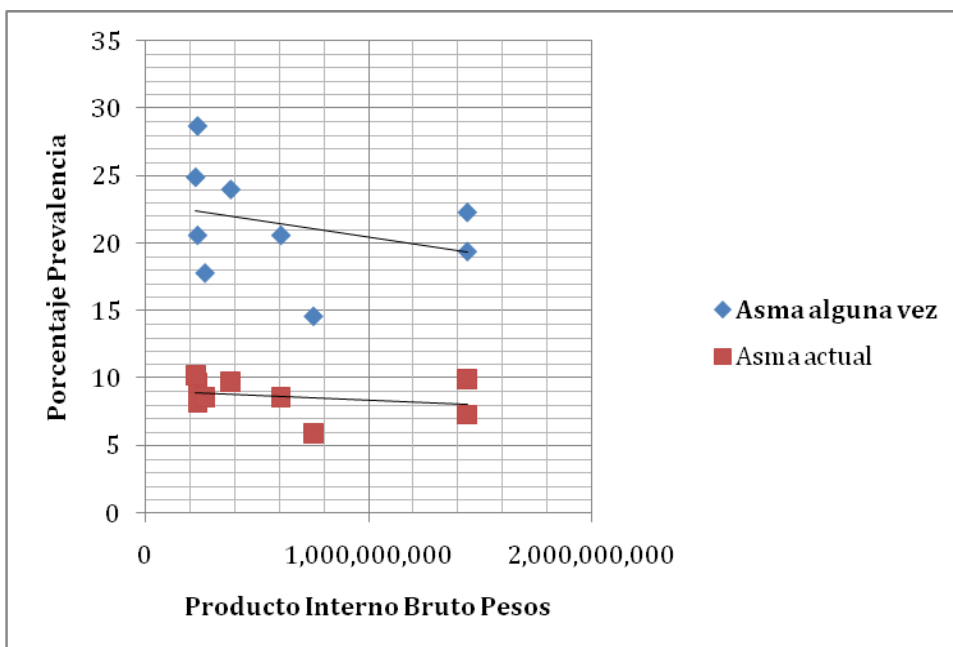
Gráfica 1. Relación lineal entre prevalencia de asma alguna vez y asma actual y altitud.



Gráfica 2. Relación lineal entre prevalencia de asma alguna vez y asma actual y latitud.



Gráfica 3. Relación lineal entre prevalencia de asma alguna vez y asma actual y producto interno bruto.



10. DISCUSIÓN

La herramienta más utilizada a nivel internacional para medir la epidemiología del asma es el cuestionario validado ISAAC_{10, 11}, que ha mostrado la capacidad de medir en grandes núcleos poblacionales, la prevalencia e intensidad de las enfermedades alérgicas en niños y adolescentes. A pesar de las limitaciones que conlleva el utilizar un cuestionario en niños, por los sesgos de memoria de los padres y de selección al solo analizar los niños que asisten a escuelas, dados los grandes números de tamaño de muestra estas desviaciones han sido minimizadas. En México no existe un estudio que abarque la diversidad de regiones que componen este país, este estudio fue el primero que utilizó un análisis estandarizado para representar una imagen homogénea de la epidemiología del asma y de los factores de riesgo en niños de 9 centros urbanos importantes de la República Mexicana.

Los resultados muestran que las variaciones son amplias, la ciudad con mayor prevalencia de síntomas de asma en escolares (sibilancia alguna vez o acumulada) fue Mexicali con 28.7%, seguida por Villahermosa 24.9% y Veracruz 24.0%, a media tabla se encuentran el DF sureste 22.3%, Monterrey 20.6%, Tijuana 20.6%, DF norte 19.4% , Cd victoria 17.8% y menor prevalencia Toluca con 14.6%. Existen solo diferencias significativas al comparar Toluca y DF Norte. Donde Toluca fue la más baja significativamente con respecto a todos los centros excepto DF norte y éste fue menor significativamente a Villa Hermosa, DF Sureste, Veracruz y Mexicali. LLamando la atención que no hay diferencias en cuanto a altitud, latitud, clima, e ingreso percapita dado que Monterrey y el Distrito Federal con el mayor ingreso per cápita se colocan en los extremos así como Villahermosa y Toluca con menor ingreso también muestran resultados dispares, tampoco la altitud revela una tendencia definida, sin embargo podemos observar que ciudades con menor altitud tienen la mayor prevalencia y Toluca y el DF tienden a tener menos, quizá se deba en parte a factores de exposición a alérgenos por la humedad, sin que sea claro en nuestro estudio (Anexo IV)

Cuando comparamos nuestros resultados con otros centros a nivel internacional (Anexo IV, Tabla) observamos que el promedio de los 9 centros para sibilancia actual se sitúa en el lugar 15 de 61. Para sibilancia alguna vez en la vida sin embargo escalamos del 15 al 53, lo que se puede interpretar como que México es de los países con mayor prevalencia de síntomas de asma a nivel mundial pero con mejor control de los síntomas en el último año, o bien que los padres de los niños de 6-7 años al preguntarles si han tenido síntomas de asma alguna vez describan episodios de sibilancia viral preasmática como una expresión del espectro fenotípico del broncoespasmo en los niños. Tomados como centros individuales Toluca ocupa el lugar 8 el D.F. norte el sitio 11, Tijuana el 14, Monterrey, Cd Victoria y Cuernavaca el 18, 19 y 20 respectivamente, Mexicali el 25, Veracruz y DF pte 27 y 28 y Villahermosa el 30 de 61 centros a nivel mundial (Anexo IV).

Como reflejo del mismo fenómeno observado arriba, comparado con regiones el promedio Mexicano de asma alguna vez en la vida (21%) está solo por debajo del más alto Oceanía (26.4%) y por encima de Latinoamérica 12.4 y del promedio mundial (10.2%), para síntomas de asma en el último año la situación cambia estando debajo del promedio mundial (11.8%).

En relación a los factores de riesgo estamos alineados con la bibliografía mundial, coexisten otras enfermedades alérgicas en el mismo individuo, principalmente rinoconjuntivitis alérgica, y en menor grado dermatitis atópica ⁶⁹, como una evidencia más de la íntima relación entre estas entidades que componen la llamada marcha alérgica, el elevado uso del antibiótico durante el primer año de vida se debe entender más como efecto que como causa, el niño atópico es un hiperreactor que manifiesta los síntomas de enfermedades infecciosas en forma intensa con mayor sintomatología que motiva el uso frecuente de medicamentos entre los que se encuentran claro los antibióticos, también es de hacerse notar que se ha reportado que en el asma actual el uso de antibióticos no es un factor asociado. En este estudio el tabaquismo pasivo en el primer año de vida estuvo asociado a síntomas de asma alguna vez y a asma actual tal como lo reporta la literatura.

Factores asociados a asma con una probabilidad marginal de riesgo fueron la presencia de mascotas o animales de granja, durante el primer año de vida, los reportes ⁷⁰ describen resultados ambiguos que van desde la sensibilización y la recomendación de evitarlos a toda costa, hasta aquellos que hablan de un efecto protector para la sensibilización alérgica, la mayor altitud sobre el nivel del mar tiene un efecto relativamente protector tanto en asma alguna vez en la vida como asma actual, Mallol et al no encuentran efectos significativos sobre la prevalencia de asma en relación a la altitud ³³, sin embargo en Arabia Saudita Al-Ghamedi BR si encuentra diferencia entre síntomas de asma a nivel del mar en contra de una menor prevalencia a mayor altitud⁷¹ la latitud en nuestros centros no mostro diferencias significativas en línea con estudios internacionales efectuados con metodología ISAAC⁷² la comida rápida, el ejercicio, la ingesta de cereal o carne una vez por semana también se revelan levemente asociados a síntomas de asma.

En cambio el género de niño parece no influir, lo que se contrapone a otros reportes que muestran una preponderancia leve del género masculino en menores de 12 años⁷³, tanto en prevalencia como en gravedad ⁷⁴.

El conocer la epidemiología del asma en los niños y poderla asociar a factores de riesgo ambientales, nos lleva a entender más a una enfermedad que es más frecuente de lo que parece, tiene un elevado costo económico, social, laboral y de aprovechamiento escolar, no carece de mortalidad y que inexorablemente va aumentando en frecuencia e intensidad en nuestra población.

Las conclusiones del estudio son que existe una importante variación en los resultados de la prevalencia de síntomas de asma bronquial en la población infantil de nuestro país, la prevalencia

de asma alguna vez en la vida es más alta que la encontrada en otros países, la prevalencia tiende a aumentar en zonas bajas o húmedas, y a disminuir progresivamente en áreas del país más altas.

Es importante resaltar los factores de riesgo con OR marginal como haber tenido contacto con gato en el primer año de vida, y uso de paracetamol en el último año, ingesta de cereal una vez por semana y la altitud de la ciudad de residencia así como el uso de comida rápida y el que exista un fumador al cuidado del niño habla de la importancia del ambiente y que habría que tomarlo en cuenta en estudios más avanzados para dirigir así la etiología del paciente asmático.

Los factores asociados que no tuvieron significancia estadística fueron: Genero, huevo una vez por semana, pasta una vez por semana y pescados y mariscos una vez por semana. Hallazgos en línea con la literatura mundial ^{75, 76}.

La epidemia de asma experimentada por los países desarrollados en los últimos 30 años está ahora afectando países en desarrollo al evolucionar hacia la urbanización. El incremento en prevalencia implica un impacto enorme en la salud poblacional. Los factores ambientales son la llave para explicar las variaciones y cambios en la prevalencia de asma. Mientras el alcance ecológico global tiene ventajas podría omitir factores importantes entre regiones o combinaciones de variables entre ellas o hacia sí misma. Así como la prevalencia de asma está elevándose en la mayoría de los países con grandes poblaciones, la necesidad de identificar causas modificables nunca había sido tan apremiante.

El uso del cuestionario estructurado ISAAC validado es un instrumento valioso, práctico y económico para el diagnóstico de asma en estudios epidemiológicos, sin embargo debemos tomar en cuenta que tiene sesgos como el de selección al solo delimitar su universo a niños de 6 a 7 que vayan a la escuela y que los padres quieran o sean capaces de responder honesta y cuidadosamente el cuestionario, también se sesga en el recuerdo de los factores asociados a síntomas de asma que sean relevantes y que el padre los haya identificado.

El conocimiento de la prevalencia de síntomas de asma así como los factores de riesgo asociados en las diferentes regiones del país y contrastarlo con estudios internacionales utilizando una herramienta estandarizada nos permitirá ejercer acciones congruentes y racionales en nuestro país para prevenir y tratar este grupo de enfermedades con efectividad.

ANEXOS

ANEXO I

	Latitud	Longitud	Clima	PIB (estatal) (miles de pesos, 2009)
Ciudad Victoria, Tamaulipas;	27° 40' N	97° 8' O	Semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (89%), Semiseco muy cálido y cálido (9%), Seco muy cálido y cálido (1%), Semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (0.6%), Templado subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (0.3%) y Templado subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (0.1%%)	266,102,228
Distrito Federal Sureste, Distrito Federal Norte,	19° 36' N	98° 56' O	Templado subhúmedo con lluvias en verano de menor humedad (80%) y Templado subhúmedo con lluvias en verano de humedad media (20%)	1,444,162,779
Mexicali, Baja California;	32° 50' N	112° 45' O	Muy seco muy cálido y cálido (51.62%), muy seco semicálido (34.70%), seco mediterráneo templado (3.59%), muy seco templado (9.17%), semifrío subhúmedo con lluvias en invierno (0.83%) y templado subhúmedo con lluvias en invierno (0.09%)	232,727,595
Monterrey, Nuevo León;	27° 49' N	98° 26' - O	Semiseco semicálido (34%), seco muy cálido y cálido (20%) seco semicálido (20%) semiseco muy cálido y cálido (12%), semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de menor humedad (12%) y semicálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (2%)	606,891,727
Tijuana, Baja California;	32° 50' - 27° 42' N	112° 45' - 117° 7' O	Seco mediterráneo templado (100%)	232,727,595
Toluca, Estado de México	20° 17' N	98° 35' O	Templado subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (73.79%), semifrío subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (23.23%) y frío de altura con marcado invierno (2.98%)	753,081,246

Villahermosa, Tabasco.	18° 39' N	90° 57' O	Cálido húmedo con abundantes lluvias en verano (93.14%) y cálido húmedo con lluvias todo el año (6.86%)	223,906,333
Veracruz, Veracruz	22° 28' N	3° 36' O	Cálido subhúmedo con lluvias en verano, de humedad media (57%) y cálido subhúmedo con lluvias en verano, de mayor humedad (43%)	381,761,202

ANEXO II

CUESTIONARIO SOBRE ASMA Y SIBILANCIAS

a. ¿Alguna vez en tu vida has tenido sibilancias o silbido de pecho?

Si__ NO__

Si contestas "NO", por favor pasa a la pregunta 6.

b. ¿En los últimos 12 meses, tuviste sibilancia o silbido en el pecho?

Si__ NO__

Si contestas "NO", por favor pasa a la pregunta 6.

c. ¿Cuántos ataques de sibilancia o silbido de pecho tuviste en los últimos 12 meses?

Ninguno__

1 a 3 __

4 a 12 __

Más de 12 __

d. ¿En los últimos 12 meses cuántas veces te despertaste en las noches a causa de sibilancias o silbido de pecho?

Nunca__

Menos de una noche por semana__

Una o más noches por semana__

e. ¿En los últimos 12 meses, han sido las sibilancias o el silbido de pecho tan fuertes como para no dejarte hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?

Si__ No__

f. ¿Alguna vez te han diagnosticado asma?

Si__ No__

g. ¿En los últimos 12 meses tuviste sibilancia o silbido de pecho durante o después de hacer ejercicio o correr?

Si__ No__

h. ¿En los últimos 12 meses tuviste tos seca en la noche, aparte de la tos asociada a catarrros o infecciones respiratorias?

Si__ No__

i. ¿Has fumado alguna vez en tu vida?

Si__ No__

j. ¿Fumas ahora?

Si__ No__

k. ¿Tu nacimiento fue por cesárea?

Si__ No__

CUESTIONARIO AMBIENTAL

¿Cuánto pesas? __ kilogramos

¿Cuánto mides? __ metros

En los pasados 12 meses, en promedio ¿qué tan frecuentemente comiste o bebiste los siguientes alimentos? Marca una opción para cada alimento.

	Ocasionalmente o nunca	1 o 2 veces por semana	3 o más veces por semana
Carne(res, cerdo, pollo, cordero)			
Pescado o mariscos			
Frutas (de cualquier tipo)			
Vegetales (verduras y legumbres)			
Frijol, lentejas, chicharos			
Cereales (incluyendo pan)			
Sopa de pasta (fideos, coditos, etc)			
Arroz			
Mantequilla			
Margarina			
Nueces, cacahuates			
Papas			
Leche			
Huevo			
Hamburguesas, hot dogs			
Tortillas			

¿Cuántas veces a la semana realizas ejercicio físico lo suficientemente intenso como para agitar tu respiración?

- Ocasionalmente o nunca _____
 Una o dos veces por semana _____
 Tres o más veces por semana _____

Durante una semana normal ¿Cuántas horas al día ves televisión?

- Menos de una hora _____
 De una a dos horas _____
 De tres a cuatro horas _____
 Cinco horas o más _____

¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente en tu casa para cocinar?

- Electricidad _____
 Gas butano (cilindro) o gas natural (tubería) _____
 Leña _____
 Otro (especifique por favor): _____

¿Qué tipo de combustible utilizan habitualmente para calentar tu casa?

Electricidad _____
Gas (calentador de gas) _____
Leña, carbón o petróleo _____
Otro (especifique por favor) _____
Ninguno _____

¿En los últimos 12 meses qué tan frecuentemente en promedio te dieron paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol)

Nunca _____
Por lo menos una vez al año _____
Por lo menos una vez al mes _____

9. ¿Cuántos hermanos y hermanas mayores tienes en total? _____ hermanos

10. ¿Cuántos hermanos y hermanas menores tienes en total? _____ hermanos

11. ¿Naciste en este país?

Si _____ No _____

12. Si contestaste NO ¿durante cuántos años has vivido en este país? _____ años

13. ¿Cuál es el nivel de escolaridad de tu mamá?

Primaria (completa o incompleta) _____

Secundaria (completa o incompleta) _____

Preparatoria (completa o incompleta) _____

14. ¿Qué tan frecuentemente durante el día pasan camiones por la calle donde vives?

Nunca _____

Ocasionalmente _____

Frecuentemente durante el día _____

Durante la mayor parte del día _____

15. ¿Has tenido gato en tu casa en los últimos 12 meses?

Si _____ No _____

16. ¿Has tenido perro en tu casa en los últimos 12 meses?

Si _____ No _____

17. ¿Fuma cigarrillos tu mamá o la persona encargada de tu cuidado?

Si _____ No _____

18. ¿Fuma cigarrillos tu papá o la persona encargada de tu cuidado?

Si _____ No _____

19. ¿Cuántas personas de las que habitan en tu casa fuman cigarrillos? _____ personas

CUESTIONARIO ESTANDARIZADO ISAAC PARA ASMA:

1. PNOSEEV.- su hijo; ¿Alguna vez en tu vida ha tenido problemas de estornudos, que le corra o se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío o gripe)
2. PNPSE12.- En los últimos 12 meses ¿tuvo su hijo problemas de estornudo, que le corriera o se le tapara la nariz? (cuando no tenía resfrío o gripe)
3. IEYES12.- En los últimos 12 meses junto con el problema de la nariz a su hijo, ¿le picaban y lloraban los ojos?
4. HFEVER.- Su hijo alguna vez ha tenido rinoconjuntivitis alérgica?
5. ATDER12.- ¿Su hijo ha tenido dermatitis atópica alguna vez?
6. WHEZEV.- ¿Alguna vez en su vida su hijo tuvo sibilancias o silbido al pecho (en cualquier época)?
7. WHEZ12.- ¿Ha tenido su hijo sibilancias o silbido al pecho en estos últimos 12 meses?
8. NWHEZ12.- ¿Cuántos ataques o crisis de sibilancias o silbido al pecho ha tenido su hijo en estos últimos 12 meses?
9. AWAKE12.- En estos últimos 12 meses su hijo, ¿cuántas veces se has despertado en la noche debido a sibilancias o silbido al pecho?

10. SPEECH12.-En estos últimos 12 meses su hijo, ¿han sido las sibilancias o el silbido al pecho tan severos (tan fuertes) como para no dejarle hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?
11. ASTHMAEV.-¿Ha tenido su hijo asma alguna vez en su vida?
12. EXWHEZ12.- En estos últimos 12 meses su hijo, ¿ha tenido sibilancias o silbido al pecho durante después de hacer ejercicio (correr, bailar, gimnasia, etc.)?
13. COUGH12.- En estos últimos 12 meses su hijo, ¿ha tenido tos seca en la noche? (aparte de la tos asociada a resfríos o a infecciones respiratorias)
14. MEAT.-Su hijo consume por lo menos una vez por semana CARNE(1-vacuno, 2-cerdo, 3-pollo)
15. RICE .- ¿Su hijo consume por lo menos una vez por semana ARROZ?
16. PARAYNG.- ¿A su hijo le dieron paracetamol en los primeros 12 meses de vida?
17. PARANOW.-¿A su hijo le dieron paracetamol los últimos 12 meses?
18. ANTIBIOT .-¿A su hijo le dieron antibiótico en los primeros 12 meses de vida?
19. CATYNG.- ¿Su hijo tuvo gato en su casa durante el primer año de vida?
20. CEREAL.-¿Su hijo consume por lo menos una vez por semana CEREAL?
21. PASTA.-¿ Su hijo consume por lo menos una vez por semana PASTA?
22. EGGS.- ¿Su hijo consume por lo menos una vez por semana HUEVO?
23. FASTFOOD.- ¿ Su hijo consume por lo menos una vez por semana COMIDA CHATARRA (papas, hamburguesas, galletas)?
24. TELEVIS.- Durante una semana normal, ¿Su hijo cuántas horas al día ve televisión?
25. MSYNG.-¿Fumó cigarrillos usted (mamá) o la persona encargada de su hijo durante su primer año de vida?
26. FSNOW.-¿Fuma cigarrillos la mamá de su hijo o la persona encargada de su cuidado?
27. FNCNOW2.- ¿ Si la respuesta es SI, ¿Aproximadamente cuantos cigarrillos fuma tu papà o la persona encargada de tu cuidado por día?
28. SMOKERS.- ¿Cuántas personas de las que habitan en tu casa fuman cigarrillos?
29. ALTITUD.- La altitud en la que se encuentra la ciudad de origen.
30. SEX.- ¿Que género es su hijo?
31. SEAFOOD.- Su hijo consume por lo menos una vez por semana de PESCADO Y MARISCOS.
32. EXCERCISE.- ¿Cuántas veces a la semana realiza su hijo ejercicio físico lo suficientemente intenso como para agitar su respiración?
33. ANIYING.-¿Durante el primer año de vida, su hijo tuvo contacto regular (al menos una vez por semana) con animales de granja (vacas, cerdos, cabras, ovejas o aves de corral)?

ANEXO III

Descripción de variables

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Estornudos, rinorrea, obstrucción nasal alguna vez	Categórica	Nominal	Si/No
Estornudos, rinorrea, obstrucción nasal últimos 12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Ardor de ojo y lagrimeo con molestias nasales últimos 12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Rinitis alérgica alguna vez	Categórica	Nominal	Si/No
Sibilancias alguna vez	Categórica	Nominal	Si/No
Sibilancias últimos 12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Número de eventos de sibilancias /12 meses	Continua-Paramétrica	De Intervalo	Número de eventos
Número de eventos de sibilancias nocturnas/12 meses	Continua-Paramétrica	De Intervalo	Número de eventos
Número de eventos de sibilancias graves /12 meses	Continua-Paramétrica	De Intervalo	Número de eventos
Asma alguna vez	Categórica	Nominal	Si/No
Sibilancias durante o después del ejercicio/12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Tos seca nocturna/12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Exantema pruriginoso recurrente por 6 meses alguna vez	Categórica	Nominal	Si/No
Exantema pruriginoso recurrente en los últimos 12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Consumo semanal de cereal	Categórica	Nominal	Si/No
Consumo semanal de pasta	Categórica	Nominal	Si/No
Consumo semanal de arroz	Categórica	Nominal	Si/No
Consumo semanal de comida chatarra o comida rápida	Categórica	Nominal	Si/No
Consumo semanal de huevo	Categórica	Nominal	Si/No
ejercicio intenso por semana	Categórica	Nominal	Si/No
Paracetamol en el primer año de vida	Categórica	Nominal	Si/No
Paracetamol en los últimos 12 meses	Categórica	Nominal	Si/No
Antibióticos en el primer año de vida	Categórica	Nominal	Si/No
Gato el primer año de vida	Categórica	Nominal	Si/No
Tabaquismo materno	Categórica	Nominal	Si/No
Cantidad de cigarrillos mamá	Continua-Paramétrica	De Intervalo	Número de cigarrillos al día
Tabaquismo paterno	Categórica	Nominal	Si/No
Cantidad de cigarrillos papa	Continua-Paramétrica	De Intervalo	Número de cigarrillos al día
Tabaquismo materno en primer año de vida	Categórica	Nominal	Si/No
Personas fumadoras en casa	Categórica	Nominal	Si/No
Tabaquismo otras personas en casa	Categórica	Nominal	Si/No

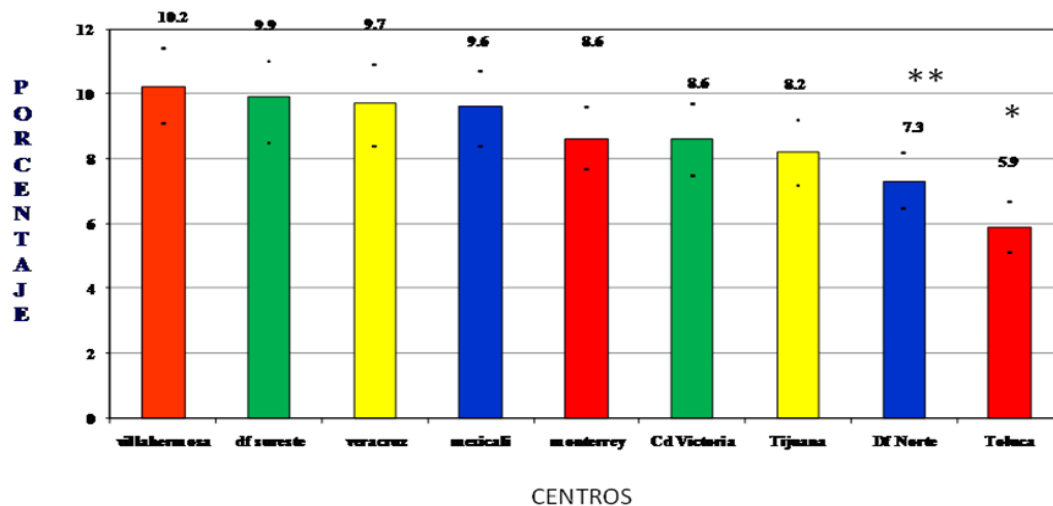
ANEXO IV

Tabla comparativa de prevalencias de asma actual en niños de 6 - 7 años a nivel Internacional.

	<i>Centro</i>	<i>Sibilancia en el último año</i>	<i>Centro</i>	<i>Síntomas de asma alguna vez</i>
1	Indonesia	2.1	Indonesia	1.6
2	Albania	2.6	Albania	1.6
3	Romania	3	Uzbekistan	1.7
4	Georgia	3.6	Rusia	2.4
5	Grecia	3.7	Polonia	2.4
6	China	4.2	Etiopía	2.5
7	Rusia	4.4	Iran	2.7
8	Toluca	5.9	Georgia	3.1
9	India	6	Romania	3.7
10	Etiopía	6.2	Latvia	4.3
11	D.F.nte	7.3	Grecia	4.5
12	Morocco	7.5	India	4.5
13	Polonia	8.1	Cuernavaca	5.1
14	Tijuana BC	8.2	Alemania	5.7
15	MEXICO (promedio 9 centros)	8.4	Austria	6
16	Latvia	8.4	China	6.1
17	Pakistán	8.5	Finlandia	6.6
18	Monterrey NL	8.6	Pakistán	7.3
19	Cd Victoria	8.6	Argentina	7.3
20	Cuernavaca	8.6	Bélgica	8.1
21	Oman	8.9	Italia	9.9
22	Italia	8.9	Suecia	10.4
23	Uzbekistan	9.2	España	10.5
24	Portugal	9.5	Chile	10.7
25	Mexicali BC	9.6	Malta	11.1
26	Singapore	9.7	HongKong	11.2
27	Veracruz	9.7	Kenia	11.2
28	D.F. pte	9.9	Tailán	11.6
29	Chile	10.2	Líbano	11.6
30	Villahermosa	10.2	Morocco	11.7
31	España	10.3	Portugal	12.1
32	Nigeria	10.7	Paraguay	12.2
33	Estonia	10.8	Francia	12.6
34	Iran	10.9	SudÁfrica	13.1
35	Argentina	10.9	Toluca	14.6
36	Austria	11.6	Brazil	14.9
37	belgica	12	Uruguay	15.3
38	Filipinas	12.3	USA	16.5
39	HongKong	12.4	Canada	16.5
40	Suecia	12.9	Panama	16.9
41	Tailán	13	Kuwait	17.5

42	Japón	13.4	Filipinas	17.6
43	Francia	13.5	Cd Victoria	17.8
44	Alemania	13.8	Nigeria	18.4
45	Kenia	13.9	Costa Rica	18.5
46	Líbano	14.4	Japón	18.9
47	Malta	16	D.F. Nte	19.4
48	Finlandia	16	Tijuana BC	20.6
49	SudÁfrica	16.1	Monterrey NL	20.6
50	Kuwait	17	Oman	20.7
51	Panamá	17.6	Reino Unido	20.7
52	Uruguay	19	Singapore	20.9
53	Paraguay	19.4	MEXICO (promedio 9 centros)	21
54	USA	21.7	D.F. pte.	22.3
55	Brazil	22.7	Veracruz	24
56	Costa Rica	23.7	Nueva Zelanda	24.4
57	Perú	26	Villahermosa	24.9
58	Canada	28.1	Perú	28
59	Australia	29.4	Australia	28.2
60	Nueva Zelanda	30.2	Mexicali BC	28.7
61	Reino Unido	32.2	Estonia	30

COMPARACION DE PREVALENCIAS DE SÍNTOMAS DE ASMA ACTUAL EN ESCOLARES (MEDIA E IC 95%) EN 9 CENTROS DE LA REPUBLICA MEXICANA



☒ Toluca VS Villahermosa, D.F. Sur, Veracruz, Mexicali, Monterrey, Tijuana, Cd. Victoria
P<0.05 CHI²

** DF NORTE VS Villahermosa, D.F. Sur, Veracruz, Mexicali, P<0.05 CHI²

Gráfica de prevalencias comparativas entre países de síntomas de asma en niños de 6 y 7 años

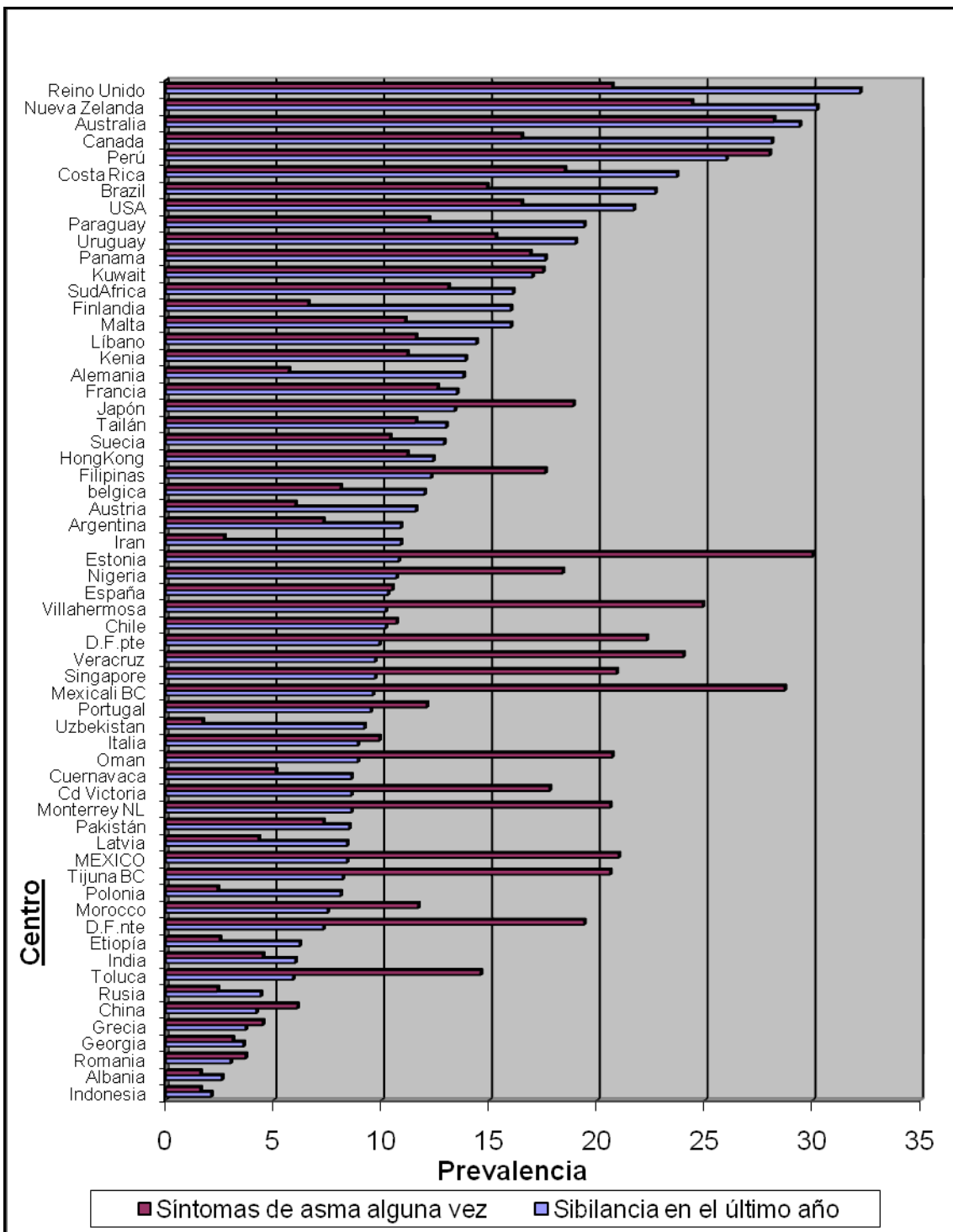


Tabla comparativa de cada región en el mundo para los 9 centros estudiados de sibilancia actual y asma alguna vez.

Centro	Sibilancias alguna vez	Sibilancias en 12 meses	N
<i>Norte y Este de Europa</i>	3.2	8.8	23827
<i>Sureste de Asia</i>	3.7	5.6	31697
<i>Mediterráneo Oriental</i>	6.5	6.8	12853
<i>Europa Oeste</i>	7.2	8.1	68460
<i>Asia-Pacífico</i>	10.7	9.6	49476
Regional LATotal	12.4	19.6	36264
<i>Norte América</i>	14.7	17.6	5755
<i>México 9 centros</i>	21	8.4	24888
<i>Oceanía</i>	26.4	24.6	29468
Global Total	10.2	11.8	257800

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Krenitsky-Korn S. High school students with asthma: attitudes about school health, absenteeism, and its impact on academic achievement. *Pediatr Nurs*. 2011;37(2):61-8.
- ² Tatto-Cano MI, Sanin-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Publica Mex*. 1997; 39(6): 497-506.
- ³ Kaur B, Anderson HR, Austin J, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, Warner JO. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK). *BMJ*. 1998;316:118-24.
- ⁴ Baeza-Bacab MA, Albertos-Alpuche NE. Prevalencia de asma en niños escolares de Mérida, Yucatán. *Rev Panam Salud Publica*. 1997;2(5):299-301.
- ⁵ Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics*. 1992;90(5):657-62.
- ⁶ Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest*. 2010;137(6):1417-26.
- ⁷ Hahn, EL, Bacharier LB. The atopic march:the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:231-46.
- ⁸ Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 2; july 1997 NHLBI, NIH publication 97-4051, p 12.
- ⁹ Illi S, Von ME, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-770.
- ¹⁰ Beasley R, Keil U, Von Matius E, Pearce N, Ait-Khaled N, Anabwani G, et al. Worldkwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema:ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- ¹¹ Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:633-37.
- ¹² Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14(4):951-7.
- ¹³ Keller MB, Lowenstein SR. Epidemiology of asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:317-330.
- ¹⁴ Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011; 12(32):1-14.
- ¹⁵ Demissie K, White N, Joseph L, Ernst P. Bayesian estimation of asthma prevalence, and comparison of exercise and questionnaire diagnostics in the absence of a gold standard. *Ann Epidemiol* 1998;8(3):201-8.
- ¹⁶ Wolf R.L., Berry C.A., O'Connor T., Coover Validation of the Brief Pediatric Asthma Screen. *Chest* 1999;(4 suppl 1)116:2245-2295.
- ¹⁷ International Study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) Coordinating Committe. Manual for the ISAAC. Bochum (FRG): ISAAC Coordinating Committe, 1992 en: <http://www.isaac.nz.org/home.html>.
- ¹⁸ Posenby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Wood-Baker R., Exercise-induced bronquial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. *Eur Respir J* 1996;9(7):1356-62.
- ¹⁹ Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mallo J. International comparison of asthma prevalence in children: Australia, Switzerland, Chile. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(4):219-26.
- ²⁰ Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hooper JL, Dalton MF, et al, Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Intl J Epidemiol* 1996;25:609-16.

-
- ²¹ Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: Validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8(6): 376-382.
- ²² Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, and the 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; 368(9537): 733-743
- ²³ Mata Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):201-10.
- ²⁴ ISAAC Steering Committee World wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998;12:315-335.
- ²⁵ Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol*. 2010; 38(2):83-7.
- ²⁶ Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-44.
- ²⁷ Vargas MH, Sienra-Monge JJ, Diaz-Mejía GS, Olvera-Castillo R, DeLeon-Gonzalez R, Aspectos epidemiológicos del asma infantil en México. *Gac Med Mex* 1996,132(3):255-265.
- ²⁸ Canseco C, Leal L, Mora H, Galindo G. Epidemiología de las enfermedades alérgicas en el área metropolitana de Monterrey. *Rev Alerg Mex* 1991;38 (3):95-101.
- ²⁹ González JG, Becerra LE, Arévalo MA. Prevalencia del asma bronquial en población escolar en la ciudad de Guadalajara, Jal. México. *Rev Alerg Mex* 1992;39(1):3-7
- ³⁰ Barraza-Villareal L.E. Sanín-Aguirre LH, Tellez-Rojo MM, Lacasaña-Navarro M, Romieu I. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública de México* 2001;43(5):433-43.
- ³¹ Nagel G, Büchele G, Weinmayr G, Björkstén B, Chen YZ, Wang H, et al. ISAAC Phase II Study Group. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J* 2009;33:993-1002.
- ³² Priftis KN, Mantzouranis EC, Anthracopoulos MB. Asthma symptoms and airway narrowing in children growing up in an urban versus rural environment. *J Asthma*. 2009 Apr;46(3):244-51.
- ³³ Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre Camposano V et al. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. *J Asthma*.2010;47:644-650.
- ³⁴ Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F, Jin X, Yan C, Tian Y, Zhang Y, Tong S, Shen X. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):437.
- ³⁵ Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul 13. [Epub ahead of print]
- ³⁶ Tedeschi A, Airaghi L. Is affluence a risk factor for bronchial asthma and type 1 diabetes?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(7):533-7.
- ³⁷ Alistair W Stewart et al. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children ISAAC. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 173-179.
- ³⁸ Del-Rio-Navarro B, Berber A, Blandón-Vijil V, Ramírez-Aguilar M, Romieu I, Ramírez-Chanona N, Heras-Acevedo S, Serrano-Sierra A, Barraza-Villareal A, Baeza-Bacab M, Sienra-Monge JJ. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Allergy Asthma Proc*.

2006;27(4):325-33.

³⁹ Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(4):334-40.

⁴⁰ Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK; ISAAC Steering Committee. International Study for Asthma and Allergy in Childhood. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30:173-179.

⁴¹ American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. 2006. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research Program Services.

⁴² Getahun D., Demissie K., Rhoads G.G.: Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma* 2005;42(5): 373-378.2005

⁴³ Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, et al. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992;268:3437-40.

⁴⁴ Chen Y, Stewart P, Johansen H, et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003;56:180-7.

⁴⁵ Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006;7:95-100.

⁴⁶ Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3

⁴⁷ Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest.* 2006;129(2):309.

⁴⁸ Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE; Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582.

⁴⁹ Sood A Does obesity weigh heavily on the health of the human airway?; *Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):921.

⁵⁰ Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA; Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J.* 2004;24(5):740.

⁵¹ Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, Dybuncio A, Becker AB, Chan-Yeung M ; Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort. *Eur Respir J.* 2011;37(2):324

⁵² Barraza-Villarreal A, Escamilla-Núñez C, Hernández-Cadena L, Texcalac-Sangrado J, Sienra-Monge J, del Rio-Navarro. B, Cortez-Lugo, M, Romieu I. Traffic-Related Elemental Carbon Exposure and Lung Function among Schoolchildren from Mexico City. *Epidemiology* 2009;20(6):S171.

⁵³ Platts-Mills TA; How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. *Ann Allergy.* 1994;72(4):381.

⁵⁴ Allmers H; Frequent acetaminophen use and allergic diseases: is the association clear? *Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):859.

⁵⁵ Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):162-73.

⁵⁶ Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 ;122(3):443-53; quiz 454-5.

⁵⁷ Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004;61(7):609-15

-
- ⁵⁸ Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Sep-Oct;82(5):341-6. Epub 2006 Aug 28.
- ⁵⁹ Asher MI, Keil U, Anderson HR et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC):rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
- ⁶⁰ Ellwood P, Asher MI, Beasley R, et al. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC):phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:10-6.
- ⁶¹ Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, Calvo M, Amarales L, Arellano P et al. Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Chile phases I and III. *Rev Med Chile* 2007; 135: 580-6
- ⁶² Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 257-63.
- ⁶³ Valdivia G, Caussade S, Navarro H, Cerda J, Pérez E, Aquevedo A, Sánchez I. Influencia del nivel socioeconómico (NSE) en el asma bronquial y cambios en su prevalencia en población escolar en un periodo de 6 años. *Rev Med Chile* 2009; 137: 215-225.
- ⁶⁴ Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, Von Mutius E; GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):701-9.
- ⁶⁵ Boneberger A, Radon K, Baer J, Kausel L, Kabesch M, Haider D, Schierl R, von Kries R, Calvo M. Asthma in changing environments--chances and challenges of international research collaborations between South America and Europe--study protocol and description of the data acquisition of a case-control-study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:43.
- ⁶⁶ Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, Odhiambo J; ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res*. 2010;11:8.
- ⁶⁷ Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J, Pearce N. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):799-806. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(1):150.
- ⁶⁸ González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Escalante-Domínguez AJ, García-Almaraz RG, Mérida-Palacio V, Berber A. Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern Mexico: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(4):e53-e62
- ⁶⁹ Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83. Epub 2009.
- ⁷⁰ Effects of early cat or dog ownership on sensitisation and asthma in a high-risk cohort without disease-related modification of exposure. Almqvist C, Garden F, Kemp AS, Li Q, Crisafulli D, Tovey ER, Xuan W, Marks GB; CAPS Investigators. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(2):171-8.
- ⁷¹ Al-Ghamedi BR, Mahfouz AA, Abdelmoneim I, Khan MY, Daffallah AA, Altitude and bronchial asthma in south-western Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* 2008; Jan-Feb;14 (1): 17-23
- ⁷² Weiland SK, Hüssing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, ISAAC Phase One Study Group, Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004Jul, 61(7): 609-15

⁷³ De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:68-74.

⁷⁴ Bjornson CL, Mithell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gend Specif Med* 2000;3:57-61.

⁷⁵ Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Sep;18(6):480-5.

⁷⁶ Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009 Oct 27;181(9):E181-90. Epub 2009 Sep 14.