

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



# HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MF No 1 CUERNAVACA "LIC. IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ"

FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA EN LA INFANCIA
RELACIONADOS A LA RINITIS ALÉRGICA EN ESCOLARES QUE
ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL H. G. R. CON UNIDAD DE
MEDICINA FAMILIAR No. 1 DEL IMSS, CUERNAVACA MORELOS

Número de registro SIRELCIS R-20191702-021

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.

# PRESENTA: QUIROZ TORRES BERENICE

ASESORES DE TESIS:

DRA.ROCÍO ESMERALDA MATEOS MARTINEZ

M. C. S. IVÓN ROMERO PASCUAL

DRA.DULCE MARÍA OCAMPO MARTÍNEZ

CUERNAVACA, MORELOS.
FEBRERO DEL 2020





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.





#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Selud 1702. I LGRAL ZONA -MF- NUM 5

> Registro COFEPRIS 17 CI 17 631 050 Registro CONBIDÉTICA

FECHA Lunes, 28 de agosto de 2019.

Dr. ROCID ESMERALDA MATEOS MARTINEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificario, que el protocolo de investigación con título FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA EN LA INFANCIA RELACIONADOS A LA RINITIS ALERGICA EN ESCOLARES QUE ACUDEN A LA CONSISTA EXTERNA DEL, H. G. R. CON UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No., 1 DEL, IMSS, CUERNAVACA MORELOS que sometió a consideración pera evaluación de este Cemitó, de acuerdo con las resconendaciones de aus integrantes y de los revisores, cumple con la catidad metodológica y los requerimientos de áfica y de investigación, por lo que el dictamen os A P R O B A D O:

Número de Registro Institucional

R-2019-1702-021

De aquartio a la normativa vigente, dabará presentar en junio de cada año un informe de seguitriente técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dicesmen tieno vigencia do un año, por lo que en caso de ser nocesario, requerirá solicitar la regirubeción del Comité de Ética en investigación, el término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE A

ARMANDO ORTIZ/GÜENES

Presidente del Cost (i) Del de Investigación en Baluri No. 1702

bogricon

IMS5

\$14 080A FEM DARON SINCE

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: **BERENICE QUIROZ TORRES.** 

AUTOF	RIZACIONES:
	A ROMERO RAMÍREZ IÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL.
DRA LAUF	RA ÁVILA JIMÉNEZ.
	CO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.
	ISTINA VAZQUEZ BELLO.
COORD. AUXILIAR MED	DICO DE EDUCACIÓN EN SALUD.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: BERENICE QUIROZ TORRES.

DRA. GLADHIS RUÍZ CATALÁN COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL HGR CON MF No.1, DELEGACIÓN MORELOS

**DRA. ROSALBA MORALES JAIMES** 

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR DEL HGR CON MF No.1, DELEGACIÓN MORELOS

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: **BERENICE QUIROZ TORRES.** 

**DIRECTORES DE TESIS** 

DRA. ROCIO ESMERALDA MATEOS MARTINEZ

MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

M.C.S. IVON ROMERO PASCUAL

ENFERMERA ESPECIALISTA EN MEDICINA DE FAMILIA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

DRA.DULCE MARÍA OCAMPO MARTINEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA PEDIATRICA

TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: **BERENICE QUIROZ TORRES.** 

AUTORIZACIONES

DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TRABAJO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: **BERENICE QUIROZ TORRES.** 

DRA. LAURA DOLORES DIAZ LEÓN
PRESIDENTE DEL JURADO
HOSPITAL GENERAL DE ZONA CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

M.C.S. ANA EVER ZAMORANO ANDRÉS
SECRETARIO DEL JURADO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

VOCAL DEL JURADO
DRA. ROCIO ESMERALDA 90MATEOS MARTINEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

\_\_\_\_\_

VOCAL DEL JURADO
M.C.S. IVON ROMERO PASCUAL
ENFERMERA ESPECIALISTA EN MEDICINA DE FAMILIA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1

#### **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo con todo cariño y amor principalmente a Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante esta etapa.

A mi padre Pedro Quiroz (QEPD), siento que estás conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí.

A mi madre Yolanda Torres, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional.

A mi compañero de vida Marcos por ser el apoyo incondicional en este camino y que con su amor y respaldo, me ha ayudado a alcanzar mis objetivos.

A Yolis, porque te amo infinitamente hermanita.

A mi hijo Pedro Matías porque eres la razón por la que cada mañana me levanto para ser alguien mejor y sobre todo para dejarte claro que nunca debes dejar de luchar por tus sueños.

A mis amigas Tania, Zule, Cinthia, Elda, Blanca y Anaid porque sin el grupo que formamos, no hubiera logrado esta meta.

Y a todos aquellos familiares y amigos que no recordé al momento de escribir esto, pero ustedes saben quiénes son.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por ser mi guía, y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

Dicen que la mejor herencia que nos pueden dejar los padres son los estudios, sin embargo no creo que sea el único legado del cual yo particularmente me siento muy agradecida, mis padres me han permitido trazar mi camino y caminar con mis propios pies. Ellos son mis pilares de la vida, les dedico este trabajo de titulación. Gracias mamita y papito.

A mi hermana. Por creer en mí aun cuando muchos dijeron que sería muy tarde para continuar.

A Marcos, quien le debo su apoyo incondicional, por facilitarme los caminos para seguir, sin pedir nada a cambio y sin dudar de mi capacidad.

A mi tutora la maestra Ivón, quien desde el primer momento me brindó su amistad, su bondad, y fue de gran apoyo para terminar este trabajo.

Y sobre todo a mi hijo Pedro Matías, porque a pesar de tu corta edad siempre has sido muy paciente y comprensivo en lo que hago, posponiendo muchas horas de juego al estar cumpliendo mi sueño, gracias mi vida por entenderme estos 3 años. Te amo mi bebe.

	ÍNDICE DE CONTENIDO						
Contenido							
Resumen							
Introducción							
1.	. Marco teórico						
2.	Planeamiento del problema	14					
	Pregunta de investigación						
3.	Justificación	16					
4.	Objetivos	17					
	4.1 Objetivo general						
	4.2 Objetivos específicos						
5.	Hipótesis	18					
6.	Material y métodos	19					
	6.1 Diseño	19					
	6.2 Lugar	19					
	6.3 Tiempo	19					
	6.4 Población	19					
	6.5 Tamaño de muestra	20					
	6.6 Criterios de selección	21					
	6.7 Recolección de datos	22,23					
	6.9 Operacionalización de variables						
	6.10Plan de análisis	27					
7	A	00.00					
7.	Aspectos éticos	28,29					
8.	Recursos materiales, físicos y financieros	29					
9.	Resultados del estudio y aportes del estudio	30-37					
10.	Discusión	38-41					
11.	Conclusiones	19 19 20 21 22,23 23,24 25,26 27 28,29 29 30-37					
12.	Referencias bibliográficas	43-48					
13.	Anexos	49-56					

Mateos-Martínez R1, Ocampo-Martínez DM2, Pascual-Romero I3, Quiroz-Torres B4.

<sup>1</sup>Médica Pediatra H.G.R. c/ Medicina Familiar No.1 IMSS Cuernavaca, <sup>2</sup> Médica Alergóloga Pediatra, <sup>3</sup>MCS Enfermera especialista en medicina de familia, <sup>4</sup>Residente de Medicina Familiar, H.G.R. c/ Medicina Familiar No.1 IMSS Cuernavaca.

#### **RESUMEN**

Antecedentes: La prevalencia de la rinitis alérgica se ha incrementado de forma acelerada en los últimos años y se ha convertido en un importante problema de salud pública por que tiende a la cronicidad cuando se asocia a otras comorbilidades como el asma. A pesar de ser subdiagnósticada, es una condición muy frecuente durante la infancia, situándose dentro de las principales causas de consulta en la atención primaria y la primera en la consulta externa de alergología generando costos elevados para su atención y tratamiento. Su etiología es multifactorial, sin embargo durante las últimas décadas se ha enfocado su estudio en aquellos factores que modifican directamente la microbiota; como la vía de nacimiento, lactancia materna y el uso de antibióticos durante el primer año de vida, los cuales son importantes para una correcta maduración y equilibrio del sistema inmunológico. Estos factores pueden ser un factor protector o de riesgo para la predisposición de enfermedades alérgicas como la rinitis en la infancia. Objetivo: Analizar la relación entre los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica, en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos. Métodos. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, analítico, mediante un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos y un cuestionario sociodemográfico autoaplicable a los padres o tutores de niños adscritos al HGR c/MF No.1 de Cuernavaca, Morelos que acudieron a la consulta externa de medicina familiar. Resultados. Se entrevistaron a 172 tutores de niños de la consulta externa. Se obtuvo una prevalencia para rinitis alérgica del 43%. Los pacientes nacidos por cesárea representaban el 50% con presencia de rinitis alérgica. El 59.8% de pacientes que usaron antibióticos tenían presencia de rinitis alérgica en comparación con aquellos que no los usaron. El 60.2% de escolares con ausencia de rinitis alérgica fueron alimentados de forma exclusiva al seno materno. Conclusiones. Los factores que modifican la microbiota como el tipo de alimentación, el uso de antibióticos y la vía de nacimiento se relacionaron con la presencia de rinitis alérgica en escolares del HGR c/MF No1 de Cuernavaca, Morelos.

# INTRODUCCIÓN

Las prevalencia de las enfermedades alérgicas, durante las últimas décadas, se ha incrementado de manera significativa a nivel mundial, predominando en aquellos países con una cultura occidentalizada (1). Estas enfermedades alérgicas se definen como una respuesta exagerada del organismo hacia factores genéticos, biológicos y ambientales, que interactúan de forma compleja (2,3).

La rinitis alérgica, es la más frecuente del grupo de enfermedades alérgicas en la población, la cual tiene su inicio durante la infancia y frecuentemente se encuentra asociada a otras condiciones atópicas (asma y eczema), generando un mayor impacto epidemiológico en la primera década de la vida y que a pesar de ser subdiagnósticada e infravalorada se considera dentro de las principales causas de consulta en la atención primaria (4,5). Es considerada un importante problema de salud público a nivel mundial por que tiende a la cronicidad, debido a que su sintomatología nasal y ocular altera el sueño, repercutiendo sobre la calidad de vida, el rendimiento escolar en la infancia y la productividad laboral en la adultez (6–9) El origen de la rinitis alérgica es multifactorial, se encuentra asociado a diversos factores intrínsecos del individuo, como los genéticos, historia familiar de alergias y/o comorbilidades del mismo (asma y dermatitis), así como a factores extrínsecos o ambientales determinantes; dentro de los que destacan, la teoría de la higiene, la exposición bacteriana, la contaminación ambiental, exposición a alérgenos, cambio climático, tóxicos ambientales, entre otros (2). Entre estos; durante las últimas décadas, han tenido su apogeo aquellos factores que alteran a la microbiota en los primeros años de vida como la vía de nacimiento (cesárea vs parto vaginal), el tipo de alimentación (lactancia materna exclusiva vs uso de formula) y el uso de antibióticos durante el primer año de vida, los cuales se ignora su relación con la presencia de comorbilidades alérgicas tal como la rinitis, debido a que estos intervienen modificando la microbiota, coadyuvante para una adecuada madurez inmunitaria, tanto para prevenir o retardar la aparición de esta condición alérgica (10).

Los factores que modifican la microbiota en la infancia traerán consigo una alteración de los mecanismos centrados en el desarrollo del sistema inmune

involucrando una disminución en la exposición microbiana lo que afecta a la respuesta inmune alérgica por alteración de la microbiota desde el nacimiento hasta el primer año de vida (11).

Analizar la relación de los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica en escolares, nos permitirá entender que las alergias son enfermedades complejas y heterogéneas en las que ocurrirán una variedad de procesos moleculares, celulares, inmunológicos y genéticos (12,13).

# 1. MARCO TEÓRICO

# 1.1 Definición, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de rinitis alérgica

De acuerdo a la ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, por sus siglas en inglés) la rinitis alérgica se define clínicamente como un trastorno sintomático de la mucosa nasal, secundario a una inflamación mediada por IgE después de la exposición a alérgenos (9).

Se caracteriza por síntomas nasales como obstrucción, prurito, estornudos, rinorrea anterior o posterior los cuales pueden ser reversibles espontáneamente o bajo tratamiento, y que ocurrirán por más de una hora durante dos o más días consecutivos. La rinitis alérgica se subdivide en intermitente y persistente, y de acuerdo a la gravedad de sus síntomas y las consecuencias sobre la calidad de vida en "leve" o "moderada/severa" (9,14).

El diagnóstico se basa en la historia típica de síntomas alérgicos y pruebas diagnósticas donde se demuestran la presencia de anticuerpos IgE para alérgenos en la piel (pruebas cutáneas) o en la sangre (IgE específica) (15–17).

Su tratamiento se enfoca en el control de la gravedad de los síntomas, combinando la farmacoterapia, inmunoterapia y educación, así como la evaluación y detección oportuna de comorbilidades para emplear estrategias que mejoren la condición de salud del paciente con el objetivo de reducir exacerbaciones (9).

# 1.2 Epidemiologia de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una enfermedad respiratoria crónica con elevada prevalencia durante la infancia generando gran impacto sobre la calidad de vida, provocando bajo rendimiento escolar, influyendo en cambios conductuales y provocando trastornos del aprendizaje; lo cual repercutirá sobre su vida diaria y su entorno social, pudiendo persistir durante toda la vida. Se encuentra fuertemente vinculada con otras condiciones atópicas, como asma y dermatitis atópica, ocasionando costos elevados para su tratamiento y manejo de complicaciones, con una mayor carga económica sobre el sector salud (9).

Su prevalencia se ha incrementado en forma progresiva en los últimos años; atribuyéndole su aparición a factores relacionados con el estilo de vida occidental, presenta una fuerte asociación con el género masculino. Es más frecuente durante la infancia, formando parte de la historia natural de la enfermedad conocida como "marcha atópica (12,18).

Se sitúa como la primera causa de consulta en alergología y se encuentra dentro de las primeras diez causas de atención primaria, por lo que supone un problema de salud pública a nivel mundial (9,16,19), siendo la patología alérgica más frecuente (5). Con una población afectada entre el 10% al 40% de la población global (20). Registrando una mayor prevalencia en países desarrollados del hemisferio norte, con 23-30% de la población afectada en Europa y 12-30% en Estados Unidos (20,21).

En América Latina se aprecia una prevalencia que varía de acuerdo al área geográfica, condiciones ambientales y estilo de vida que pueden ir desde un 5.5-45.1%; parecida a la de los países industrializados que se encuentra en un 10-45% (20). A nivel nacional en niños de 6-7 años tenemos una prevalencia del 11.6%, mayor a la observada a nivel mundial con una prevalencia del 8.5% para dicho grupo. En adolescentes de 13-14 años en México es del 15.4% y a nivel mundial es del 14.6%, (22,23).

Existen reportes de prevalencia de rinitis alérgica en diferentes estados de la República mexicana los cuales sugieren una variación que va de 5% a 48%. El promedio general de rinitis alérgica por sexo es de 38% para el sexo masculino y

de 62% para el sexo femenino en mayores de 13 años, y de 52% para el sexo masculino y de 48% del sexo femenino en menores de 12 años (22,24,25).

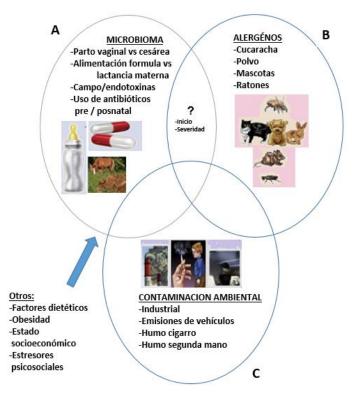
Basado en el proyecto ISAAC (Estudio Internacional del Asma y las alergias en la niñez-International Study of Asthma and Allergies in Childhood) en la ciudad de Cuernavaca se realizó un estudio mediante una encuesta diagnostica; la cual determinó una prevalencia de rinitis alérgica en niños de edad preescolar, escolar y secundaria del 11.94%, encontrando una mayor prevalencia dentro del grupo de 6 a 9 años de edad que varío del 15.8 % al 17% (25).

En las últimas décadas la prevalencia de la rinitis alérgica ha incrementado ampliamente, atribuyendo su origen a una condición multifactorial altamente relacionada con el estilo de vida occidental, la cual ha sido motivo de múltiples investigaciones con respecto a su desarrollo por alteración en diferentes mecanismos intrínsecos y extrínsecos del individuo (26).

# 1.3 Factores de riesgo para rinitis alérgica

La etiología de las enfermedades alérgicas es multifactorial. Es vital tener presente el concepto de atopia, describiéndola como la predisposición genética de un sujeto que mediante el efecto y la acción de anticuerpos IgE modulada por factores intrínsecos y extrínsecos, incrementan la sensibilización alérgica generando síntomas persistentes para desarrollar enfermedades alérgicas. El camino que llevarán estas enfermedades se denomina "marcha atópica o marcha alérgica", refiriéndose a la progresión de la historia natural de este grupo de padecimientos que se manifestara a lo largo de la vida. Determinando que el desarrollo de las enfermedades alérgicas será mucho mayor en aquellos pacientes con antecedente familiar de atopia (4,27). Independientemente de la predisposición genética o de otros factores medioambientales, se ha descrito la participación de factores que influyen sobre la susceptibilidad del individuo por modificación de la microbiota intestinal, ya que elevan el riesgo de presentar enfermedades relacionadas con el sistema inmune como la rinitis alérgica. Pues la interacción simultánea entre estos factores, contribuye a promover o prevenir enfermedades alérgicas *Figura* 1 (28).

Figura 1. Factores ambientales desencadenantes identificados que aumentan la susceptibilidad a las enfermedades alérgicas.



Descripción: a) Comportamientos y determinantes comunes que influyen en el microbioma del sujeto y en el ambiente microbiano externo. b) Alérgenos que se han relacionado con el desarrollo de atopia. c) Exposición a contaminantes del aire que contribuyen a la respuesta inmune. Extraido: Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML, Hill C. Clinical reviews in allergy and immunology Environmental determinants of allergy and asthma in early life. 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

El exposoma está centrado en el estudio y comprensión de los efectos de las exposiciones ambientales, que alteran a las personas a partir de su concepción hacia delante (29). Tiene como finalidad identificar de manera oportuna esos factores de riesgo fuertemente vinculados, y de tipo modificables para el desarrollo de enfermedades como la rinitis alérgica, para que de esta forma se implementen intervenciones que contribuyan a la reducción de patologías de origen inmunológico *Figura 2* (28).

В Α **ALERGÉNOS** MICROBIOMA Remedios caseros Vacunación Control de humedad Exposición antibiótico ? Trampas de insectos inicio everidad Lactancia Control de moho Exposición al campo Control de plagas Cesárea CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Programas de cesación de tabaquismo Planificación urbana Regulación nacional e internacional C

Figura 2. Intervenciones potenciales para reducir el riesgo de enfermedad alérgica.

Extraido: Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML, Hill C. Clinical reviews in allergy and immunology Environmental determinants of allergy and asthma in early life. 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

## 1.4 Factores que modifican la microbiota

El desarrollo de la microbiota tiene lugar en los primeros años de vida. Es vital un correcto equilibrio por su implicación en actividades metabólicas o en la protección contra procesos infecciosos y desempeña un papel importante en la maduración del sistema inmunológico.

El termino microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos, formados por billones de células que incluyen bacterias, virus, hongos; reunidos en un nicho ecológico determinado que cohabitan en simbiosis con el ser humano. Se denomina *Microbioma* a todo el conjunto formado por microorganismos, sus genes y metabolitos (30).

La formación de la microbiota depende de una serie de factores que alteran la composición bacteriana del individuo, la cual se moldea dentro de los primeros 1000 días iniciales de vida (30) a partir de la genética del huésped, entorno prenatal, vía

de nacimiento y posteriormente de factores posnatales como la alimentación al seno materno, la administración de antibióticos y la introducción de algunos alimentos; así como la exposición ambiental, que continuarán modulando el desarrollo del microbioma y madurez del sistema inmunitario en el recién nacido (31). Esta alteración de la microbiota y la respuesta adversa del huésped a estos cambios, se le denominan *disbiosis* ocasionando desequilibrio, que determinará un estado de desregulación inmunológica contribuyendo al desarrollo de enfermedades inflamatorias y alérgicas (32).La disbiosis se asocia a cambios en el estilo de vida que implican higiene excesiva, uso indiscriminado de antibióticos en el primer año de vida, aumento en la tasa de ejecución de cesáreas, nula o limitación de la lactancia materna, entre otros (29).

#### 1.4.1 Vía de nacimiento

El modo de entrega al nacer tiene una gran relevancia para la colonización de la microbiota. Mediante la vía de nacimiento se determinará la colonización del recién nacido, cuando el producto entra en contacto con algunas bacterias las cuales serán esenciales para la maduración del sistema inmunológico (34).

Durante el parto se trasmiten bacterias vaginales y fecales maternas; en su mayoría lactobacilos y bacteroides, las cuales serán implantadas en el cuerpo del recién nacido contribuyendo a la colonización de la microbiota inicial, esencial para llevar a cabo algunas funciones de las cuales destacan el de contribuir a la maduración del sistema inmune (35). Sin embargo, la colonización de la microbiota intestinal del nacido por cesárea; será de aparición tardía, de poca proporción y con escasa diversidad (36), al no atravesar el canal de parto. Estos adquieren bacterias correspondientes a la piel humana transmitidas dentro del ambiente aséptico en la sala de un quirófano, predisponiéndolos a desarrollar rinitis alérgica (37).

La cesárea se ha asociado a diversas condiciones que involucran al sistema inmune, en la actualidad existe un sinfín de estudios sobre cómo este procedimiento interrumpe la transmisión del microbioma materno, comprometiendo el microbioma del neonato al momento del nacimiento por alteración en la composición bacteriana, lo que predispondrá a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades

alérgicas, entre otras (36). Así como lo describe Brandão y cols., mediante un estudio de cohorte en Brasil, en el 2016, que tenía el objetivo de investigar si los niños por cesárea tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas, encontraron que los nacimientos por cesárea se asocian significativamente 2 veces más para rinitis alérgica (OR 1.86 (I.C 95% 1.18–2.93); p=0.007) si existe antecedente parental de asma (38).

A nivel nacional en Mérida, Yucatán, en el 2015, se realizó un estudio de tipo epidemiológico, analítico y de temporalidad retrospectiva por Baeza y cols., el cual tuvo por objetivo determinar si existió asociación del asma con el nacimiento por cesárea en 2861 escolares, obteniendo que los nacidos por cesárea tienen 1.3 veces (p ≤ 0.03,OR de 1.28 (IC 95% = 1.03-1.59) más riesgo de presentar asma con respecto a los que nacieron por vía vaginal, y 1.4 más veces de riesgo en niños que en niñas (39). En la Ciudad del Carmen Campeche, en 2 unidades del IMSS en 2012, Zúñiga y cols., mediante un estudio de casos y controles tenían como objetivo determinar si el parto por cesárea contribuye como factor condicionante para presentar incremento de casos de estreñimiento, dermatitis y alergia; en 300 niños de 1 a 5 años, y como resultado encontraron que los niños que nacen por cesárea tienen 1.9 veces más de padecer alergias (40).

A nivel mundial en el estudio de Krzych-Falt y col., en Polonia del 2018, el cual se realizó mediante la aplicación de una encuesta epidemiológica transversal, se evaluaron factores de riesgo seleccionados como la vía de nacimiento, paridad y antecedentes parentales de atopia y obtuvieron como resultado que el riesgo de desarrollar rinitis alérgica dependía del modo de parto, siendo más alto para una cesárea (OR = 1,20; IC 95%: 1.01–1.43; p = 0.04) que el parto vaginal (OR = 0.88; 95% IC: 0,78-0,99; p = 0,03) (10).

La exposición a una variedad de organismos microbianos; durante el nacimiento, ejerce un efecto protector en el recién nacido disminuyendo el riesgo de presentar alergias (33).

#### 1.4.2. Lactancia

La leche materna es el mejor y único alimento que proveerá al lactante los nutrientes esenciales y componentes inmunológicos (inmunoglobulinas, citocinas, probióticos y prebióticos) necesarios para modular la colonización de los microorganismos. Por lo que la lactancia materna constituye un factor importante, determinante para la composición de la microbiota en la etapa neonatal (La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido). El intestino del lactante alimentado al seno materno exclusivo es colonizado predominantemente por bifidobacterias y lactobacilos influyentes para el desarrollo de la microbiota del bebe, desempeñando un papel importante en el tipo de establecimiento bacteriano intestinal y en el desarrollo de enfermedades. En múltiples estudios se han demostrado los beneficios de la lactancia materna exclusiva, participando como factor protector contra diferentes condiciones inmuno-alérgicas a corto y largo plazo. Esto debido a que los niños que son alimentados de forma exclusiva al seno materno presentan una microbiota intestinal más estable y uniforme comparados con aquellos alimentados con fórmulas o aquellos que lo hicieron por un periodo inferior al recomendado, ya que la microbiota adquirida en la infancia temprana imprescindible para determinar la respuesta inmune y tolerancia a diversas patologías y desordenes alérgicos en niños y adultos (41).

Tal como lo describieron Goycochea V. Walter y cols., en Perú entre agosto del 2006 y junio de 2007 mediante un estudio de casos y controles 366 niños, 122 casos y 244 controles en un rango de edad de 2 a 7 años que acudían a consulta externa de pediatría donde encontraron un efecto protector (RM de 0.53 (IC 95%, 0.35, 0.80, P=0.0025) para rinitis alérgica en aquellos niños que recibieron lactancia materna exclusiva sin verse alterada esta protección por los antecedentes de atopia familiar (42).

Así mismo en Colombia, Villafañe A. y cols., en un estudio de casos y controles que tuvo por objetivo evaluar la relación entre la lactancia materna (LM) y el desarrollo de enfermedades alérgicas en 1460 pacientes entre 3 y 7 años, llegaron a la conclusión de que el recibir lactancia materna de manera exclusiva por 3 o más meses es factor protector para enfermedades alérgicas (RM de 0,70; IC del 95%:

0,48 a 1,03) y hacerlo menos de 3 meses, independientemente de si es de manera exclusiva o no, es factor de riesgo para las enfermedades alérgicas (OR de 2,05; IC del 95%: 1,47 a 2,86)(43).

En 2014 Parrilla y cols., a través de un estudio transversal descriptivo sobre niños nacidos entre 2006 y 2008 donde tuvieron el objetivo de determinar la influencia del tipo y duración de lactancia materna en la presencia de enfermedades alérgicas entre los 3 y 6 años de edad, pero en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre la lactancia materna exclusiva en 6 meses y la rinitis, dermatitis, asma, bronquitis o alergia alimentaria (44).

La lactancia materna es determinante en la colonización de la microbiota al nacimiento y durante los primeros meses de vida, vital por su composición en nutrientes, los cuales son indispensables para llevar a cabo algunas funciones y de la misma forma retardar la implantación de algunas Enterobacterias, evitando la alimentación con formula (41,45).

# 1.4.3. Uso de antibióticos en el primer año de vida

El uso excesivo de antibióticos durante el primer año de vida de forma injustificada contribuye a una disbiosis en la microbiota, la cual influirá sobre la función y desarrollo de la microbiota intestinal impidiendo una maduración correcta del sistema inmune, ocasionando efectos deletéreos a largo plazo sobre la salud. Debido a que la mayor parte de los antibióticos destruyen la flora bacteriana intestinal, las bacterias en piel y la mucosa nasal que están encargados de proteger al organismo; favoreciendo la aparición de enfermedades alérgicas con la consiguiente disminución de bifidobacterias y Bacteroides, que propiciará el paso de alérgenos hacia el organismo desencadenando una respuesta negativa que puede manifestarse como rinitis o alergia alimentaria (31). A medida de un incremento en las enfermedades alérgicas y el uso indiscriminado de antibióticos se han realizado varios estudios describiendo la asociación del uso de antibióticos en el primer año para desarrollar enfermedades alérgicas como la rinitis (46–48).

En 2009 Foliaki S. y cols., mediante proyecto ISAAC III con el objetivo de investigar la asociación entre el uso de antibióticos y los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eccema; en 193 412 niños de 6-7 años de 29 países, encontraron que el uso de antibióticos en el primer año de vida se asocia con un mayor riesgo de síntomas de rinoconjuntivitis (OR, 1,56; 95% IC,1.46-1,66) (49). K.Wickens y cols., en 2008 en un estudio de cohorte con el objetivo de examinar la asociación entre la exposición antibióticos en la infancia y el desarrollo de asma, eczema y atopia en la primera infancia se encontró en una asociación marginalmente significativa de antibióticos con atopía (OR = 1.44, 95% CI 0.96 - 2.14) (50).

El aumento en el número de cesáreas, la falta de lactancia materna y el uso excesivo de antibióticos de manera innecesaria desde edades tempranas inciden en la aparición de alergias por modificación directa en la microbiota (45,47,51).

#### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del grupo de enfermedades alérgicas la rinitis es la más frecuente, con un incremento acelerado en su prevalencia en México y a nivel local en los últimos años y de predominio durante la infancia. Tiende a la cronicidad ya que comúnmente se asocia a otras enfermedades alérgicas como el asma bronquial y la dermatitis atópica (5,9).

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la Rinitis Alérgica, es una de las principales causas de consulta en la Atención primaria y la primera causa de consulta en el servicio de alergología, considerándose un problema de salud actual debido a que su sintomatología deteriora la calidad de vida de quien la padece. Contribuyendo a un aumento sustancial e innecesario de los costos en el sistemas de salud y presupuestos nacionales dedicados a su diagnóstico, tratamiento y manejo de comorbilidades como el asma y sus complicaciones (6–9).

La presencia de este desorden alérgico es multifactorial, los cuales interactúan para su desarrollo. Últimamente se han estudiado aquellos factores relacionados en modificar la microbiota a edad temprana y conseguir una adecuada maduración inmunológica; como la vía de nacimiento, la alimentación exclusiva al seno materno y el uso de antibióticos en el primer año de vida, determinantes para esta enfermedad (11–13,52).

La ciudad de Cuernavaca es un lugar con gran diversidad en cuanto a su clima y biodiversidad ambiental por la presencia en su vegetación de pólenes altamente alergénicos, que favorecerán la aparición de estas enfermedades. Por lo que, la población infantil que acude y concentra para la atención médica en esta unidad cuenta con este factor ambiental y puede condicionar la aparición de esta y más si se encuentra interactuando con otros factores de riesgo modificable.

Es pertinente realizar un trabajo que demuestre la importancia de conocer en nuestra localidad si los factores que modifican a la microbiota están relacionados a la rinitis alérgica en los escolares por lo que los investigadores se realizan la siguiente pregunta:

# Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos?

# 3. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de las enfermedades alérgicas como la rinitis se ha incrementado de forma acelerada a nivel mundial durante las últimas décadas en países en vías de desarrollo y en aquellos con un estilo de vida occidental.

Es un problema de salud debido a los altos costos que genera para su atención y tratamiento, por su frecuencia durante la infancia y su evolución crónica cuando se encuentra asociada a otras comorbilidades respiratorias como el asma y la sinusitis. Su sintomatología deteriora importantemente la calidad de vida de quien la padece. La etiología de la rinitis alérgica es multifactorial, sin embargo existen diversas investigaciones las cuales se han centrado en el estudio de aquellos factores que intervienen sobre la microbiota, indispensable para una correcta maduración inmunológica que determinará la susceptibilidad en cada individuo; ya sea ejerciendo un efecto protector o un efecto de riesgo, para el desarrollo de rinitis alérgica.

Dentro de los factores que inicialmente determinan la composición de la microbiota en la infancia se encuentran la vía de nacimiento, la lactancia materna y el uso de antibióticos durante el primer año de vida, estos en muchas ocasiones son antecedentes omitidos en el interrogatorio de la consulta en atención primaria. A pesar de su extenso estudio aún se desconoce la importancia de estos factores asociados a la rinitis alérgica, por lo que fue conveniente realizar un estudio que demostrará que estos factores también se encuentran relacionados a la rinitis alérgica en población escolar adscrita al HGR No.1 c/MF de Cuernavaca Morelos debido a que en esta unidad aún no existe evidencia de este tipo de estudio.

Este proyecto tendrá como objetivo principal dar a conocer la importancia que juegan estos factores en la rinitis alérgica brindándonos herramientas necesarias para identificar de forma oportuna a la población con mayor riesgo y mejorar las estrategias en cuanto a prevención, con la finalidad de ofrecer una mejor calidad de vida, retardando la aparición de este padecimiento y sus complicaciones en aquellos pacientes con elevada susceptibilidad.

#### 4. OBJETIVOS

# 4.1 Objetivo General

Analizar la relación de los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos

# 4.2 Objetivos específicos

- 4.2.1 Identificar la frecuencia de rinitis alérgica en población escolar adscrita al
   HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.
- 4.2.2 Caracterizar aspectos sociodemográficos de la población escolar adscrita al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.
- 4.2.3 Identificar la relación de la vía de nacimiento y la rinitis alérgica en población escolar adscrita al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.
- 4.2.4 Determinar la relación entre la lactancia materna y la rinitis alérgica en población escolar adscrita al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.
- 4.2.5 Determinar la relación entre el uso de antibióticos en el primer año y la rinitis alérgica en población escolar adscrita al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.

# 5. Hipótesis del trabajo

Los niños nacidos por vía cesárea tienen 2 veces más la posibilidad de desarrollar rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos

Los niños que recibieron lactancia materna exclusiva por 6 meses o más, presentan 70% menos la posibilidad de desarrollar Rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos.

Los niños que usaron antibióticos de forma regular en el primer año de vida tienen 1.5 veces más posibilidad de desarrollar Rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos

6. **MATERIAL Y METODOS** 

6.1 Tipo y diseño general del estudio

a) Objeto de estudio: Epidemiológico.

b) Fuente de datos: Datos primarios

c) Tiempo en el que se estudia el evento: Transversal retrospectivo

d) Control de las variables: Observacional.

e) Fin o propósito: analítico.

Diseño: Transversal analítico.

6.2 Universo de trabajo

Se tomaron en cuenta a los derechohabientes escolares entre 6 y 12 años,

adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca,

Morelos, que sus padres o tutores aceptaron participar y conocían la información

solicitada otorgando previa explicación e información detallada del estudio y su

finalidad.

**6.3 Población.** Escolares de 6 a 12 años de edad adscritos al HGR con Unidad de

Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos

**6.4 Tiempo a desarrollarse.** Abril 2019 a Febrero 2020

6.5 Cálculo de tamaño de muestra.

El cálculo de tamaño se realizó con base en la literatura y de acuerdo a la

prevalencia de la variable dependiente para este estudio (rinitis alérgica. En un

estudio que se realizó mediante el método ISAAC (Estudio internacional de asma y

enfermedades alérgicas) en la Ciudad de Cuernavaca en el 2017, en población de

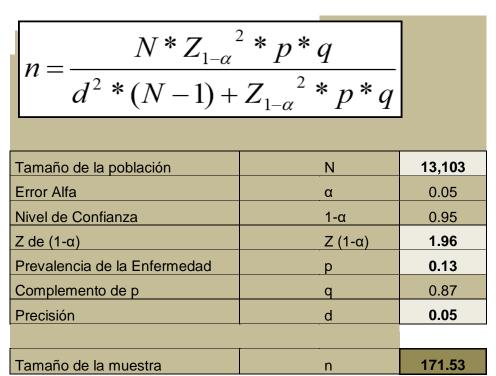
3 a 15 años, donde Mancilla-Hernández y cols. en diferentes escuelas encontraron

una prevalencia del 11.94% y una prevalencia de 13% en escolares de 6 a 12 años

de edad, tomando este último dato como referencia.

19

Así que tomando en cuenta la población adscrita a la Unidad de Medicina Familiar No.1 que es de 13,303 escolares de 6 a 12 años se obtuvo una muestra representativa con un 95% de confianza y 0.05 de precisión un total de 172 niños en edad escolar para hacer comparativo los resultados. Se empleó la fórmula de estimación para una proporción y población finita.



Técnica de muestreo: No probabilística. Por conveniencia.

## 6.6 Criterios de selección

#### 6.6.1 Criterios de inclusión

### Se consideraron:

- ✓ Escolares hombres y mujeres de edad entre 6 y 12 años de edad acompañados de sus padres o tutores que conocieran los antecedentes solicitados.
- ✓ Escolares que acudieron a la consulta externa de Medicina Familiar en calidad de paciente o acompañante por cualquier situación.
- ✓ Escolares derechohabientes del IMSS H.G.R. con UMF No. 1 y que sus padres hubieran firmado previo consentimiento informado.

### 6.6.2 Criterios de Exclusión

✓ Escolares los cuales presentaron alguna comorbilidad inmunológica, enfermedad congénita o que fueron productos de embarazo gemelar.

#### 6.6.3 Criterios de Eliminación

✓ Sin criterios de eliminación

## 6.7 Recolección de datos

La recolección de datos se llevó a cabo en instalaciones de la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar No. 1 del Hospital General Regional, Cuernavaca, Morelos, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, en ambos turnos. Se realizó el levantamiento de datos a padres o tutores de 172 niños en edad escolar, mediante el uso de un cuestionario sociodemográfico y la aplicación del instrumento de medición para diagnóstico de rinitis alérgica (cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos); independientemente del motivo por el cual acudieran a consulta, previo consentimiento informado. Se identificó a los potenciales participantes mediante observación directa en la sala de espera, que de forma intuitiva se sospechaba estuviera dentro del rango de edad, y una vez confirmándose la edad de interés para el estudio, se les abordaba para realizarles la invitación formal (a los padres o tutores) para participar voluntariamente en el mismo y se verificó que estos cumplieran con los criterios de inclusión. Se explicó detalladamente sobre el objetivo del proyecto y su finalidad, principalmente a padres o tutores. En aquellos que de forma verbal aceptaron participar voluntariamente, se les proporcionó la carta de consentimiento informado que leyeron previamente para autorizar la aplicación de 2 cuestionarios para recopilar la información vital para el estudio. Una vez leída el encuestador se aseguró de que se entendiera cabalmente solicitando la firma en los rubros correspondientes.

CONTROL DE CALIDAD: Los cuestionarios se realizaron a los padres o tutores antes de entrar a la consulta médica programada, se solicitó apoyo a la asistente médica la cual informó sobre el tiempo disponible para la aplicación del instrumento y evitar sobrepasar el horario programado. Los cuestionarios fueron aplicados por la médica residente la cual estuvo al pendiente del correcto llenado, la cual tuvo disponibilidad para resolver dudas en cuanto a terminología de los cuestionarios. Toda la información se resguardo con la debida confidencialidad y se utilizó codificación matemática de los datos de los participantes, en un área específica y cómoda que brindo las condiciones adecuadas (consultorio de nutrición turno matutino y consultorio 29 turno vespertino) para que los padres o tutores

contestaran de forma libre sin interrupciones, dado de que se trató de un cuestionario auto administrado. Todo esto con la finalidad de reducir sesgos de información al evitar situaciones adversas que puedan alterar la respuesta del participante.

El proceso duró aproximadamente 10 minutos por paciente para contestar ambos cuestionarios (Anexo 2 y 3).

### 6.8 Instrumentos de recolección de datos

Para la variable de rinitis alérgica. Se utilizó el cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. El cual evalúa los antecedentes familiares de alergia, síntomas clínicos de rinitis y algunos datos exploratorios relacionados con la rinitis alérgica. La suma de los síntomas y signos con sus valores respectivos establece el diagnóstico de rinitis alérgica, mediante un puntaje validado en la encuesta, la cual detecta la prevalencia de la enfermedad (53).

Este cuestionario en adultos fue diseñado para ser aplicado a partir de los 13 años de edad, y el de niños para los correspondientes a 12 años o menos. Se utiliza en niños y adultos con un intervalo de edad más amplio en su validación, a diferencia del cuestionario ISAAC. Dentro de sus características que cumplen con su validación

- ✓ Manifiesta sencillez y confiabilidad de evaluación de acuerdo a las pruebas de Pearson entre los dos observadores que mostraron alta correlación.
- ✓ Cumple con los criterios de validez de contenido y de expresión.
- ✓ Tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, lo que muestra su utilidad diagnóstica.
- ✓ Diseñado para menores de 12 años al ser respondido por los padres, el cual tiene una sensibilidad de 94%, una especificidad de 93%, un valor predictivo positivo de 93% y un valor predictivo negativo de 94%.
- ✓ La prueba de homogeneidad muestra un puntaje de 0.7 (alfa de Cronbach).
- ✓ El diagnóstico de rinitis alérgica se realizó con base en un puntaje total obtenido, entre 0.75 a 1, determinado por la suma de respuestas afirmativas en el cuestionario, desglosado en la siguiente tabla:

# SÍNTOMAS

# **PUNTUACIÓN**

Antecedentes familiares de alergias	0.05
Cuadros catarrales recurrentes: una vez al mes, dos veces al mes, cada dos a tres meses	0.5
Congestión nasal, escurrimiento nasal, estornudos y comezón nasal	
Síntomas nasales aumentan en la noche o en la mañana	0.05
Estornudos en salva: más de tres estornudos seguidos	0.05
Síntomas nasales se acompañan de tos recurrente:	0.05
La nariz se constipa con el frio	0.05
Constipación por olores fuertes, perfumes, cloro, etc.	0.05
Comezón en la nariz: aunque haya inflamación nasal no siempre hay comezón	0.05
Los síntomas nasales se acompañan de síntomas oculares de epifora y prurito	0.05
Línea nasal o marca transversa (saludo alérgico)	0.05
Ojeras durante la enfermedad, cuando los pacientes alérgicos	0.05
tienen síntomas en algunos son frecuentes las ojeras que	
desaparecen con el alivio de esta enfermedad	
TOTAL	1

Las preguntas que tienen respuestas complementarias se consideran positivas solamente cuando se acompañan de Siempre o Casi siempre

# Para el resto de las covariables.

Se elaboró un cuestionario sociodemográfico (Anexo 2) donde se recopilaron datos generales como edad, sexo, fecha de nacimiento, antecedentes perinatales (como numero de gesta, vía de nacimiento), antecedentes posnatales (tipo de alimentación al nacimiento, uso de antibióticos) y antecedentes familiares de atopia (alergias, antecedente de asma y tabaquismo familiar), los cuales son parte de las variables de nuestro interés a buscar y estudiar dentro de nuestra población descrita.

# 6.9 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFININICION OPERATIVA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
RINITIS ALERGICA	Trastorno sintomático de la nariz inducida tras la exposición a alérgenos y la inflamación mediada por IgE de las membranas nasales	Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos	1. Si (puntuación 0.75 -1) 2. No (puntuación menor a 0.75)	CUALITATIVA ORDINAL DICOTOMICA	DEPENDIENTE
VIA DE NACIMIENTO	Forma de culminación del embarazo, ya sea por canal vaginal o a través de la pared abdominal	Cuestionario sociodemográfico	1. Parto 2. Cesárea	CUALITATIVA ORDINAL DICOTOMICA	INDEPENDIENTE
TIPO DE LACTANCIA	Modo de alimentación de este período basado en la ingesta de leche	Cuestionario sociodemográfico	<ol> <li>Lactancia materna exclusiva</li> <li>Formula</li> <li>Lactancia Mixta</li> </ol>	CUALITATIVA NOMINAL POLITOMICA	INDEPENDIENTE
USO DE ANTIBIOTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA	Administración por cualquier vía de antibióticos durante el primer año de vida	Cuestionario sociodemográfico	1. SI 2. NO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	INDEPENDIENTE
PERIODO DE LACTANCIA	Periodo comprendido para la alimentación al seno materno.	Cuestionario sociodemográfico	MESES	CUANTITIVA DISCRETA	CONFUSORA
TIEMPO DE USO DE ANTIBIOTICOS	Frecuencia de uso de antibiótico durante el primer año de vida	Cuestionario sociodemográfico	OCASIONES	CUANTITATIVA DISCRETA	CONFUSORA
EDAD ESCOLAR	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Cuestionario sociodemográfico	AÑOS	CUANTITIVA DISCRETA	COVARIABLE

SEXO DEL ESCOLAR	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Cuestionario sociodemográfico	MASCULINO FEMENINO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	COVARIABLE
MES DE NACIMIENTO	Momento en el que el individuo inicia su existencia independiente	Cuestionario sociodemográfico	MES	CUALITATIVA ORDINAL POLITOMICA	COVARIABLE
NUMERO DE GESTA	Orden de nacimiento del paciente escolar valorado	Cuestionario sociodemográfico	1,2,3,4,5,6,7,8	CUALITATIVA ORDINAL POLITOMICA	COVARIABLE
ATOPIA FAMILIAR	Carácter hereditario de una persona que presenta reacciones alérgicas con una frecuencia anormalmente alta	Cuestionario sociodemográfico	SI NO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	COVARIABLE
ANTECEDENTE ASMA	Presencia de un miembro en la familia portador de asma	Cuestionario sociodemográfico	SI NO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	COVARIABLE
TABAQUISMO FAMILIAR	Presencia de adicción al tabaco en un miembro de la familia que viva en el mismo hogar	Cuestionario sociodemográfico	SI NO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	COVARIABLE

#### 6.10 Plan de análisis

Se realizó la recolección de los datos mediante el cuestionario sociodemográfico y cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos, capturándose la información en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2013, posteriormente se exporto la base de datos al programa estadístico STATA 13.0 y se realizó limpieza y depuración de datos aberrantes, erróneos o faltantes.

#### Análisis descriptivo

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva en variables cualitativas, se realizaron medidas de frecuencia y proporción. Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rangos intercuantiles).

#### Análisis bivariado

Para las variables cualitativas se utilizó la prueba estadística de chi2 o exacta de Fisher, cuando chi2 tuvo valor menor de 5 en los resultados esperados se realizó la corrección de Yates. Para variables cuantitativas se utilizaron métodos paramétricos y no paramétricos como la prueba estadística t student o U de Mann Whitney Tomándose un valor de significancia estadística de p < 0.05. Se realizó el análisis de distribución normal de las variables y al no cumplir tal criterio se optó por utilizar métodos de análisis no paramétricos.

#### 7. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó acorde a los lineamientos internacionales para realizar investigación clínica en seres humanos; mediante un cuestionario diagnóstico de Rinitis alérgica que se aplicó a padres o tutores de pacientes escolares comprendidos entre los 6 y 12 años de edad de la consulta externa de medicina familiar, dentro de los cuales se encuentran:

La recopilación de datos se contuvo en un equipo de cómputo único, al cual solo tuvieron acceso los investigadores a cargo, se manejó la información mediante codificación; y previamente establecida carta de confidencialidad de información ante comité de ética para seguridad de la información. En esta investigación se consideraron los principios básicos de bioética de la décimo octava Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, 1964, como son el principio de no maleficencia ya que en nuestro estudio no se dañó de forma directa o indirecta a nuestros participantes, y de autonomía debido a que se proporcionó un consentimiento informado en el cual cada participante plasmo su autorización para participar en el estudio mediante el llenado del instrumento de recolección.

La investigación se apegó a las disposiciones generales del reglamento de la Ley General en materia de investigación para la salud (Secretaría de Salud, 1987). De acuerdo con lo señalado en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 13, en esta investigación prevalece el criterio de respeto a la dignidad y a la protección de los derechos y bienestar del sujeto de estudio. Se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación, estableciendo una carta de confidencialidad con base en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 16.

De acuerdo al Artículo 17 este trabajo se consideró dentro de la categoría I (sin riesgo) ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos sin ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes

clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## 8. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES FÍSICOS Y FINANCIEROS DEL ESTUDIO

#### Recursos humanos:

✓ Investigadores y colaboradores

#### Recursos físicos:

- ✓ Instalaciones del Hospital General Regional con unidad de medicina familiar No. 1 del IMSS, Cuernavaca Morelos.
- ✓ Salas de espera.
- ✓ Sillas en sala de espera.

#### Recursos materiales:

- ✓ Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica y cuestionario sociodemográfico
- √ Copias fotostáticas
- √ Computadora
- ✓ Paquete básico de Office (Word, Excel, Programa estadístico STATA, Power point)
- ✓ Papelería en General (lápiz, pluma, gomas, sacapuntas, hojas para impresión, tabla de madera para encuesta)

#### Recursos financieros

√ Fueron proporcionados por los investigadores.

#### 9. **RESULTADOS**

Se entrevistaron a 172 padres de familia y/o tutores de escolares de la consulta externa, donde en variables como sexo, se encontró homogeneidad en su distribución. La media de la edad en los niños fue de 9.2 años ±1.9 y en las niñas fue de 8.9 años ±1.8.

En la variable de alimentación, la más prevalente fue la lactancia materna exclusiva con casi un 50% de la población. Al analizarlo por sexo se encontró que el 47% de los niños recibieron lactancia materna exclusiva, un 42.8% lactancia mixta y solo el 10.2% recibieron formula. En niñas el 51.3% recibió lactancia materna exclusiva, el 37.8% lactancia mixta y solo un 10.8% recibió fórmula.

Respecto al tiempo de lactancia se tomaron en cuenta como referencia las categorías de lactancia exclusiva y mixta, considerando a 154 niños, correspondiendo a lactancia materna exclusiva 84 participantes de los cuales el 8.3% fue alimentado al menos 6 meses, el 41.7% entre 6 a 12 meses y un 50 % más de 12 meses. Contrastándose con aquellos niños que recibieron una lactancia mixta (70), el cual correspondió a un 30% recibió lactancia materna menos de 6 meses, otro 30% entre 6 a 12 meses y el 40% de estos niños la recibió más de 12 meses.

En cuanto al uso de antibióticos durante el primer año de vida más del 50% de los participantes los han utilizado; correspondiendo a 92 niños, donde el 54% de esta población los utilizó más de 3 veces, el 33.7% dos veces y el 12% solo lo utilizaron una vez durante el primer año de vida.

Por variable de antecedentes familiares el 42.4% de los participantes refirió contar con antecedentes de alergia, un 30% de los participantes cuenta con la presencia de un familiar fumador en casa y con respecto al antecedente de asma solo el 19.2% de los participantes tiene este antecedente.

En cuanto al puntaje del cuestionario diagnóstico del ISAAC el 43% del total de los participantes obtuvieron un puntaje entre 0.75 a 1 estableciendo rinitis alérgica de acuerdo al cuestionario diagnóstico para estudios epidemiológicos.

Entre las características gineco-obstétricas el 52.3% de los participantes tuvo un nacimiento por cesárea, correspondiendo un mayor porcentaje en hombres (53.7%).

Por semanas de gestación al nacimiento la mínima fue de 32 semanas y la máxima fue de término, es decir el 12.21% nació prematuramente, de los cuales el 80.9% fueron del sexo masculino y el 45.3% fue producto del primer embarazo.

Al realizar el análisis de asociación entre vía de nacimiento y presencia de rinitis alérgica observamos una diferencia marginalmente significativa entre estas variables, encontrando que aquellos escolares nacidos por cesárea con presencia de rinitis alérgica representaron el 50% en comparación con aquellos que habían nacido por parto vaginal con un 35.4%, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa (p=0.05). Al realizar la evaluación por sexo no se encontró diferencia entre hombres y mujeres o ambas variables.

Se obtuvo que los niños que no presentan rinitis alérgica; el 60.2% de estos, fueron alimentados exclusivamente al seno materno en contraste con aquellos que si presentan rinitis alérgica el cual solo un 33.8% recibió seno materno, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, a pesar de la corrección de Yates.

En cuanto a la alimentación por género relacionado con la presencia de rinitis en niños se encontró que solo el 34.9% recibió lactancia materna exclusiva en comparación con los que no presentaron rinitis alérgica (56.4%). En el caso de los niños que fueron alimentados con fórmula, el 16.3% de estos presentan rinitis alérgica contra un 5.4% que la recibieron pero no presentaron rinitis alérgica. En el caso de alimentación por lactancia mixta, hubo una distribución casi homogénea entre los que presentaban y no por lo que no se logra diferencia entre ambas. Sin embargo fueron marginalmente significativas (p=0.05).

En las niñas si hubo diferencias estadísticamente significativas a pesar de la corrección de Yates. En las niñas que recibieron lactancia materna exclusiva y la ausencia de rinitis fue de 73.7% en comparación con aquellas que lactaban y presentaban rinitis. En las niñas que fueron alimentados con formula la presencia de rinitis fue de 75% en comparación con aquellas que consumían pero no presentaban la enfermedad. En el caso de la lactancia mixta la distribución fue casi homogénea con una distribución de presencia y lactancia materna de 41.9% en comparación con aquellos que no presentaron la enfermedad (p<0.01).

Al observar la relación que existe entre el tiempo de lactancia con la presencia o ausencia de la rinitis alérgica no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. Tampoco se observó diferencias significativas entre los que tuvieron lactancia materna exclusiva y el tiempo de lactancia así como también en la lactancia mixta.

En cuanto el uso de antibióticos las personas que usaron antibióticos antes del primer año de vida tuvieron más posibilidad de tener alergia en comparación con aquellos que no lo usaron. Es decir en pacientes con presencia de rinitis alérgica usaron antibióticos en un 74.3% en comparación con aquellos que no los usaron (p<0.000) esto a pesar de la corrección de Yates. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo del uso de antibióticos y la presencia de rinitis alérgica.

Al analizar los antecedentes heredofamiliares con alergia y la presencia de rinitis se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ambas variables (p<0.000) en donde las personas con antecedentes de alergia presentaron rinitis alérgica en un 73% en comparación con aquellos que no tenían dichos antecedentes y presentaron alergia, esta diferencia fue significativa.

No se logran observar diferencias significativas entre la presencia de tabaquismo y la presencia de rinitis alérgica.

En los antecedentes heredofamiliares con asma y la presencia de asma se observa que en aquellos pacientes con antecedentes de asma y con rinitis su prevalencia fue de 72.3% en comparación con aquellos que tenían antecedentes de asma pero sin rinitis alérgica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa a pesar de la corrección de yates (p<0.000)

Tabla 1. Características generales de los niños estudiados

Variable	Valor
Sexo	
Hombre	98 (57%)
Mujer	74 (43%)
Edad	9.1±1.9
Alimentación	
Lactancia Materna	84 (48.8%)
Fórmula	18 (10.5%)
Mixta	70 (40.7%)
Tiempo de Lactancia	
Menos de 6 meses	28 (18.2%)
6 a 12 meses	56 (36.4%)
Más de 12 meses	70 (45.4%)
Uso de antibiótico	
Si	92 (53.5%)
No	80 (46.5%)
Uso en el primer año	
Una vez	11 (12%)
Dos veces	31 (33.7%)
Tres veces	50 (54.3%)
Antecedentes de alergia	
Si	73 (42.4%)
No	99 (57.6%)
Tabaquismo	
Si	52 (30.2%)
No	120 (69.8%)
Antecedentes de asma	
Si	33 (19.2%)
No	139 (80.8%)
Puntaje ISAAC(Diagnostico de rinitis alérgica)	0.52±0.31
No	98 (57%)
Si	74 (43%)

Tabla 2. Características gineco-obstétricas de las madres de escolares que acudieron a la consulta externa del HGR c/MF no.1

Variable	Valor
Antecedentes gineco-obstétricos	
Vía	
Cesárea	90 (52.3%)
Vaginal	82 (47.7%)
Semanas de Gestación	39.1±1.9
Número de embarazos	
1	78 (45.3%)
2	50 (29.1%)
3	28 (16.3%)
4	114 (8.1%)
5	2 (1.2%

Tabla 3. Vía de nacimiento relacionada con la Rinitis alérgica en escolares que acudieron a la consulta externa del HGR c/MF no.1

Vía	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	р
Cesárea	45 (50%)	45 (50%)	0.05*
Vaginal	53(64.6%)	29(35.4%)	

\*Chi2

Tabla 4. Tipo de alimentación relacionada con la rinitis alérgica en escolares que acudieron a la consulta externa del HGR c/MF no.1

Alimentación	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Lactancia Materna	59 (60.2%)	25 (33.8%)	0.000
Fórmula	5 (5.1%)	13 (17.6%)	6
Mixta	34 (34.7%)	36 (48.6%)	1

\*Exacta de Fisher

Tabla 5. Tipo de alimentación relacionada con la presencia de Rinitis Alérgica en niños

Alimentación	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Lactancia Materna	31 (56.4%)	15 (34.9%)	0.056
Fórmula	3 (5.4%)	7 (16.3%)	
Mixta	21 (38.2%)	21 (45.8%)	

\*Chi2

Tabla 6. Tipo de alimentación relacionada con la presencia de Rinitis Alérgica en niñas

Alimentación	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Lactancia Materna	28 (65.1%)	10 (32.3%)	0.005
Fórmula	2 (4.7%)	6 (19.3%)	
Mixta	13 (30.2%)	15 (48.4%)	

\*Exact de Fisher

Tabla 7. Tiempo de lactancia (exclusiva y/o mixta) relacionada con la presencia de Rinitis Alérgica en la población general

Tiempo de Lactancia	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Menos de 6 meses	15 (53.6%)	13 (46.4%)	0.696
6 a 12 meses	34 (60.7%)	22 (39.3%)	
Más de 12 meses	44 (62.9%)	26 (37.1%)	

\*chi2

Tabla 8. Tiempo de lactancia materna exclusiva relacionada con la presencia de Rinitis Alérgica en la población general

Tiempo de Lactancia	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Menos de 6 meses	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0.972
6 a 12 meses	25 (71.4%)	10 (28.6%)	
Más de 12 meses	29 (49. 1%)	13 (30.9%)	

\*chi2

Tabla 9. Tiempo de lactancia materna en complemento con alimentación mixta relacionada con la presencia de Rinitis Alérgica en población general

Tiempo de Lactancia	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Menos de 6 meses	10 (47.7%)	11 (52.4%)	0.755
6 a 12 meses	9 (42.9%)	12 (57.1%)	
Más de 12 meses	15 (53.6%)	13 (46.4%)	

chi2

Tabla 10. Asociación entre el uso de antibiótico y la presencia de la rinitis alérgica

Uso de antibiótico en el primer año de vida	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	р
Si	37 (40.2%)	55 (59.8%)	0.000
No	61 (76.2%)	19 (23.8%)	

\*Chi2

Tabla 11. Asociación entre el tiempo del uso de antibiótico y la presencia de la rinitis alérgica

Uso en el primer año	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	p*
Un mes	6 (54.5%)	5 (45.6%)	0.097
Dos meses	16 (51.6%)	15 (48.4%)	
Tres meses	15 (30%)	35 (70%)	

\*chi2

Tabla 12. Asociación entre los antecedentes de alergia y la presencia de la rinitis alérgica

Antecedentes de alergia	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	р
Si	19 (26%)	54 (74%)	0.000
No	79 (79.8%)	20 (20.2%)	

\*Chi2

Tabla 13. Asociación entre el tabaquismo y la presencia de la rinitis alérgica

Tabaquismo	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	р
Si	29 (55.8%)	23 (44.3%)	0.833
No	69 (57.5%)	51 (42.5%)	

\*Chi2

Tabla 14. Asociación entre los antecedentes de asma y la presencia de la rinitis alérgica

Antecedentes de asma	Ausencia de Rinitis	Presencia de Rinitis	р
Si	9 (27.3%)	24 (72.7%)	0.000
No	89 (64%)	50 (36%)	

\*Chi2

#### 10. DISCUSION

Esta investigación tuvo como propósito analizar la relación de los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica en 172 escolares adscritos de la consulta del HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos, donde entre sus objetivos fue identificar la frecuencia de rinitis alérgica, además de caracterizar aspectos sociodemográficos de la población escolar, identificar la relación de la vía de nacimiento y la rinitis alérgica, determinar la relación entre la lactancia materna y la rinitis alérgica, y determinar la relación entre el uso de antibióticos en el primer año y la rinitis alérgica en población escolar del HGR con MF no. 1 del IMSS en Cuernavaca, Morelos.

A continuación, se discuten los principales hallazgos de este estudio:

En nuestro estudio obtuvimos una prevalencia para rinitis alérgica del 43%, la cual se encuentra muy por encima de lo que reporta *Mancilla-Hernández y cols.* en un estudio que realizó en la Ciudad de Cuernavaca reportando una prevalencia en niños de 6 a 9 años del 11.94% (25); donde solo se tomaron dos grupos específicos de edad, en comparación con nuestro estudio que fue en toda la población escolar de 6 a 11 lo cual explicaría la prevalencia menor debido a un incremento en el rango de edad. En otro estudio de *Mancilla-Hernández y cols.* el cual se realizó a nivel nacional, se reportaron prevalencias que variaban desde el 5% hasta el 48%(22) situando la prevalencia que obtuvimos en nuestro estudio dentro del rango nacional, esto determinado por la ubicación y características sociodemográficas de cada población. Por otro lado, la prevalencia que obtuvimos en nuestro estudio en comparación con la que reportan *Asher y cols* a nivel global, en países industrializados, con una variabilidad que va del 10% hasta el 40% (20), es superior. *Discusión sobre vía de nacimiento y rinitis alérgica*.

De los resultados obtenidos *en esta investigación* respecto a la vía de nacimiento, se observa que el 52.3% de la población estudiada nació por cesárea y el 47.7% restantes nació por parto vaginal. Similar al estudio de cohorte de *Brandao et al.* donde la frecuencia de cesáreas contra partos fue del 48.3% y 51.6% respectivamente (38), y en el de *Zúñiga y cols*., los cuales obtuvieron una

frecuencia de cesáreas del 50.3% y 49.7% partos vía vaginal en su población total estudiada (40).

En *nuestro estudio* el 50% de los niños nacidos por vía cesárea contra un 35.4% nacidos por parto vaginal presentaron rinitis alérgica comparándose con un 64.6% nacidos por vía vaginal y un 50% nacidos por cesárea sin presencia de rinitis alérgica, siendo esta diferencia marginalmente significativa.

Por el contrario en el estudio de cohorte de *Brandao et al* se concluyó que la rinitis alérgica fue más frecuente en niños obtenidos por cesárea (28.4%) contra los nacidos por parto vaginal (19%) con una diferencia estadística de 0.02. (38) y *Krzych-Falta y col*. en un estudio mediante la aplicación de una encuesta epidemiológica transversal, evaluaron factores de riesgo seleccionados como la vía de nacimiento, llegando a la conclusión de que el riesgo de desarrollar rinitis alérgica es más alto para los niños que nacen por cesárea que por parto vaginal (10).

Existen estudios como el de *Michael Pistiner,MD, Diane R. Gold y cols.* el cual examinó la relación entre el nacimiento por cesárea y las enfermedades alérgicas en niños con riesgo de atopia, concluyendo que el parto por cesárea tiene 2 veces más probabilidad de presentar rinitis alérgica y atopia en aquellos niños que tienen antecedentes de asma y/o alergias en los padres (53). Al analizar los antecedentes heredofamiliares de alergia y la presencia de rinitis en *nuestro estudio* observamos una diferencia estadísticamente significativa entre ambas variables (p<0.000) en donde las personas con antecedentes de alergia presentaron rinitis alérgica en un 73% en comparación con aquellos que no tenían dichos antecedentes. Con respecto a los antecedentes heredofamiliares con asma se observa que en aquellos pacientes con antecedentes de asma la prevalencia de la rinitis fue de 72.3% en comparación con aquellos que no tenían antecedentes de asma pero sin rinitis alérgica, que al igual que *Brandao y col.* concluyeron que el nacimiento por cesárea aumenta el riesgo de rinitis crónica y rinitis alérgica en niños de 6 años de edad con antecedentes de asma de los padres (38).

#### Discusión de rinitis y lactancia.

En nuestro estudio el 48.6% que recibió lactancia mixta durante el primer año de vida tiene presencia de rinitis alérgica, por otro lado el 60.2% de la población que fue alimentado mediante lactancia materna exclusiva apreciamos ausencia de rinitis alérgica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Contrastándolo con el estudio de casos y controles de *Goycochea V. Walter y cols.*, donde hallaron un efecto protector para rinitis alérgica en aquellos niños que recibieron lactancia materna exclusiva con respecto a los que recibieron formula (42).

Colombia, Villafañe A. y cols en otro estudio de casos y controles también encontraron que la lactancia materna de forma exclusiva por 3 o más meses, es un factor protector para enfermedades alérgicas y hacerlo por un tiempo menor a 3 meses, independientemente de si es de manera exclusiva o no, es factor de riesgo para las enfermedades alérgicas (43); sin embrago en nuestro estudio, no hubo resultados con significancia estadística en relación al tiempo de lactancia. Se encontraron resultados similares al estudio transversal descriptivo de Parrilla y cols., donde no hubo diferencias significativas entre la lactancia materna exclusiva en 6 meses y la presencia de rinitis, dermatitis, asma, bronquitis o alergia alimentaria (44).

#### Discusión del uso de antibióticos en el primer año de vida.

Foliaki S. y cols., mediante el proyecto ISAAC III con el objetivo de investigar la asociación entre el uso de antibióticos y los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eccema; encontraron que el uso de antibióticos en el primer año de vida se asocia con un mayor riesgo de síntomas de rinoconjuntivitis (49), K. Wickens y cols., mediante un estudio de cohorte examinaron la asociación entre la exposición a antibióticos en la infancia y el desarrollo de asma, eczema y atopia en la primera infancia encontrando una asociación marginalmente significativa de antibióticos con atopía (50), pero por otro lado en nuestro actual estudio obtuvimos que los niños que usaron antibióticos antes del primer año de vida tuvieron más posibilidad de tener alergia en comparación con aquellos que no lo usaron. Pero con respecto al tiempo de uso de los antibióticos y la presencia de rinitis alérgica no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### Limitaciones del estudio

En este estudio nos enfrentamos a limitaciones propias de los diseños transversales, los cuales involucran el no permitir medir incidencia de la enfermedad, además es imposible establecer causalidad entre la exposición y falta en temporalidad de la asociación exposición-efecto. Por lo que se propone realizar estudios longitudinales que puedan evaluar esta asociación con mayor validez. Los potenciales sesgos; generados por los participantes, al sobreestimar la sintomatología si es que se encontraban consultando por un cuadro agudo

#### Fortaleza del estudio

respiratorio, del tipo de sesgos de información.

El instrumento de medición para identificar la prevalencia de rinitis alérgica fue validado en escolares mexicanos, cuenta con una alta sensibilidad y especificidad. La recolección de datos se realizó por personal capacitado y estandarizado para la aplicación del cuestionario.

El tamaño de muestra fue calculado y adecuado para establecer relaciones significativas con una seguridad del 95% de confianza y una precisión de 0.05.

#### Ventajas del estudio

Dentro de las ventajas que se aprecian para este tipo de estudios transversales, es que nos permite el estudio de múltiples variables relacionadas a la enfermedad en un corto periodo de tiempo y a un bajo costo para su ejecución.

#### Desventajas del estudio

Los estudios transversales no nos permiten calcular la incidencia de una enfermedad, son más susceptibles a la presencia de sesgos y no permite establecer asociación temporal entre la exposición y la enfermedad, dado que ambas se determinan simultáneamente.

#### 11. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados que se obtuvieron en el análisis anterior se identificó que las variables como el tiempo de lactancia, la frecuencia de uso de antibióticos en el primer año y la presencia de tabaquismo familiar no se encuentran relacionados con la presencia de rinitis alérgica en los escolares que acuden al HGR c/MF No.1.

Por otro lado la vía de nacimiento, el tipo de alimentación y el uso de antibióticos se encuentran relacionadas con la presencia de rinitis alérgica en escolares que acuden al HGR c/MF No.1.

Podemos afirmar que la prevalencia de rinitis alérgica fue significativamente mayor en aquellos escolares que fueron alimentados con formula durante los primeros meses al nacimiento, aquellos que usaron antibióticos durante el primer año de vida sin importar la frecuencia de uso, y sobre todo en aquellos escolares que tienen antecedentes familiares de asma y otras alergias.

Fue marginalmente significativa la prevalencia de rinitis alérgica en aquellos nacidos por cesárea en nuestro estudio.

En resumen, los factores que modifican la microbiota como el tipo de alimentación, el uso de antibióticos y la vía de nacimiento se relacionan con la presencia de rinitis alérgica en escolares del HGR c/MF No1. de Cuernavaca, Morelos.

#### 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Mastrorilli C, Posa D, Cipriani, et al. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(8):795–803.
- 2. Dunlop J, Matsui E, Hermant P, et al. Allergic Rhinitis: Environmental Determinants. Immunol Allergy Clin North Am. 2016; (36(2): 367-377.
- González P, Arancibia J. La marcha atópica. Neumologia pediátrica. 1997;
   64(1): 124-128.
- Aviña JA, Castañeda D. Marcha alérgica: el camino de la atopia. Alergia,
   Asma e Inmunología Pediátricas. 2006; 15 (5): 50-56.
- 5. Cepeda AM. Rinitis Alérgica en Pediatría. Curso continuo de actualización en pediatría. 2010; 11(2): 5-19.
- Caballer B, Rodríguez M, Fraj J, et al. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. Am J Rhinol Allergy. 2012; 26 (5):390–394.
- 7. Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. F1000Res. 2018; 1(7): 13-33.
- 8. Antolín A, Rodríguez M, Barbarroja J, et al. Protocolo diagnóstico de la rinitis. Medicine. 2013; 11(29):1835-1838.
- Baena CE, Solé D, González SN, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. Rev Alerg Mex. 2009; 56(2): 56-63.
- Krzych FE, Furmanczyk K, Lisiecka BM, et al. The effect of selected risk factors, including the mode of delivery, on the development of allergic rhinitis and bronchial asthma. Postepy Dermatol Alergol. 2018; 35(3), 267-273.

- 11. Tataranu E, Diaconescu S, Ivanescu C, et al. Developmental and birth risk factors of atopic disease in early childhood. Rom J Funct Clin, Anatom Anthropol. 2015; 14(3): 518-524.
- 12. Akdis CA, Hellings P, Agache I, et al. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. J Europ Alergl Immunol. 2015; 15 (1): 300-350.
- 13. Martínez D, Castro D, Díaz D, et al. Microbiota, Cesárea y Alergias. Ciencia y Salud Virtual. 2014; 6 (1): 54-64.
- Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: An update on disease, present treatments and future prospects. J Int Immunopharmacol. 2011; 11(1): 1646–1662.
- 15. Rivera M, Kittel M. Pruebas de alergia: Paso a paso. Rev Alerg Mex. 2016; 12(8):456.
- 16. Secretaria de Salud. Guía de Práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. México; 2009. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- 17. Scadding GK, Kariyawasam H, Mirakian R, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2017; 47(7):856–889.
- 18. Son E. La marcha atópica. Rev Fac Med Mex. 2012; 56(2): 6-8.
- Antolín D, Soto A, González M, et al. Rinitis alérgica. Medicine. 2017;
   12(30):1757–66.
- Asher MI, Monteforrd S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry crosssectional surveys. Lancet, 2006, 368 (9537): 733-743.
- 21. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. 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):476–483.

- 22. Mancilla E., Medina MA., Barnica RH, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. Rev Alerg Mex. 2015; 62 (3):196–201.
- 23. Mayorga JL, Sánchez A, Ramírez A, et al. ARIA México 2014 Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. Rev Alerg Mex. 2014; 61(1): 1-115.
- Barajas MB., Zepeda AT, Romero J. Dermatitis atópica en niños escolares de Ciudad Guzmán, México. Prevalencia y factores asociados Rev Alerg Mex. 2010; 57(3):71–78.
- 25. Mancilla E, González EV, Medina MA, et al. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. Rev Alerg Mex. 2017; 64(3):243-249
- López J, Téllez O, Valdés A, et al. Prevalencia y factores asociados de rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2008; 17 (2):54–64.
- 27. Torres J, Molina AB, Montes C. Prevalencia y factores asociados a rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños. J Allerg Immunopat. 2007; 1(1): 15-25.
- 28. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. J Allerg Clin Immunol. 2017; 140(1): 1-12.
- 29. Ramírez MV, Capdevila LM, Terradillos MJ, et al. El Exposoma: un nuevo concepto en salud laboral. Rev Asoc Esp Espec Med Trab. 2016; 25(3):176-183.
- 30. Icaza ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2013; 78(4):240–248.
- 31. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med. 2016; 8(343-382).
- 32. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory

- noncommunicable diseases: Associations and potentials for gut microbiota therapies. J Allerg Clin Immunol. 2015; 135(1): 3-13.
- Rosa D, Gómez EJ, Sánchez N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. Rev Cubana Pediatr. 2018; 86(4): 502-513.
- 34. Shin H, Pei Z, Martinez K, et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. Microbiome. 2015; 3(1): 59.
- 35. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: Mom matters. Trends Mol Med. 2015; 21(2):109-117.
- 36. Sevelsted A, Stokhol J, Bannelykke K, et al. Cesarean section and chronic inmune disorders. Pediatrics. 2014; 135(1):92-98.
- 37. Blustein J, Liu J. Time to consider the risks of caesarean delivery for long term child health. Br Med J. 2015; 350 (5): 2410.
- 38. Brandão HV, Vieira GO, Oliveira T, et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. BMC Pediatr. 2016; 16(1): 57.
- 39. Baeza MA, Chan RD. Nacimiento por cesárea y desarrollo de asma en escolares. Rev Mex Ped. 2015; 82 (4):124–128.
- 40. Zúñiga IR, Lozano JC, Franco P, et al. Cesárea como factor condicionante de estreñimiento, dermatitis y alergias en niños de dos unidades del Instituto Mexicano del Seguro Social. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2015; 24(1): 5-11.
- 41. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. Rev Chil Pediatr. 2017; 88(1): 7–14.
- 42. Goycochea WA, Tunque H, Martín C, et al. Asociación entre prematuridad, bajo peso al nacer y lactancia materna exclusiva con rinitis alérgica, en niños de 2 a 7 años que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú. Bol Med Hosp Infant Mex, 67(4), 315-326.
- 43. Villafañe C, Torre F, Cifuentes L, et al. Influencia de la lactancia materna y la

- alimentación en el desarrollo de alergias en los niños. Aten Primaria. 2009; 41(12):675-680.
- 44. Gil MP. Influencia de la lactancia materna y el inicio de la alimentación en el desarrollo de enfermedades alérgicas entre los 3 y 6 años de edad. Metas Enferm. 2014; 17(8): 18–26.
- 45. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. Rev Cubana Pediatr. 2018; 90(1): 94–110.
- 46. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances increased susceptibility to infections. Front Microbiol. 2016; 6(1): 1–11.
- 47. Vangay P, Ward T, Gerber JS, et al. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. Cell Host Microbe. 2015; 17(5), 553-564.
- 48. Zamudio VP, Ramírez JA, Toro EM, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta Pediatr Mex. 2017; 38(1), 49-62.
- 49. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124(5):982–989.
- 50. Wickens K, Ingham ME, Pattemore P, et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality. Clin Exp Allergy, 2008; 38(8):1318–1324.
- 51. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015; 17(5): 690-703.
- 52. Hansen CH, Andersen LS, Krych U, et al. Mode of delivery shapes gut colonization pattern and modulates regulatory immunity in mice. J Immunol, 2014; 193(3), 1213-1222.

- 53. Pistiner M, Gold D, Abdulkerim H, et al. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. J Allergy Clin Immunol, 2008; 122 (2): 274-279.
- 54. Mancilla E, Medina MA, Osorio RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. Rev Alerg Mex. 2014; 61(3), 153-161.

# **ANEXOS**

#### Anexo 1. Carta de consentimiento informado



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROBIOTA EN LA INFANCIA
RELACIONADOS A LA RINITIS ALERGICA EN ESCOLARES QUE

MEDICINA FAMILIAR No. 1 DEL IMSS, CUERNAVACA MORELOS

ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL H. G. R. CON UNIDAD DE

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Posibles beneficios que recibirá al participar

en el estudio:

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad v confidencialidad:

Cuernavaca, Morelos a del Mes de del año

R-20191702-021

Antecedentes: La prevalencia de la rinitis alérgica se ha incrementado de forma acelerada en los últimos años y se ha convertido en un importante problema de salud pública por que tiende a la cronicidad cuando se asocia a otras comorbilidades como el asma. A pesar de ser subdiagnósticada es una condición muy frecuente durante la infancia, situándose dentro de las principales causas de consulta en la atención primaria y la primera en la consulta externa de alergología generando costos elevados para su atención y tratamiento. Su etiología es multifactorial, sin embargo durante las últimas décadas se ha enfocado su estudio aquellos factores que modifican la directamente la microbiota; como la vía de nacimiento, lactancia materna y el uso de antibióticos durante el primer año de vida, los cuales son importantes para una correcta maduración y equilibrio del sistema inmunológico. Estos factores pueden ser un factor protector o de riesgo para la predisposición de enfermedades alérgicas como la rinitis en la infancia. Objetivo: Analizar la relación de los factores que modifican la microbiota en la infancia y la rinitis alérgica en escolares adscritos al HGR con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca, Morelos

Aplicación de cuestionario sociodemográfico y cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos, en los padres de escolares de 6 a 12 años de edad que acuden a la consulta externa del H.G.R. con U.M.F. No.1 de IMSS, Cuernavaca Morelos

No existe riesgo alguno para el paciente o su familiar.

Estudio para determinar prevalencia, al realizarse diagnostico mediante el cuestionario si este fuera positivo se referirá a su consultorio correspondiente para iniciar con medidas de prevención secundaria y terciaria

Solo se informara a padre o tutor responsable, para iniciar seguimiento y tratamiento especializado con el objetivo de disminuir complicaciones.

Participarán de forma voluntaria y en caso de querer abandonar el estudio lo podrán hacer en cualquier momento, así como expresar sus dudas de los cuestionarios aplicados.

Se mantendrá en todo momento respeto al participante, y se guardará en secreto su nombre al publicar los resultados obtenidos manteniéndose

En caso de colección de material bi	iológico (si aplica):						
No a	utoriza que se tome la mue:	stra.					
Si au	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médic							
aplica):	so en derechonablentes (si						
Beneficios al término del estudio:		Detección de algún factor de riesgo prevenible, así como en caso de requerirlo manejo integral y apoyo a través de primer y segundo nivel de atención.					
En caso de dudas o aclaraciones re	elacionadas con el estudio i	podrá dirigirse a:					
Investigador Responsable:	-Dra. Rocío E. İ	Mateos Martínez.					
		ateosm@hotmail.com					
Colaboradores:	Tel: 777 179 79	726 ría Ocampo Martínez					
Colaboradores.	Email: dulce Ma						
	Tel. 777 267 83						
		ROMERO PASCUAL					
		mero@imss.gob					
	Tel. 777 141 41	147					
	-Dra. Berenice						
		equiroz1983@gmail.com					
En agos de dudos e aglorogiones cobre que	Tel. 777 564 06	ó 74 á dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS:					
Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B extensión 21230, Correo electrónico: comisi	" de la Unidad de Congresos, Colo	onia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00					
Nombre y firma del su	ujeto	Nombre y firma de quien obtiene el					
·	•	consentimiento					
Testigo 1		Testigo 2					
Nombre, dirección, rela	ación y firma	Nombre, dirección, relación y firma					

#### Anexo 2. Cuestionario sociodemográfico



#### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1 CUERNAVACA MORELOS

	FOLIO:			
Nombre completo:				
Número de seguro social:		Agregado:		
Adscripción: HGR1 c/MF	Turno:	Consultorio:		
	Matutino			
	Vespertino			
Dirección:		Número telefón	ico:	
Padre/Tutor responsable:		ı		
Fecha de nacimiento:				
1. Sexo:		2. Edad e	n años	3
a) Masculino b)	Femenino			
ANTE	CEDENTES PER	INATAL ES		
3. NUMERO DE EMBARAZO:	CEDENTES FER		148.0	ESTACION:
3. NUMERO DE EMBARAZO.		4. SEIVIAN	1AS G	ESTACION.
5. VIA DE NACIMIENTO:	6. INDICACION CESAREA:			
a) Cesárea b) Parto va				
ANTE	CEDENTES POS	NATALES		
7. ALIMENTACION: a) Lactancia m	aterna exclusiva	8. TIEMPO		a) < 6meses
b) Formula		LACTANCIA		b) 6-12 meses
c) Mixta		MATERNA		c) >12meses
9. USO ANTIBIOTICOS EN EL PRIM	IER AÑO	10. FRECUENC	CIA US	SO EN EL PRIMER
a)Si b) No		AÑO DE VIDA		
		a)1	b)2	c)3 o mas
ANT	ECEDENTES FA	MILIARES		
10. ANTECEDENTES ALERGIA:		11. TABAQUIS	MO FA	AMILIAR:
a) Si b) No		a) Si		b) No
12. ANTECEDENTE DE ASMA				
a) Si b)No				

### Anexo 3. Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos



#### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HOSPITAL GENERAL REGIONAL CON MEDICINA FAMILIAR No. 1 CUERNAVACA MORELOS

Instrumento de medición: cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica 8puntaje: 0.75 -1) Marque con X las respuestas positivas:

1.	Antecedentes familiares de alergia (Asma, rinitis alérgica, urticaria alérgica alimentos, alergia a medicamentos, a picadura de insectos, dermatitis atópica):  Sí No
2.	Cuadros catarrales recurrentes Sí No
	☐ Cuadros catarrales todo el tiempo
	☐ Una vez al mes
	□ Dos veces al mes □ Cada dos a tres meses
	☐ Cada dos a tres meses ☐ Una vez al año
	□ Otro tiempo
3.	Marque los síntomas que manifiesta
	☐ Congestión nasal
	☐ Escurrimiento de moco
	☐ Estornudos
	☐ Comezón en la nariz
4.	Más frecuentes en la noche o en la mañana (o en ambas) Sí No
5.	Estornudos en salva ((más de tres estornudos seguidos):  Sí  No
6.	Los síntomas catarrales se acompañan de tos recurrente: Sí No
	☐ Siempre
	☐ Casi siempre
	□ A veces
7.	Con el frio se tapa (constipa) la nariz Sí No
8.	Constipación nasal por olores fuertes  Sí No

9.	Los síntomas nasales se acompañan de	síntomas oculares	(lagrimeo, comezón ocular)
		☐ Sí	☐ No
			_
10.	Si respondió si :		
	□ Sigmore		
	☐ Siempre		
	☐ Casi siempre		
	☐ A veces		
11.	Tiene línea o marca sobre la nariz	☐ Sí	☐ No
12.	Tiene ojeras cuando se enferma	☐ Sí	☐ No

**ANEXO 4. CARTA DE ANUENCIA** 

Cuernavaca Morelos a

del 2019

de

ASUNTO: AUTORIZACION PARA LA REALIZAR CUESTIONARIOS CON FINES DE INVESTIGACION

Dra.

Director general HGR c/MF No.1

PRESENTE

Por medio de la presente le informo a usted que el objetivo de este documento es para solicitarle muy

atentamente me sea autorizado el abordaje de los padres o tutores de escolares de 6 a 12 años que se

encuentren en la sala de espera para la aplicación de dos cuestionarios; uno para recolección datos

sociodemográficos y el otro es un cuestionario para diagnóstico de Rinitis alérgica para estudios

epidemiológicos, en la sala de espera de la consulta externa de medicina familiar del Hospital General

Regional con Medicina Familiar No 1 "Ignacio García Téllez" con la finalidad de la obtención de los datos

requeridos para mi investigación, que servirá como trabajo de tesis el cual lleva por tema "Factores que

modifican la microbiota en la infancia relacionados a la rinitis alérgica en escolares que acuden

a la consulta externa del H. G. R. con Unidad de Medicina Familiar no. 1 del IMSS, Cuernavaca

Morelos".

El equipo de investigación considera necesario expresar que se cuenta con los criterios de

confidencialidad y respeto a la privacidad de los pacientes.

Sometiendo este protocolo de investigación a revisión de acuerdo a los principios éticos vigentes según

los documentos nacionales. Especificando que nuestro estudio no transgrede los derechos humanos, ni

viola normatividad alguna en materia de investigación en seres humanos.

Agradeciendo de antemano su amable atención a mi solicitud y en espera de su respuesta, quedo de

usted.

Atentamente

Dra. Berenice Quiroz Torres Médico residente de tercer año

Especialidad Medicina Familiar

55

#### 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agos 2019	Sept 2019	Oct 2019	Nov 2019	Dic 2019	Enero 2020	Feb 2020
Búsqueda bibliográfica											
Elaboración del protocolo											
Presentación y autorización del proyecto por el CLIES											
Identificación de pacientes											
Recolección de datos											
Análisis y escritura de base de datos											
Discusión											
Conclusión del estudio											
Presentación del trabajo											