

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

**UNIVERSIDAD DR. JOSE MATIAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

**ASOCIACION ENTRE RINITIS ALERGICA Y ASMA EN PACIENTES ENTRE
LOS 6 Y 18 AÑOS DE EDAD DE LA CONSULTA EXTERNA DE ALERGOLO-
GIA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL.**

Tesis presentada para optar al título de Doctorado en Medicina

Por:

Daniel Enrique Hernández González

Sofía Eugenia Iraheta Orellana

Fernando José Pineda

Asesor:

Dr. Mauricio Flores

ANTIGUO CUSCATLAN, LA LIBERTAD, EI SALVADOR ENERO 2016



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo

RECTOR

Dr. Jose Enrique Sorto Campbell

VICERRECTOR

VICERRECTOR ACADEMICO

Dr. Nicolas Astacio Soria

DECANO DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ

COMITE EVALUADOR

Dr. William Hoyos

PRESIDENTE DE EL COMITE EVALUADOR

Dra. Claudia Lara

COMITE EVALUADOR

Dr. Rafael Lopez

COMITE EVALUADOR

Dr. Mauricio Flores

ASESOR

ANTIGUO CUSCATLAN, LA LIBERTAD, 3 DE FEBRERO DE 2016.

ACTA DE EVALUACION DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,
ASOCIA 17 horas con 30 minutos del día 3 del mes de FEBRERO de 2016
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:
ASOCIACION ENTRE RINITIS ALERGICA Y ASMA EN PACIENTES ENTRE LOS 6 Y 18 AÑOS DE EDAD DE LA
CONSULTA EXTERNA DE ALERGOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. Daniel Enrique Hernandez Gonzalez
2. Sofia Eugenia Iraheta Orellana
3. Fernando Jose Pineda

Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

- APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

Dra. Claudia María Lara
Presidente

Dr. Rafael Lopez Urbina
Primer Vocal

Dr. William Andrés Hoyos
Segundo Vocal

Índice

1.	Resumen	1
2.	Objetivos.....	2
2.1	Objetivo General.....	2
2.2	Objetivos Específicos	2
3.	Introducción	3
3.1	Planteamiento del Problema.....	3
3.2	Justificación del problema.	3
4.	Marco Teórico.....	5
4.1	Rinitis Alérgica.....	5
4.1.1	Definición	5
4.1.2	Epidemiología	5
4.1.3	Factores de riesgo y su frecuencia	6
4.1.4	Fisiopatología.....	8
4.1.5	Manifestaciones Clínicas.	10
4.1.6	Diagnostico	11
4.1.7	Diagnóstico diferencial.....	13
4.1.8	Tratamiento.....	13
4.1.9	Tratamiento farmacológico.....	13
4.2	Asma	16
4.2.1	Definición.....	17
4.2.2	Factores de Riesgo.....	17
4.2.3	Diagnostico	18
4.2.4	Tratamiento.....	19
4.3	Asma y Rinitis.....	20
4.3.1	Definición	20
4.3.2	Coexistencia de Asma y Rinitis.....	20
4.3.3	Calidad de vida y gastos.....	20
4.3.4	Prevalencia	21
4.3.5	Factores de Riesgo.....	21
4.3.6	Patogénesis	21
4.3.7	Tratamiento.....	22
5.	Metodología.....	23
5.1	Tipo de Estudio.....	23
5.2	Definición de la población y Muestreo	23
5.3	Definición de Caso.	23
5.4	Definición de Control.	24
5.5	Criterios de inclusión y exclusión.....	24
5.6	Plan de Recolección de datos	25
5.7	Plan de Procesamiento y Análisis de Datos.	25
5.8	Consideraciones Éticas.....	25
5.9	Variables e Indicadores	26
6.	Cronograma.....	28
7.	Resultados.....	29

7.1	Datos Demográficos	29
7.2	Asociación entre variables y diagnósticos.	31
8.	Discusión.	36
9.	Conclusiones	40
10.	Recomendaciones.	41
11.	Conflicto de Intereses	41
12.	Anexos	42
13.	Bibliografía	49

1. Resumen

El siguiente trabajo de tesis tiene como objetivo buscar asociación entre diversos factores con Asma y Rinitis. Se conoce que tanto el Asma como la Rinitis son patologías crónicas que tienen un gran impacto en la calidad de vida de los escolares y adolescentes. En la literatura internacional se describen múltiples factores de riesgo para esas poblaciones, sin embargo a nivel nacional no hay datos que se apliquen a nuestra población.

A partir de este estudio analítico observacional transversal retrospectivo de casos y controles se busca comparar la exposición de casos contra la exposición de controles para identificar asociación mediante la prueba de Chi-Cuadrado y determinar si son factores protectores o de riesgo utilizando Odds Ratio.

Se identificaron asociación como factor de riesgo para: antecedentes familiares, vía de parto y exposición a humo de tabaco; mientras que exposición a mascotas y procedencia urbana como factor protector. En el resto no se encontró asociación.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar los diversos factores asociados a Asma y Rinitis en pacientes entre 6 y 18 años de la consulta externa de alergología del Hospital Nacional San Rafael (HNSR).

2.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la asociación y el riesgo del sexo y procedencia para rinitis, asma y combinados.
2. Determinar la asociación y el riesgo de antecedentes familiares atópicos para rinitis, asma y combinados.
3. Analizar los antecedentes perinatales, su asociación y riesgo para rinitis, asma y combinados.
4. Determinar el impacto del seno materno para alergias respiratorias.
5. Determinar la asociación entre el medio ambiente del paciente y la presencia de asma y/o rinitis.
6. Evaluar co-morbilidades de los pacientes con asma y/o rinitis.

3. Introducción

3.1 Planteamiento del Problema.

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las principales enfermedades crónicas en la infancia en países desarrollados y no desarrollados. Se ha producido un incremento alarmante en los últimos 25 años lo que conlleva a la necesidad de desarrollar más estrategias para la prevención o curación de dichas enfermedades. (1) Una de las acciones más costo efectivas es la prevención, por lo que es de suma importancia conocer factores de riesgos asociados en el desarrollo de estas enfermedades, con la finalidad de generar estrategias diversas para modificar dichos factores. (2)

Estudios internacionales demuestran que tanto el asma como la rinitis alérgica, tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes que los padecen (3); además de esto se ha demostrado que la presencia conjunta de rinitis alérgica y asma tiene un mayor efecto en la calidad de vida. (4) A esto se le suma que en muchas ocasiones enfermedades como rinitis son ignoradas al ser confundidas con un simple catarro.

Estudios diversos describen a nivel internacional los factores de riesgo más conocidos que son asociados a asma y rinitis alérgica entre los cuales se encuentran: antecedentes familiares, perinatales, ambientales, alimenticios, etc. (5) Sin embargo, en nuestro país no existen estudios que evalúen la asociación de estos factores. Por lo que surge la pregunta:

¿Qué factores de riesgo se encuentran más asociados al desarrollo de asma y rinitis durante la edad pediátrica?

3.2 Justificación del problema.

En el país no se cuenta con datos estadísticos específicos sobre enfermedades alérgicas por lo que se ve la necesidad de tomar en cuenta estadísticas de otras poblaciones con características demográficas similares. Un estudio en Brasil que evaluó poblaciones con características sociales similares a las de nuestro país demuestra que el 12% de los niños evaluados en el estudio presento algún síntoma alérgico y el 93% de estos estaban asociados a diagnóstico de asma. (6) Para el siglo XX, se ha visto un aumento significativo de la prevalencia de Asma y a pesar de los tratamientos óptimos, continúa representando una importante carga de mortalidad y morbilidad. (7)

La Rinitis alérgica se ha convertido en una enfermedad crónica común, debido a un aumento en su prevalencia, produciendo así un impacto negativo en el bienestar físico, social y psicológico en la infancia. (8) Un estudio internacional de asma y alergias realizado en Korea demostró un incremento en la prevalencia de rinitis alérgica, de 16.8% en 1995 a 22% en el 2000. (2) Para el grupo "Allergic Rhinitis and its impact on Asthma" (ARIA) en el año 2008 en México, la prevalencia de Rinitis es de 10%. En el proyecto "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) se reporta la frecuencia de rinitis en Costa Rica, reportándose un 36.9% de la muestra de niños entre 13 a 14 años y casi el 40% niños entre 6 y 7 años. (9)

Las Enfermedades alérgicas afectan la calidad de vida y la salud de los niños al causar síntomas tales como disturbios del sueño, fatiga, pobre concentración y limitaciones en las actividades diarias, los cuales muchas veces tienden a ser subestimados por padres y médicos y por ende no son tratados. (10) En Inglaterra se han observado más de 100,000 hospitalizaciones por asma al año, las cuales usualmente resultan en asma fatal. (11)

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han reportado una estrecha relación entre rinitis alérgica y asma; evidenciándose una coexistencia en la mayoría de los casos; por lo que muchos factores de riesgo están presentes en ambas patologías. (8) Por ejemplo, si se evalúan los antecedentes familiares como un factor de riesgo, se ha observado que el riesgo de enfermedad asmática incrementa sustancialmente con antecedentes familiares de alergias, aproximadamente el 10% de enfermedades alérgicas aparecen en aquellos niños sin antecedentes familiares alérgicos, y este riesgo incrementa a un 20-30% en aquellos niños con al menos un familiar de primer grado con historia de enfermedades alérgicas y del 40-50% con 2 familiares de primer grado afectados. (12)

Así mismo, otros factores se han asociado a asma y/o rinitis alérgica, tales como: antecedentes perinatales, exposición ambiental, características demográficas, y alimentación durante los primeros meses de vida; descritos en estudios internacionales. Sin embargo en el país no existe una evaluación de los mismos por lo que surge la necesidad de este estudio. (13)

4. Marco Teórico

4.1 Rinitis Alérgica

4.1.1 Definición

La Rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal cuyos síntomas son provocados por la exposición a alérgenos, debido a la inflamación mediada por anticuerpos IgE de la mucosa que revisten la nariz, y la cual está caracterizada por al menos 2 de los siguientes síntomas: rinorrea (secreción serosa), estornudos, bloqueo nasal y prurito (14) y cuyo diagnóstico debe haber sido establecido por un médico especialista (15) (16).

4.1.2 Epidemiología

La rinitis alérgica es un problema global de salud pública. Su elevada prevalencia, la existencia de comorbilidades, la afectación de la calidad de vida del paciente y los elevados costos que ocasiona son razones suficientes para considerarla una de las enfermedades de mayor impacto sanitario (17).

La rinitis alérgica afecta a pacientes de todos los países, grupos étnicos y de diferentes edades. Se estima que más de 600 millones de pacientes sufren esta enfermedad en todo el mundo, pero existen diferencias entre áreas rurales y urbanas, así como en países industrializados y los que están en vías de desarrollo, debido a variaciones en las reacciones alérgicas (18; 19; 20; 21).

En Reino Unido, la rinitis alérgica estacional fue notificada por Bostock en 1819 y desde entonces se han incrementado las consultas hasta el hecho de cuadruplicarse en la segunda mitad del siglo XX (22). Investigadores del proyecto International “Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) investigaron la prevalencia y posibles causas de enfermedades atópicas usando métodos estandarizados (cuestionarios). Este fue dividido en 3 fases:

- Fase 1: diseñada para comparar la prevalencia entre y dentro de los países.
- Fase 2: proveer un marco etiológico de búsqueda (genética, ambiente, estilos de vida, y cuidados médicos).
- Fase 3: reevaluar prevalencia y severidad de las medidas hechas 5 años después de obtener una respuesta inicial. (22)

En este estudio se observó que la prevalencia de rinitis es variable. Numerosas investigaciones demostraron una elevada prevalencia en países industrializados y con estilos de vida occidentales y no se esperaba que también en países con ingresos medios y bajos se reprodujeran cifras tan altas. Así, la prevalencia de Rinitis en fase 1 ISAAC en América Latina fue más alta que en el resto del mundo en el grupo de niños de 6 a 7 años de edad; sobre todo en países con climas tropicales y subtropicales, más cálidos y húmedos, como Brasil, Panamá, Perú y Costa Rica. En contraste, países con climas más templados como Argentina, Chile y Uruguay la prevalencia de Rinitis es más baja (23). En países desarrollados, durante más de una década este incremento se atribuyó a disminución de enfermedades infecciosas, mejores condiciones sanitarias, menor exposición a alérgenos, entre otras, dando lugar a la teoría de la “Hipótesis de Higiene”, la cual fue descrita en 1989 por David Strachan la cual explica que la reducción de la exposición a infecciones durante la infancia resulta en una respuesta inmune aberrante a antígenos inocuos más tarde en la vida; sin embargo los estudios en ISAAC demuestran que esta no sería operativa universalmente (24).

Se ha observado que el 80% de los individuos desarrollan síntomas antes de los 20 años. Así, en un estudio alemán se observó que la prevalencia de rinitis alérgica se cuadruplicaba del 6% (a la edad de 3 años), al 24% (a los 13 años) en aquellos niños sin historia de padres alérgicos y se triplicaba del 13% (3 años) al 44% (a los 13 años) en aquellos niños con al menos un padre alérgico. Además se ha observado que la rinitis afecta más a niños que a niñas (un estudio en Korea demostró que la incidencia de rinitis alérgica en niños fue del 14.5% y del 12.2% en niñas (25)) pero durante la pubertad esta prevalencia se iguala afectando de igual manera a ambos sexos (26).

4.1.3 Factores de riesgo y su frecuencia

Para prevenir la incidencia y severidad de las enfermedades alérgicas se han desarrollado múltiples estrategias para combatir los factores involucrados en su desarrollo. Estas se han asociado mucho a una interrelación multigenica ambiental, por lo que dichas intervenciones están dirigidas hacia los factores de riesgo más descritos, entre los que se encuentran: exposición a animales domésticos en el hogar durante la infancia, tabaquismo materno tanto pasivo como activo, exposición al humo de leña, antecedentes familiares de 1º grado de enfermedades alérgicas, vía del parto, alimentación durante los primeros 6 meses de vida, área geográfica de residencia, entre otros. (27)

Vía del parto: la microbiota intestinal es la principal fuente de estímulo microbiano durante la infancia. De acuerdo a la hipótesis de la higiene estos microorganismos desarrollan un rol en la etiología de las alergias, ya que se ha observado que un patrón de colonización anormal intestinal produce un fallo en la inducción de tolerancia inmunológica siendo esto el responsable de las enfermedades alérgicas, encontrando así que las microbiotas de niños sanos y aquellos niños alérgicos difieren entre sí (27). Los recién nacidos son colonizados por microorganismos durante el parto y en las primeras horas siguientes al parto, por lo que se ha visto que el tipo de parto define el patrón de colonización intestinal del recién nacido. Así, aquellos que nacen por vía vaginal son colonizados por microorganismos vaginales y fecales (predominio de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) provenientes de la madre; mientras que los que nacen por cesárea adquieren microorganismos provenientes del ambiente y de la piel materna (a predominio de *Staphylococcus*, seguido de *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*) (28); otros factores que pueden influir en la microbiota intestinal son: prematurez, uso de antibióticos, alimentación, etc. (29)

Alimentación en los primeros 6 meses de vida: hay evidencia de que la leche materna es el mejor alimento durante los primeros 6 meses de vida del recién nacido para evitar atopia ya que ayudan a definir la composición de la microbiota intestinal, la cual es clave en estimular la respuesta inmune tipo T helper 1 y mantener un equilibrio entre Th 1 y Th2 y así evitar desarrollo de enfermedad alérgica (2); asimismo la duración de esta es crucial y por ello se recomienda que sea exclusiva durante los primeros 4-6 meses de vida. Así, en un estudio realizado en Estocolmo se observó que la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses reducía el riesgo de dermatitis atópica y rinitis en los primeros 2 años de vida, mientras que la alimentación al seno materno parcial (menos de 6 meses) no reducía su incidencia. No hay evidencia de que la restricción de comidas alérgicas en madres lactando o durante el embarazo prevenga el apareamiento de enfermedades alérgicas. Si la lactancia materna no es posible o es insuficiente, formulas hidrolizadas deben ser administradas a lactantes de alto riesgo, mientras que en aquellos que no presenten antecedentes de riesgo se pueden administrar formulas estándares. Con respecto a los alimentos sólidos, no hay evidencia sobre en qué momento es el ideal para introducirlos, pero pocos estudios revelan que podría ser beneficioso no introducirlos antes de los 4 meses independientemente de si presenta riesgo atópico o no (30).

Antecedentes familiares: la prevalencia de enfermedades alérgicas en lactantes corresponde al 10% en aquellos sin historia de parientes en primer grado alérgicos, y este se incrementa en un 20-30% en aquellos lactantes con historia de parientes en primer grado con alguna afectación de tipo alérgico (12).

Exposición a humo de leña: se ha observado que las interacciones entre huésped, microorganismos y el ambiente puede inducir grados de inflamación leves que pueden promover el desarrollo de enfermedades alérgicas, tales como rinitis. Así se ha observado que la incidencia de rinitis es mucho mayor (2-5 veces) en aquellas poblaciones expuestas a polución ambiental que las no expuestas (31).

Tabaquismo materno: la exposición prenatal tanto activa como pasiva al humo de tabaco incrementa el riesgo de sibilancias, rinitis y asma durante la infancia en un 20%. Este riesgo incrementa sobre todo durante el periodo perinatal, lamentablemente muchos niños aún son expuestos al humo de tabaco y por ende se considera un importante problema de salud pública (32).

Exposición a animales domésticos: animales tales como aves, roedores, gatos y perros se han asociado a mayores tasas de alergias en niños. La exposición a estos más el antecedente familiar de alergias en muchas ocasiones dificulta el hecho de conocer el mecanismo por el cual porque algunos niños desarrollan enfermedades alérgicas y otros no. Se ha establecido una asociación entre la susceptibilidad genética y la relación dosis-respuesta para desencadenar enfermedad (33; 34).

Área geográfica de residencia: la migración de zonas rurales a urbanas se ha asociado a una transición generacional de enfermedades no alérgicas a alérgicas. Ya que según la hipótesis de higiene al estar los niños expuestos a una diversidad de microorganismos en las granjas estos reducen su sensibilización a alérgenos y por lo tanto el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas; por lo que un ambiente rico en microorganismos confiere un factor protector contra enfermedades alérgicas (35).

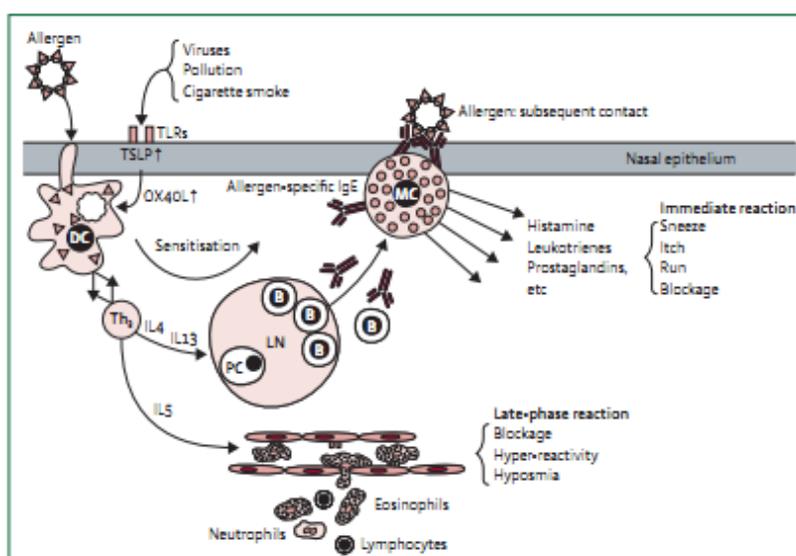
4.1.4 Fisiopatología

La rinitis es desencadenada por una respuesta inmune a los alérgenos. La enfermedad alérgica presenta 2 etapas:

- I. **Sensibilización:** predisposición genética, el huésped debe ser capaz de producir una respuesta inmune Th2 en respuesta al alérgeno para producir IgE capaz de sensibilizar a los mastocitos.
- II. **Presencia de síntomas:** interacción huésped-medio ambiente. El contacto de la célula sensibilizada con el alérgeno produce una activación inflamatoria en 2 fases: inmediata (dependiente de mediadores químicos e interleucinas, ocurre en minutos) y tardía (dependiente del infiltrado celular). Esta activación celular genera los síntomas (36; 8).

Las células dendríticas se localizan en la mucosa y actúan como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, promoviendo la respuesta inmune Th2. Las células T CD4 juegan un rol importante en dicha respuesta por medio de la secreción de citoquinas tales como Interleucinas 4,5, 10 y 13, de estas la IL-4 es la principal sensibilizadora para producción de IgE por los linfocitos B (37). Estas IgE se liberan a la circulación y se unen a mastocitos y basófilos, una vez entra en contacto el alérgeno en la mucosa nasal con estos anticuerpos se liberan mediadores tales como histamina, factor de necrosis alfa e IL-4 (dando los síntomas tempranos de rinitis: rinorrea, estornudos y congestión nasal) los cuales atraen otras células como eosinófilos, T CD4 y basófilos (produciendo la respuesta tardía: obstrucción nasal) (Fig. 1). La inflamación nasal eosinofílica y la respuesta alérgeno específica IgE distinguen la rinitis alérgica de los otros tipos de rinitis.

FIG. 1. Respuesta inmune a alérgenos.



Zhu D, Zhu X, Jiang X, Dong Z. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. 2009. Vol 122.

4.1.5 Manifestaciones Clínicas.

A través del tiempo la rinitis ha sido dividida en varias formas. La más frecuente es la rinitis alérgica, la cual se divide en rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne, en base a la presencia de un alérgeno (ya sean estos ácaros del polvo, polen, perros, gatos, etc.) (8). Sin embargo esta clasificación se ha vuelto confusa y no optima globalmente debido a 2 razones:

1. No indica cómo tratar la enfermedad (no relaciona severidad).
2. Debido a su globalización creciente y a opiniones entre expertos de distintos continentes no se ha establecido un concepto ampliamente aplicable (38).

Por esto, en 2011, el grupo ARIA introdujo una nueva clasificación, la cual es recomendada por la "Organización Mundial de la Salud" (OMS), y la cual divide la Rinitis Alérgica de acuerdo a su duración en intermitente (menos de 4 días a la semana y menos de 4 semanas al año) y persistente (más de 4 días a la semana y más de 4 semanas al año) y de acuerdo a su severidad en leve y moderada-severa según cómo afecta la calidad de vida del paciente:

-Leve: sueño normal, sin impedimento de la actividad diaria: deporte, tiempo libre, escolaridad, trabajo y sin asociación mórbida.

-Moderada-severa: sueño anormal, hay impedimento de la actividad diaria, escolaridad y trabajo alterados y síntomas problemáticos (Tabla 1). (26)

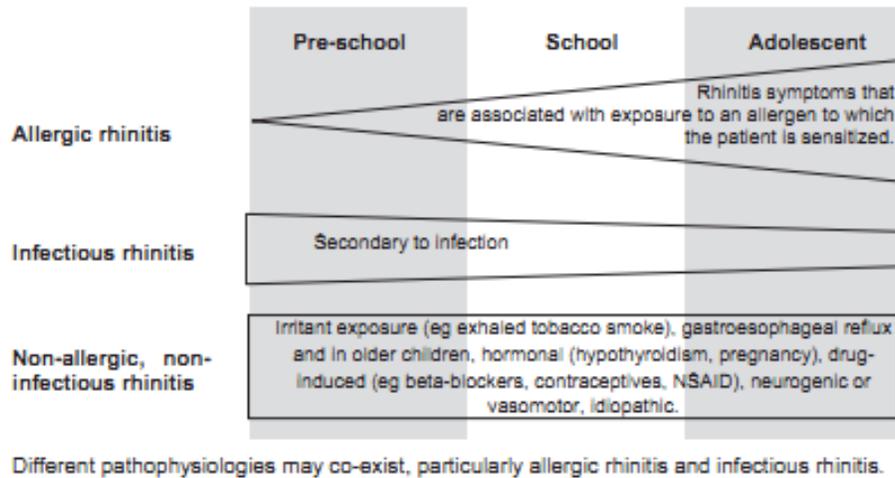
Tabla 1. Clasificación de Rinitis Alérgica.

Clasificación de Rinitis Alérgica	
Síntomas (Duración y gravedad) – Calidad de vida	
Intermitente	Persistente
-Menos de 4 días a la semana -Menos de 4 semanas al año	-Más de 4 días a la semana -Más de 4 semanas al año
Leve	Moderada/Grave (uno o más puntos)
-Sueño normal -Sin impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre. -Escolaridad y trabajo normal -Sin síntomas problemáticos	-Sueño anormal -Impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre. -Escolaridad y trabajo alterados -Síntomas problemáticos
En pacientes no tratados.	

Bousquet J. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA). J Allergic Clinic Inmunol 2001;108:s 147-336.

La segunda forma de rinitis es la rinitis infecciosa, usualmente debido a infecciones virales, en la cual se produce una respuesta exagerada antes dichas infecciones. Por último, otra forma de rinitis es la rinitis no infecciosa o no alérgica, la cual es debida a exposición de irritantes, disfunción hormonal o por medicamentos específicos (Fig. 2) (39).

Fig.2. Presentación de Rinitis.



Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego L, Custovic A, Halken S, et al. Paediatric Rhinitis: a position paper of the European academy of allergy and clinical immunology. EEACI. 2013. (8)

Los signos y síntomas clásicos de rinitis son rinorrea (anterior o posterior), estornudos, prurito y congestión nasal. Estos pueden ocurrir luego de minutos de la exposición al alérgeno o varias horas después (Tabla 2.) (40).

4.1.6 Diagnostico

Para establecer diagnóstico de rinitis alérgica se requiere de una historia clínica meticulosa: indagar sobre tipo, duración y frecuencia de síntomas y factores exacerbantes. Antecedentes familiares o personales de atopia (dermatitis, eccema, asma, alergia a alimentos, sinusitis) y características ambientales del entorno del niño. Al examen físico: detectar facies alérgicas, signos de Denie Morgan (pliegue palpebral supernumerario), cianosis infraorbitaria (ojeras), hiperemia conjuntival, búsqueda de pólipos nasales por rinoscopia anterior, entre otros. Hallazgos unilaterales pueden sugerir otros diagnósticos.

También la presencia de alergia se puede definir mediante pruebas cutáneas positivas o mediante niveles de IgE específicos. Así, los alérgenos del medio ambiente se consideran de riesgo para rinitis estacional y los alérgenos del hogar tales como los ácaros del polvo se consideran de riesgo para desarrollo de rinitis perenne (41).

-Las Pruebas cutáneas: solo son realizadas por profesional capacitado únicamente y son el principal medio para el diagnóstico etiológico de rinitis alérgica. La introducción directa de un

antígeno por micro punción en la piel constituye la técnica de elección para determinar anticuerpos IgE frente a antígenos específicos. En fin, las pruebas cutáneas confirman los alérgenos sugeridos por los antecedentes y en ocasiones revelan patologías no sospechadas. Estas son esenciales para la decisión terapéutica.

-IgE sérica total: su valor solo no es útil para diagnóstico de alergias, varios niños con rinitis alérgica presentan valores normales de IgE.

-IgE específica: permite diagnóstico definitivo y etiológico de rinitis alérgica, se puede realizar in vivo (pruebas cutáneas) o in vitro (FAST: inmunofluorescencia, ELISA: enzimoimmunoanálisis, RAST: radioinmunoanálisis) (Tabla 3.)

-Recuento de eosinófilos en sangre periférica: marcador poco sensible e inespecífico de atopia. La rinitis alérgica puede cursar sin eosinofilia. Se considera eosinofilia cuando hay >750 eosinófilos/mm³.

-Citología nasal: evalúa respuesta al tratamiento y evolución ya sea por medio de análisis de la secreción nasal o de la mucosa nasal, prefiriéndose la primera por ser más sencilla. El predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica aunque no es patognomónico.

-Otros estudios: Rinofibroscopia, Radiología Convencional, Tomografía Computarizada, Rinomanometría. (36)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de rinitis alérgica.

Manifestaciones Clínicas de Rinitis Alérgica	
Obstrucción nasal	-Respiración bucal crónica -Falta de aire -Hiposmia-Anosmia -Voz nasal -Babeo -Dolor de garganta -Ronquido -Disfunción tubaria: taponamiento ótico, exudado, infección, hipoacusia.
Rinorrea	-Ruidos nasales -Necesidad de "sonarse" la nariz -Necesidad de aclararse la garganta -Tos faríngea -Nauseas, molestia abdominal e hiporexia -Dilatación abdominal por aerofagia
Prurito Palatino y Nasofaríngeo	-Frotamiento -Movimientos linguales enérgicos -Cloqueo -Gárgaras

Estornudos	-Lagrimo por activación de reflejo nasolacrimal. -Cierre de parpados.
Otros síntomas asociados	-Epistaxis, fatiga, irritabilidad, prurito ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral, quemosis.

Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81 (36)

Tabla 3. Determinación de IgE específica.

Comparación de los métodos *in vivo/in vitro*.

Pruebas Cutáneas	In vitro
-Menor costo	-Sin riesgo para el paciente
-Mayor sensibilidad	-Sin interferencia farmacológica
-Amplia selección de alérgenos	-No se suspenden los antihistamínicos
-Resultados inmediatos	-Resultados cuantitativos
-Interferencia farmacológica	-De elección en pacientes con: Dermo- grafismo, dermatitis ampliamente di- fundida, niños que no cooperan.

Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81 (36)

4.1.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico no es sencillo, especialmente por las variaciones sintomáticas que se establecen durante el año y al no reconocimiento de síntomas por parte de los pacientes, además la sintomatología es compartida por muchas otras etiologías. La causa más frecuente de rinitis en niños es la infecciosa (viral o bacteriana). Asimismo, alteraciones mucociliares e inmunodeficiencias predisponen a infecciones crónicas y rinitis crónica las cuales deben ser diferenciadas de rinitis alérgica (Tabla 4.). (36)

4.1.8 Tratamiento

El principal objetivo es restablecer la calidad de vida del paciente, lo que se logra al controlar la sintomatología y recuperar la función nasal (Tabla 5).

4.1.9 Tratamiento farmacológico

Existen diversas opciones terapéuticas, cuya elección estará en relación al grado de gravedad y al nivel de evidencia científica para su utilización. Es importante reconocer que la medicación no tiene un efecto duradero al interrumpir su uso, por lo que en casos de síntomas persistentes se requiere de terapia de mantenimiento. En los cuadros intermitentes con gravedad leve, los

fármacos de elección son: antihistamínicos orales o tópicos, ya sea solos o asociados a descongestionantes. En rinitis intermitente moderada-grave y persistente leve, fármacos de elección son esteroides inhalados, antihistamínicos orales y tópicos o cromonas y descongestionantes. (36)

Los 2 tratamientos más efectivos son los esteroides intranasales y la inmunoterapia (42). Mientras que los 2 medicamentos que no se recomienda su uso de rutina en primer lugar son los antihistamínicos, debido a que causan sedación y dificultan la realización de actividades escolares o laborales e incluso son causa de accidentes automovilísticos; y en segundo lugar los esteroides intramusculares ya que asocian a efectos adversos sistémicos severos (Fig.3) (43).

-Antihistamínicos orales e intranasales: ambos son igualmente eficaces y bien tolerados, sobre todo los de 2º generación; los de 1º generación deben evitarse debido a efectos adversos y mayor sedación.

-Corticoesteroides intranasales: son bien tolerados, entre estos se encuentran: Furoato de Fluticasona y Mometasona.

-Corticoesteroides sistémicos: Prednisolona a dosis de 10-15 mg/kg/día por 3 a 7 días suele ser suficiente en niños.

-Antagonistas de leucotrienos: de estos el Montelukast es el más efectivo en rinitis alérgica.

-Anti colinérgicos nasales: raramente son prescritos durante la infancia.

-Descongestionantes nasales: pueden usarse por intervalos cortos de tiempo en casos de bloqueo nasal severo.

-Inmunoterapia alérgeno-específica: es el tratamiento específico para enfermedades alérgicas mediadas por IgE, ya sea por rutas sublingual o subcutánea (44).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de rinitis	
Alérgica	Pólipos
-Intermitente	
-Persistente	
Infecciosa	Alteraciones estructurales
-Viral	-Desviación septal
-bacteriana	-Cuerpo extraño
-Micótica	-Atresia de coanas
	-Hipertrofia adenoidea

Inducida por medicamentos -Aspirina -Otros	Tumores -Benignos -Malignos
Hormonal	Granulomas -Sarcoidosis -Infeccioso -Granulomatosis de Wegener
Otras causas: -Irritantes -Alimentos -Atrófica -Emocional -Reflujo Gastroesofágico	Defectos ciliares

Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81

Tabla 5. Tratamiento no farmacológico

Tratamiento no farmacológico	
Educación	Esta es esencial para el manejo de rinitis alérgica, al favorecer el cumplimiento y optimizar la respuesta terapéutica. El reconocimiento, por parte del niño y su familia de la enfermedad como crónica, permite comprender el impacto de esta sobre la calidad de vida del niño.
Control Ambiental	Está demostrado que las alteraciones del medio ambiente influyen en forma directa sobre las enfermedades respiratorias, sobretodo en alérgicos. Siendo los alérgenos del ambiente el factor más significativo en el desarrollo y exacerbación de la rinitis alérgica. La identificación de estos desencadenantes que inducen inflamación de la vía aérea es importante en el paso hacia la prevención, por lo que se debe educar a los pacientes para el reconocimiento de dichos alérgenos o irritantes.
Medidas de Control Ambiental	- Evitar contaminantes irritantes

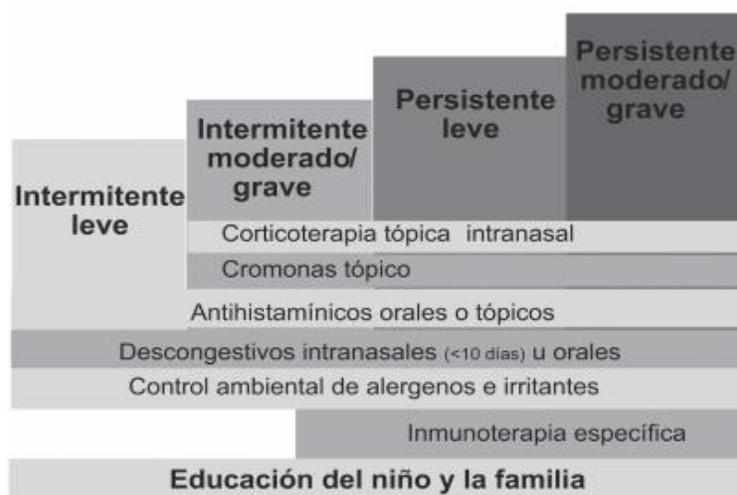
- Evitar alérgenos (ácaros, hongos, pólenes, alérgenos animales).

Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81

Se conoce que los anticuerpos monoclonales anti IgE (Omalizumab) están indicados en manejo de asma, pero también puede ser beneficiosos en el manejo de rinitis alérgica y solo deben ser indicados por especialista (45).

La inmunoterapia podría representar una cura para la rinitis alérgica al alterar el sistema inmune. Esta se reserva para aquellos individuos con rinitis alérgica severa que no responde al tratamiento convencional con sensibilidad a aeroalergenos perennes e inevitables y aquellos con síntomas intermitentes pero que limitan marcadamente actividades diarias; esta tiene distintas presentaciones: oral, bronquial, nasal, subcutánea (de elección) y sublingual, teniendo esta última menos efectos adversos al actuar solo sobre tracto respiratorio y gastrointestinal.

Fig 3. Tratamiento terapéutico de rinitis alérgica según ARIA.



Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81 (36).

El tratamiento quirúrgico raramente es necesario y solo se indica en casos de poliposis nasal obstructiva, mucocelos, sinusitis fúngica, absceso de orbita, neoplasias, entre otras (46).

Hay muchos estudios sobre rinitis pediátrica en busca de nuevos enfoques de tratamiento, ya que hay muchos niños que aun con tratamiento adecuado persisten sintomáticos.

4.2 Asma

Asma es una enfermedad crónica común que afecta a un 1-18% de poblaciones en diferentes países y que a su vez puede ser potencialmente seria, se estima que afecta a aproximadamente 300 millones de personas alrededor del mundo (47). Es causa de 100,000 hospitalizaciones cada año en Inglaterra y Gales, en algunas ocasiones puede llegar a ser mortal. En 1995 se registraron 137 muertes por asma en pacientes menores de 45 años. En los años 60's

hubo un incremento en las muertes por asma debido al uso de betas bloqueadores; más recientemente se ha visto un incremento de muertes por asma reportados por Francia, Inglaterra y Estados Unidos que puede estar relacionado con bajos estatus económicos, pobres cuidados de salud además de un inadecuado tratamiento. (48) En Latinoamérica la prevalencia se ha visto en alza y se sabe que cuenta con 2 de los 4 países con mayor prevalencia de asma (Costa Rica con 37.6% y Panamá con 22.7 %) además de Chile que cuenta con una alta prevalencia de 17.9% (49). Sin discriminación de grupos de edades; es causa de síntomas respiratorios y limitación de actividad física, por lo que impone una gran carga para los pacientes, sus familias y sus comunidades. (47)

4.2.1 Definición.

Según el informe de la “Estrategia para el manejo y la prevención de asma” revisión 2,014 para pacientes mayores de 6 años se define como: una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica reversible de las vías aéreas. Se caracteriza por manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación del flujo aéreo respiratorio. (47)

Muchos estudios han descrito una variedad fenotípica de presentación de asma, basado en su forma clínica, mecanismo desencadenante y su respuesta a terapia, entre estas las más frecuentes se encuentran: asma alérgica (más frecuente de inicio en la infancia), asma no alérgica, asma con limitación de flujo aéreo y asma con obesidad. (50; 47)

4.2.2 Factores de Riesgo

Se sabe que el desarrollo y la persistencia de asma se deben a interacción de los genes y el entorno, este último jugando un papel importante en el periodo de “ventana de oportunidad” que comprende desde el embarazo hasta fase inicial de la vida. (47)

Se sabe que ciertos factores están íntimamente relacionados con el desarrollo de asma, y aunque se conoce de la gran influencia genética que posee para su desarrollo, se han identificado otros factores que también ejercen influencia en desarrollo de esta, entre los cuales se encuentra:

Antecedentes Familiares de alergia: Existen algunos factores de riesgo implicados en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, entre los cuales el factor genético juega un papel

muy importante. Cuando un padre padece alergia, el hijo tiene 50% de probabilidades de sufrir la enfermedad, mientras que si ambos padres están afectados, el riesgo se incrementa a 70%; mientras que El riesgo en la población sin antecedentes hereditarios es de 9 a 18%. (53)

Lactancia materna: se ha estudiado mucho sobre el papel que juega la lactancia materna, pero los resultados siguen siendo contradictorios, actualmente se ha demostrado que la lactancia materna reduce episodios de sibilancias en la fase inicial de la vida, sin embargo es posible que no prevenga el desarrollo de un asma persistente. A pesar de esto la lactancia materna se recomienda por sus muchos diferentes beneficios. Existen muchos otros componentes de la dieta durante la infancia y la adultez que han sido relacionados con el apareamiento de asma pero la evidencia no muestra datos contundentes al respecto. (47; 53)

Exposición a tabaco: ambientes libre de tabaco son importantes para personas de todas las edades, y es parte importante para el control de asma. El consumo de tabaco provoca una obstrucción reversible de las vías aéreas, características típicas de asma, por lo que se ha estudiado la relación de este con la aparición de asma, y se ha encontrado que es posible causante de aparición de asma en adultos. Además, el tabaquismo materno es la primera y más directa forma de exposición al humo de tabaco. Algunos estudios revelan que la exposición prenatal ejercía más efecto en niños pequeños, por su parte la exposición postnatal era más relevante para el desarrollo de asma en niños mayores (54; 47).

Animales Domésticos: la información acerca de la exposición a alérgenos de animales sigue siendo contradictoria, mientras algunos estudios han observado que la exposición a animales domésticos aumenta el riesgo de sensibilización a estos alérgenos, así como de asma y sibilancias; otros demuestran lo contrario (47). Otros estudios han demostrado menor incidencia de asma en niños que viven en granjas y menor riesgo de alergias; por lo tanto no hay evidencia que sustente a la exposición de animales como factor de riesgo. Sin embargo la exposición a la diversidad microbiana puede ser un factor adyacente. (53)

4.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de asma se basa principalmente en las manifestaciones clínicas tales como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica o tos; y existencia documentada de una limitación variable del flujo aéreo respiratorio. (Ver tabla 6). (47) Teniendo así un diagnóstico clínico y un diagnóstico funcional, a lo que se puede agregar un diagnóstico de alergia en el cual se estudia el papel ejercido por aquellos factores desencadenantes de este. (51)

4.2.4 Tratamiento

Para el tratamiento de Asma se deben tomar en cuenta como objetivos principales: reducir el riesgo futuro de exacerbaciones y lograr un buen control de los síntomas. Bajo esos principios se debe llevar modelo de manejo del asma basado en el control, esto quiere decir que el tratamiento farmacológico y no farmacológico se ajusta mediante un ciclo de evaluación de respuesta a dicho tratamiento y ajuste del mismo. (47)

Tabla 6. Criterios diagnósticos de Asma en adultos, adolescentes y niños de 6 a 11 años.

Características diagnosticas	Criterios
Síntomas respiratorios como tos, dificultad respiratoria, sibilancias y opresión torácica.	-Generalmente hay más de un síntoma respiratorio. -Síntomas variables a lo largo del tiempo y varían en intensidad. -Síntomas desencadenados por ejercicio, risa, alérgenos o al aire frío. -Síntomas aparecen o se agravan con infecciones virales.
Limitación documentada del flujo aéreo.	FEV 1/FVC < 90 en niños.
Prueba de reversibilidad con broncodilatador positiva.	Aumento de FEV 1 > 12 del valor predictivo en niños.

Monzo M, Castillo J, Carceller E. Diagnóstico de Asma. *El Pediatra de Atención Primaria y el Diagnóstico de Asma* .vol. 2012. (51)

En la actualidad el tratamiento consiste en el empleo de terapia sintomática (agonistas beta de corta y/o corticosteroides inhalados.) Más terapia de control (agonistas beta de acción larga, corticosteroides, terapia anti-IgE, antagonistas de leucotrienos, teofilina.) según necesidades y respuesta al tratamiento. (52; 51) Según la Estrategia de control y prevención de asma (GINA) el tratamiento se puede resumir en 5 pasos o niveles adaptados según sintomatología y respuesta del paciente teniendo:

PASO 1: inhalador de medicación sintomática según necesidad.

PASO 2: Medicación de control en dosis bajas más medicación sintomática según las necesidades.

PASO 3: uno o dos tratamientos de control más medicación sintomática según necesidades.

PASO 4: dos o más tratamientos de control más medicación sintomática según las necesidades.

PASO 5: Nivel de asistencia Superior y/o tratamiento adicional. (47)

4.3 Asma y Rinitis

4.3.1 Definición

La relación entre asma y rinitis ha sido descrita desde los 1800. Sin embargo no fue hasta 1999 que la interacción fue descrita propiamente en la iniciativa de “Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)”. (55)

Al momento se han establecido estos 4 puntos clave:

- A. Rinitis Alérgica es un factor de riesgo importante para Asma
- B. Pacientes con Rinitis Alérgica persistente debe ser evaluado para diagnosticar asma
- C. Todo paciente con asma debe ser evaluado para descartar rinitis
- D. Debe tratarse ambas entidades al mismo tiempo.

4.3.2 Coexistencia de Asma y Rinitis

La mayoría de pacientes asmáticos tienen rinitis y pacientes con rinitis alérgica poseen hiperreactividad bronquial. Diversos estudios describen este hecho (56):

- Se describe que el 20% de pacientes con rinitis alérgica tienden a tener Asma no diagnosticado en contraste con 6% de la población no rinitica. De la misma forma 43% de los riniticos presentaban sibilancias inespecíficas contra 20% de los pacientes no riniticos. (55) (56)
- Un estudio multicentrico transversal Italiano describe que 60% de los pacientes asmáticos reportaban rinitis alérgica. Además todos los riniticos alérgicos presentaban un riesgo de 8 veces más de padecer asma que la población general. (55) (56)
- Temporalmente hablando la rinitis precede al asma. Estudio en Copenhagen describe que todos los casos estudiados con diagnóstico de asma, 8 años después se presentaron además con diagnostico oficial de rinitis. (55) (56)

4.3.3 Calidad de vida y gastos

Los pacientes con ambas patologías refieren una disminución en su calidad de vida. Además la presencia de ambas aumenta significativamente los costos por paciente, aumentando el

número de medicamentos utilizados, el número de ingresos hospitalarios o consultas asociadas casi al doble. (56)

4.3.4 Prevalencia

La prevalencia de Asma y Rinitis en áreas rurales o países de bajo a mediano ingreso es menor en comparación con otros grupos poblacionales urbanos. Sin embargo debe tenerse en cuenta que existe una alta tasa de casos no diagnosticados en estos grupos rurales debido a la poca accesibilidad a los servicios de salud. (55)

4.3.5 Factores de Riesgo

Se sabe que asma y rinitis comparten múltiples factores de riesgo. Inclusive se piensa que ambas forman parte de una sola patología pero a diferente nivel; a pesar que otros estudios indican ciertos factores ambientales o genéticos que predisponen a una enfermedad u otra específicamente. (Estos factores ya fueron abordados en secciones previas de este documento).

4.3.6 Patogénesis

Debido a la evidencia clínica se establece que el asma y la rinitis son comorbilidades comunes por lo que se cree que es “una enfermedad, una vía aérea”. Pacientes Riniticos alérgicos tienen hiperreactividad bronquial. Estudios fisiopatológicos son escasos. Los que existen describen que usualmente la inflamación de la vía aérea superior, se asocia a inflamación de vía aérea inferior. Pero la evidencia es escasa y se requiere más estudio.

Se ha descrito que la estimulación nasal con alérgenos provoca tanto inflamación de la vía aérea superior como de la inferior. De igual forma al exponer la vía aérea inferior exclusivamente a alérgenos, resulta tanto en inflamación del bronquio como de la mucosa nasal.

Se describen que existen vías de comunicación tanto locales como neurales y sistémicas; las cuales explican la interrelación entre el asma y rinitis. Entre los locales se encuentran perdida de producción de óxido nítrico, entre las vías neurales se encuentran estímulos entre los nervios trigémino y vago; entre las sistemáticas que son las más aceptables encontramos que un estímulo alérgico de la vía aérea superior o inferior en determinados pacientes desencadena una respuesta sistémica mediante interleucina 5 y eotaxina que al persistir a lo largo del tiempo

desencadena una respuesta inflamatoria no solo del tejido estimulado, sino también de toda la vía aérea. (57)

4.3.7 Tratamiento

El tratamiento adecuado de rinitis en pacientes con coexistencia de asma, también mejora la sintomatología asmática. En particular se describe que los glucocorticoides nasales tienden a mejorar ambas patologías. Los antihistamínicos no solo mejoran los síntomas nasales, pero también suelen mejorar el control del asma; sin embargo no son la mejor opción de tratamiento. Los antagonistas de receptor de leucotrienos están indicados en el tratamiento de pacientes con asma; de igual manera si presentan rinitis concomitante; los estudios describen mejoría de ambas patologías con su uso y lo recomiendan. (55)

5. Metodología

5.1 Tipo de Estudio

Estudio Analítico Observacional Transversal Retrospectivo de Modalidad Casos y Controles.

5.2 Definición de la población y Muestreo

- ✓ **Población:** Pacientes de 6 a 18 años de edad vistos en la Consulta externa de Alergología del HNSR dentro del periodo de tiempo de Enero-2014 a Diciembre-2014, con los diagnósticos de: Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica y Asma.
- ✓ **Unidad de análisis:** expediente clínico y hoja de recolección de datos.
- ✓ **Unidad reportante:** expediente clínico y hoja de recolección de datos.
- ✓ **Tamaño de la muestra:** se incluirá todo el universo.
- ✓ **Selección de la muestra:** se revisó todo el listado de pacientes de la consulta externa de Alergología del HNSR, de estos para el grupo de casos solo se revisaron aquellos expedientes de pacientes con edades entre los 6 a 18 años de edad y con diagnóstico establecido de Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica y Asma. Para el grupo control se tomara en cuenta el grupo de casos de mayor proporción añadiendo un 20% como margen de error por la posibilidad de exclusión al no cumplir los criterios y posteriormente se hará un listado de pacientes entre los 6 a 18 años de edad de la consulta externa de Pediatría y Medicina Interna que no tengan diagnósticos confirmados por especialistas de Rinitis Alérgica, Crónica y Asma y por ende no cumplan con la definición de caso.

5.3 Definición de Caso.

- ✓ **Caso Rinitis Alérgica:** Pacientes entre las edades de 6 a 18 años con al menos 2 de los siguientes síntomas: rinorrea (secreción serosa), estornudos, bloqueo nasal y prurito; más pruebas cutáneas positivas diagnosticados con rinitis alérgica por médico especialista.
- ✓ **Caso Rinitis Crónica:** Pacientes entre las edades de 6 a 18 años con al menos 2 de los siguientes síntomas: rinorrea (secreción serosa), estornudos, bloqueo nasal y prurito; más pruebas cutáneas negativas o en espera de resultado que hallan sido evaluados por medico especialista.

- ✓ **Caso Asma:** pacientes entre las edades de 6 a 18 años de edad que hayan presentado al menos 3 episodios de sibilancias durante el último año de vida y que hayan requerido de tratamiento con esteroides inhalados sin evidencia de infección de vías aéreas superiores y que ya hallan sido evaluados por especialista.
- ✓ **Combinado:** Pacientes entre las edades de 6 a 18 años de edad que presenten diagnóstico de Rinitis (Alérgica o Crónica) y Asma por especialista.

5.4 Definición de Control.

Paciente entre las edades de 6 a 18 años, que haya sido visto en la consulta externa de Pediatría y Medicina Interna del HSNR, el cual no tenga el diagnóstico de: Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica y Asma por especialista, o, que no cumpla con las preguntas 1 a 3 del cuestionario (en el cuestionario se incluirán preguntas sobre síntomas clínicos que hagan sospechar asma o rinitis alérgica).

5.5 Criterios de inclusión y exclusión

● **Criterios de Inclusión:**

1. Paciente que haya sido visto en la consulta externa del HNSR en el área de Alergología entre Enero-2014 y Diciembre-2014.
2. Paciente entre las edades de 6 a 18 años de edad.
3. Paciente que tenga diagnóstico por especialista de: Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica y Asma.
4. Paciente que tenga evidencia de pruebas alérgicas en el expediente o que estén en espera de resultado (nota del especialista o boleta con resultado).

● **Criterios de Exclusión:**

1. Paciente que padezca otras morbilidades crónicas que no haya sido descrita su asociación con enfermedades alérgicas.
2. Paciente cuyo expediente no se encuentre en archivo para el grupo de casos.
3. Paciente que no desee responder el cuestionario.

5.6 Plan de Recolección de datos

De los pacientes asignados como caso, se realizara una revisión detallada al expediente clínico, del cual se le extraerán los datos de la consulta por primera vez en el servicio de Alergología del HNSR. Todo lo anterior en base al anexo (cuestionario/Matriz para obtención de datos).

De los pacientes asignados como control se buscara su número telefónico en el expediente clínico y se les realizara el cuestionario del anexo vía telefónica a la madre del paciente, para obtener los datos, ya que en muchos casos estos datos no están consignados en la hoja de consulta general de Pediatría. O personalmente en la consulta externa, entrevistando a los pacientes citados para ese día.

5.7 Plan de Procesamiento y Análisis de Datos.

El tipo de estudio de esta investigación es analítico observacional transversal retrospectivo de modalidad casos y controles. Cálculos estadísticos se realizarán por medio de los programas Microsoft Excel y SPSS. Gráficas se realizaran con el programa Microsoft Excel. A las variables demográficas se les aplicara herramientas de estadística descriptiva (Media y Desviación típica.). Se aplicara ODDS RATIO como medida comparativa para obtener el riesgo entre las variables de ambos casos y controles. A este se le aplicara la herramienta Chi cuadrado para determinar asociación o Test de Fisher si la muestra resulta ser muy pequeña.

5.8 Consideraciones Éticas.

Se solicitara permiso a las autoridades correspondientes con el comité de ética del hospital, para la revisión del expediente clínico. La información recabada será utilizada de forma anónima únicamente por el equipo investigador. Además al momento de realizar encuestas vía telefónica para el grupo control, se les explicara a los encargados de los pacientes la importancia y el propósito del estudio. Se sabe que es de mucha importancia la integridad moral del paciente y por ello su decisión debe ser respetada en todo el proceso de la investigación, por esta razón se brindara una información detallada de lo que se pretende realizar.

Se les pedirá a los responsables de los participantes de la investigación su consentimiento para participar en el estudio y se garantizara en todo momento la confidencialidad de los datos de los mismos y que serán utilizados únicamente por el grupo de investigadores. Se dará inicio

a la evaluación solo si el responsable del participante está de acuerdo en la inclusión al estudio.

5.9 Variables e Indicadores

Variables	Definición Operacional	Indicador
Edad	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento.	Años cumplidos al momento del estudio.
Sexo	Sexo biológico según expediente clínico.	-Masculino -Femenino
Procedencia	Área geográfica que se encuentra dentro de una localidad.	-Urbana -Rural
Antecedentes familiares	Historia previa en familiares de primer grado con enfermedades alérgicas.	-Existencia de antecedentes familiares alérgicos. -No historia de antecedentes familiares alérgicos.
Vía del parto	Vía de nacimiento.	-Vaginal -Cesárea
Alimentación durante los primeros 6 meses de vida	Tipo de alimentación proporcionada al recién nacido durante los primeros 6 meses de vida.	-Lactancia materna exclusiva -Formula -Alimentación mixta
Exposición a humo de leña	Contacto con humo de leña durante los primeros 2 años de vida	-Historia previa de exposición a humo de leña. -Ausencia de historia previa de exposición a humo de leña.
Tabaquismo Materno	Historia de exposición a humo de tabaco materno durante el periodo prenatal.	-Historia de exposición a humo de tabaco materno durante el periodo prenatal. - Ausencia de exposición a humo de tabaco materno durante el periodo prenatal.
Tabaquismo	Historia de exposición a humo de tabaco en los primeros 2 años de vida.	-Historia de exposición a humo de tabaco durante los primeros 2 años de vida. -Ausencia de exposición a humo de tabaco durante los primeros 2 años de vida.
Exposición a animales domésticos	Contacto por más de 6 meses con animales domésticos durante la infancia (primeros 2 años de vida) tales como: caninos, aves, roedores, felinos.	-Contacto con animales domésticos durante la infancia. -No historia de contacto previo con animales domésticos durante la infancia.
Comorbilidades	Presencia o no de conjuntivitis alérgica, Trastornos del sueño, alergia medicamen-	-Presencia de comorbilidades -Ausencia de comorbilidades.

	tosa o a alimentos, dermatitis, obesidad, asociados a Rinitis y Asma.	
--	---	--

7. Resultados

7.1 Datos Demográficos

En el presente estudio se obtuvo un total de 248 pacientes estudiados en los diferentes grupos de casos y controles. De los cuales 176 fueron casos y 72 controles. El grupo de mayor proporción dentro de los casos fue de los pacientes con asma que representa el 31.3% y el de menor proporción fue el de pacientes con Rinitis Alérgica con 17%. Se excluyeron 4 pacientes del grupo control debido a que se mostraron positivo al cuestionario de tamizaje para alergia; así mismo en los diferentes grupos de casos la N difiere del total debido a falta de dato en el expediente o falta de dato proporcionado por el paciente en el grupo control.

(Ver Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de Casos y Controles.

DIAGNOSTICO	N (%)
Rinitis Alérgica	30 (17)
Asma	55 (31.3)
Rinitis Crónica	48(27.3)
Combinado	43(24.4)
Total Casos	176(100)
Total Control	72(100)
Total	248(100)

Análisis: Para la Tabla 2 Se observa que no hay diferencias entre las edades de cada grupo. Y el promedio es de: 10 años.

Análisis: Para la Tabla 3 se observa que hay más casos y controles pertenecientes a áreas urbanas y de predominio masculino. Además se observa una asociación significativa al compararlo contra los controles. ($P < 0.05$) para el grupo de Rinitis Alérgica con residencia urbana observándose como factor protector al obtener $OR\ 0.2\ (0.09 - 0.57)$.

Tabla 2. Enfermedades Alérgicas y Variables Demográficas

		Rinitis Alérgica	Rinitis Crónica	Asma	Combinados	Control
		(N = 30)	(N = 48)	(N = 55)	(N = 43)	(N = 72)
Edad, x(DS)		10.4(2.5)	9.4(2.6)	9.4(2.6)	9.9(2.5)	10.9(3.5)
Sexo, N(%)	Masculino	12(40)	26(54.2)	37(67.3)	24(55.9)	35(51.5)
	Femenino	18(60)	22(45.8)	18(32.7)	19(44.1)	33(48.5)
Prodecencia, N(%)	Urbano	14(46.6)	31(64.6)	38(69.1)	33(76.7)	54(79.4)
	Rural	16(53.4)	17(35.4)	17(30.9)	10(23.3)	14(20.6)

Tabla 3. Enfermedades Alérgicas y Factores Demográficos

	Rinitis Alérgica		Rinitis Crónica		Asma		Combinados	
	(N = 30)		(N = 48)		(N = 55)		(N = 43)	
	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95%IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)
Sexo	0.29	-	0.77	-	0.07	-	0.65	-
Área de Residencia	0.01	0.2 (0.09 - 0.57)	0.75	-	0.19	-	0.73	-

Valor de P calculado utilizando Chi-Cuadrado, comparando contra control.

7.2 Asociación entre variables y diagnósticos.

Análisis: La Tabla 4 muestra los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos. Se observa que en los diferentes grupos hay una mayor proporción de casos que presentan antecedentes familiares, a excepción del grupo de asma en el cual el 65.5% no presentaban antecedentes familiares de alergia. (Ver tabla 4). Para los diferentes grupos de enfermedades alérgicas se observa una asociación significativa al compararlo contra los controles. ($P < 0.05$), y al evaluar la magnitud se observó una tendencia clara en los grupos al presentar un $OR > 1$ a un IC de 95% y en el que destaca el grupo de diagnóstico combinado con OR de 7.32 a un IC entre 2.97-18.04. (Ver tabla 5).

Tabla 4. Enfermedades Alérgicas y Antecedentes familiares de alergia

		Rinitis Alérgica	Rinitis Crónica	Asma	Combinados	Controles
Presencia de antecedentes familiares de Alergia, N(%)		(N = 30)	(N = 48)	(N = 55)	(N = 43)	(N = 68)
	Si	15 (50.0)	20 (41.7)	19 (34.5)	24 (55.8)	10 (14.7)
	No	15 (50.0)	28 (58.3)	36 (65.5)	19 (44.2)	58 (85.3)

Tabla 5. Enfermedades Alérgicas y Antecedentes familiares de alergia.

	Rinitis Alérgica		Rinitis Crónica		Asma		Combinados	
	(N = 30)		(N = 48)		(N = 55)		(N = 43)	
Presencia de antecedentes familiares de alergia	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)
Caso/Control	0.00	5.8 (2.17-15.47)	0.001	4.14 (1.71-10.01)	0.01	3.06 (1.28-7.31)	0.00	7.32 (2.97-18.04)

Valor de P Calculado utilizando Chi-cuadrado comparando con grupo control.

Análisis: para la tabla 6 muestra que para los distintos grupos de enfermedades alérgicas al relacionarla con la vía del parto se observa una mayor proporción de partos por vía vaginal para todos los casos. Además se observa que no hay asociación significativa entre ellas ($p > 0.05$). Excepto para asma, la cual se observa que si hay asociación ($p = 0.05$) pero es un factor de riesgo no significativo ($OR = 2.3, IC: 0.971 - 5.630$) (ver tabla 7). En la tabla 6 se observa que al comparar el grupo de enfermedades alérgicas y exposición a humo de cigarro durante el periodo prenatal se observa que hay falta de información y que no hay asociación significativa entre las variables ($p > 0.05$) (ver tabla 7).

Tabla 6. Enfermedades Alérgicas y Variables Perinatales

Antecedentes Perinatales		Rinitis Alérgica (N = 30)	Rinitis Crónica (N = 48)	Asma (N = 55)	Combinados (N = 43)	Control (N = 72)
Via de Parto, N(%)	Vaginal	20(74.1)	32(76)	44(83)	31(75.6)	46(67.6)
	Cesarea	7(25.9)	9(22)	9(17)	10(24.4)	22(32.4)
Exposición a humo de cigarro prenatal N(%)	Si	0(0)	3(21.4)	3(13.6)	0(0)	8(11.9)
	No	7(100)	11(78.6)	19(86.4)	9(100)	59(88.1)

Tabla 7. Enfermedades Alérgicas y Antecedentes Perinatales.

	Rinitis Alérgica (N = 27)		Rinitis Crónica (N = 41)		Asma (N = 53)		Combinados (N = 41)	
	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)
Vía de Parto Caso/Control	0.54	-	0.244	-	0.05	2.3 (0.97-5.63)	0.377	-
Exposición a humo de cigarro prenatal	(N=7) 0.4*	-	(N=14) 0.28*	-	(N=22) 0.5*	-	(N=9) 0.3*	-

Valor de P calculado utilizando Chi-Cuadrado comparando contra Controles. *: Se usa valor de Test de Fischer por no cumplir ley de frecuencias.

Análisis: la Tabla 8 muestra los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos. Para los grupos de enfermedades alérgicas no se observa ninguna diferencia significativa al compararlo contra los controles. ($P > 0.05$) (ver tabla 9). Sin embargo entre los grupos individuales se puede observar que hay una mayor proporción de Rinitis Alérgicos y Crónicos (70% y 60% respectivamente) que no tuvieron lactancia materna exclusiva; en el resto de grupos las proporciones son similares.

Tabla 8. Enfermedades Alérgicas y Lactancia Materna Exclusiva

		Rinitis Alérgica	Rinitis Crónica	Asma	Combinados	Controles
		(N = 30)	(N = 48)	(N = 55)	(N = 43)	(N = 68)
Lactancia Materna Exclusiva	Si	9 (30.0%)	19 (39.6%)	30 (54.5%)	23 (53.5%)	31 (45.6%)
	No	21 (70.0%)	29 (60.4%)	25 (45.5%)	20 (46.5%)	37 (54.4%)

Tabla 9. Enfermedades Alérgicas y Lactancia Materna Exclusiva

		Rinitis Alérgica		Rinitis Crónica		Asma		Combinados	
		(N = 30)		(N = 48)		(N = 55)		(N = 43)	
Lactancia Materna Exclusiva	Caso/Control	Chi Cua-	OR	Chi Cua-	OR	Chi Cua-	OR	Chi Cua-	OR
		drado	(95%	drado	(95%	drado	(95%	drado	(95%
		(P)	IC)	(P)	IC)	(P)	IC)	(P)	IC)
		0.15	-	0.52	-	0.32	-	0.42	-

Valor de P calculado con Chi-Cuadrado al comparar con controles.

Análisis: En la Tabla 10 se muestra la exposición que tuvieron los diferentes casos y controles al humo de tabaco durante la infancia: Se observa que existe asociación entre el grupo de Asmáticos con la exposición al humo de tabaco en comparación con los controles ($P < 0.05$ y OR: 3.3 (1.06 - 10.18)). De igual manera para el grupo de Rinitis Crónica, sin embargo se muestra una asociación más débil y riesgo no significativo ($P = 0.06$ y OR: 2.9 (0.91 - 9.3)).

Análisis: En la Tabla 10 se presenta la exposición a mascotas durante la infancia. Para los diferentes grupos no se observa diferencia relevante, todos presentaron datos similares, excepto para el grupo de diagnóstico combinado ($P > 0.05$, ver tabla 11). Para el grupo de diagnóstico combinado se observa que un 43% de los casos estuvo expuesto a las mascotas con una asociación protectora de ($P = 0.05$ OR: 0.46 (0.21 -1.01)).

Análisis: En la Tabla 10 se presenta la exposición que tuvieron los pacientes del estudio al humo de leña. Para los diferentes grupos no se observa una relación importante, todos tuvieron una exposición similar incluyendo los controles. ($P > 0.05$, ver tabla 11).

Tabla 10. Enfermedades Alérgicas y Variables Medio Ambientales

Antecedentes Medio Ambientales		Rinitis Alérgica (N = 30)	Rinitis Crónica (N = 48)	Asma (N = 55)	Combinados (N = 43)	Control (N = 68)
Exposición a humo de tabaco, N(%) ^a	Si	2 (7.4)	9 (18.8)	11 (20.8)	3 (7.1)	5 (7.4)
	No	25 (92.6)	39 (81.3)	42 (79.2)	39 (92.9)	63 (92.6)
Exposición a mascotas, N(%) ^a	Si	16 (59.3)	25 (52.1)	28 (53.8)	18 (42.9)	42 (61.8)
	No	11 (40.7)	23 (47.9)	24 (46.2)	24 (57.1)	26 (38.2)
Exposición a humo de leña, N(%) ^a	Si	7 (25.9)	18 (37.5)	16 (30.2)	11 (26.2)	28 (41.2)
	No	20 (74.1)	30 (62.5)	37 (69.8)	31 (73.8)	40 (58.8)

^a: Casos con expediente incompleto

Tabla 11. Enfermedades Alérgicas y Factores Medio Ambientales

	Rinitis Alérgica (N = 30)		Rinitis Crónica (N = 48)		Asma (N = 55)		Combinados (N = 43)	
Exposición a:	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)
Humo de tabaco Caso/Control	0.64*	-	0.06	2.9 (0.91 - 9.3)	0.03	3.3 (1.06 - 10.1)	0.64*	-
Humo de leña Caso/Control	0.16	-	0.69	-	0.21	-	0.11	-
Mascotas Caso/Control	0.82	-	0.29	-	0.38	-	0.05	0.46 (0.21-1.01)

Valores de P calculado con Chi Cuadrado al comparar contra controles. *: Se usa valor de Test de Fischer por no cumplir ley de frecuencias.

Todas las tablas a continuación se hicieron en base a presencia o ausencia de comorbilidades que tienen influencia en el carácter alérgico, tales incluyen: dermatitis atópica, alergia alimentaria, conjuntivitis, trastornos del sueño, otitis recurrente y obesidad.

Análisis: Al evaluar los distintos diagnósticos de enfermedades alérgicas con la presencia de comorbilidades se observa que el grupo Diagnostico Combinado y Rinitis alérgica obtuvieron una mayor presencia de comorbilidades comparados a los controles; además, es notable que todos los grupos muestran una asociación muy significativa. El hecho de presentar enfermedad alérgica aumenta entre 9 a 24 veces más el riesgo de presentar comorbilidades al obtener una $p < 0.05$ y $OR > 1$ (ver tabla 13). Ver tabla 14 para detalles de frecuencia.

Tabla 12. Enfermedades Alérgicas y Presencia de Comorbilidades

		Rinitis Alérgica (N = 30)	Rinitis Crónica (N = 48)	Asma (N = 55)	Combinados (N = 43)	Controles (N = 68)
Presencia de Comorbilidades	Si	22 (73.3%)	28 (58.3%)	28 (50.9%)	31 (72.1%)	7 (10.3%)
	No	8 (26.7%)	20 (41.7%)	27 (49.1%)	12 (27.9%)	61 (89.7%)

Tabla 13. Enfermedades Alérgicas y Presencia de Comorbilidades

	Rinitis Alérgica (N = 30)		Rinitis Crónica (N = 48)		Asma (N = 55)		Combinados (N = 43)	
Presencia de Comorbilidades	(P)	OR (95%IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)	(P)	OR (95% IC)
Caso/Control	0.000	24 (7.7-73.8)	0.000	12.2 (4.6-32.1)	0.000	9.03 (3.5-23.2)	0.000	22.5 (8.05-62.9)

Valor de P calculado con Chi-Cuadrado al comparar con controles

Tabla 14. Enfermedades Alérgicas y Comorbilidades

Comorbilidades	Rinitis Alérgica	Rinitis Crónica	Asma	Combinados	Control
Trastornos del sueño	4	2	0	1	1
Alergia Alimenticia	3	1	2	2	2
Dermatitis Atópica	3	2	5	9	1
Obesidad	1	9	6	5	0
Alergia Medicamentosa	1	0	0	1	0
Conjuntivitis Alérgica	2	4	3	4	1

8. Discusión.

En el presente estudio se buscó determinar la asociación entre ciertos factores de riesgo con asma y rinitis en la población de 6 a 18 años de edad atendida en el Hospital, ya que en nuestro país no existen estudios que evalúen la asociación de estos factores. Se encontró que los factores más asociados para la población estudiada fueron: antecedentes familiares para el grupo de Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica, Asma y Diagnóstico Combinado; vía de parto para el grupo de asma, exposición a humo de tabaco durante la infancia para asma, exposición a mascotas para el diagnóstico combinado y procedencia urbano para Rinitis Alérgica.

Para la variable antecedentes familiares se observó una asociación significativa para los distintos grupos al obtener una $p < 0.01$, con una magnitud de 5 veces más de presentar la enfermedad para el grupo de Rinitis Alérgica, 4 veces más para Rinitis Crónica, 3 veces más para Asma y 7 veces más para el grupo de Diagnóstico Combinado lo cual es apoyado por otros estudios tales como el de García en México en el que se observó que el 58% de pacientes tenía antecedentes familiares atópicos, con un valor estadístico significativo OR: 1.2 IC 95%.

(58) Asimismo en el artículo de ARIA 2008 se publicó que los antecedentes familiares son uno de los factores más importantes para la etiología de la enfermedad. (55)

Para la variable vía de parto se observó una asociación significativa para el grupo de Asma al obtener una $p = 0.05$ OR: 2.3 (0.971-5.630); esto quiere decir que el parto vaginal tiene una magnitud de asociación de 2 veces más con Asma pero no es significativo. En este caso es importante considerar que el tamaño de la población y las características de la misma (mayor proporción de partos vaginales) pudieron haber sido las causas de este resultado. Según el estudio realizado por Ju-Hee-Seo et al, al realizar su estudio en Korea para determinar el riesgo implicado en la vía del parto, demostraron que no hay asociación significativa ($p = 0.3$) con la vía del parto al igual que el estudio ARIA. (55; 2) Sin embargo, teóricamente se conoce que por la distinta exposición a flora bacteriana de la vía del parto, las cesáreas están más asociadas a alergias que la vía vaginal. (2)

Para la variable exposición a humo de tabaco durante la infancia se observó una asociación significativa para el grupo de Asma al obtener una $p = 0.03$, OR 3.3 (1.06 - 10-18). Por lo que se asocia como factor de riesgo la exposición de humo de tabaco con Asma, con una magnitud de 3 veces más. Esto es apoyado por el estudio de Halken, Dinamarca donde se encontró que la exposición a tabaco está asociado a sibilancias y Asma en niños ($p < 0.05$); sin embargo en el meta análisis ARIA se reporta que los resultados para exposición a humo de tabaco son contradictorios, por lo que se cataloga como riesgo, pero se necesitan más datos. (5; 55)

Para la variable exposición a mascotas se observó una asociación significativa para el grupo de diagnóstico combinado al obtener una $p = 0.05$, OR: 0.46 (0.21 - 1.01), esto nos indica que la exposición a mascotas es un factor de protección, al reducir la probabilidad de presentar la enfermedad en un 54% en el presente estudio, sin embargo no es significativo en base a los índices de confianza; esto puede explicarse por las características de la población y el tamaño

de la misma. En el estudio de Halken de Dinamarca, los familiares de pacientes alérgicos solían evitar exposición o contacto con estos tipos de animales (perros, gatos, aves, roedores) a diferencia de aquellos pacientes sanos. En ese mismo estudio se observó que una exposición temprana a mascotas puede proveer cierto grado de protección contra asma, pero este resultado pudo ser atribuido por sesgos en cuanto al tipo de estudio y selección de casos. (5) En el meta análisis realizado por Cruz et al, reporta que la exposición a mascotas en un ámbito rural funciona como factor protector para las enfermedades alérgicas, mientras que en el ámbito urbano es un factor de riesgo (56). Mientras que ARIA establece que la exposición a mascotas es considerado como un factor de riesgo para Asma y Rinitis en general (55). Por consiguiente, los datos no son concluyentes debido a resultados contradictorios en múltiples estudios.

Para la variable procedencia se observó una asociación significativa para el grupo de Rinitis Alérgica al obtener una $p = 0.001$, OR: 0.2 (0.09 – 0.57), lo que indica que pertenecer al área urbana es un factor de protección para esta población. Varios estudios mencionan que el pertenecer al área rural funciona como un factor protector para el desarrollo de enfermedades alérgicas, en particular aquellos que viven en granjas. (56) En esta investigación pudo haber un sesgo en el diseño del estudio, ya que en la población evaluada, una mayor proporción eran del área urbana, en particular del grupo control.

Evaluamos la asociación de enfermedades alérgicas, con la presencia de comorbilidades, y se encontró que existe una relación. Por tanto los pacientes con enfermedades alérgicas tienen de 9 a 23 veces más probabilidades de presentar comorbilidades, lo cual es apoyado por el estudio Bousquet et al en el que asocian la aparición de comorbilidades al diagnóstico de enfermedad alérgica (55). En otro estudio por L. Van Den Nieuwenhof, se observa que la presencia de rinitis alérgica aumenta en 7 veces más el riesgo de asma durante la pre-adolescencia, 4 veces más durante la adolescencia y 2 veces más en la vida adulta. (59)

Para las siguientes variables no se encontró asociación:

Sexo: no se encontró asociación significativa probablemente porque son variables independientes, sin embargo en otros estudios se demuestra que el sexo masculino presenta una asociación significativa para enfermedades alérgicas (60). En el meta análisis ARIA describen que la prevalencia de asma y rinitis es mayor en el sexo masculino que en el femenino. (55) En otro estudio realizado por Ferry et al, en Australia, se demuestra que la prevalencia de Asma es mayor en el sexo masculino durante la etapa preescolar y escolar, mientras que en la adolescencia la relación se invierte. (2; 13)

Exposición a humo de leña durante la infancia: no se encontró asociación significativa lo cual pudo deberse a que la población estudiada fue insuficiente. En el estudio de Kilpelainen en Alemania (2001) se reporta que hay una asociación protectora a la exposición de humo de leña en la población rural de bajos ingresos económicos, los cuales usualmente vivían en granjas, por lo que en la discusión mencionan que no está claro si la protección es debido solo al humo de leña o al conjunto de todos los factores, los cuales epidemiológicamente ya están asociados a una menor incidencia de enfermedades alérgicas (61).

Exposición a humo de tabaco durante el periodo prenatal: no se encontró asociación significativa debido a que en la mayor parte de expedientes clínicos no se encontró este dato, se intentó contactar al paciente pero la hoja de contacto estaba desactualizada. Pero según la literatura, en el estudio ARIA por Bousquet se demuestra que la exposición prenatal a humo de tabaco por la madre aumenta la sensibilización en ciertos grupos, en particular niños de sexo masculino. (55)

-Tipo de Alimentación: en este estudio no se encontró asociación significativa lo cual pudo deberse al tamaño de la población estudiada y al sesgo de memoria; pero según el estudio de Halken se reporta que los niños que no habían sido alimentados con lactancia materna exclusiva presentaban un riesgo de 3 veces más de sibilancias recurrentes y asma, además de dermatitis atópica y eccema (5).

9. Conclusiones

- Los factores asociados para la población estudiada fueron: antecedentes familiares para el grupo de Rinitis Alérgica, Rinitis Crónica, Asma y Diagnostico Combinado; vía de parto para el grupo de Asma y exposición a humo de tabaco durante la infancia para Asma; mientras que exposición a mascotas para el Diagnostico Combinado se observó como factor protector al igual que procedencia urbano para Rinitis Alérgica.
- No hay datos concluyentes sobre procedencia urbana y enfermedades alérgicas. Para la variable sexo no se encontró relación.
- Se estableció que los antecedentes familiares son un factor de riesgo para la población estudiada.
- La información para vía de parto y enfermedades alérgicas no es concluyente y no se pudo determinar asociación solamente con este estudio. No se encontró relación entre la exposición a humo de tabaco durante el periodo prenatal.
- No se encontró relación para el tipo de alimentación durante los primeros 6 meses de vida y enfermedades alérgicas.
- Para la variable exposición a mascotas los datos no son concluyentes. Para la exposición a humo de tabaco durante la infancia se encontró que este es factor de riesgo para Asma, mientras que para la exposición a humo de leña durante la infancia no se encontró relación.
- Se concluye que el presentar enfermedades alérgicas predispone al desarrollo de comorbilidades asociadas.

10. Recomendaciones.

- Hacer uniforme la forma de llenado del expediente clínico.
- Actualizar la hoja de contacto de los pacientes.
- Realizar resúmenes de expedientes clínicos de los pacientes con patologías crónicas para que no se pierdan los datos.
- Considerar otras variables a investigar tales como: prematurez, magnitud de exposición a variables ambientales, gravedad de síntomas y pruebas de laboratorio.
- Realizar más estudios nacionales relacionados con este tema.

11. Conflicto de Intereses

En este estudio no hubo ningún conflicto de interés para la realización del mismo

12. Anexos

Cuestionario y Matriz de Obtención de Datos.

Nº Correlativo:

Edad:

Sexo:

Nº de expediente:

Lugar de residencia:

Diagnostico por especialista: (si cuenta)

Si ya cuenta con diagnostico por especialista no responda las preguntas A hasta J y avance hasta la pregunta 1. (Si es grupo control termine el interrogatorio).

A. Alguna vez su niño ha tenido problemas tales como:

-Estornudos

-Congestión nasal

-Mocoserá

-Comezón en nariz

-Chillido de pecho (sibilancias)

B. ¿Ha padecido de procesos catarrales (Rinorrea y/o congestión nasal) a repetición? ¿Con que frecuencia? SI ____ NO ____

-Una vez al mes

-Dos veces al mes

-Cada dos a tres meses

-Cada seis meses

-Una vez al año

C. ¿Ha presentado ráfagas de estornudos? SI NO

D. ¿Los síntomas presentados son más frecuentes por las noches o las mañanas?

Mañana Noche

E. ¿En los últimos 12 meses han interferido los problemas nasales en las actividades diarias del niño?
SI NO

F. ¿Los síntomas catarrales se acompañan de tos Recurrente? SI NO

G. ¿Con presencia de un ambiente frío, presenta congestión Nasal? SI NO

H. ¿Los síntomas Nasales se acompañan de lagrimeo, comezón ocular? SI NO

¿Con que frecuencia?

-Siempre

-Casi siempre

-A veces

I. ¿Alguna vez su niño presento episodios de sibilancias o cansancio durante los primeros 2 años de vida que haya requerido uso de esteroides inhalados o ingreso hospitalario?

SI NO

J. ¿Alguna vez le han realizado pruebas cutáneas de alergia a su niño? Y ¿qué resultados obtuvo? SI NO

A continuación responda las siguientes preguntas de acuerdo a sus antecedentes personales.

- Existen antecedentes de enfermedades alérgicas en familiares de 1º grado? (asma, rinitis alérgica, urticaria, alergia a alimentos, alergia a medicamentos, a picadura de insectos, dermatitis atópica)

Si_____ Especifique familiar _____ No_____

Tipo de padecimiento: _____

- ¿Durante el periodo prenatal, la madre estuvo expuesta a humo de cigarrillo?

Si_____

No _____

- ¿Cuál fue la vía de parto del paciente?

Vaginal_____

Cesárea_____

- ¿Cuál fue el tipo de alimentación del paciente durante los primeros 6 meses de vida?

Seno Materno Exclusivo_____

Formula_____

Mixta_____

- ¿En algún momento estuvo el paciente expuesto a humo de leña?

Si_____ ¿A qué edad?_____ ¿Durante cuánto tiempo (años)?_____

No_____

- ¿En algún momento el paciente estuvo expuesto a humo de tabaco?

Si_____ ¿A qué edad?_____ ¿Durante cuánto tiempo (años)?_____

No_____

- ¿Durante la infancia su niño estuvo en contacto con animales (perros, gatos, aves, roedores)?

Si_____ ¿Cuáles?_____

No_____

Si su niño padece de asma o rinitis, responda las siguientes preguntas:

- ¿Padece su niño alguna de las siguientes comorbilidades?

Conjuntivitis: Si_____ No_____

Trastornos del sueño: Si_____ No_____

Rinosinusitis Si_____ No_____

Alergia Alimentaria Si_____ No _____

Dermatitis Atópica Si_____ No _____

Otitis Recurrentes Si _____ No _____

Asma Si _____ No _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La presente investigación es conducida por alumnos de la carrera de Medicina (Daniel Hernández, Sofía Iraheta, Fernando Pineda) de la Universidad Dr. José Matías Delgado. El nombre de la investigación es **Asociación entre rinitis alérgica y asma en pacientes de 6 a 18 años de la consulta externa de alergología del Hospital Nacional San Rafael**, cuyo objetivo general es evaluar los diversos factores asociados a Asma y Rinitis en pacientes entre 6 y 18 años de la consulta externa de alergología del HNSR, el cual tiene por objetivos:

1. Determinar la asociación y el riesgo del sexo y procedencia para rinitis, asma y combinados.
2. Determinar la asociación y el riesgo de antecedentes familiares atópicos para rinitis, asma y combinados.
3. Analizar los antecedentes perinatales, su asociación y riesgo para rinitis, asma y combinados.
4. Determinar el impacto del seno materno para alergias respiratorias.
5. Determinar la asociación entre el medio ambiente del paciente y la presencia de asma y/o rinitis.
6. Evaluar co-morbilidades de los pacientes con asma y/o rinitis.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder ciertas preguntas de carácter general, y sobre antecedentes familiares del paciente a su cargo en una entrevista. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Los resultados del paciente serán codificados usando un número de identificación y por lo tanto serán anónimas.

Si existe alguna duda sobre este proyecto, puede hacer las preguntas que desee en cualquier momento durante la realización del estudio. Así mismo puede retirarse de la investigación en el instante que usted considere necesario.

De antemano le agradecemos su participación en este proyecto de investigación que tiene como propósito final mejorar las condiciones de vida.

Acepto participar voluntariamente en este proyecto, conducida por el grupo de investigadores. He sido informado (a) de que el objetivo de este estudio es Devaluar los diversos factores asociados a Asma y Rinitis en pacientes entre 6 y 18 años de la consulta externa de alergología del HNSR.

Se me ha explicado que tendré que responder preguntas en una entrevista, sobre la salud actual y previa del paciente a mi cargo como parte del estudio.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo si así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno a mi persona ni para el participante.

Entiendo que una copia de la hoja informativa me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido.

—

Nombre del participante

Firma o huella digital del participante

Fecha:



**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION CLINICA
DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL.**

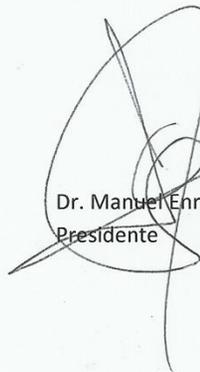
Santa Tecla, 20 de mayo 2015.

COMITÉ DE TESIS
UNIVERSIDAD JOSE MATIAS DELGADO
PRÉSENTE.

Por medio de la presente, hago constar que el Comité de Ética de Investigación Clínica de este centro ha efectuado las revisiones correspondientes al protocolo "ASOCIACION ENTRE RINITIS ALERGICA Y ASMA EN PACIENTES ENTRE LOS SEIS Y DIESIOCHO AÑOS DE EDAD EN CONSULTA EXTERNA DE ALERGELOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL" y ha aprobado la realización del mismo, lo cual permitirá el inicio de recolección de datos.

Así mismo, sugerimos mantenernos al tanto de los avances correspondientes de la investigación.

Atentamente:


Dr. Manuel Enrique Bello
Presidente

Dr. Manuel Enrique Bello Quezada
DOCTOR EN MEDICINA
J.V.P.M. No. 6899

13. Bibliografía

1. TAYLOR, A., et al. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children. A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, Vol. 119, pp. 184-191. PMID: 17208600, ISSN 0091-6749. DOI 10.1016/j.jaci.2006.08.036..
2. SEO, J., KIM, H., JUNG, Y., et al. Interactions Between Innate Immunity Genes and Early-Life Risk Factors in Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2015 Vol. 7, pp. 241-248. ISSN 2092-7355. DOI 10.4168/aaair.2015.7.3.241..
3. SAPSAPRANG, S., et al. Evaluating the impact of allergic rhinitis on quality of life among Thai students. *International forum of Allergy & Rhinology*. 2015 ISSN 2042-06984 DOI 10.1002/alr.21540.
4. VANDENPLAS, O. et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control., *Allergy*, 2010 Vol. 65, pp. 1290-1297. ISSN 1398-9995 DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02365.x..
5. Halcken, S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16, 2004, Vol. 15, pp. 9-32. ISSN 0905-6157, 1399-3038 DOI 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x..
6. Benicio, M. et al. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo. *Bulletin of the World Health Organization*, 7, 2004, Vol. 82, pp. 516-522. ISSN 0042-9686..
7. SHAABAN, R. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*, 2008, Vol. 372, pp. 1049-1057. . ISSN 01406736. DOI 10.1016/S0140-6736(08)61446-4..
8. ROBERTS, G., XATZIPSALTI, M., BORREGO, L., et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 9, 2013, Vol. 68, pp. 1102-1116. ISSN 1398-9995. DOI 10.1111/all.12235.
9. BJÖRKSTÉN, B., CLAYTON, T., ELLWOOD, P. et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 2, 2008, Vol. 19, pp. 110-124. ISSN 1399-3038. DOI 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x.
10. KIM, J.H., AHN, Y.M., KIM, H.J., et al. Development of a Questionnaire for the Assessment of Quality of Life in Korean Children With Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 6, 2014, Vol. 6, p. 541. ISSN 2092-7355, 2092-7363. DOI 10.4168/aaair.2014.6.6.541.
11. JARVIS, D. y BURNEY, P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1998, Vol. 316, pp. 607-610. ISSN 0959-8138.
12. FIOCCHI, A., PAWANKAR, R., CUELLO-GARCIA, C., et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*, 1, 2015, Vol. 8, p. 4. SSN 1939-4551. DOI 10.1186/s40413-015-0055-2..
13. FERRY, O.R., DUFFY, D.L. y FERREIRA, M., et al. Early life environmental predictors of asthma age-of-onset. *Immunity, Inflammation and Disease*, 3, 2014, Vol. 2, pp. 141-151. ISSN 2050-4527. DOI 10.1002/iid3.27.
14. LI, C.W., CHEN, D.H., ZHONG, J.T., et al. Epidemiological Characterization and Risk Factors of Allergic Rhinitis in the General Population in Guangzhou City in China. *PLoS ONE*, 12, 2014, Vol. 9, p. e114950. DOI 10.1371/journal.pone.0114950.
15. ULL, I., WICKMAN, M., LILJA, G., et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 6, 2002, Vol. 87, pp. 478-481. ISSN , 14682044. DOI 10.1136/adc.87.6.478.
16. BAENA, C., et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. *Revista Alergia Mexico*, 2, 2009, Vol. 56, pp. 56-63.

17. GREINER, A., HELLINGS, P., ROTIROTI, G., et al. Allergic rhinitis. *The Lancet*, 2011, Vol. 378, pp. 2112-2122. ISSN 01406736. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60130-X.
18. PEARCE, N., AÏT-KHALED, N., BEASLEY, R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 9, 2007, Vol. 62, pp. 758-766. ISSN 0040-6376. DOI 10.1136/thx.2006.070169.
19. VAN REE, R. y YAZDANBAKHS, M. Allergic disorders in African countries: linking immunology to accurate phenotype. *Allergy*, 3, 2007, Vol. 62, pp. 237-246. ISSN 0105-4538. DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01336.x.
20. VIINANEN, A., MUNHBAYARLAH, S., ZEVGEE, T., et al. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. *Allergy*, 3, 2007, Vol. 65, pp. 272-280. ISSN 0105-4538. DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01279.x.
21. BAENA-CAGNANI, C., CANONICA, G., HELAL, M., et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organization Journal*, 1, 2015, Vol. 8, p. 10. ISSN 1939-4551. DOI 10.1186/s40413-015-0057-0.
22. FLEMING, D., CROMBIE, D.L. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 1987, Vol. 294, pp. 279-283. ISSN 0267-0623..
23. STRACHAN, D., SIBBALD, B., WEILAND, S., et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 4, 1997, Vol. 8, pp.161-176. ISSN 0905-6157..
24. STRACHAN, D. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax*, 1, 2000, Vol. 55, pp. S2-10. ISSN 0040-6376..
25. HONG, S., SON, D., LIM, W., et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis, Asthma, and Allergic Rhinitis and the Comorbidity of Allergic Diseases in Children. [Online] 2012. [Cited: Junio 18, 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282234/>.. ISSN 2233-6567. DOI 10.5620/eht.2012.27.e2012006.
26. BOUSQUET, J., VAN CAUWENBERGE, P., KHALTAEV, N., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 5, 2001, Vol. 108, pp. S147-334. ISSN 0091-6749.
27. KIRJAVAINEN, P., APOSTOLOU, E., ARVOLA, T., et al. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 1, 2001, Vol. 32, pp. 1-7. ISSN 1574-695X. DOI 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00526.x.
28. FIONA, R. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes*, 3, 2012 Vol. 3, pp. 203-220. ISSN 1949-0984. .
29. PENDERS, J., GERHOLD, K., THIJS, C., et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut Microbes*, 2, 2014, Vol. 5, pp. 239-244. ISSN 1949-0976. DOI 10.4161/gmic.27905.
30. NIETO, A., WAHN, U., BUFE, A., et al. Allergy and asthma prevention. *Pediatric Allergy and Immunology*, 6, 2014 Vol. 25, pp. 516-533. ISSN 1399-3038. DOI 10.1111/pai.12272.
31. KIM, B., LEE, S., KIM, H., et al. Environmental Changes, Microbiota, and Allergic Diseases. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 5, 2014, Vol. 6, pp. 389-400. ISSN 2092-7355. DOI 10.4168/aaair.2014.6.5.389.
32. XEPAPADAKI, P., MANIOS, Y., LIARIGKOVINOS, T. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 5, 2009, Vol. 20, pp. 423-429. ISSN 1399-3038. DOI 10.1111/j.1399-3038.2008.00820.x.

33. BRUNEKREEF, B., GROOT, B. y HOEK, G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *International Journal of Epidemiology*, 2, 1992, Vol. 21, pp. 338-342. ISSN 0300-5771.
34. COLLADO, M., CERNADA, M., BAÜERL, C., et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*, 4, 2012, Vol. 3, pp. 352-365. ISSN 1949-0976. DOI 10.4161/gmic.21215.
35. EISENBARTH, S., PIGGOTT, D., HULEATT, J., et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *The Journal of Experimental Medicine*, 12, 2002, Vol. 196, pp. 1645-1651. ISSN 0022-1007.
36. LOZANO A., CROCE, V., SARANZA, R., et al. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Archivos argentinos de pediatría* 2009, Vol. 107, pp. 67-81. ISSN 0325-0075..
37. ZHU, D., ZHU, X., JIANG, X., et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. *Chinese Medical Journal*. 2009, Vol. 122, pp. 2303-2307. . ISSN 0366-6999.
38. LARENAS-LINNEMANN, D., MICHELS, A., DINGER, H., et al. In the (sub)tropics Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma classification of allergic rhinitis is more useful than perennial-seasonal classification. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2014, Vol. 28, pp. 232-238. DOI 10.2500/ajra.2014.28.4035.
39. ELLWOOD, P., ASHER, M.I., GARCIA-MARCOS, L., et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax*, 2013, Vol. 68, pp. 351-360. ISSN 0040-6376. DOI 10.1136/thoraxjnl-2012-202285.
40. SCADDING, G., DURHAM, S., MIRAKIAN, R., et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 2008, Vol. 38, pp. 19-42. ISSN 1365-2222. DOI 10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x.
41. MARINHO, S., SIMPSON, A., LOWE, L., et al. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*, 2007, Vol. 62, pp. 385-393. ISSN 0105-4538. DOI 10.1111/j.1398-9995.2006.01294.x..
42. SCADDING, G., ERKAN, A., CHAU, H., et al. Audit of nasal steroid use and effectiveness in a rhinitis clinic. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2010, Vol. 10, pp. 87-90. ISSN 1744-8379. DOI 10.1586/erp.09.69.
43. NASSER, S., EWAN, P. Lesson of the week: Depot corticosteroid treatment for hay fever causing avascular necrosis of both hips. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2001, Vol. 322, pp. 1589-1591. ISSN 0959-8138.
44. CALDERON, M., GERTH, R., EICHLER, I., et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 2012, Vol. 23, pp. 300-306. ISSN 1399-3038. DOI 10.1111/j.1399-3038.2012.01313.x.
45. BOUSQUET, J., VAN CAUWENBERGE, P., AÏT KHALED, N., et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy*, 2006, Vol. 61, pp. 1086-1096. ISSN 0105-4538. DOI 10.1111/j.1398-9995.2006.01144.x.
46. OKANO, M., KARIYA, S., OHTA, N., et al. Association and management of eosinophilic inflammation in upper and lower airways. *Allergology International*, 2015, Vol. 64, pp. 131-138. ISSN 1323-8930. DOI 10.1016/j.alit.2015.01.004.
47. The Global Asthma Network. *Estrategia Global Para el Manejo y la Prevencion del Asma. GINA*. [Online] 2014. [Cited: Junio 26, 2015.] http://www.ginasthma.org/documents/4/documents_variants/16. 978-0-473-29126-6.
48. ARVIS, D., BURNEY, P. The epidemiology of allergic disease. *BMJ : British Medical Journal*, 1998, Vol. 316, pp. 607-610. ISSN 0959-8138..

49. PÉREZ, E., CASTRO, J., VILLA, J., et al. Validation of a Spanish version of the childhood asthma control test (SC-ACT) for use in Spain. [Online] 2014. [Cited: Junio 26, 2015.] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S234128791400129X>. ISSN 2341-2879. DOI 10.1016/j.anpede.2014.10.003.
50. ZEDAN, M., LAIMON, W., OSMAN, A., et al. Clinical asthma phenotyping: A trial for bridging gaps in asthma management. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2015, Vol. 4, pp. 13-18. ISSN 2219-2808. DOI 10.5409/wjcp.v4.i2.13.
51. MONZÓ, M., CASTILLO, J., CARCELLER, E. Diagnostico de Asma. El Pediatra de Atención Primaria y el Diagnóstico de Asma. [Online] 2012. [Cited: Junio 25, 2015.] <http://aepap.org/grupos/grupo-de-vias-respiratorias>.
52. NAVARRO, M., MARTÍN, A., DE LACRUZ, O., et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *Anales de Pediatría*, 2009, Vol. 71, pp. 548-567. ISSN 1695-4033. DOI 10.1016/j.anpedi.2009.08.004.
53. LÓPEZ, G., MORFÍN B., HUERTA, J. Factores de riesgo relacionados con enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Revista Alergia México*, 2010, Vol. 57, pp. 18-25.
54. AÏT-KHALED, N., MINNES, A., NILSE B., et al. Global Asthma Report. [Online] 2015. 2015. [en línea]. 2015. S.l.: s.n. Disponible en: <http://www.globalasthmareport.org>.
55. BOUSQUET, J., KHALTAEV, N., CRUZ, A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Update: 2008. *Allergy*, 2008, vol. 63, pp. 8-160. ISSN 01054538. DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
56. CRUZ, A., POPOV, T., PAWANKAR, R. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA 2 LEN. *Allergy*, 2007, Vol. 62, pp. 1-41. ISSN 0105-4538, 1398-9995. DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01551.x.
57. CHAWES, B. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Danish Medical Bulletin*, 2011, Vol. 58, p. B4278.
58. Garcia, F., Ortega, J. Prevalencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de asma en niños que acuden al servicio de alergia e inmunología clínica de un hospital pediátrico del estado de Hidalgo. *Alergia, asma e inmunología pediátrica*, 2013, Vol. 22, pp. 70-76.
59. VAN DEN NIEUWENHOF, L., SCHERMER, T., BOSCH, Y., et al. Is physician-diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? *Allergy*, 2010, Vol. 65, pp. 1049-1055. ISSN 1398-9995. DOI 10.1111/j.1398-9995.2009.02316.x.
60. ALM, B., GOKSÖR, E., THENGILSDOTTIR, H., et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ yr. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2011, Vol. 22, pp. 398-404. ISSN 0905-6157. DOI 10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x. .
61. KILPELÄINEN, M., KOSKENVUO, M., HELENIUS, H., et al. Wood stove heating, asthma and allergies. *Respiratory Medicine*, 2001, Vol. 95, pp. 911-916. ISSN 0954-6111. DOI 10.1053/rmed.2001.1175.