



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RINITIS  
ALÉRGICA EN ESCOLARES DE 6-7 AÑOS DEL ÁREA  
SUR DE SANTIAGO DE CHILE (ISAAC FASE III).**

**ASIGNATURA : TESIS DE MAGÍSTER DE SALUD PÚBLICA**

**TESISTA : VIVIANA AGUIRRE**

**TUTOR : PABLO RUIZ**

**Santiago, agosto 2013.**

### AGRADECIMIENTOS

*Quiero agradecer a mi jefe Dr. Javier Mallol quien me incentivó a seguir este Magíster y me brindó el apoyo laboral para realizarlo, y también quiero agradecer a mi tutor que me guió en esta tesis y estuvo siempre disponible las veces que lo necesité.*

**INDICE**

<b>1.</b>	<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Marco teórico.....</b>	<b>7</b>
	<b>3.1 Prevalencias.....</b>	<b>9</b>
	<b>3.2 Factores de riesgo.....</b>	<b>12</b>
	<b>3.3 Estudio ISAAC a nivel mundial y en Chile.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Objetivos</b>	
	<b>4.1 Objetivo general.....</b>	<b>17</b>
	<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>5.</b>	<b>Métodos</b>	
	<b>5.1 Diseño.....</b>	<b>18</b>
	<b>5.2 Población en estudio.....</b>	<b>18</b>
	<b>5.3 Recolección de datos.....</b>	<b>18</b>
	<b>5.4 Cuestionarios.....</b>	<b>19</b>
	<b>5.5 Trabajo de campo.....</b>	<b>20</b>
	<b>5.6 Manejo de datos.....</b>	<b>20</b>
	<b>5.7 Variables</b>	
	<b>5.7.1 Variable dependiente.....</b>	<b>20</b>
	<b>5.7.2 Variables explicativas.....</b>	<b>21</b>
	<b>5.7.3 Variables de confusión.....</b>	<b>22</b>
	<b>5.7.4 Otras variables.....</b>	<b>22</b>
	<b>5.8 Análisis estadístico.....</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>25</b>
<b>7.</b>	<b>Resultados</b>	
	<b>7.1 Descripción de la muestra.....</b>	<b>25</b>
	<b>7.2 Prevalencias de síntomas relacionados con rinitis</b>	<b>26</b>
	<b>7.3 Prevalencias de exposición.....</b>	<b>27</b>

Factores de riesgo asociados a rinitis alérgica	4
<b>7.4</b> Análisis bivariado.....	<b>30</b>
<b>7.5</b> Análisis multivariado.....	<b>33</b>
<b>7.6</b> Otros análisis.....	<b>34</b>
<b>8.</b> Discusión	
<b>8.1</b> Hallazgos principales.....	<b>37</b>
<b>8.2</b> Limitaciones del estudio	
<b>8.2.1</b> Generales.....	<b>41</b>
<b>8.2.2</b> Sesgos.....	<b>41</b>
<b>8.3</b> Fortalezas.....	<b>42</b>
<b>8.4</b> Implicancias en Salud Pública.....	<b>43</b>
<b>8.5</b> Trabajo futuro.....	<b>43</b>
<b>8.6</b> Conclusiones.....	<b>44</b>
<b>9.</b> Bibliografía.....	<b>45</b>
<b>10.</b> Anexo 1: cuestionarios ISAAC fase III.....	<b>56</b>
<b>11.</b> Anexo 2: tablas y figuras.....	<b>66</b>

## 1. RESUMEN

La prevalencia mundial de rinitis alérgica ha aumentado en la última década y el estudio de sus factores de riesgo ha sido escaso en la población infantil. Si bien se han involucrado varios factores de riesgo, éstos varían de un estudio a otro, dependiendo de la información obtenida y de la metodología empleada.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de síntomas relacionados con rinitis alérgica en una población escolar del Área Sur de Santiago de Chile y explorar la influencia de factores de riesgo para esta patología.

Mediante un diseño de tipo transversal de base poblacional a partir de la fase III del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) llevado a cabo durante los años 2001- 2002, se obtuvieron datos de síntomas clínicos de rinitis alérgica de 3.075 escolares de 6-7 años de las comunas de El Bosque y San Bernardo de Santiago.

Mediante modelos de regresión logística se estimó la asociación entre los diferentes factores de riesgo y los síntomas de rinitis alérgica, en modelos bivariados y multivariados.

Resultados: la prevalencia de síntomas nasales en el último año fue de 25,8%, mientras que la de rino-conjuntivitis (rinitis alérgica propiamente tal) fue de 14%. En modelos multivariados la rinitis alérgica se asoció positivamente con el consumo de paracetamol (OR 1,31; IC 1,17-1,47); el uso de antibióticos en el primer año de vida (OR 1,29; IC: 1,14-1,45) y la realización de ejercicio vigoroso 3 o más veces por semana (OR 1,13; IC 1,01-1,27). La lactancia materna presentó un efecto protector para rinitis alérgica (OR 0,73; IC 0,62-0,85).

Conclusiones. La prevalencia de rinitis alérgica en escolares de Santiago Sur es alta y debiera enfocarse como un problema de salud pública. Las asociaciones con algunas exposiciones encontradas en el estudio no difieren de las descritas en la literatura, aunque se requieren de estudios prospectivos para determinar causalidad.

Palabras claves: prevalencia rinitis, factores de riesgo para rinitis, rinitis alérgica.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades alérgicas son una causa importante de enfermedad crónica en la niñez y su prevalencia mundial y nacional ha ido aumentando a lo largo del tiempo (1-5).

Dentro de las enfermedades alérgicas, la rinitis es la enfermedad crónica más común en la edad pediátrica y es un problema global de salud que afecta a un gran número de pacientes de todos los países, de todas las etnias, de ambos sexos y en todas las edades; además, afecta la calidad de vida al comprometer la vida social, el sueño, el colegio y el trabajo. Su impacto económico generalmente es subestimado debido a que esta enfermedad no provoca costos directos elevados, sin embargo los costos indirectos son significativos (6).

Pese a su alta prevalencia, en Chile la rinitis alérgica es una patología invisible para el Sistema Público de Salud, no contemplado en sus prestaciones y por ende, sin disponibilidad de tratamiento farmacológico adecuado, constituyéndose en un problema que las familias deben paliar privadamente, agudizando las desigualdades en salud existentes en nuestro país.

Para prevenir y controlar su aumento en el tiempo, el estudio de su prevalencia, causas y factores asociados es de gran importancia. Esta tesis busca analizar esta patología a través de la descripción de la prevalencia y los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, usando una base de datos de niños chilenos, estudiados como parte de un protocolo internacional (ISAAC III).

### 3. MARCO TEÓRICO

La rinitis se define como una inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o picazón de la nariz. Estos síntomas se producen durante dos o más días consecutivos por más de una hora en la mayoría de los días (7).

La definición de rinitis alérgica abarca dos aspectos: uno es la definición clínica (ya descrita anteriormente) y el otro es la definición epidemiológica, esta última de crucial importancia cuando se quieren comparar prevalencias y tendencias. Para este efecto se han usado varios cuestionarios estandarizados (8-10), dentro de los cuales figura el utilizado por el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), cuyas preguntas han sido validadas en Europa y Latinoamérica (11, 12).

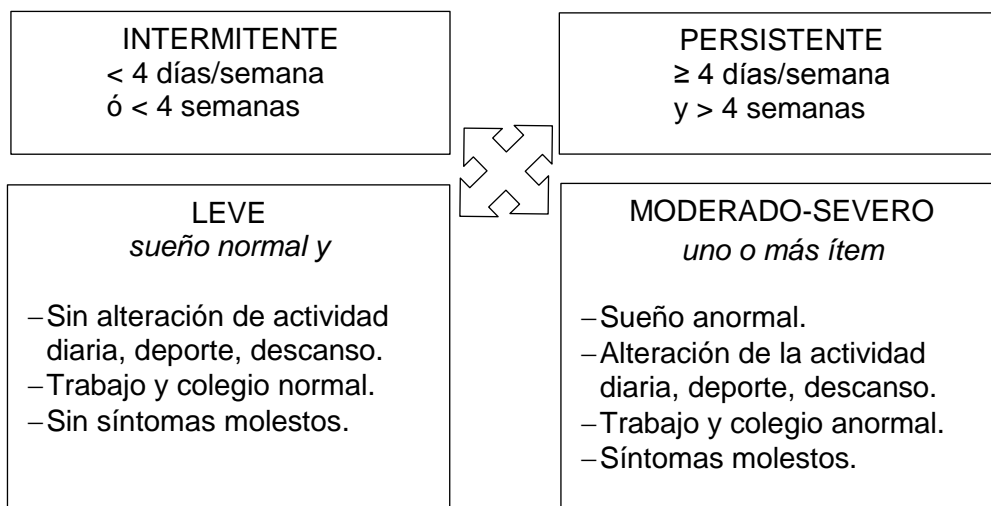
Existen varias clasificaciones, pero en términos generales la rinitis puede ser clasificada en alérgica y no alérgica (tabla 1), aunque a veces ambas pueden co-existir (13).

**Tabla 1.** Clasificación de rinitis.

Tipo	Subtipo
Infeciosa	Viral Bacteriana Otros agentes infecciosos
Alérgica	Persistente Intermitente
Inducida por drogas	Aspirina Otros medicamentos
Ocupacional	Persistente Intermitente
Hormonal Otras causas	Nares (no alérgica y eosinofílica) Alimentos Atrófica Irritantes Emocional
Idiopática	

Obtenida de ref. 14.

La rinitis alérgica es la forma más común de rinitis no infecciosa y se asocia a una respuesta inmunológica contra los alérgenos, mediada por inmunoglobulina E. Considerada una enfermedad multifactorial, con factores tanto genéticos como ambientales que influyen en el desarrollo de la enfermedad, la rinitis alérgica es una enfermedad que presenta síntomas que abarcan muchas etiologías, por lo que su definición y clasificación no suscita consenso. Dentro de las clasificaciones más recientes, destaca la realizada el 2002 por una comisión de expertos en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (14) y que se describe en la figura 1.



**Figura 1.** Clasificación funcional de rinitis alérgica (obtenida de ref. 14).

Aunque la rinitis alérgica no se considera una enfermedad severa, puede alterar significativamente la calidad de vida de quienes la padecen. Además de los síntomas nasales propiamente tales, la rinitis produce síntomas generales como tos, fatiga, malestar general (no sentirse bien), dolor de garganta, carraspera frecuente, mal aliento, ronquidos y respiración bucal (15). También puede exacerbar una serie de co-morbilidades comunes como el asma y la sinusitis (16). Por esto, es esperable que pueda afectar el rendimiento escolar, la productividad en el trabajo y ser una causa reconocida de ausentismo (17-21).



La rinitis alérgica tiene tratamiento y éste contempla la evitación de alérgenos cuando es posible, farmacoterapia, inmunoterapia y educación (14).

**3.1 Prevalencias.** La prevalencia mundial de síntomas relacionados con rinitis es muy diversa, con grandes variaciones entre los diferentes países y con ausencia de un patrón regional consistente, lo que probablemente se deba a diversas interacciones entre factores genéticos y ambientales (22-33).

Usando una cifra estimativa conservadora, se ha propuesto que la rinitis alérgica ocurre en aproximadamente 500 millones de personas en el mundo, con 75 millones en América Central y América del Sur (14).

Según datos provenientes del ISAAC III, las zonas geográficas con mayor prevalencia de rinitis alérgica (rino-conjuntivitis) son Latinoamérica, Oceanía y Asia-Pacífico, mientras el Sub-continente Indio presenta la prevalencia más baja (tabla 2). Al considerar la severidad, Latinoamérica ostenta la mayor prevalencia con 1.2% y Europa occidental el valor más bajo con 0.2%.

**Tabla 2.** Prevalencia mundial de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años.

Zona geográfica	Rinoconjuntivitis último año
Latinoamérica	12,7
Oceanía	11,7
Asia-pacífico	10,5
Norteamérica	7,8
Africa	7,7
Europa occidental	7,4
Europa del norte y este	5,5
Mediterránea del este	5,2
Subcontinente indio	4,2
<b>TOTAL</b>	<b>8,5</b>

Valores expresados en porcentajes.

Confeccionada con información proveniente de referencia 34.

Según los informes del ISAAC fase III, tomando la prevalencia conjunta de escolares de los dos grupos etarios estudiados, la prevalencia global de rinitis es de 26,6 %, con rangos que oscilan entre 80,6% en Asunción, Paraguay y 4,2 % en Pimpri, India. Cuando los síntomas nasales se asocian con síntomas oculares, lo que representaría mejor la rinitis alérgica, la prevalencia global es de 11,6% con

extremos que varían entre 45,1% en Asunción, Paraguay y 1,0 % en Davangere, India (4, 34).

En la tabla 3 se observa un resumen de las prevalencias de síntomas relacionados con rinitis en escolares de 2 grupos etarios en Latinoamérica.

**Tabla 3.** Prevalencia latinoamericana de rinitis alérgica en escolares.

Prevalencia Rinoconjuntivitis último año (%)		
País	6-7 años	13-14 años
Venezuela	20,4	24,9
Nicaragua	18,4	25,1
Cuba	17,6	20,1
Colombia	15,9	25,0
Costa rica	15,9	17,7
El Salvador	15,0	21,4
Ecuador	14,6	23,5
Chile	12,3	21,6
Brasil	11,7	13,3
Panamá	11,7	11,7
México	11,6	15,4
Honduras	11,2	20,8
Argentina	6,8	16,0
Uruguay	6,7	10,5
Bolivia	-	22,4
Paraguay	-	45,1
Perú	-	18,7
<b>TOTAL</b>	<b>12,7</b>	<b>17,3</b>

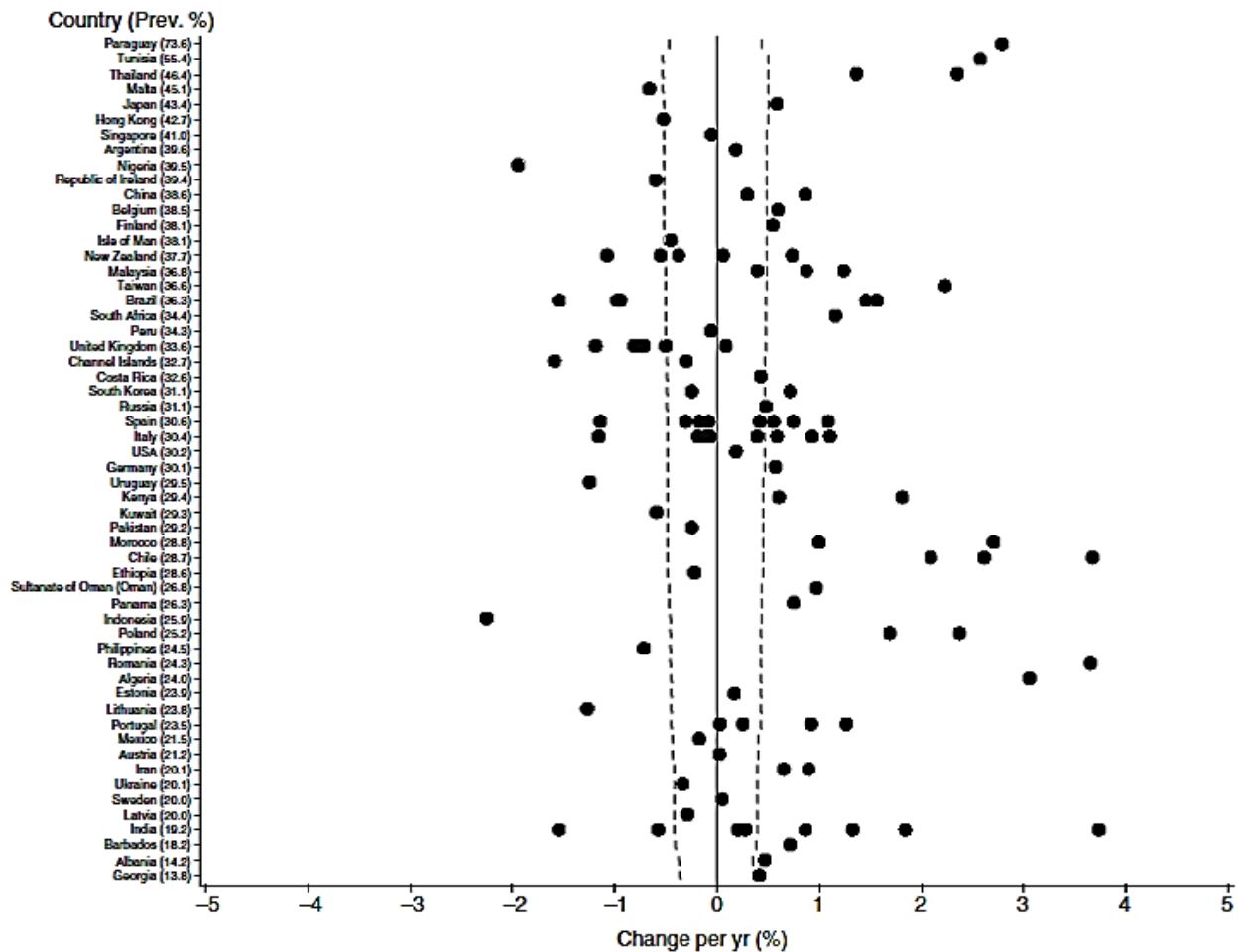
Valores expresados en porcentajes, de mayor a menor según grupo 6-7 años.  
Confeccionada con información proveniente de referencia 34 y 36.

Para Latinoamérica, el estudio ISAAC Fase III reporta una prevalencia global de rinitis de 31,5 %, ocupando el primer lugar en los escolares de 6-7 años, con la mayor cifra (80,6%) en Asunción, Paraguay y la menor prevalencia (17,4%) en Nova Iguaçu, Brasil. Para la asociación de síntomas nasales y oculares, la prevalencia global para la región es de 12,7% en los escolares de 6-7 años con la mayor prevalencia en Caracas, Venezuela (20,4%) y la menor en Ciudad de Rosario, Argentina (5,5%) (1, 35, 36).

En el caso de Chile, la prevalencia informada para síntomas de rinitis es alta, de 27,2 % en el grupo de 6-7 años. Cuando los síntomas nasales se asocian a

síntomas oculares, las prevalencias bajan a 12,8% en este mismo grupo etario. Al comparar la tendencia en la prevalencia de rinitis alérgica en Chile, se observa un aumento de 0,56% por año en los escolares de 6-7 años, siendo superior al promedio regional de 0,32%/año (4).

Los estudios derivados del ISAAC que han seguido la tendencia en el tiempo de síntomas relacionados con rinitis, informan que su prevalencia mundial parece haber ido aumentando (figura 2).



**Figura 2.** Variación anual de los síntomas de rinitis en escolares de 6 a 7 años de edad para cada centro por país, con los países ordenados por su prevalencia promedio a través de la Fase I y Fase III del ISAAC (obtenido de referencia 4).

**3.2 Factores de riesgo.** Con el fin de reducir la incidencia y prevalencia de la rinitis alérgica, es necesario identificar los factores asociados a ella con el objetivo de poder planificar programas preventivos y acciones específicas en salud pública.

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial con componentes genéticos (37, 38) y ambientales que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Se le han asociado algunos polimorfismos genéticos que comparte con asma (39-45) y se han identificado varios antígenos de histocompatibilidad (HLA) responsables de la rinitis alérgica estacional (46). Claramente el aumento de la rinitis alérgica en el último tiempo no puede ser debido a un cambio en la composición genética, por esto se supone que los componentes ambientales tiene un papel predominante en su ocurrencia y progresión.

La mayoría de los alérgenos se han asociado con potentes actividades biológicas o con su similitud con proteínas que incluyen enzimas, inhibidores de enzimas y proteínas que participan en el transporte y regulación de proteínas (47). Los alérgenos inhalantes o aeroalérgenos son los que más frecuentemente se asocian a rinitis alérgica (48-50) y pueden ser intradomiciliarios (ácaros, mascotas, insectos, plantas) o extra-domiciliarios (pólenes y hongos). El complejo ambiente intra-domiciliario moderno puede contribuir a un aumento de la prevalencia de las enfermedades atópicas y múltiples fuentes de alérgenos en el domicilio pueden tener un efecto sinérgico en las co-morbilidades alérgicas (51). La rinitis alérgica por alimentos es rara en forma aislada y generalmente se acompañan de otras manifestaciones que comprometen múltiples órganos (anafilaxia).

En la literatura se han descrito múltiples asociaciones para rinitis, a veces con resultados controversiales. En la tabla 4 se resumen las asociaciones más frecuentemente descritas como posibles factores de riesgo.

**Tabla 4:** Factores asociados a rinitis alérgica descritos en la literatura.

Contaminantes Intradomiciliarios	Consumo de alimentos
Ácaros	Cereales
Mascotas (gato, perro)	Huevos
Insectos	Carne
Plantas de interior	Pescado
Gas licuado	Legumbres
Tabaco	Comida rápida
Hongos/humedad	Carne
	Lactancia materna
Contaminantes Extradomiciliarios	Consumo de fármacos
Pólenes	Antibióticos
Hongos	Paracetamol
Tráfico de camiones en residencia	
Ingreso precoz a guarderías	
Bajas temperaturas	
Otras enfermedades alérgicas	
Asma	
Eczema	

Es así como se han informado asociaciones con **otras enfermedades alérgicas**: historia familiar de eczema (52, 53), edad de inicio del eczema y su severidad (52), asma (54, 55), sibilancias actuales y dermatitis flexural (54), enfermedad alérgica previa y actual (56). De los factores prevenibles tenemos **contaminantes ambientales intra y extradomiciliarios**: calefacción del hogar con estufa de gas (54), tabaquismo activo y pasivo (56, 57), alto tráfico de camiones en la calle de residencia (58), humedad / moho en el hogar durante el primer año de vida (54), presencia de plantas de interior, presencia de peluches en las habitaciones, viviendas con polvo, bajas temperaturas, paredes nitradas y húmedas (crecimiento de moho) (59), convivencia con algunos animales (60, 61), exposición precoz a animales de granja (62), el ingreso precoz a guarderías (<2 años de vida) (56); **nutricionales**: consumo de cereales, huevo, carne, pescado y legumbres (60), inicio de fórmula láctea en la primera semana de vida, el destete precoz (<4 meses), alimentación con carne (<6 meses), introducción temprana de leche de vaca (<6 meses) (56, 59), ingesta de comida rápida (63); y **farmacológicos**: uso de antibióticos en el primer año de vida (64), y en una forma más débil, se ha asociado al uso de paracetamol en diferentes edades (65-67).

No se ha descrito asociación de rinitis alérgica y sexo, salvo unos pocos estudios que informan alguna asociación, con una mayor prevalencia en adolescentes mujeres y hombres de 6-7 años (68), y en niñas (69), sin tener una explicación clara para estos hallazgos.

Hay controversia con el efecto de la lactancia materna (60, 70-72) y actualmente existe un considerable interés en el efecto de la introducción temprana (antes de los 9 meses de vida) de pescado y sus derivados como efecto protector, especialmente los ácidos omega-3, posiblemente a través de una influencia en la maduración del sistema inmune (73).

Hay recientes estudios que sugieren que factores ambientales presentes durante los primeros años de vida pueden tener un gran impacto en el desarrollo posterior de manifestaciones alérgicas (74).

La Coordinación Mundial de ISAAC publicó un gran informe de factores de riesgo derivado de un análisis ecológico de los datos (75), donde encontró una asociación positiva con el producto nacional bruto per cápita, ácidos grasos trans, paracetamol y tabaco en la mujer; e inversamente asociado con alimentos de origen vegetal, polen, inmunizaciones, notificación de tuberculosis, contaminación aérea y tabaco en el hombre.

Probablemente esta gran variedad de asociaciones de exposiciones con rinitis, informadas desde los distintos trabajos, aunque no siempre demostradas en todos ellos, se deba a la concurrencia de varios factores como heterogeneidad metodológica en los diseños e instrumentos. La mayoría de los diseños han sido transversales, aplicados en diferentes edades del individuo, este último aspecto cobra mucha importancia cuando se exploran exposiciones precoces, sin posibilidad de determinar causalidad por el tipo de diseño. La definición de rinitis también ha sido fuente de mucha variabilidad en los trabajos, ya que algunos han trabajado con el rótulo de rinitis alérgica, y otros sólo de rinitis. Incluso la definición de rinitis alérgica ha tenido distinto valor predictivo de acuerdo a la definición establecida en cada estudio.

Los datos derivados del ISAAC, los cuales comparten igual metodología, también han dado cuenta de esta variedad en las prevalencias y factores de riesgo, y en

este caso podría plantearse que cada país y región tiene una interacción con el medio ambiente que le es propia y que el resultado de esta interacción derivará o no en una patología de acuerdo a la sumatoria de algunas exposiciones.

En Chile, la escasa literatura existente al respecto, reporta solamente asociación positiva entre diagnóstico médico de rinitis y alto nivel socioeconómico (76).

### **3.3 Estudio ISAAC a nivel mundial y en Chile.**

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fue creado para maximizar el valor de la investigación epidemiológica en asma y enfermedades alérgicas, estableciendo una metodología estandarizada y facilitando la colaboración internacional. Se inició en 1991 y fue la primera investigación mundial en usar cuestionarios estandarizados con el fin de generar un mapa global de asma y alergia en la niñez y seguir su tendencia en el tiempo (27, 77, 78). El ISAAC consta hasta el momento de 4 fases; la fase I desarrollada en los años 1993-1994, en la que se aplicó un cuestionario con preguntas sobre síntomas de asma, rinitis y eczema a dos grupos de escolares, de 6-7 años y de 13-14 años. La fase II, que se llevó a cabo sólo en algunos países y comprendió estudios funcionales (test cutáneo, test de ejercicio, test de metacolina, IgE y estudio genético) de subgrupos de la fase I. La fase III constó de una repetición de la fase I siete años después, en los mismos colegios y grupos etarios; y finalmente la fase IV que es el desarrollo y ampliación del alcance del sitio web ISAAC como un recurso para los colaboradores de ISAAC, incluyendo la incorporación de planes de gestión y otros recursos que son útiles para el manejo del asma, eczema y rinitis.

La primera fase del ISAAC se desarrolló en Chile entre 1993-1994 y la población de interés fueron escolares de dos grupos etarios: 6-7 años y 13-14 años. Contó con 4 centros: Santiago Sur, Santiago Centro, Valdivia y Punta Arenas, a cargo de un Coordinador para Latinoamérica, un Coordinador Nacional y un Coordinador de Centro (figura 1 en anexo 2). En 2001- 2002 se repitió este estudio (Fase III), en 3 centros de la fase I más 2 centros nuevos, usando el mismo marco de muestreo, grupos etarios, tamaño de muestra, colegios, selección de niños,

cuestionarios y tiempo del año para recolección de los datos, que los empleados en la Fase I.

Es así como la Fase III contó con 66 centros de 37 países en grupo de 6–7 años y 106 centros de 56 países en el grupo de 13–14 años, con un total de 193.404 niños de 6-7 años y 304.679 de 13–14 años que participaron, con un promedio de tasa de respuesta de 85% y 91% respectivamente (33). En ambas fases se aplicó un cuestionario escrito respondido por los niños de 13-14 años y por los padres de los niños de 6-7 años. Además, en la Fase III se agregó un cuestionario ambiental opcional con el fin de investigar sobre factores de riesgo para estas patologías y que incluyó preguntas sobre dieta, peso, talla, combustibles de cocina y calefacción, ejercicio, mascotas, tamaño familiar, orden de nacimiento, nivel socioeconómico, inmigración y exposición al humo de tabaco. Las preguntas sobre eventos precoces en la vida o algunos otros aspectos difíciles de conocer por los adolescentes fueron omitidas en el cuestionario ambiental de este grupo etario (13-14 años). Debido a que el contexto del ISAAC es único en el estudio de los niños en una amplia gama de entornos del mundo, las preguntas validadas no estuvieron disponibles para todos los factores o para todos los entornos posibles. Se hizo un estudio piloto con el cuestionario ambiental en Nueva Zelanda, América Latina (Brasil), África de habla francesa y en las regiones de Asia y el Pacífico, haciéndose las modificaciones apropiadas.

La traducción del cuestionario en países de habla no inglesa fue un aspecto clave para la validez de las comparaciones. La traducción debió cumplir con la misma estructura y lógica que el cuestionario en inglés, por lo que fue nuevamente traducido al inglés por un traductor independiente y las copias fueron archivadas en el centro de datos del proyecto. Además, la traducción debió cumplir con el requisito de poder ser entendida por adolescentes y padres.

Los datos demográficos fueron chequeados para omisiones, plausibilidad e inconsistencias. Los síntomas y datos del cuestionario ambiental fueron chequeados para evaluar consistencias con el esquema de codificación, y los colaboradores debieron explicar cualquier cambio en el protocolo, así como la revisión de los datos y encuestas cuando fue necesario (79).



#### **4. OBJETIVOS**

Como integrante de un centro ISAAC y con la responsabilidad de dar a conocer y analizar los datos obtenidos a nivel local, complementando de esta manera los reportes mundiales emanados de este proyecto general, mis objetivos fueron los siguientes:

##### **4.1 Objetivo general.**

Determinar factores de riesgo ambientales, nutricionales y farmacológicos para rinitis en población escolar de 6 a 7 años del área sur de la Región Metropolitana.

##### **4.2 Objetivos específicos.**

Describir la prevalencia de síntomas relacionados con rinitis y rinitis alérgica en una población escolar de 6-7 años, perteneciente al área sur de la Región Metropolitana.

Describir la prevalencia de severidad de la rinitis alérgica entre los individuos afectados.

Explorar la asociación entre rinitis alérgica y potenciales factores de riesgo mediante análisis bivariado y multivariado.

Explorar sensibilidad de las asociaciones según diferentes definiciones de rinitis.

## 5. MÉTODOS

**5.1 Diseño.** Es un estudio cuantitativo, analítico, de tipo transversal.

**5.2 Población en estudio.** La población de interés fueron escolares de 6-7 años pertenecientes al área sur de Santiago, comunas de El Bosque y San Bernardo (Centro Santiago Sur de ISAAC). Se contó con datos de una muestra aleatoria de 3.075 escolares entre 6-7 años, pertenecientes a 35 colegios urbanos: particulares, subvencionados y municipalizados de las comunas de interés (muestreo probabilístico por conglomerados en una etapa), con los colegios como unidad de muestreo y los escolares de 6-7 años como unidad de análisis.

**5.3 Recolección de datos.** Se seleccionaron aleatoriamente 35 colegios de todos los colegios urbanos científico-humanistas con enseñanza básica de las comunas de El Bosque y San Bernardo, a los cuales se procedió a solicitar los permisos para aplicar el instrumento. Fueron excluidos los establecimientos educacionales rurales, con enseñanza básica para adultos, enseñanza técnica y aquellos con educación especial. El trabajo se empezó según el orden establecido, encuestando a las madres **de todos** los niños del colegio escogido (la mayoría de los colegios con más de un curso) que cumplieran con la edad requerida de 6-7 años, y se detuvo cuando se completó el número de muestra requerida ( $n=3.000$ ), representando el 29% de los establecimientos “elegibles” de estas dos comunas. En casos de ausencia de escolares en el curso escogido para aplicar la encuesta, se insistió en el envío de ésta a la madre hasta obtener resultados.

No hubo estratificación por tipo de establecimiento educacional, debido a que en la Comuna El Bosque no había colegios particulares y en la comuna de San Bernardo sólo 3 eran particulares. El resto se repartían en colegios subvencionados y predominantemente municipales. Para la muestra, todos los colegios fueron susceptibles de ser escogidos según el orden aleatorio en el que figuraran.

A pesar de contar con información obtenida al aplicar el mismo instrumento a escolares de 13-14 años, estos datos no se tomaron en cuenta para el análisis

exploratorio de factores de riesgo en este estudio, debido a que la información obtenida fue recolectada de otra forma (aplicación de cuestionario al niño) y a la imposibilidad de obtener información de exposición precoz a algunos agentes (ej. lactancia materna, uso de antibióticos y paracetamol, exposición a mascotas, etc.).

**5.4 Cuestionarios.** En este estudio se utilizó el cuestionario del ISAAC, instrumento que fue diseñado por un comité de expertos en el tema (77). Consta de un cuestionario central y un cuestionario ambiental, estandarizados y validados, cuyo objetivo es asegurar una información comparable en la epidemiología básica de las enfermedades atópicas. Las preguntas sobre los síntomas de asma, eczema atópico y rino-conjuntivitis alérgica incluyen preguntas tanto sensibles como específicas, las cuales son repetibles y tienen un buen contenido y constructo, así como una validez concurrente y predictiva (80). La redacción exacta de las preguntas se basó en cuestionarios publicados que han encontrado diferencias entre poblaciones, y cuya validación ha sido evaluada con una traducción adaptada al lenguaje de cada país.

Su estructura consta de una primera parte de datos generales, una segunda parte con preguntas sobre síntomas relacionados con asma, rinitis y eczema; y una tercera y última parte de un cuestionario ambiental con preguntas sobre consumo de alimentos, consumo de fármacos, exposición a contaminantes, actividad física, contacto con animales (anexo 1).

Dentro de las preguntas sobre síntomas de rinitis, la pregunta sobre “síntomas oculares últimos 12 meses”, tiene el valor predictivo positivo más alto (78%) en detectar atopia entre sujetos con rinitis (80). El resto de las preguntas sobre rinitis describen características de la enfermedad en términos de prevalencia y se exploran mediante la preguntas sobre “Rinitis alguna vez” y “Rinitis últimos 12 meses”. Ambas con un valor predictivo positivo de 80% en detectar rinitis en una muestra comunitaria de adultos (entre 16-65 años) en el sureste de Londres (80). Las preguntas son claras, la generalidad de ellas se responden con “sí” y “no”, no hay cálculos que hacer para responderlas.

**5.5 Trabajo de campo.** Realizado entre septiembre de 2001 y marzo de 2002 y a partir del cual se obtuvieron los datos que se utilizaron en los análisis. En una misma oportunidad se enviaron los cuestionarios con las preguntas para la exploración de síntomas relacionados con asma, rinitis y eczema y las preguntas relacionadas con el ambiente, a las madres de los escolares de 6-7 años, junto con un consentimiento informado que la madre firmó previo al llenado de la encuesta. Estos cuestionarios fueron distribuidos desde los colegios por el profesor jefe de la clase, junto con una comunicación explicativa para el apoderado enviada a través de su hijo. La recolección de la encuesta y del consentimiento informado (ya sea completo o sin contestar) también se realizó mediante esta misma vía, obteniendo un 84% de todas la encuestas entregadas.

**5.6 Manejo de datos.** Las preguntas del cuestionario respondido por la madre se ingresaron usando Epidata y en forma simultánea a la recolección de éstos, con doble entrada y diferente digitador, de acuerdo al manual de codificación de ISAAC y en el mismo orden como estaban en el cuestionario. Posteriormente se convirtió a planilla Excel y fue enviada al Centro de Datos Internacional en Auckland, Nueva Zelanda, según protocolo descrito en el Manual de Transferencias y Codificación de Datos del ISAAC, para la evaluación final de los datos, con reenvío posterior desde ese Centro General al Centro Santiago Sur.

En la figura 2 de anexo 2 se esquematizan las preguntas de la encuesta de síntomas respiratorios y de alergia así como las preguntas del cuestionario ambiental.

## **5.7 Variables.**

**5.7.1 La variable dependiente,** fue la presencia de rinitis alérgica (rinoconjuntivitis alérgica), que se construye basado en dos criterios: la presencia de síntomas de rinitis y síntomas oculares en el último año, explorados con las preguntas: “síntomas de rinitis en últimos 12 meses” y “síntomas oculares últimos 12 meses”, donde 0=no y 1=sí. El resto de las preguntas sobre rinitis describen características de la enfermedad en términos de prevalencia y se exploran

mediante la preguntas sobre “Rinitis alguna vez” y “Rinitis últimos 12 meses”. La “Interferencia de los síntomas de rinitis con la actividad diaria” puede ser usado como un indicador cuantitativo de severidad. Finalmente, la pregunta sobre “¿Ha tenido su hijo rinitis alérgica alguna vez?” equivale a una etiqueta diagnóstica o diagnóstico formal y permite investigar el diagnóstico de rinitis en relación a la prevalencia de síntomas de rinitis.

En el anexo 2 se adjunta la encuesta de síntomas y la encuesta ambiental.

**5.7.2 Las variables explicativas** que fueron consideradas en este análisis contemplaron exposiciones nutricionales, ambientales y farmacológicas, exploradas mediante preguntas sobre hábitos alimentarios, lactancia materna, actividad física, exposición a contaminantes, contacto con animales, exposición a tabaco y consumo de fármacos (ver tabla 5).

**Tabla 5.** Variables explicativas.

#### Exposiciones nutricionales

##### **Hábitos alimentarios**

Consumo en últimos 12 meses de carnes rojas, pescados/mariscos, frutas, vegetales, legumbres, cereales y pan, pastas, arroz, mantequilla, margarina, frutos secos, papas, leche, huevos, comida rápida

##### **Presencia de lactancia materna**

#### Exposiciones ambientales

##### **Actividad física**

Frecuencia de ejercicio intenso, televisión horas/día

##### **Exposición a contaminantes**

Frecuencia de tránsito de camiones por domicilio

##### **Contacto con animales**

Presencia de gato en el primer año de vida y en últimos 12 meses, presencia de perro en el primer año de vida y en últimos 12 meses, contacto con animales de granja en primer año de vida y embarazo.

##### **Exposición a tabaco**

Tabaco en la madre y número de cigarrillos, tabaco en el padre y número de cigarrillos, tabaco en la madre durante el embarazo, número de fumadores en domicilio

#### Exposiciones farmacológicas

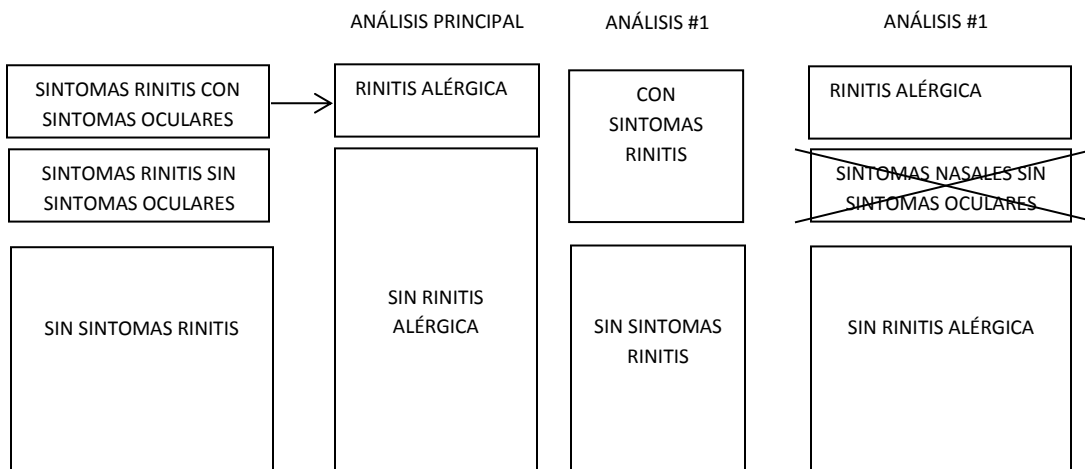
Consumo de paracetamol durante el primer año de vida, consumo de paracetamol durante los últimos 12 meses, consumo de antibióticos durante el primer año de vida.

Las variables que tuvieron más de dos categorías, se convirtieron en variables *dummy* para su análisis, y fueron: consumo de alimentos, actividad física, horas televisión, tránsito de camiones, exposición a tabaco intra-domiciliario.

**5.7.3. Variables de confusión.** “Sexo” del escolar y “nivel de escolaridad de la madre del niño” se consideraron variables de confusión y se incorporaron al modelo final para ajuste.

**5.7.4. Otras variables.** Para evaluar la prevalencia de otras enfermedades alérgicas relacionadas y su co-existencia con rinitis alérgica, se preguntó por síntomas relacionados con asma y eczema en los últimos 12 meses.

Los análisis de prevalencia y de asociación se hicieron con la variable dependiente “rinitis alérgica” definida como la presencia de síntomas nasales asociados a síntomas oculares en el último año, debido a que incluir niños con “síntomas actuales de rinitis”, pero sin síntomas oculares, podía englobar algunas otras causas de rinitis que no son alérgicas y enturbiar la relación con los factores de exposición analizados. Por otro lado, incluir el grupo de niños con “síntomas nasales sin síntomas oculares” en los que no tienen rinitis alérgica, podríamos tener un porcentaje de rinitis alérgica que no estamos considerando en el análisis y que, por el contrario, encubriría el efecto de algún factor de riesgo al incorporarlo al grupo sin rinitis alérgica. Para aclarar este punto, además del análisis principal ya descrito, evaluamos el efecto de los factores de exposición en dos escenarios diferentes. En el primero, ampliando la definición de rinitis al grupo total de rinitis (síntomas nasales últimos 12 meses, con y sin síntomas oculares: análisis # 1; y en el segundo escenario manteniendo la definición de rinitis alérgica original (síntomas de rinitis con síntomas oculares en el último año), pero excluyendo del análisis a los niños con síntomas nasales últimos 12 meses sin síntomas oculares (análisis # 2). Estos distintos análisis se esquematizan en la figura (3).



**Figura 3.** Considerando síntomas de rinitis en los últimos 12 meses, se esquematizan las distintas definiciones de rinitis alérgica y los diferentes análisis derivados de ello.

## 5.8 Análisis Estadístico.

*Análisis descriptivo.* Con los datos obtenidos, se hizo un resumen descriptivo básico, con medidas de resumen y tablas de frecuencia según sexo de las prevalencias de rinitis y de las variables consideradas posibles factores de riesgo.

*Análisis bivariado:* Se realizó un análisis bivariado entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes por separado, utilizando regresión logística para evaluar cada asociación según ecuación 1.

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 X \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde  $P$  es la probabilidad de ocurrencia de rinitis alérgica,  $\beta_0$  juega un papel equivalente al intercepto en un modelo de regresión lineal;  $\beta_1$  refleja la pendiente de la curva, la cual modela la fuerza de la asociación entre la exposición y la probabilidad de ocurrencia de rinitis alérgica; y  $X$  es el factor de exposición que puede ser sociodemográfico, ambiental o nutricional.

*Análisis multivariado:* Para las variables significativas en la primera etapa ( $p < 0,15$ ) se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustando por sexo

y nivel socioeconómico, comparando las tasas crudas con las ajustadas, considerando significativo un valor de p menor a 0,05.

El nivel de escolaridad materna se usó como sustituto del nivel socioeconómico, determinado por 3 categorías: “primaria”, “secundaria” y “técnica/profesional” y las dos primeras categorías se agruparon en 1, quedando 2 categorías: escolar y técnico/universitaria.

*Cálculo poder.* Dado que el “n” es fijo, se calculó el poder para una comparación de dos proporciones, según ecuación 2.

$$poder = \phi \left[ \frac{\Delta}{\sqrt{\frac{p_1q_1}{n_1} + \frac{p_2q_2}{n_2}}} - z_{1-\alpha/2} \frac{\sqrt{pq\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}{\sqrt{\frac{p_1q_1}{n_1} + \frac{p_2q_2}{n_2}}} \right] \quad (\text{Ecuación 2})$$

(De: Rosner, B (2000). *Fundamentals of Biostatistics*. 5th edn. Duxbury, Pacific Grove, CA).

Asumiendo una prevalencia de rinitis alérgica del 12%, basada en la prevalencia para Chile informada por el ISAAC Fase III, se calculó el poder, para una significancia del 5%, de acuerdo a diferentes prevalencias de exposición (figura 3 en anexo 2). Prevalencias muy bajas o muy altas de la exposición dan un poder muy bajo, pero prevalencias intermedias tendrán un poder adecuado. A modo de ejemplo, frente a una prevalencia de 25% del factor de exposición, se obtendrá un poder del 92,9% para detectar una diferencia de 5%; y de 98,4% para detectar una diferencia del -5%.

**Paquete estadístico.** Todos los análisis se realizaron con paquete estadístico SAS versión 9.1. Regresión logística se realizó con Proc Logistic.



## 6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética para Investigación en Seres Humanos del Servicio Metropolitano Sur (se adjunta en anexo 2) y con los consentimientos informados de las madres de los escolares.

## 7. RESULTADOS

**7.1 Descripción de la muestra.** Se recolectaron 3.075 encuestas, lo que representó el 84% del total de encuestas entregadas a los padres de escolares de 6-7 años. Para el análisis de prevalencias, hubo 1,9% del total de las encuestas con valores perdidos, y para el análisis de los factores de riesgo se dispuso de 2.737 observaciones, con una pérdida del 11 % debido a falta de respuesta en algunas preguntas del cuestionario ambiental.

Las características de la población en estudio se describen en la tabla 6. La edad promedio fue de 6,6 años y un 46,1 % de los participantes fueron hombres. De acuerdo a la presencia de rinitis alérgica, no hubo diferencias en sexo, edad, peso, talla, peso de nacimiento y nivel educacional materno entre los dos grupos.

**Tabla 6.** Descripción de variables sociodemográficas en escolares chilenos.

	Total	Rinitis alérgica (+)	Rinitis alérgica (-)	Valor p
N (%)	3016 (100)	422 (14,0)	2.594 (86,0)	
Sexo. Hombres (n, %)	1.389 (46,1)	182 (43,1)	1.207 (46,5)	0,19
Edad (d.e), años	6,6 (0,5)	6,6 (0,5)	6,6 (0,5)	0,83
Peso (d.e), kg	26,5 (5,1)	26,7 (5,0)	26,4 (5,1)	0,62
Talla (d.e), m	1,2 (0,1)	1,2 (0,1)	1,2 (0,1)	0,35
Peso nacimiento (d.e), kg	3,4 (0,6)	3,4 (0,6)	3,4 (0,6)	0,89
Nivel Educacional Materno (% del total)				
Primaria	26,4	3,3	23,1	-
Secundaria	42,5	6,3	36,2	0,41
Terciaria	31,1	4,7	26,4	0,32

**7.2 Prevalencias de síntomas relacionados con rinitis.** Las prevalencias de los síntomas relacionados con rinitis se muestran en la tabla 7. La prevalencia de rino-conjuntivitis alérgica de un 14%, representando el 54,3% del grupo que tuvo síntomas de rinitis en el último año.

**Tabla 7.** Prevalencia de síntomas relacionados con rinitis (n=3.016).

Síntomas de rinitis	Frecuencia (%)
Síntomas alguna vez	952 (31,0)
Síntomas último año	778 (25,8)
Síntomas de rinitis + síntomas oculares último año*	422 (14,0)
Diagnóstico de rinitis alérgica	386 (12,6)
Síntomas de rinitis alguna vez	299 (31,4)
Síntomas de rinitis último año	270 (34,7)
Síntomas rinitis + síntomas oculares último año	186 (44,1)
Interferencia con actividad diaria último año (% subgrupo “síntomas alguna vez”)	
Nada	284 (29,8)
Un poco	378 (39,7)
Moderado	217 (22,8)
Harto	65 (6,8)

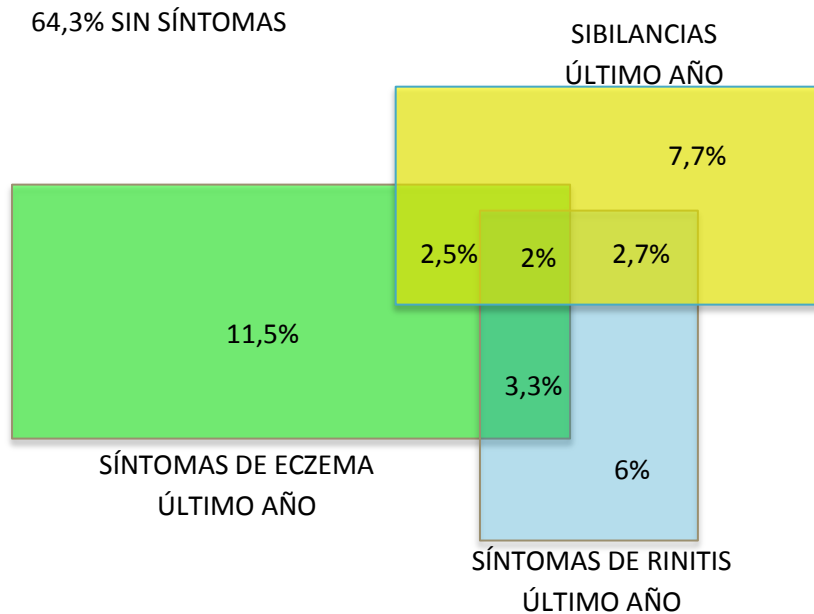
\*Variable dependiente del estudio.

Es importante destacar que en el 69,3 % de los escolares que presentaron síntomas de rinitis alguna vez, éstos interfirieron con su actividad diaria en alguna magnitud durante el último año. Además, de los escolares que presentaron alguna vez síntomas nasales compatibles con rinitis, sólo 31,4 % de ellos tiene diagnóstico formal de rinitis alérgica, lo que sube a 34,7 % en los que han tenido síntomas nasales en el último año, y a 44,1% si los síntomas nasales se acompañaron de síntomas oculares en el último año, representando alrededor del 55% de sub-diagnóstico para rinitis alérgica.

Hubo una prevalencia significativamente mayor de sibilancias (35%) y síntomas de eczema (38.5%) en el último año en los escolares con rinitis alérgica en comparación a aquellos sin rinitis alérgica (11.7% y 16.1% respectivamente), así como también la presencia conjunta de síntomas relacionados con eczema y

sibilancias en último año en los escolares con rinitis alérgica fue significativamente mayor (15%) que en los escolares sin rinitis alérgica (3,1%).

En la figura 4, se representan las prevalencias y co-existencias de síntomas relacionados con rinitis alérgica, asma y eczema, presentes en el último año.



**Figura 4:** Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica, sibilancias y eczema durante el último año en la población en estudio.

**7.3 Prevalencias de exposición.** Las prevalencias de las exposiciones ambientales, farmacológicas y alimentarias se describen en las tablas 8 y 9.

Con respecto a las exposiciones ambientales y farmacológicas de los participantes, de estas tablas se desprende que 1 de cada 2 tiene un perro, 1 de cada 3 tiene un gato, la mitad de las viviendas tiene tránsito de camiones frecuente o durante casi todo el día, un tercio de las madres de estos niños fuman y lo hacen con un promedio de 5 cigarrillos/día, casi todas dieron lactancia a sus hijos y un 42% de ellas tiene estudios secundarios.

De estos escolares, alrededor del 80% pasa 1-4 horas a la semana frente al televisor, y alrededor de la mitad realiza ejercicio vigoroso 1 a 2 veces por semana, siendo que la OMS recomienda hacerlo diariamente (81). Respecto al

consumo de fármacos, más de la mitad de los escolares recibieron paracetamol y antibióticos durante su primer año de vida y alrededor del 50% de ellos recibieron paracetamol durante el último año.

**Tabla 8.** Prevalencias de las exposiciones ambientales (%).

<b>Contacto con animales</b>	
Gato en 1 <sup>er</sup> año de vida	20,1
Gato en último año	29,1
Perro en 1 <sup>er</sup> año de vida	45,6
Perro en último año	54,8
Animales de granja en embarazo	12,2
<b>Contaminación</b>	
Tráfico camiones por domicilio	
Nunca/Raro	11,3
Ocasionalmente	43,7
Frecuente	23,6
Casi todo el día	21,4
Tabaco	
Tabaco materno actual	33,9
Tabaco paterno actual	39,2
Tabaco materno 1 <sup>er</sup> año	18,8
Nº cigarrillos madre*	5,0 (4,5)
Nº fumadores en domicilio*	1,4 (1,3)
Lactancia materna	91,3
<b>Actividad física</b>	
Horas TV/semana	
<1	12,8
1 a <3	50,4
3 a < 5	26,6
≥5	10,2
Ejercicio vigoroso	
Nunca/raro	22,8
1-2 v/semana	46,7
≥ 3 v/semana	30,5
<b>Consumo de fármacos</b>	
Paracetamol 1 <sup>er</sup> año	53,9
Paracetamol último año	
Nunca	6,3
Menos de 1 vez/mes	44,9
Más de 1 vez/mes	48,8
Antibióticos en 1er año	58,6

\* Expresados en promedio y desviación estándar

**Tabla 9.** Prevalencias de las exposiciones alimentarias (%).

Consumo de alimentos en último año (%)			
Carne			
Nunca/raro	6,3	Mantequilla	
1-2 v/semana	49,6	Nunca/raro	40,2
≥ 3 v/semana	44,2	1-2 v/semana	22,9
Pescado/marisco		≥ 3 v/semana	36,9
Nunca/raro	53,4	Margarina	
1-2 v/semana	43,5	Nunca/raro	32,6
≥ 3 v/semana	3,1	1-2 v/semana	25,4
Fruta		≥ 3 v/semana	42,0
Nunca/raro	4,8	Frutos secos	
1-2 v/semana	17,3	Nunca/raro	83,0
≥ 3 v/semana	77,9	1-2 v/semana	13,1
Verduras		≥ 3 v/semana	3,8
Nunca/raro	6,2	Papas	
1-2 v/semana	41,5	Nunca/raro	4,1
≥ 3 v/semana	52,3	1-2 v/semana	42,1
Leguminosas		≥ 3 v/semana	53,8
Nunca/raro	18,6	Leche	
1-2 v/semana	70,9	Nunca/raro	6,0
≥ 3 v/semana	10,5	1-2 v/semana	11,2
Cereal		≥ 3 v/semana	82,7
Nunca/raro	4,9	Huevos	
1-2 v/semana	11,7	Nunca/raro	14,4
≥ 3 v/semana	83,4	1-2 v/semana	62,7
Pasta		≥ 3 v/semana	22,9
Nunca/raro	20,4	Comida rápida	
1-2 v/semana	54,8	Nunca/raro	43,7
≥ 3 v/semana	24,8	1-2 v/semana	45,3
Arroz		≥ 3 v/semana	11,0
Nunca/raro	6,7		
1-2 v/semana	70,3		
≥ 3 v/semana	23,0		

En los hábitos alimentarios, esta muestra de escolares se encuentra bastante alejada de las recomendaciones nutricionales chilenas (82), con un bajo consumo de pescado/mariscos, prácticamente nulo en el 53% de ellos (recomendación 2 veces/semana); un 78% come frutas 3 o más veces por semana (recomendación diaria); el 52% ingiere verduras 3 o más veces por semana (recomendación diaria); casi 83% toma leche 3 o más veces por semana (recomendación diaria);

81% consume leguminosas al menos 1 vez por semana (recomendación: al menos 2 veces/semana); casi el 86% consume huevos al menos 1 vez a la semana (recomendación 2 a 3 veces por semana); y finalmente, alta prevalencia de consumo de comida rápida (más del 50% consume al menos 1 vez por semana). En general, los hábitos alimentarios de este grupo de niños corresponden más bien a una dieta occidental, considerada de riesgo para alergias (83).

**7.4 Análisis bivariado.** En las tablas 10 y 11 se muestran los resultados del análisis bivariado entre los posibles factores de riesgo y rinitis alérgica.

**Tabla 10.** Análisis bivariado de exposiciones alimentarias.

Consumo de alimentos en el último año			
	OR	IC 95%	Valor p
<b>Carne</b>			<b>0,30</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,94	0,79-1,11	0,46
≥ 3 v/semana	0,88	0,74-1,04	0,14
<b>Pescado/marisco</b>			<b>0,50</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,01	0,78-1,29	0,96
≥ 3 v/semana	0,88	0,56-1,38	0,58
<b>Fruta</b>			<b>0,79</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,92	0,73-1,17	0,51
≥ 3 v/semana	0,98	0,80-1,19	0,82
<b>Verduras</b>			<b>0,54</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,94	0,78-1,14	0,55
≥ 3 v/semana	1,07	0,89-1,28	0,47
<b>Leguminosas</b>			<b>0,79</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,95	0,81-1,11	0,50
≥ 3 v/semana	1,06	0,84-1,33	0,65
<b>Cereal</b>			<b>0,95</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,98	0,75-1,28	0,89
≥ 3 v/semana	1,03	0,84-1,27	0,78
<b>Pasta</b>			<b>0,80</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,95	0,83-1,10	0,51
≥ 3 v/semana	1,01	0,86-1,19	0,90

Continuación de tabla 10

<b>Arroz</b>			<b>0,47</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,06	0,88-1,27	0,56
≥ 3 v/semana	1,13	0,92-1,40	0,24
<b>Mantequilla</b>			<b>0,79</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,95	0,80-1,13	0,58
≥ 3 v/semana	1,05	0,90-1,22	0,53
<b>Margarina</b>			<b>0,86</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,96	0,81-1,14	0,66
≥ 3 v/semana	1,00	0,86-1,15	0,95
<b>Frutos secos</b>			<b>0,28</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,25	0,92-1,69	0,15
≥ 3 v/semana	0,68	0,43-1,09	0,11
<b>Papas</b>			<b>0,53</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,07	0,85-1,34	0,58
≥ 3 v/semana	1,13	0,91-1,42	0,26
<b>Leche</b>			<b>0,57</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,04	0,81-1,33	0,77
≥ 3 v/semana	0,91	0,75-1,09	0,30
<b>Huevos</b>			<b>0,21</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,94	0,81-1,09	0,41
≥ 3 v/semana	0,89	0,75-1,07	0,22
<b>Comida rápida</b>			<b>0,08</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,84	0,72-0,98	0,03
≥ 3 v/semana	1,17	0,95-1,45	0,14

**Tabla 11.** Análisis bivariado de las exposiciones ambientales y farmacológicas.

	OR	IC 95	Valor p
<b>Horas TV/semana</b>			0,58
<1	-	-	-
1 a <3	1,02	0,87-1,20	0,78
3 a < 5	0,88	0,72-1,07	0,19
≥5	1,11	0,86-1,44	0,41
<b>Ejercicio vigoroso</b>			0,15*
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,89	0,77-1,03	0,11
≥ 3 v/semana	1,13	0,98-1,32	0,10
<b>Tráfico camiones/domicilio</b>			0,20
Nunca	-	-	-
Ocasionalmente	0,92	0,78-1,08	0,30
Frecuente	1,09	0,90-1,31	0,39
Casi todo el día	1,17	0,97-1,42	0,10
<b>Tabaco materno actual</b>	1,04	0,93-1,16	0,47
<b>Tabaco paterno actual</b>	1,03	0,92-1,14	0,64
<b>Tabaco materno 1er año</b>	1,12	0,99-1,28	0,07*
<b>Lactancia materna</b>	0,71	0,60-0,83	<0,01*
<b>Educación materna</b>			0,27
Primaria	-	-	-
Secundaria	1,06	0,92-1,22	0,41
Técnica/Universitaria	1,08	0,93-1,26	0,32
<b>Gato en 1er año de vida</b>	0,96	0,84-1,09	0,52
<b>Gato en último año</b>	0,95	0,85-1,07	0,42
<b>Perro en 1er año de vida</b>	1,02	0,92-1,13	0,71
<b>Perro en último año</b>	1,02	0,92-1,14	0,67
<b>Animales granja/embarazo</b>	0,94	0,80-1,11	0,46
<b>Animales granja 1er año</b>	0,98	0,84-1,14	0,79
<b>Paracetamol 1er año</b>	1,24	1,11-1,38	<0,01*
<b>Paracetamol último año</b>			<0,01*
Nunca	-	-	-
Menos de 1 vez/mes	0,97	0,78-1,20	0,75
Más de 1 vez/mes	1,57	1,28-1,93	<0,01*
<b>Antibióticos en 1er año</b>	1,36	1,21-1,53	<0,01*
<b>Nivel educacional materno</b>			0,27
Primaria	-	-	-
Secundaria	1,06	0,92-1,22	0,41
Terciaria	1,08	0,93-1,26	0,32

\* Variables significativas



Para el análisis multivariado se consideraron aquellas variables con un  $p < 0,15$  del análisis bivariado, esto es: consumo de frutos secos, consumo de comida rápida, ejercicio vigoroso, tráfico de camiones en el lugar del domicilio, tabaco materno, lactancia materna, consumo de antibióticos en el primer año de vida, consumo de paracetamol en el primer año de vida y en el último año, En la tabla 12 se observan las variables consideradas en el análisis multivariado y las variables con más de dos categorías que se agruparon de acuerdo a sus prevalencias.

**Tabla 12.** Variables seleccionadas del análisis bivariado que se analizaron en el análisis multivariado ( $p < 0.15$ ).

Variables	OR	IC 95%	Valor p
Frutos secos*			0,12
< 3 v/semana	1,32	0,93-1,86	-
≥ 3 v/semana	1,00	-	-
Comida rápida*			0,14
<3 veces/semana	1,00	-	-
≥ 3 veces/semana	1,13	0,96-1,32	-
Ejercicio vigoroso*			0,07
< 3 veces/semana	1,00	-	-
≥ 3 v/semana	1,11	0,99-1,24	-
Tráfico camiones/domicilio*			0,04
Nunca/ocasional	1,00	-	-
Frecuente/Casi todo el día	1,12	1,01-1,24	-
Tabaco materno 1er año	1,12	0,99-1,28	0,07
Lactancia materna	0,71	0,60-0,83	<0,01
Paracetamol 1er año	1,24	1,11-1,38	<0,01
Paracetamol último año*			<0,01
Nunca o Menos de 1 vez/mes	1,00	-	-
Más de 1 vez/mes	1,30	1,17-1,45	-
Antibióticos en 1er año	1,36	1,21-1,53	<0,01

\* Variables agrupadas

**7.5 Análisis multivariado.** Se tomó como modelo base el sexo y nivel de escolaridad materno, luego se incorporaron todos los potenciales factores de riesgo derivados del análisis bivariado ( $p < 0,15$ ) y se fueron sacando en orden de menor a mayor significación, quedando en el modelo final aquellos que mantuvieron una significación  $< 0,05$ .

El modelo final se resume en la tabla 13, donde se observa que las variables significativas fueron, en primer lugar el **consumo de paracetamol** más de 1 vez al mes en el último año con un aumento en 31% de síntomas de rinitis alérgica a los 6-7 años (OR 1,31; IC 1,17-1,47); en segundo lugar figura el **uso de antibióticos** en el primer año de vida del escolar (OR 1,29; IC: 1,14-1,45) y finalmente la realización de **ejercicio vigoroso** 3 o más veces por semana (OR 1,13; IC1,01-1,27).

De los factores de exposición analizados, **sólo la lactancia materna** resultó tener un efecto protector significativo, protegiendo en un 37% de tener síntomas de rinitis alérgica a los 6-7 años (OR 0,73; IC 0,62-0,85).

**Tabla 13.** Análisis multivariado para rinitis alérgica (análisis principal).

Variables	OR crudo	OR ajustado* (IC 95%)	Valor p
Uso de antibióticos en 1er año de vida	1,28	1.29 (1,14-1,45)	<0,01
Lactancia materna	0,73	0.73 (0,62-0,85)	<0,01
Consumo de paracetamol último año			<0,01
< 1 vez/mes	1,00	1.00	-
> 1 vez/mes	1,30	1.31(1,17-1,47)	-
Ejercicio vigoroso			0,04
< 3 veces/semana	1,00	1.00	-
≥ 3 v/semana	1,12	1.13 (1,01-1,27)	-

\* Ajustado por sexo y nivel educacional materno.

**7.6 Otros análisis según definición de variable dependiente.** El análisis estadístico arriba descrito contempló como grupo de riesgo a aquellos escolares con síntomas nasales y síntomas oculares en los últimos 12 meses (14%).

También se analizaron los distintos factores de exposición usando como variable dependiente los “síntomas de rinitis en últimos 12 meses”, tal como en algunos trabajos que homologan esta variable a rinitis alérgica (83) (análisis # 1 de figura 3). En el modelo final, los factores de riesgo resultaron ser prácticamente los mismos, a excepción de “ejercicio vigoroso” que no se asoció con síntomas de rinitis en último año. Además, se agregaron 4 factores de riesgo que no figuraron

al analizarlos con nuestra variable inicial, a saber: tráfico de camiones, consumo de paracetamol en el primer año de vida, educación materna y tabaco materno en el primer año de vida (tabla 14).

**Tabla 14.** Modelo multivariado con “síntomas de rinitis últimos 12 meses” como variable dependiente (análisis # 1).

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
Tráfico camiones/domicilio*			0,04
Nunca/ocasional	-	-	-
Frecuente/Casi todo el día	1,10	1,01-1,20	-
Tabaco materno 1er año	1,17	1,05-1,30	<0,01
Lactancia materna	0,76	0,66-0,88	<0,01
Paracetamol 1er año	1,11	1,01-1,22	0,03
Paracetamol último año*			
Nunca o Menos de 1 vez/mes	-	-	-
Más de 1 vez/mes	1,21	1,11-1,33	<0,01
Antibióticos en 1er año	1,20	1,09-1,33	<0,01
Educación materna*			<0,01
Primaria/secundaria	-	-	-
Técnica/Universitaria	1,23	1,11-1,35	-

\* Variables agrupadas

Finalmente, aquellos con síntomas nasales y sin síntomas oculares formaron parte del grupo control (11,8%), lo que podría haber introducido un sesgo hacia la hipótesis nula. Para evitar esto, se hizo un análisis excluyendo este 11,8% del grupo control lo que achicó la muestra de 2.737 a 2.238 escolares (análisis # 2 de figura 3).

Los resultados del análisis bivariado con las variables significativas que se usaron en este nuevo análisis multivariado se muestran en la tabla 1 del anexo 2, donde se observa que en general se repiten las mismas asociaciones descritas en el análisis principal. En el análisis multivariado, el ejercicio vigoroso no alcanza a tener significación estadística y se agrega una asociación “tabaco materno durante el primer año de vida del escolar” con OR 1,18 IC 95% 1,04-1,35 (tabla 15).

**Tabla 15.** Modelo multivariado con “síntomas de rinitis + síntomas oculares últimos 12 meses” como variable dependiente, excluyendo del análisis “síntomas de rinitis sin síntomas oculares el últimos 12 meses” (análisis # 2).

Variables	OR crudo	IC 95%	Valor p
Tabaco materno 1er año	1,18	1,04-1,35	0,01
Lactancia materna	0,70	0,59-0,82	<0,01
Paracetamol último año*			<0,01
Nunca o Menos de 1 vez/mes	-	-	-
Más de 1 vez/mes	1,33	1,19-1,49	-
Antibióticos en 1er año	1,33	1,18-1,51	<0,01

En la tabla 16 se resumen las asociaciones encontradas según la definición de variable dependiente y de acuerdo al grupo control.

**Tabla 16.** Comparación de las asociaciones encontradas según definición de rinitis alérgica.

ANÁLISIS PRINCIPAL	ANÁLISIS #1	ANÁLISIS #2
Uso de antibióticos en 1er año	Uso de antibióticos en 1er año	Uso de antibióticos en 1er año
Uso de paracetamol último año	Uso de paracetamol último año	Uso de paracetamol último año
Ejercicio vigoroso	-	-
Lactancia materna (protección)	Lactancia materna (protección)	Lactancia materna (protección)
-	Tabaco materno 1er año	Tabaco materno 1er año
-	Uso de paracetamol 1er año	-
-	Nivel educacional materno	-
-	Tránsito de camiones por domicilio	-

## 8. DISCUSIÓN

**8.1 Hallazgos principales.** En este estudio se observó que la prevalencia de síntomas actuales relacionados con rinitis en una población de escolares de 6-7 años es del 25,8 %, con síntomas severos en un 2,1 % y síntomas específicos de rinitis alérgica en un 14 %.

La prevalencia de rinitis alérgica del grupo estudiado (14%) fue superior al promedio nacional de rinitis alérgica para este grupo etario (12,3%), ocupó una posición intermedia en América Latina, superando el promedio regional de 12,7% y superó ampliamente el promedio mundial para este grupo etario, de 8,5% (34). La severidad de los síntomas (2,1%) fue una de las más altas a nivel mundial, sólo superada por Nicaragua con un 3 % (34, 36).

En los datos de prevalencia emanados de este estudio, destaca que sólo el 44,1% de aquellos con síntomas nasales y oculares en el último año tuvo diagnóstico de rinitis alérgica, evidenciando un sub-diagnóstico de casi el 55% (tabla 7).

De los factores de riesgo ambientales y nutricionales evaluados, sólo tres demostraron ser robustamente significativos: el consumo de paracetamol > 1 vez/mes en el último año con el mayor riesgo (30%), seguido del uso de antibióticos en el primer año de vida con un 28% y el ejercicio vigoroso  $\geq$  3 veces/semana con un 12% de riesgo. La lactancia materna mostró un efecto protector del 37% en este grupo etario.

Analizando cada uno de estas exposiciones significativas:

**Paracetamol.** El consumo de paracetamol durante el primer año de vida del escolar no alcanzó diferencia significativa en nuestro análisis, pero estuvo cerca ( $p=0,053$ ) y no varió al ajustar por sexo y educación materna, lo que sí resultó significativo es el consumo de paracetamol en el último año de vida del escolar. Los potenciales mecanismos del paracetamol como factor de riesgo para enfermedades alérgicas incluyen un efecto inflamatorio sistémico, probablemente a través del aumento del estrés oxidativo resultante de la depleción de enzimas

dependientes del glutatión, lo cual también puede conducir a favorecer la respuesta inmune tipo Th2 (85-87). Ambos mecanismos podrían conducir a una mayor inflamación, resultando en el desarrollo o empeoramiento de un asma, rinoconjuntivitis o eczema pre-existentes, dependiendo del órgano afectado.

Estudios recientes sobre uso de paracetamol como profilaxis durante la vacunación muestran que en dosis antipiréticas habituales, el paracetamol es capaz de modular la respuesta inmune (88).

**Antibióticos.** Como en otros trabajos descritos, en este estudio el consumo de antibióticos durante el primer año de vida se asoció positivamente con una mayor prevalencia de rinitis alérgica. Los mecanismos descritos para este efecto tiene que ver con la hipótesis de la higiene que postula que crecer en un ambiente más higiénico con menor exposición a microbios favorece la respuesta inmune atópica (tipo Th2), mientras que la exposición a gérmenes conduce a una respuesta del sistema inmune tipo Th1, alejándose de la tendencia a desarrollar atopia (89-92). Un corolario de la hipótesis de la higiene es que el uso de antibióticos puede aumentar el riesgo de enfermedades atópicas mediante la reducción del efecto protector de la exposición a microbios, por ejemplo a través de la interrupción de la microflora intestinal normal (93, 94).

A pesar de numerosas publicaciones que vinculan el uso de antibióticos y paracetamol en la infancia como factores predisponentes para la presencia de asma y rinitis, recientemente Heintze y cols. (95) publicaron una revisión de 64 estudios que contemplaron estas dos variables de exposición para asma, llegando a la conclusión que la evidencia sugiere que la asociación de antibióticos y paracetamol con asma refleja varias formas de sesgos, siendo el principal de ellos **confusión por indicación**. Este mismo análisis podría aplicarse para rinitis considerando la estrecha relación entre estas dos patologías respiratorias alérgicas, aunque falta una revisión similar para esta patología en específico.

Nuestro estudio encontró que tanto el consumo de paracetamol >1 vez por mes durante el último año, como el consumo de antibióticos durante el primer año de

vida, estuvieron asociados a una mayor prevalencia de rinitis alérgica, sin poder descartar el sesgo de confusión por indicación, dado el tipo de diseño del estudio,

**Ejercicio vigoroso.** Realizar ejercicio vigoroso 3 o más veces por semana se asoció positivamente con una mayor prevalencia de rinitis alérgica. Poco se sabe del ejercicio como factor de riesgo para rinitis alérgica. En un estudio perteneciente al ISAAC fase III, Mitchell y cols (96) analizaron los datos de 29 centros y 17 países encontrando, para su sorpresa, que la actividad física intensa se asoció positivamente con síntomas de rino-conjuntivitis, asma y eczema en los adolescentes, con un efecto marginal en los escolares de 6-7 años. Ellos habían postulado que la actividad física vigorosa se asociaría con un riesgo reducido de los síntomas del asma debido a una causalidad reversa, es decir, aquellos con asma harían menos ejercicio debido a sibilancias inducida por el ejercicio. Sin embargo, el efecto fue en la dirección opuesta, observándose también para síntomas de rino-conjuntivitis y eczema. No hay una explicación clara para esta asociación, pero podría especularse que en el caso específico de la rinitis alérgica, el aumento en el volumen de aire que pasa por la nariz debido al aumento en la frecuencia respiratoria por el ejercicio, provocaría una mayor dosis de alérgenos en contacto con la mucosa nasal, desencadenando más fácilmente una respuesta inmunológica en los susceptibles.

**Lactancia materna.** La presencia de lactancia materna, sin especificar tiempo de duración, estuvo claramente asociada a una menor prevalencia de rinitis alérgica en este estudio. El efecto protector de la lactancia materna en las enfermedades alérgicas ha sido objeto de debate por muchos años.

Varios estudios han mostrado que, en países desarrollados, la lactancia materna se asocia con protección contra infecciones, especialmente gástricas y diarrea (97) y aunque las propiedades inmunológicas de la leche materna son fundamentales para la salud de los lactantes de países pobres, hay poca evidencia que sugiera que protege contra alergias y condiciones relacionadas (97, (99). Mientras unos estudios describen un riesgo aumentado (100), otros reportan todo lo contrario (101).

Recientemente Kramer (72) publicó una revisión de la evidencia relacionada con el riesgo de dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria y su asociación con lactancia materna. La evidencia analizada sugiere un fuerte efecto protector de la lactancia materna exclusiva y prolongada ( $\geq 3$  meses) para la dermatitis atópica en la infancia. Respecto a las otras enfermedades atópicas, incluyendo asma y rinitis, la evidencia es mucho más débil. Por otro lado, Björkstén y cols-2011 (71) en su reporte general del ISAAC tampoco encontraron asociación entre la presencia de lactancia materna en el primer año de vida y síntomas actuales de rino-conjuntivitis, eczema o sibilancias en escolares de 6-7 años, pero hubo alguna evidencia de asociación protectora entre lactancia materna y síntomas severos de estas patologías, siendo una asociación más fuerte en países no desarrollados.

En nuestro estudio, la lactancia materna resultó ser un factor protector para la prevalencia de rinitis alérgica, aunque hay que considerar la alta prevalencia de lactancia materna (+) de la muestra (91,3 %), lo que baja el poder del estudio.

Recientemente, se publicó un artículo del grupo ISAAC semejante al nuestro en niños colombianos (84). Ellos encontraron asociación positiva para rinitis alérgica en este grupo de escolares para uso de paracetamol en el primer y en el último año de vida, uso de antibióticos en el primer año de vida, mayor nivel educacional materno y número de fumadores en el domicilio. A pesar que usamos el mismo cuestionario, ellos usaron como variable dependiente de rinitis alérgica la pregunta sobre síntomas de rinitis en últimos 12 meses, lo que no representa un componente alérgico tan sensible como lo es agregar los síntomas oculares. En el análisis de nuestros datos usando esta misma variable, a los factores de riesgo descritos se sumaron el consumo de paracetamol en primer año de vida, tabaco materno en el primer año de vida y mayor nivel educacional materno. Además encontramos asociación positiva con mayor tráfico de camiones (tabla 15) que este grupo de investigación no encontró en sus datos. Probablemente las asociaciones con tráfico de camiones y tabaco materno puedan deberse a un efecto irritativo más que a un efecto alérgico de la exposición.



## 8.2 Limitaciones del estudio

**8.2.1 Generales.** Debido al diseño de tipo transversal de este estudio, el análisis de los resultados sólo nos permitirá explorar factores de riesgo, “sin certeza de causalidad, debido a que simultáneamente se obtiene información sobre el evento, la exposición y otras variables importantes, por lo que no es posible determinar si el factor de exposición precedió al efecto o si es producto del mismo efecto” (102).

Debido a que este estudio se realizó entre el 2001 y 2002, la información concerniente a prevalencias puede considerarse un poco antigua, aunque útil debido a que prácticamente no hay información disponible para escolares chilenos en este tema y además, es poco probable que se haya producido una transición nutricional y/o ambiental muy significativa en tan corto período. En caso que así hubiese ocurrido, se podrá constituir en un punto de referencia de nuevos estudios semejantes. Respecto a la búsqueda de factores de riesgo, no le quita validez el año de ejecución del proyecto.

**8.2.2 Sesgos.** Haciendo un análisis crítico sobre la presencia de sesgos, el tipo de diseño de estudio tiene un mayor riesgo de sesgo de selección por mala técnica de muestreo y bajo porcentaje de participación. En el caso particular de este estudio, no parece haberlo, puesto que hubo una adecuada técnica de muestreo (aleatorio y con voluntad de participación de todos los colegios pertenecientes a las comunas de interés) y un alto porcentaje de respuesta de los cuestionarios (84% de devolución de los cuestionarios entregados, 2% de pérdida de datos para prevalencias y 11% de pérdida de datos para factores de riesgo).

Respecto a sesgo de información, los de mayor riesgo de ocurrencia por el diseño del estudio son los debido a error de memoria, error en instrumentos de monitoreo y uso de valores asignados para representar exposición.

El error de memoria es factible de producirse aquí, debido a que las madres de hijos con rinitis alérgica pudiesen acordarse mejor de algunas exposiciones

claramente relacionadas con los síntomas (ej. mascotas, consumo de antibióticos y paracetamol).

En las exposiciones a paracetamol y antibióticos, también debe considerarse la posibilidad de sesgo de confusión por indicación, factible de producirse en caso de haber comorbilidad asociada que hubiera motivado el tratamiento con estos fármacos y no contar con los datos para ajustar (ej. infecciones del aparato respiratorio).

El error de medición debido al instrumento siempre es una posibilidad, sobretodo en este caso en que la información obtenida proviene de las mamás de los escolares, cuyo envío y recolección de los cuestionarios fue realizada a través de sus hijos. Esto significa que las dudas que les surgieron al llenar los cuestionarios en sus casas no pudieron ser aclaradas, lo que podría provocar algunas inexactitudes en las preguntas de apreciación. Aquí podría haber una mala clasificación diferencial, puesto que las madres con mayor educación estarían en mejores condiciones de responder adecuadamente debido a una mejor comprensión de las preguntas. La contrapartida a esta observación es que estos cuestionarios fueron validados previos a su aplicación, en poblaciones de diferente nivel educacional.

La muestra de colegios reclutados corresponde en más del 90% de los casos a municipalizados y subvencionados, por lo que el tipo de colegio no pudo ser tomado en cuenta para evaluar nivel socio-económico. En su defecto, se usó la educación materna como variable proxy.

### **8.3 Fortalezas.**

Disponer de datos valiosos que pertenecen al International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), considerado como un proyecto único de investigación epidemiológica global y el proyecto colaborativo más grande a nivel mundial, con cumplimiento de todos los estándares de calidad descritos por los autores (Manual Fase I y III del ISAAC).

Trabajar con una base de datos que tiene un número significativo de escolares, todos de la misma edad y pertenecientes a una misma región del Área Metropolitana, permite suponer uniformidad en algunos factores ambientales como temperatura y humedad ambiental, que en otras circunstancias podrían afectar la expresión de los síntomas de la enfermedad.

**8.4 Implicancias de salud pública.** Este estudio pone en actualidad un tema que corresponde a una patología poco visible, sub-diagnosticada e ignorada por el Sistema Público de Salud.

Contribuye con datos que informan sobre prevalencia en Chile de síntomas relacionados con rinitis en general y rinitis alérgica en particular, permitiendo dimensionar la cuantía del problema y la población de personas afectadas, en un intento de hacer entender a las autoridades sanitarias la importancia de considerar su tratamiento dentro de las prestaciones entregadas por el Sistema Público de Salud.

Conocer los factores de riesgo de esta patología tan prevalente y con tanta comorbilidad asociada, ofrece una oportunidad única para su prevención. Dependiendo de los factores asociados, podríamos actuar tempranamente en la vida, evitando exposiciones en el lactante e incluso a nivel materno, modificando el ambiente intrauterino.

Los resultados de este estudio ofrecen un argumento más para incentivar la lactancia materna y cautelar el uso indiscriminado de antibióticos y paracetamol en la edad pediátrica.

**8.5 Trabajo futuro.** Probablemente la realización de estudios poblacionales prospectivos que incorporen marcadores objetivos de sensibilización alérgica permitirá desentrañar las complejas relaciones entre patología y ambiente permitiendo establecer causalidad en las distintas asociaciones hasta ahora descritas.

Futuros estudios debieran intentar mejorar y sub-clasificar los fenotipos atópicos para explorar los efectos de la alimentación del lactante y otras influencias nutricionales y ambientales, considerando marcadores genéticos, epigenéticos y proteómicos, en un intento de comprender mejor los mecanismos biológicos que subyacen en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

## **8.6 Conclusiones**

- La prevalencia de rinitis alérgica en escolares del área sur de Santiago de Chile es alta, su severidad es una de las mayores del mundo y tiene un alto porcentaje de sub-diagnóstico.
- El consumo de paracetamol más de 1 vez por mes en el último año, el uso de antibióticos durante el primer año de vida y la realización de ejercicio vigoroso 3 o más veces por semana son factores asociados a una mayor prevalencia de rinitis alérgica.
- La presencia de lactancia materna en la infancia se asocia a una menor prevalencia de rinitis alérgica en la edad escolar.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Cagnani CE. The global burden of asthma and allergic diseases: the challenge for the new century. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001; 1:297-298.
2. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E, Ciccone G, Petronio MG, Piffer S, Sestini P, Rusconi F, Viegi G, Forastiere F. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117:34-42.
3. Bateman ED, Jithoo A. Asthma and allergy –a global perspective. *Allergy.* 2007; 62:213-215.
4. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:110-124.
5. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Badellino H, Zernotti ME. Alergias. Guía Clínica. Editado por María Antonieta Guzmán. Mediterráneo segunda edición 2012. Capítulo 2. Epidemiología y factores de riesgo en patologías alérgicas. Pág 31-46.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147–S334).
7. Rhinitis Management Working Group International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International. *Allergy.* 1994; 49(Suppl. 19):1-34).
8. Charpin D, Sibbald B, Weeke E, Wüthrich B. Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy* 1996;51:293–298.
9. Sibbald B, Strachan D. Epidemiology of rhinitis. In: Busse W, Holgate S, editors. *Asthma and rhinitis.* London, UK: Blackwell Scientific, 1995:32–43.
10. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossk J, Guillet G, Chanal I, Matthieu J, et al. Development and validation of a diagnostic criteria score for allergic rhinitis for use in epidemiologic studies. Hospital validation. *Eur Respir J* 1998;10:143S.
11. Braun-Fahrländer C, Wüthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core

- questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997 May;8(2):75-82.
12. Vanna A T, Yamada E, Arruda L K, Naspitz C K, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 95–101.
  13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, A. Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani C, Canonica G, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Review article *Allergy* 2008; 63(Suppl. 86):8–160).
  14. Executive Summary of the Workshop Report. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) In collaboration with the World Health Organization. *Allergy* 2002; 57:841–855.
  15. De Groot H, Brand P, Fokkens W, *ENT*, Berger M. Allergic rhinoconjunctivitis in children. *BMJ*. 2007; 335:985–988.
  16. Gelfand E. Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J* 2005;84:163-168.
  17. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl. 5):S147-S334).
  18. Thompson A, Juniper E, Meltzer E. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:338-347.
  19. Nathan R. The burden of allergic rhinitis. , *Allergy Asthma Proc* 28:3–9, 2007.
  20. Simons F. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17:185-189.
  21. Meltzer E. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S805-S828.

22. Bazzazi H, Gharagozlou M, Kassaiee M, Parsikia A, Zahmatkesh H. The prevalence of asthma and allergic disorders among school children in Gorgan. *J Res Med Sci.* 2007; 12:28-33.
23. Barraza-Villarreal ALE, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, Lacasaña-Navarro M, Romieu IMPH. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública México.* 2001; 43:433-443.
24. Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russel G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ.* 2004; 329:489-490.
25. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, Sennhauser FH, Stricker T, Eigenmann PA, Braun-Fahrländer C; Swiss Surveillance Programme on Childhood Allergy and Respiratory symptoms with respect to Air Pollution (SCARPOL) team. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy.* 2006; 61:556-562.
26. Hasnain SM, Khan M, Saleem A, Waqar MA. Prevalence of asthma and allergic rhinitis among school children of Karachi, Pakistan, 2007. *J Asthma.* 2009; 46:86-90.
27. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998; 351:1225-1232.
28. Leung R, Wong G, Lau J, Ho A, Chan JKW, Choy D, et al. Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study. *Eur Resp J.* 1997; 10:354-360.
29. Owayed A, Behbehani N, Al-Momen J. Changing prevalence of asthma and allergic diseases among Kuwaiti children. *Med Princ Pract.* 2008; 17:284-289.
30. Romano-Zelekha O, Graif Y, Garty BZ, Livne I, Green MS, Shohat T. Trends in the prevalence of asthma symptoms and allergic diseases in Israeli adolescents: results from a national survey 2003 and comparison with 1997. *J Asthma.* 2007; 44:365-369.

31. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Guerra CB, Lugo FM, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary Islands: The international study of asthma and allergies in childhood. *J Invest Allerg Clin*. 2009; 19:383-390.
32. Waked M, Salameh P. Risk factors for asthma and allergic diseases in school children across Lebanon. *J Asthma Allergy*. 2009; 2:1-7.
33. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733–743.
34. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009; 64:123-148.
35. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; the ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41(2):73-85.
36. Solé D, Mallo J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF; Latin American ISAAC Study Group. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21:e127-136.
37. Steinke JW, Rich SS, Boris L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:384-387.
38. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1749-1765.
39. Kurz T, Altmueller J, Strauch K, Ruschendorf F, Heinzmann A, Moatt MF, et al. A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 2005;60:192–199.



40. Joki-Erkila VP, Karjalainen J, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukin 1 gene complex. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:275–279.
41. Chae SC, Park YR, Oh GJ, Lee JH, Chung HT. The suggestive association of eotaxin-2 and eotaxin-3 gene polymorphisms in Korean population with allergic rhinitis. *Immunogenetics* 2005;56:760–764.
42. Zhang J, Migita O, Koga M, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E. Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:242–249.
43. Zhang J, Noguchi E, Migita O, Yokouchi Y, Nakayama J, Shibasaki M, et al. Association of a haplotype block spanning SDAD1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:548–554.
44. Lee HM, Park SA, Chung SW, Woo JS, Chae SW, Lee SH, et al. Interleukin-18/-607 gene polymorphism in allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1085–1088.
45. Kabesch M, Depner M, Dahmen I, Weiland SK, Vogelberg C, Niggemann B, et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy. *Allergy* 2007;62:423–428.
46. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325–332.
47. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1020–1044.
48. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52–59.
49. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998;10:634–639.
50. Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006;61:1209–1215.

51. Chen WY, Tseng HI, Wu MT, Hung HC, Wu HT, Chen HL, et al. Synergistic effect of multiple indoor allergen sources on atopic symptoms in primary school children. *Environ Res* 2003;93:1–8.
52. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis ± a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55:240-245.
53. Bedolla-Barajas M, Cuevas-Ríos G, García-Barboza E, Barrera-Zepeda AT, Morales-Romero J. Prevalence and associated factors to allergic rhinitis in school children of ciudad Guzmán, Mexico. *Rev Invest Clin*. 2010; 62:244-251.
54. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioğlu G, Akpinarli A, Sekerel BE, Sümbüloğlu V. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17:269-277.
55. Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:567-573.
56. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 414:1-21.
57. Baena-Cagnani CE, Gómez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9:136-140.
58. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CKW, Strachan DP, Pearce N, and the ISAAC Phase 3 Study Group. Self-Reported Truck Traffic on the Street of Residence and Symptoms of Asthma and Allergic Disease: A Global Relationship in ISAAC Phase 3. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1791–1798.
59. López G, Morfín BM, Huerta J, López J, Rivera JL, López L, Mejía F, Aguilar G, Vargas F. Risk factors related to allergic diseases at Mexico City. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57:18-25.

60. Pegas PN, Alves CA, Scotto MG, Evtuyugina MG, Pio CA, Freitas MC. Risk factors and prevalence of asthma and rhinitis among primary school children in Lisbon. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17:109-116.
61. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S. Exposure to Cats and Dogs, and Symptoms of Asthma, Rhinoconjunctivitis, and Eczema. *Epidemiology* 2012;23(5):742-50.
62. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO, and the ISAAC Phase Three Study Group. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. *Int J Epidemiol*. 2012 Jun;41(3):753-761.
63. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, Nagel G; ISAAC Phase III Study Group. 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 Apr;68(4):351-60.
64. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:982-989.
65. Del-Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega B, Avila-Castañón L, Del-Río-Chivardi JM, Baeza-Bacab M, Sienna-Monge JLL . Factors Associated With Allergic Rhinitis in Children From Northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:77-84.
66. Beasley R, Clayton TO, Crane C, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, Stewart AW, for the ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372:1039-1048.
67. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CKW, Montefort SR, von Mutius E, Stewart AW, and the ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen Use

- and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis and Eczema in Adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011; 183:171-178.
68. Vanna AT, Yamada E, Arrudal K, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in school children in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 95-101.
  69. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzenah P, Weiland S et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase II surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-579.
  70. Björkstén B. Does breast-feeding prevent the development of allergy? *Immunol Today.* 1983; 4:215-217.
  71. Björkstén B, Ait-Khaled N, Asher MI, Clayton TO, Robertson C, the ISAAC Phase Three Study Group. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6—7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011; 39: 318-325.
  72. Kramer MS. Breastfeeding and Allergy: The Evidence. *Ann Nutr Metab* 2011; 59(suppl 1):20-26.
  73. Alm B, Goksör E, Thengilsdottir H, Pettersson R, Möllborg P, Norvenius G, Erdes L, Aberg N, Wennergren G. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ years. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:398–404.
  74. Upham JW, Holt PG. Environment and development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:167–172.
  75. Asher MI, Stewart AW, Malloy J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, Odhiambo J, The ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research* 2010; 11:8, en <http://respiratory-research.com/content/11/1/8>, visitado el 20 de julio 2012.

76. Caussade S, Valdivia G, Navarro H, Pérez E, Aquevedo A, Sánchez I. Risk factors and prevalence of allergic rhinitis among Chilean children Rev Méd Chile 2006; 134:456-464.
77. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995; 8:483-491.
78. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9:10–16.
79. Manual Fase III- ISAAC. En, <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>, Visitado el 15 de septiembre de 2012.
80. Manual ISAAC fase I, en <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseonemanual.pdf>, visitado el 02 agosto 2011.
81. World Health Organization. Salud 21 de la Región de Europa: Meta 11. Una Vida Más Sana. Regional Office for Europe. Organización Mundial de la Salud–2000, en [http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/alimentacion\\_OMS.pdf](http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/alimentacion_OMS.pdf), visitado el 22 de noviembre de 2012.
82. Guía de Alimentación del niño menor de 2 años y Guías de alimentación hasta la adolescencia. Minsal-2005. En [http://163.247.51.38/desarrollo/nutricion2/files/Guia\\_Alimentacion.pdf](http://163.247.51.38/desarrollo/nutricion2/files/Guia_Alimentacion.pdf). Visitado el 14 de enero de 2013.
83. Carey OJ, Cookson JB, Britton J, Tattersfield AE. The effect of lifestyle on wheeze, atopy, and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Aug;154(2 Pt 1):537-40.

84. Peñaranda A, Aristizabal G, García E, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Satizábal CL. Allergic rhinitis and associated factors in schoolchildren from Bogotá, Colombia. *Rhinology* 2012; 50: 122-128.
85. Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr, Bar RG. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; 127:604–612.
86. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Eyers S, Weatherall M, Beasley R. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:32–41.
87. Nuttall SL, Williams J, Kendall MJ. Does paracetamol cause asthma? *J Clin Pharm Ther* 2003;28:251–257.
88. Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009;374:1339–1350.
89. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
90. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-236.
91. Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Paediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-58.
92. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354:12-15.
93. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53:927-32.
94. Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:59-62.
95. Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Jan 5. DOI 10.1007/s00228-012-1463-1467.
96. Mitchell EA, Beasley R, Bjorksten B, Crane J, Garcia-Marcos L, Keil U and the ISAAC Phase Three Study Group. The association between BMI, vigorous

- physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clinical and Experimental Allergy*, 2012; 43 : 73–84.
97. Hanson LÅ, Korotkova M, Haversen L, Mattsby-Baltzer I, Hahn-Zoric M, Silfverdal SA, et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int*. 2002;44:347-352.
  98. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.2008;8:398---405.
  99. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121 January:183---191.
  100. Sears MR, Greene JM,Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901-907.
  101. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1013-1019.
  102. Hernández M. Epidemiología. Diseño y análisis de estudios. Editorial Médica Panamericana, México 2007.

## ANEXO 1: CUESTIONARIOS ISAAC FASE III

### 1.1 CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y DE ALERGIA PARA NIÑOS DE 6-7 AÑOS (PARA SER CONTESTADO POR LAS MADRES O TUTORES)

Colegio: \_\_\_\_\_

Fecha de hoy:    \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_  
                      Día      Mes      Año

Nombre del niño: \_\_\_\_\_

Edad del niño:.....años      Fecha de nacimiento del niño: \_\_\_\_\_  
  Día      Mes      Año

Su hijo o hija es:      Niño.....      Niña.....

---

---

#### ASMA

1. ¿Tuvo su hijo (a) alguna vez en su vida silbido al pecho (sibilancias)? (en cualquier época del pasado).

SI.....      NO.....

SI CONTESTO "NO" SALTESE A LA PREGUNTA NUMERO 6

2. ¿Ha tenido su hijo (a) silbido al pecho (sibilancias) en estos últimos 12 meses?

SI.....      NO.....

3. ¿Cuántos ataques o crisis de silbido al pecho (sibilancias) ha tenido su hijo (a) en estos últimos 12 meses?

NINGUNO.....      1 a 3.....      4 a 12.....      Más de 12.....

4. ¿En estos últimos 12 meses cuantas veces se ha despertado su hijo (a) en la noche debido a silbido al pecho (sibilancias)?

Nunca .....      .....

Menos de una noche por semana .....      .....

Una o más noches por semana .....      .....



5. ¿En estos últimos 12 meses ha sido silbido al pecho (sibilancias) de su hijo (a) tan severos (tan fuertes) como para no dejarlo hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?

SI..... NO.....

6. ¿Ha tenido su hijo (a) asma alguna vez en su vida?

SI..... NO.....

7. ¿En estos últimos 12 meses ha tenido su hijo (a) silbido al pecho (sibilancias) durante o después de hacer ejercicio (correr, jugar, hacer deportes, etc.)?

SI..... NO.....

8. ¿En estos últimos 12 meses ha tenido su hijo (a) tos seca en la noche? (aparte de la tos asociada a resfríos o a infecciones respiratorias).

SI..... NO.....

---

---

## RINITIS

TODAS LAS PREGUNTAS A CONTINUACION SE REFIEREN A PROBLEMAS NASALES QUE OCURREN CUANDO SU HIJO (A) **NO** ESTA CON GRIPE **NI** CON RESFRIO COMUN.

1. ¿Alguna vez en su vida ha tenido su hijo (a) problemas de estornudos, de que le corra o se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe).

SI..... NO.....

SI CONTESTO "NO" SALTESE A LA PREGUNTA NUMERO 6

2. ¿En los últimos 12 meses tuvo su hijo (a) problemas de estornudos, de que le corriera o se le tapara la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe).

SI..... NO.....

3. En los últimos 12 meses junto con el problema de la nariz ¿le picaban y lloraban los ojos?

SI..... NO.....

4. ¿En cuál de los 12 meses ocurrían estos problemas nasales? (marque con una cruz el o los meses en que ocurrían los problemas nasales).

Enero..... Febrero..... Marzo..... .. Abril.....  
 Mayo..... Junio..... Julio..... Agosto.....  
 Septiembre..... Octubre..... Noviembre..... Diciembre.....

5. En los últimos 12 meses ¿en qué cantidad interfirieron estos problemas nasales con las actividades diarias de su hijo (a)?

En nada..... Un poco..... Moderadamente..... Mucho.....

6. ¿Ha tenido alguna vez su hijo (a) Rinitis Alérgica?

SI..... NO.....

## ECZEMA

1. ¿Ha tenido su hijo (a) alguna vez en la vida granos o ronchas acompañado de picazón que estén yéndose y volviendo durante por lo menos 6 meses.

SI..... NO.....

SI CONTESTO "NO" SALTESE A LA PREGUNTA NUMERO 7

2. ¿Ha tenido su hijo (a) estas ronchas o granos con picazón en algún momento de estos últimos 12 meses?

SI..... NO.....

3. ¿Los granos o ronchas con picazón le han salido en alguno de los siguientes lugares del cuerpo?

SI..... NO.....

Pliegues de los codos..... detrás de las rodillas..... alrededor de los ojos.....

en el cuello..... en los tobillos ..... en las orejas ..... en las nalgas.....

4. A qué edad ocurrió por primera vez este problema de la piel (granos o ronchas con picazón)

Antes de los 2 años..... Entre los 2 y los 4 años..... A los 5 años o después.....

5. ¿Ha estado su hijo (a) completamente sano de este problema de la piel (granos o ronchas con picazón) en algún momento en los últimos 12 meses?

SI.....

NO.....

6. ¿Cuántas veces en estos últimos 12 meses (en promedio) su hijo (a) se ha mantenido despierto en la noche debido a esta picazón con granos o ronchas?

Ninguna vez en los últimos 12 meses .....

Menos de una noche por semana .....

Una o más noches por semana .....

7. ¿Ha tenido su hijo (a) alguna vez en la vida eczema? (dermatitis alérgica).

SI.....

NO.....

## 1.2 CUESTIONARIO AMBIENTAL (niños de 6-7 años)

(para ser contestado por las madres o tutores)

NOMBRE DEL NIÑO: \_\_\_\_\_

1. ¿Cuánto pesa su hijo?

kilogramos

2. ¿Cuánto mide su hijo?

metros

3. En los pasados 12 meses, en promedio, ¿qué tan frecuentemente su hijo comió o bebió los siguientes alimentos? (marque una opción para cada alimento)

	Ocasionalmente o nunca	Una o dos veces a la semana	Tres o más veces a la semana
CARNE (vacuno, cerdo, pollo, cordero)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PESCADOS Y MARISCOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRUTA (cualquier tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEGETALES (verduras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROTO, LENTEJAS, GARBANZOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEREAL (incluyendo pan)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOPA DE PASTA (fideos, coditos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ARROZ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANTEQUILLA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARGARINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NUECES, MANÍ, ALMENDRAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAPAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LECHE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HAMBURGUESAS O COMPLETOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. ¿Cuántas veces a la semana realiza su hijo ejercicio físico lo suficientemente intenso como para agitar su respiración?

Ocasionalmente o nunca

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

5. Durante una semana normal, ¿cuántas horas al día ve televisión su hijo?

Menos de una hora

De una a dos horas

De tres a cuatro horas

Cinco horas o más

6. ¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente en su casa para cocinar?

Electricidad

Gas butano (de balón o cilindro) o gas natural (de tubería)

Leña

Otros (especifique)

7. ¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente para calentar su casa?

Electricidad (calentador eléctrico)

Gas (calentador de gas)

Leña, carbón o petróleo

Otros (especifique)

8. ¿Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol para la fiebre durante los primeros 12 meses de su vida?

Sí

No

9. En los últimos 12 meses, ¿qué tan frecuentemente en promedio se le dio a su hijo paracetamol?

Nunca

Por lo menos una vez en el año

Por lo menos una vez al mes

10. ¿Tomó su hijo algún antibiótico en los primeros 12 meses de su vida?

Sí

No

11. ¿Cuántos hermanos y hermanas **mayores** tiene su hijo?

Hermanos y hermanas (en total)

12. ¿Cuántos hermanos y hermanas **menores** tiene su hijo?

Hermanos y hermanas (en total)

13. ¿Su hijo nació en este país?

Sí

No

14. ¿Durante cuántos años ha vivido su hijo en este país?

años

15. ¿Cuál es el nivel de escolaridad de la madre del niño?

Primaria (completa o incompleta)

Secundaria (completa o incompleta)

Técnica o Carrera Profesional

Factores de riesgo asociados a rinitis alérgica

63

16. ¿Qué tan frecuentemente durante el día pasan camiones por la calle en donde usted vive?

Nunca

Ocasionalmente

Frecuentemente durante el día

Durante la mayor parte del día

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

17. ¿Cuál fue el peso de su hijo al nacer?

Kilogramos

18. ¿Recibió su hijo leche materna?

Sí

No

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

19. ¿Tuvo usted gato en su casa durante el primer año de vida de su hijo?

Sí

No

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

20. ¿Ha tenido gato en su casa en los últimos 12 meses?

Sí

No

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

21. ¿Tuvo usted perro en su casa durante el primer año de vida de su hijo?

Sí

No

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

22. ¿Ha tenido perro en su casa en los últimos 12 meses?

Sí

No

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

23. ¿Tuvo su hijo contacto en forma regular con animales de granja (vacas, cabras, ovejas, cerdos, gallinas, pollos o pavos) durante el primer año de su vida?

Sí

No

24. ¿Tuvo la madre del niño contacto regular con animales de granja (vacas, cabras, ovejas, cerdos, gallinas, pollos o pavos) durante la gestación (embarazo) de su hijo?

Sí

No

25. ¿Fuma cigarrillos la madre del niño o la persona encargada de su cuidado?

Sí

No

Si respondió que **Sí**, ¿cuántos cigarrillos al día fuma ya sea la madre del niño o la persona encargada de su cuidado?

cigarrillos

26. ¿Fuma cigarrillos el padre del niño o la persona encargado de su cuidado?

Sí

No

Si respondió que **Sí**, ¿cuántos cigarrillos al día fuma ya sea el padre del niño o la persona encargada de su cuidado?

cigarrillos



27. ¿Fumó cigarrillos la madre del niño o la persona encargada de su cuidado durante el primer año de vida de su hijo?

Sí

No

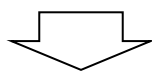
28. ¿Cuántas personas de las que habitan en su casa (incluyendo los padres del niño) fuman cigarrillos?

personas

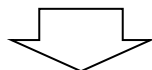
**Muchas gracias por su colaboración para dar respuesta a este cuestionario.**

**ANEXO 2: TABLAS Y FIGURAS****ORGANIZACIÓN ADMINISTRATIVA DEL ISAAC FASE III****COMITÉ DIRECTIVO Y EJECUTIVO (incluye Coordinadores Regionales)**

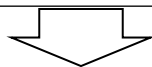
U. Keil, S. Weiland (Münster); E. von Mutius (München, Alemania); M.I. Asher, E.A. Mitchell (Auckland); R. Beasley, J. Crane, N. Pearce (Wellington, Nueva Zelanda); H.R. Anderson, D. Strachan (Londres), B. Sibbald (Manchester), H. Williams (Nottingham), M. Burr (Cardiff) (UK); B. Björkstén (Linköping, Suecia); F. Martinez (Tucson, USA); J. Mallol (Santiago, Chile); G. Anabwani (Eldoret, Kenia); N. Ait-Khaled (Algiers, Algeria); C. Lai (New Territories, Hong Kong); J.R. Shah (Bombay, India); C. Robertson (Melbourne, Australia); S. Montefort (Malta).

**COORDINADOR AMÉRICA LATINA**

(Javier Mallol)

**COORDINADORES NACIONALES**

(Fase I, Eliana Cortez, Chile - Fase III, Viviana Aguirre, Chile)

**CENTROS COLABORADORES****En Chile:**

Santiago Sur - Fase I y III (Hospital El Pino, Dres Eliana Cortez, Pedro Aguilar y Viviana Aguirre)

Santiago Centro - Fase I (Universidad Católica, Dr. Ignacio Sánchez)

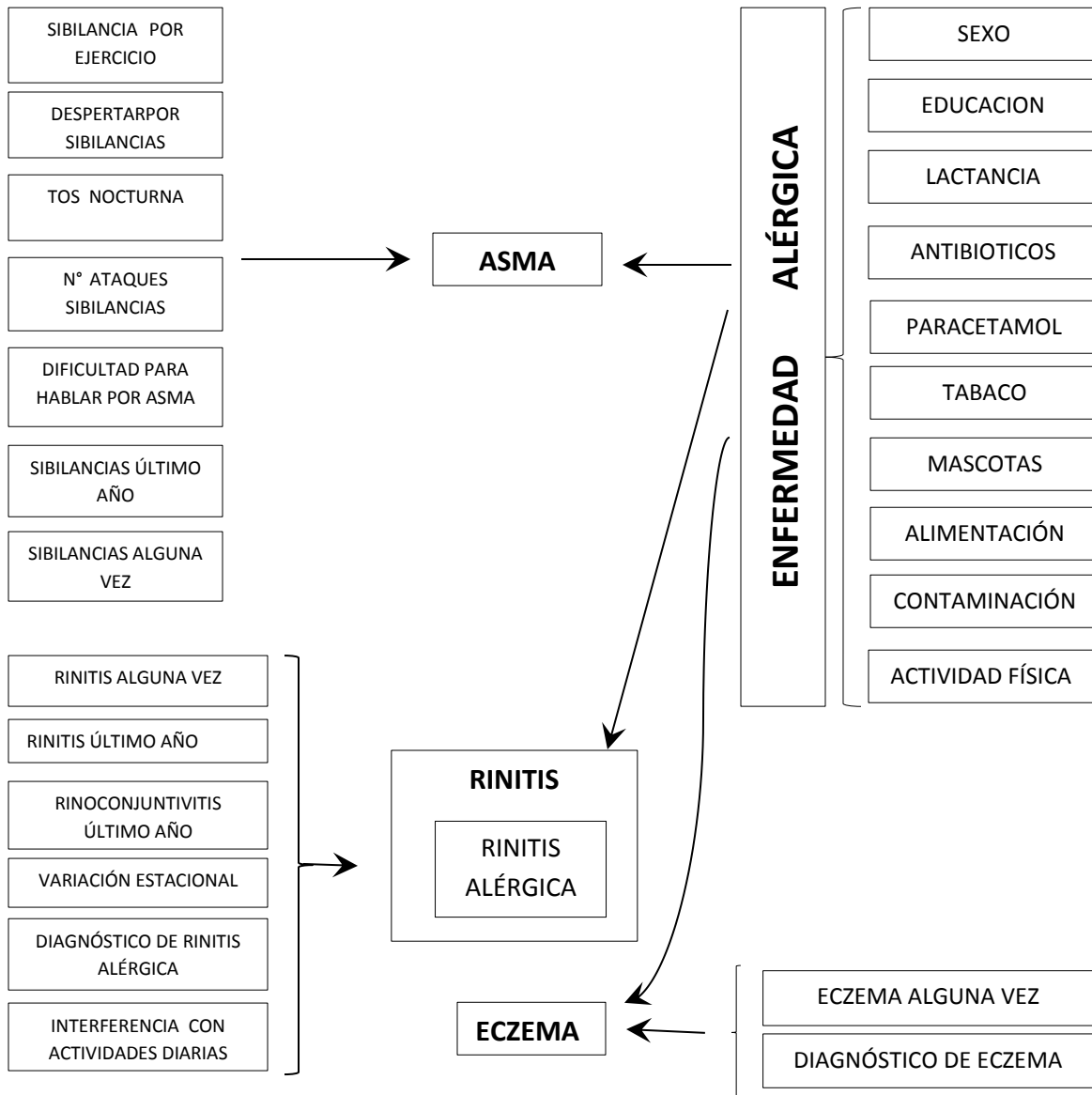
Valdivia - Fase I y III (Hospital de Valdivia, Dr. Mario Calvo),

Punta Arenas - Fase I y III (Hospital de Punta Arenas, Dra. Lidia Amarales)

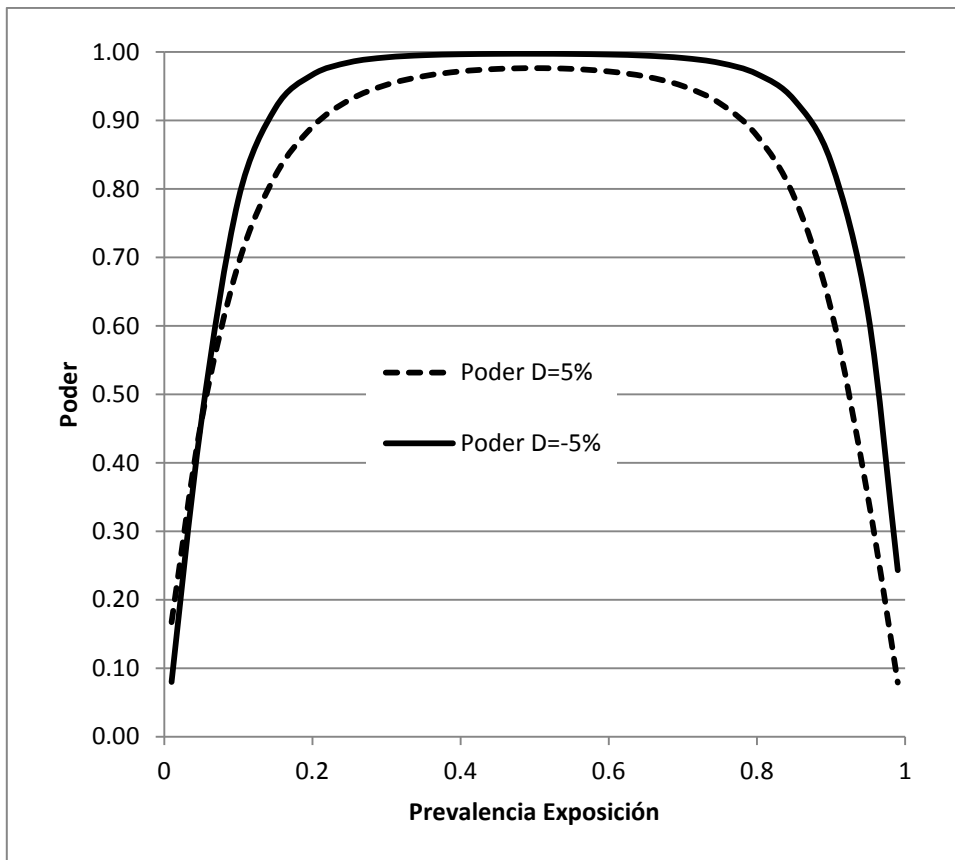
Calama. Fase III (Hospital de Calama, Dr. Luis Vera),

Chiloé - Fase III (Hospital de Castro, Dra. Amanda Contreras),

**Figura 1.** Organización del “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC), adaptado para Chile.



**Figura 2.** Esquema de organización de trabajo de la preguntas del cuestionario ISAAC.



**Figura 3:** Poder de acuerdo a la prevalencia del factor de riesgo.  $D$  es la diferencia de  $\pm 5\%$ .

**Tabla 1.** Variables con  $p \leq 0,15$  del análisis bivariado con análisis # 2.

Variable	OR	IC 95	Valor p
Ejercicio vigoroso			0,15
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,89	0,77-1,02	0,10
$\geq 3$ v/semana	1,13	0,97-1,31	0,12
Tráfico camiones/domicilio			0,13
Nunca	-	-	-
Ocasionalmente	0,90	0,76-1,06	0,20
Frecuente	1,09	0,90-1,32	0,40
Casi todo el día	1,20	0,99-1,46	0,07
Tabaco materno 1er año	1,15	1,01-1,30	0,04
Lactancia materna	0,69	0,59-0,81	<0,01
Paracetamol 1er año	1,27	1,14-1,42	<0,01
Paracetamol último año			<0,01
Nunca	-	-	-
Menos de 1 vez/mes	0,96	0,77-1,19	0,71
Más de 1 vez/mes	1,61	1,31-1,99	<0,01
Antibióticos en 1er año	1,39	1,24-1,56	<0,01
Frutos secos			<b>0,27</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	1,26	0,93-1,71	0,14
$\geq 3$ v/semana	0,68	0,42-1,09	0,11
Comida rápida			<b>0,11</b>
Nunca/raro	-	-	-
1-2 v/semana	0,85	0,72-0,99	0,04
$\geq 3$ v/semana	1,16	0,94-1,44	0,16