

Incidencia de rinitis alérgica en escolares entre 1994 y 2002 en Castellón según el estudio ISAAC

E. Tornador-Gaya^a, R. Tosca-Segura^a, A. Arnedo-Pena^b, J. Puig-Barberá^c, J.B. Bellido-Blasco^b, M.^aR. Pac-Sa^d, A. Artero-Civera^e, J.B. Campos-Cruañes^f y L. Museros-Recatala^b

^aServicio de Pediatría. Hospital General. Castellón. ^bSección de Epidemiología. Centro Salud Pública. Castellón.

^cUnidad de Programas. Centro Salud Pública. Castellón. ^dSección de Ordenación Sanitaria. Dirección Territorial de Sanidad. Castellón. ^eCentro de Salud. Burriana. ^fSAMU de L'Alcora. Conselleria de Sanitat. Castellón. España.

Objetivo

Estimar la incidencia de rinitis alérgica en población escolar de Castellón al comparar las fases I y III del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), efectuadas en 1994 y 2002, respectivamente.

Material y métodos

Se estudió una cohorte de 3.607 escolares que participaron en la fase I (grupo de 6 y 7 años). De ellos, 8 años más tarde, participaron en la fase III 1.805 (grupo de 14 y 15 años), con 1.627 escolares sin rinitis alérgica en la fase I. Se estimó la incidencia acumulada de rinitis alérgica. Se utilizaron dos definiciones como caso nuevo de rinitis alérgica, la primera por diagnóstico o tratamiento médico de la rinitis alérgica y la segunda incluyendo, además, síntomas en los últimos 12 meses. Se calculó el riesgo relativo mediante modelos de regresión de Poisson.

Resultados

La participación alcanzó el 50% y se detectaron 151 casos nuevos de rinitis alérgica según la primera definición (incidencia acumulada 9,3 y 1,2% anual), y 339 casos nuevos con la segunda definición (incidencia acumulada 20,8 y 2,6% anual). No se observaron diferencias por sexo para la primera definición (riesgo relativo [RR]: 1,00; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,73-1,38), pero con la segunda definición las mujeres tuvieron mayor incidencia (RR: 1,46; IC 95%: 1,18-1,82).

Conclusiones

La incidencia acumulada de rinitis alérgica según la primera definición fue comparable a las estimadas en estudios de cohorte de poblaciones adolescentes.

Palabras clave:

Rinitis alérgica. Incidencia. Adolescentes.

INCIDENCE OF ALLERGIC RHINITIS IN A COHORT OF SCHOOLCHILDREN BETWEEN 1994 AND 2002 IN CASTELLÓN (SPAIN), FOLLOWING THE ISAAC STUDY

Objective

To estimate the incidence of allergic rhinitis in schoolchildren in Castellón by comparing phases I and III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), carried out in 1994 and 2002, respectively.

Material and methods

A cohort study was performed with 3607 schoolchildren aged 6-7 years old who participated in phase I of the ISAAC study. Of these, 1805 participated in phase III (8 years later) at the age of 14-15 years, with 1627 schoolchildren without allergic rhinitis in phase I. The cumulative incidence of allergic rhinitis was estimated. Two definitions of new cases of allergic rhinitis were used: the first was based on medical diagnosis or treatment of the disease, and the second also included symptoms of allergic rhinitis in the previous 12 months. Relative risks were calculated using Poisson regression.

Results

Participation was 50.0%, and 151 new cases of allergic rhinitis according to the first definition (cumulative incidence of 9.3% and 1.2% per year) and 339 new cases according to the second definition (cumulative incidence of 20.8% and 2.6% per year) were found. No differences in incidence by gender were observed with the first definition (RR = 1.00 95% CI 0.73-1.38) but with the second definition, the incidence was greater in girls (RR = 1.46 95% CI 1.18-1.82).

Correspondencia: Dr. A. Arnedo-Pena.
Sección de Epidemiología. Centro Salud Pública.
L'Olivera, 5, 2-C. 12005 Castellón. España.
Correo electrónico: arnedo_alb@gva.es

Recibido en agosto de 2006.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2006.

Conclusions

The cumulative incidence of allergic rhinitis according to the first definition was in the range of incidence from cohort studies of adolescents.

Key words:

Allergic rhinitis. Incidence. Adolescents.

INTRODUCCIÓN

Existe un gran interés por conocer la prevalencia y la incidencia de las enfermedades alérgicas y por valorar la hipótesis según la cual se ha producido un aumentando en ciertos países. La cuestión fundamental radica en identificar los factores favorecedores del fenómeno, supuestamente ligados a hábitos de vida y circunstancias surgidas en los países desarrollados. Estas causas no han sido, sin embargo, bien identificadas y además existen notables diferencias de prevalencia entre unos países y otros. Se postula la etiología multifactorial de estas enfermedades, y que el modelo de génesis estaría basado en la predisposición genética y la exposición a factores ambientales^{1,2}.

Así mismo, la mayoría de estudios epidemiológicos se centran en el asma; los estudios de base comunitaria sobre la rinitis alérgica y el eccema atópico son poco numerosos, y los estudios sobre incidencia de rinitis alérgica en poblaciones infantiles son escasos³. En nuestro entorno, no conocemos estudios sobre la incidencia de rinitis alérgica en escolares.

Ante esta situación y con el objeto de profundizar en la epidemiología de varias enfermedades alérgicas en la infancia, se creó un protocolo de investigación internacional denominado International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)⁴. El estudio ISAAC, iniciado hace una década, constituye una investigación epidemiológica a escala mundial de las tres enfermedades alérgicas más frecuentes en la población infantil: asma, rinitis alérgica y eccema atópico, mediante una metodología común desarrollada en tres fases. En la fase I el objetivo de este estudio ha sido estimar la prevalencia y severidad de los síntomas de estas tres entidades en la población de referencia, constituida por niños de 2 grupos de edad: 6-7 y 13-14 años. En la fase II se realizaron pruebas diagnósticas, y en la fase III se volvió a medir la prevalencia de síntomas alérgicos con el fin de estimar la tendencia temporal al comparar con la fase I. El Grupo Español del estudio ISAAC llevó a término la primera fase del estudio en los años 1993-1994 y realizó la fase III en los años 2001-2002⁵⁻⁷.

El objetivo principal de nuestro trabajo fue estimar la incidencia de rinitis alérgica en población escolar de Castellón al comparar las fases I y III efectuadas en 1994 y 2002, respectivamente, mediante la metodología ISAAC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de cohorte prospectivo a partir de las fases I y III del estudio. En la fase I se estudiaron

en el centro ISAAC Castellón 3.607 escolares en el grupo de 6 y 7 años de edad con una participación del 80,1% y en la fase III, 8 años más tarde, 5.459 escolares en el grupo de 13 y 14 años (participación 91,2%). De estos últimos, 1.805 ya habían sido estudiados en la fase I, que constituyen la cohorte de estudio y representaron el 50% sobre los escolares estudiados en 1994. Se solicitó permiso de los padres para que los escolares participaran en el estudio.

El cuestionario estandarizado sobre síntomas de rinitis alérgica, utilizado en las dos fases del estudio ISAAC, fue:

1. ¿Has tenido alguna vez estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe? Sí/No.
2. ¿Has tenido problemas de estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses? Sí/No.
3. ¿Has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses? Sí/No.
4. ¿En cuál de los últimos 12 meses ha presentado estos síntomas nasales?
5. ¿Cuántas veces tus problemas de nariz te han impedido hacer tus actividades diarias en los últimos 12 meses? (nunca/pocas veces/bastantes veces/muchas veces).
6. ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis? Sí/No.

El cuestionario fue cumplimentado por los padres de escolares de 6 y 7 años, y por los propios escolares en el grupo de 13 y 14 años. A este cuestionario se añadió otro sobre factores de riesgo que cumplimentaron los padres de los escolares en sus domicilios, incluyendo la pregunta: ¿El niño/a toma algún medicamento (aerosol, inhalador, pastillas, aerosol nasal, etc.) para la rinitis alérgica?

En 1994 se definió como "caso" de rinitis alérgica las respuestas consecutivas positivas a las tres primeras preguntas del cuestionario anterior, o la respuesta positiva a la pregunta 6. Dos definiciones se utilizaron como "caso nuevo de rinitis alérgica":

1. Respuesta positiva a la pregunta 6 sobre alergia nasal, o tomar algún medicamento para la rinitis alérgica en la actualidad. Primera definición.
2. Respuesta positiva a las tres preguntas sobre síntomas de rinitis alérgica, preguntas 1, 2 y 3, o respuesta positiva a la pregunta 6, o tomar algún medicamento para la rinitis alérgica en la actualidad. Segunda definición.

La primera definición hace referencia al diagnóstico médico de rinitis alérgica y su tratamiento actual, y la segunda, además a los síntomas de rinitis alérgica en el último año.

Se estimó la incidencia acumulada de casos nuevos de rinitis alérgica a partir de las definiciones empleadas. Se estimaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de la incidencia acumulada según una distribución binomial. Se empleó la prueba de la chi cuadrado para estudiar las variables cualitativas. Se calculó el riesgo relativo, como medida de comparación de las incidencias acumuladas mediante modelos de regresión de Poisson, que incluyen edad y sexo como covariables. Se usó el programa Stata versión 6⁸.

RESULTADOS

De los 3.607 escolares que participaron en la fase I, 1.805 tomaron parte en la fase III. En la fase I, 94 fueron caso de rinitis alérgica, y la población libre de enfermedad fue de 1.627 escolares y con información completa de las definiciones empleadas.

En la tabla 1 se describen las características de la cohorte de 1.805 escolares que participaron en las fases I

TABLA 1. Características de los escolares participantes en la cohorte (n = 1.805) y los escolares no seguidos (n = 1.802) a partir de la fase I del estudio ISAAC en 1994. Castellón 2002

Variables	No seguidos	Participantes	p
	N = 1.802 N (%)	N = 1.805 N (%)	
Sexo			
Varones	919 (51,0)	901 (49,9)	0,52
Mujeres	883 (49,0)	904 (50,1)	
Edad			
6 años	405 (22,5)	1.175 (65,1)	0,000
7 años	1.397 (77,5)	630 (34,9)	
Localidad de residencia			
Castellón	1.080 (59,9)	1.024 (56,7)	0,051
Resto de localidades	722 (40,1)	781 (43,3)	
Estación de nacimiento			
Enero-marzo	252 (14,0)	371 (20,5)	0,0001
Abril-junio	514 (28,5)	471 (26,1)	
Julio-septiembre	530 (29,4)	496 (27,8)	
Octubre-diciembre	503 (27,9)	467 (25,9)	

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

TABLA 2. Casos nuevos de rinitis alérgica según definiciones I y II por sexos y edad. Castellón 2002

	Definición I			Definición II		
	Varones	Mujeres	p	Varones	Mujeres	p
Edad	Casos (%)	Casos (%)		Casos (%)	Casos (%)	
14	46 (9,1)	49 (9,1)	0,993	85 (16,8)	124 (23,0)	0,012
15-16	29 (9,5)	27 (9,6)	0,977	52 (17,1)	78 (27,8)	0,002
Total	75 (9,3)	76 (9,3)	0,989	137 (16,9)	202 (24,7)	0,000

Definición I: diagnóstico médico de alergia nasal o tratamiento actual de la rinitis alérgica.

Definición II: síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses o diagnóstico médico de alergia nasal o tratamiento actual de la rinitis alérgica.

y III del estudio ISAAC en Castellón y se comparan con los 1.802 escolares que sólo participaron en la fase I. La proporción de escolares de 6 años fue mayor en la cohorte que en la fase I y no se diferenciaron por sexo o localidad de residencia; si bien variaron en la proporción de nacimientos por estaciones.

Sobre los 1.627 escolares sin rinitis alérgica en 1994 se obtuvieron 151 casos nuevos para la primera definición de rinitis alérgica, incidencia acumulada del 9,3% (IC 95%: 7,9-10,8), y 339 casos nuevos para la segunda definición, incidencia acumulada 20,8% (IC 95%: 18,9-22,9). En un período de 8 años, la primera definición representaría el 1,2% anual y la segunda 2,6%.

En la tabla 2 se recoge la incidencia acumulada de rinitis alérgica distribuida por edad y sexo, y según las definiciones empleadas. No se apreciaron asociaciones significativas con la edad. Para la primera definición, diagnóstico médico o tratamiento, no se observó diferencia entre las incidencias acumuladas de mujeres 9,3% y varones 9,3% ($p = 0,993$). Sin embargo, para la segunda definición, síntomas o diagnóstico médico o tratamiento, las mujeres presentaron una mayor incidencia acumulada, 24,7% frente a 16,9% de los varones ($p = 0,0001$) para el total, y para los 2 grupos de edad. Al comparar la incidencia acumulada de rinitis alérgica en las mujeres respecto a los varones, se estimaron riesgos relativos ajustados por edad de 1,00 (IC 95%: 0,73-1,38) para la primera definición, y de 1,46 (IC 95%: 1,18-1,82) para la segunda.

DISCUSIÓN

En general la fase III del estudio ISAAC ha permitido estimar la tendencia temporal de la prevalencia de síntomas de las enfermedades alérgicas en niños en el ámbito internacional. Los trabajos publicados por el grupo ISAAC español demuestran que el incremento en la prevalencia de la rinitis alérgica es común en nuestro país^{6-7,9}. Nuestro trabajo aporta la estimación de la incidencia de rinitis alérgica, a partir de dos estudios transversales sobre una misma población. Si se considera la incidencia acumulada en persona/años, supondría en nuestro estudio, 12,2 por 1.000 personas/año para la primera definición de rinitis alérgica sobre diagnóstico médico o tratamiento.

En tabla 3 se recogen estudios de cohorte sobre la incidencia de rinitis alérgica y rinitis alérgica estacional (RAE) en poblaciones infantiles y adolescentes de distintos países¹⁰⁻²¹. La incidencia acumulada obtenida para la primera definición concuerda con los estudios en población adolescente del norte de Europa y es inferior a las observadas en cohortes de recién nacidos, si bien en algunos estudios sólo se estimó la RAE. Las comparaciones con la segunda definición son más difíciles al incluir síntomas. Además, hay que considerar diferencias en la definición de caso, metodología y seguimiento. Por otra parte, en la mayoría de los países donde proceden estos

TABLA 3. Estudios de cohorte sobre la incidencia de rinitis alérgica y rinitis alérgica estacional en poblaciones infantiles y adolescentes en distintos países

Autor (año)	Lugar	Población y tamaño de la muestra	Tiempo de seguimiento	Enfermedad y metodología	Incidencia acumulada anual (%)
Kull (2002) ¹⁰	Stockolmo (Suecia)	RN 4.089	2 años	RA cuestionario	3,5
McKeever (2001) ¹¹	Nottingham (Reino Unido)	RN 29.238	2,9 años	RAE registros	1,2*
Tarig (1998) ¹²	Isla de Wight (Reino Unido)	RN 1.167	4 años	RA registros	1,3
Almqvist (2005) ¹³	Stockolmo (Suecia)	RN 4.089	4 años	RA cuestionario	2,8
Wright (1994) ¹⁴	Tucson (EE.UU.)	RN 747	6 años	RA registros	7,0
Kulig (2000) ¹⁵	Berlin (Alemania)	RN 587	7 años	RAE cuestionario laboratorio	2,1
Nafstad (2005) ¹⁶	Oslo (Noruega)	RN 2.540	10 años	RA cuestionario	1,4
Sears (1993) ¹⁷	Nueva Zelanda	RN 662	13 años	RAE examen médico	2,1
Butland (1997) ¹⁸	Reino Unido	RN 9.387	16 años	RAE cuestionario	1,5
Norrman (1998) ¹⁹	Umea (Suecia)	14-19 años 990	4 años	RA cuestionario	1,0
Huurre (2004) ²⁰	Finlandia	16-32 años 2.269	16 años	RA cuestionario	1,1-1,3*
Settipane (1994) ²¹	Providence (EE.UU.)	Estudiantes Universidad 738	23 años	RAE cuestionario	1,3

*Personas-año.

RN: recién nacidos; RA: rinitis alérgica; RAE: rinitis alérgica estacional.

estudios, se han apreciado mayores prevalencias de síntomas de rinitis alérgica que en Castellón durante la fase I del estudio ISAAC²².

Se observó una diferencia evidente en la incidencia para cada una de las dos definiciones. Esto se explica por contar posiblemente la segunda definición con una mayor sensibilidad, ya que incluye los niños que refieren síntomas de rinoconjuntivitis (alguna vez y en los últimos 12 meses). Mientras que la primera definición implicaría una mayor especificidad, puesto que incluye a los niños con diagnóstico de alergia nasal (fiebre del heno o rinitis), obviando los que no han sido diagnosticados.

La diferencia de resultados observada para cada una de las dos definiciones, podría deberse al desconocimiento del término de alergia nasal o fiebre del heno por parte de los adolescentes, que por otra parte referían haber tenido síntomas característicos. Podría deberse también a que no recordaran el término o a que el médico no lo hubiera explicado con exactitud. La poca gravedad de los síntomas podría explicar que no acudieran a una consulta médica, no estuvieran diagnosticados, y por esta razón desconocieran padecer alergia nasal, y se ha indicado un subdiagnóstico de la enfermedad^{23,24}. Aunque también pudiera existir un sesgo de memoria al preguntar por los síntomas o por la enfermedad concreta, y podría confundirse con otras enfermedades alérgicas. Sin embargo, estos aspectos estarían limitados por la amplia participación en el estudio, y por la validación y estandarización del cuestionario utilizado. La diferencia entre las dos mediciones sugiere un umbral mínimo y un máximo entre los que se encontraría tal vez la verdadera incidencia, según la sensibilidad y especificidad de las dos definiciones.

La mayor afectación de las mujeres con relación a la segunda definición de rinitis alérgica, que incluye síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses, se ha observado en estudios con metodología ISAAC^{25,26}. Así, se ha indicado una tendencia a la infravaloración de los síntomas por parte de la población masculina, y por tanto, algunos autores creen que puede existir una subnotificación de síntomas en los varones²⁷. Otros factores que podrían tener alguna influencia, incluirían diferencias en sensibilidad nasal, factores hormonales y de conducta²⁸⁻³⁰.

Algunos comentarios en relación a las limitaciones del estudio. La participación alcanzó un 50% de la cohorte inicial con mayor predominio de los escolares de 6 años. Sin embargo, la pérdida se debió al efectuar la fase III del estudio en el año 2002, cuando los escolares de 7 años, ya tenían 15 años, y se encontraban fuera de la población de estudio 13 y 14 años. Es decir, la participación no se relacionaría con la incidencia de rinitis alérgica. La medición de la enfermedad fue por cuestionario sin pruebas objetivas y no puede excluirse algún sesgo de mala clasificación, pese a ser un cuestionario validado. Como hemos comentado, un sesgo de memoria en relación con el diagnóstico de rinitis alérgica es posible, y se intentó reducir incluyendo el tratamiento actual de la rinitis alérgica.

Como conclusión, el estudio ha permitido estimar la incidencia de rinitis alérgica, partiendo de dos estudios transversales sobre los mismos escolares. La incidencia acumulada de rinitis alérgica según la primera definición fue comparable a las estimadas en estudios de cohorte de poblaciones adolescentes, y las mujeres presentaron más síntomas de que los varones. El paso siguiente sería profundizar en la determinación de factores de riesgo con relación a los cambios epidemiológicos ocurridos en la incidencia de rinitis alérgica para actuaciones preventivas futuras.

Agradecimiento

A los escolares, padres, profesores y directores de los centros de enseñanza, así como a la dirección de la Consejería de Educación. Todos ellos prestaron una ayuda generosa y desinteresada en el estudio. A D. Francisco Conde por su ayuda en el tratamiento de la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:235-41.
- Phipatanakul W. Allergic rhinoconjunctivitis: Epidemiology. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:263-80.
- Arnedo A. Prevalencia de rinitis alérgica y eczema atópico en población escolar de Castellón. Tesis doctoral. Pamplona: Universidad Pública de Navarra; 1999.
- Asher MI, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, et al. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood: Rational and methods. *Eur Resp J.* 1995;8:483-91.
- Grupo ISAAC Español. Objetivos y métodos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *Anales Sis San Navarra.* 1997;20:57-66.
- Grupo ISAAC Español. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes: estudio ISAAC España. *An Esp Pediatr.* 1999;51:369-76.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Blanco-Quirós A, Martínez A, Aguinaga I, González C, et al. Evolución temporal de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 13-14 años de 8 áreas españolas entre 1993-1994 y 2001-2002 según el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia. *Med Clin (Barc).* 2004;123:490-5.
- StataCorp. Stata statistical software: release 6.0. College Station, Texas, Stata Corporation 1999.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García-Hernández G, Aguinaga I, González C, Morales M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:229-36.
- Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2002;87:478-81.
- McKeever T, Lewis S, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: A birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax.* 2001;56:758-62.
- Tarig S, Matthews SM, Akim EA, Stevens M, Arshad SH, Hice DH. The prevalence and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:587-93.
- Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:612-8.
- Wright A, Holberg C, Martínez F, Halonen M, Morgan W, Tausing LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994;94:895-901.
- Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:832-9.
- Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005;116:255-62.
- Sears M, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaways MD. Atopy in childhood. I Gender and allergen related risked for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:941-8.
- Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into increase in hay fever and eczema at the age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohort. *BMJ.* 1997;315:717-21.
- Norrman E, Nyström L, Jönsson E, Stjernberg N. Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers. *Allergy.* 1998;53:28-35.
- Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJ. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: A cohort study of Finish adolescents. *J Asthma.* 2004;41:311-7.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15:21-5.
- Strachan DP, Sibbald B, Weiland SK, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood: Rational and methods. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:161-76.
- Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. En: Burr ML, editor. *Epidemiology of clinical allergy.* Basel: Karger AG; 1993. p. 61-79.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24:758-64.
- Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy.* 2003;58:572-9.
- Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: Association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:177-84.
- Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bever HP, Nelen VJ, Vermeire PA. Gender differences in respiratory, nasal, and skin symptoms: 6-7 versus 13-14 year-old children. *Acta Pediatr.* 1999;80:147-9.
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, allergic rhinitis status. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003;76:577-83.
- Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2003;88:587-90.
- Forbes L. Asthma and atopy: Endocrine or metabolic conditions? *Thorax.* 2005;60:793-944.