



Prevalencia y factores asociados de rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños

Dr. José G. Huerta López,* Dr. Horacio Del Olmo Téllez,** Dra. Dora Alicia Valdés Brumer **

RESUMEN

La prevalencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado en los últimos 40 años y en el mundo industrializado se estima que cerca del 25% de todos los niños tienen alguna forma de problema alérgico. Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, al grado de llamar al fenómeno "epidemia alérgica", este fenómeno se comporta diferente en países desarrollados y en los que están en vías de desarrollo. En 1989, Strachan propone que la falta de maduración del sistema inmune y el estímulo de ciertas infecciones incrementan las enfermedades alérgicas. La teoría de la higiene postula que el incremento de las enfermedades alérgicas está relacionada a una disminución de la exposición a gérmenes; estas investigaciones han detectado factores relacionados con rinitis y dermatitis atópica como niveles de hormonas sexuales durante el embarazo que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades alérgicas; en etapa prepuberal, el género masculino muestra alta prevalencia de sensibilización alérgica. En el caso de la lactancia materna algunas publicaciones reportan un efecto preventivo, mientras otras un efecto parcial; las infecciones repetitivas de cualquier localización favorecen la producción de citocinas que inhiben la respuesta Th2. Existen diferencias entre la composición de microflora intestinal en niños alérgicos y no alérgicos, así como controversia sobre tener animales domésticos durante la infancia. Hay un efecto asociado al tabaquismo activo y presencia de asma, rinoconjuntivitis y eccema. Otras más como enfermedades autoinmunes, contaminación ambiental y estrés también inducen enfermedad alérgica.

Palabras clave: Rinitis, alérgica, dermatitis atópica, teoría de la higiene.

ABSTRACT

The prevalence of allergic diseases has increased during the last forty years and it is estimated that, in the developed world, almost the 25% of all the children present certain form of allergic problems. Even though the prevalence of allergic diseases is increasing all over the world, up to the extent of calling this phenomenon "allergic epidemic", this disorder takes different forms in developing countries and in the developed ones. In 1989, Strachan proposes that the lack of maturation in the immune system and the stimuli from certain infections increase allergic diseases. Health theory argues that the increase of allergic diseases is related to a decrease in the exposure to germs. These researches have detected factors related to rhinitis and atopic dermatitis, such as sex hormones during pregnancy, which may favor the development of allergic diseases during prepubertal stage; the male gender shows a high prevalence of allergy sensibility. In the case of mother's breast-

* Editor en Jefe del Servicio de Alergia. Instituto Nacional de Pediatría.

** Inmunólogo Clínico y Alergólogo Pediátrico egresado del INP.

feeding, some articles report a preventive effect, while others report a partial effect, relapse infections at any sites favor the generation of cytokines inhibiting a Th2-specific response. There are differences in the intestinal micro flora (or "gut flora") composition of allergic and non-allergic children. There is also a controversy about whether to have pets during childhood. There is an effect associated with active nicotine and the presence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema. Other problems, such as autoimmune diseases, pollution and stress, induce allergic diseases too.

Key words: Rhinitis, allergic, atopic dermatitis, health theory.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado considerablemente en los últimos 30-40 años y en el mundo industrializado se estima que cerca del 25% de todos los niños tienen alguna forma de problema alérgico. Específicamente, dermatitis atópica y rinitis alérgica son enfermedades que típicamente se desarrollan en la infancia y pueden no ser consideradas como desórdenes mínimos pero sí como enfermedades crónicas que causan desagradables síntomas y que afectan la calidad de vida de los pacientes y sus familias. En adición, estas enfermedades generan importantes costos, ambos directamente (consumo de recursos de cuidados de salud y medicamentos) e indirectamente (y reducción de la asistencia del trabajo de los padres).

Estudios epidemiológicos han revelado importantes diferencias en la prevalencia de enfermedades alérgicas entre diferentes ciudades, e incluso dentro de ciudades individuales, así como resultados contradictorios en relación a posibles riesgos asociados o factores protectores. Sin embargo, la variabilidad en la metodología usada puede influir en las diferencias observadas, lo que complica las comparaciones entre estudios y sus conclusiones.

El ISSAC (Estudio internacional de asma y alergia en la niñez) fue creada en 1991 con el objetivo de establecer y comparar la prevalencia de enfermedades alérgicas en la niñez y adolescencia en diferentes ciudades, y explorar su tendencia a lo largo del tiempo, gracias a la adopción de metodología estandarizada. Para este fin, el estudio usó un cuestionario que comprende preguntas sencillas en un intento de homogeneizar los criterios diagnósticos en diferentes partes del mundo, así como prevenir las diferencias reportadas en la prevalencia, de ser atribuibles a diferencias metodológicas. Hasta ese momento había pocos estudios multinacionales epidemiológicos en enfermedades alérgicas pediátricas, y la mayoría fueron referidos al asma. Los estudios centrados en dermatitis atópica y rinitis alérgica eran prácticamente anecdóticos, aunque la idea de que el asma y la rinitis están estrechamente relacionadas está ahora ganando fuerza.

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, hay marcadas diferencias interregionales, por lo tanto apunta a la influencia de factores ambientales sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. La fase 1 del estudio ISSAC reportó en todo el mundo las tasas de rinoconjuntivitis en el rango de 1.4 - 39.7% en adolescentes de 13 a 14 años de edad, y entre 0.8 - 14.9% en niños de 6 a 7 años. Con respecto a dermatitis atópica, estas cifras van desde 2 al 16% en niños entre 6 a 7 años de edad, y desde 1 a 17% en aquellos entre 13 y 14 años de edad. En España, la prevalencia de edad de rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares es de 13 a 14 años; en Cartagena fue encontrado el 17.5% y el 6.3% respectivamente.

AUMENTO EN LA PREVALENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En las últimas décadas el incremento de estas enfermedades, particularmente en las partes desarrolladas del mundo, ha sido tan notorio que este fenómeno se ha llamado "epidemia alérgica". Varios estudios han demostrado que este aumento es genuino, y no atribuible al hecho de diagnosticar un largo número de casos como resultado de la mejora de los conocimientos de las enfermedades alérgicas entre médicos y la población general. La alta prevalencia de enfermedades alérgicas reportadas en niños de padres sin historia familiar de atopía sugiere que la gran parte del aumento de la prevalencia en enfermedades alérgicas ocurre en niños sin una predisposición genética significante.

El punto de partida y las causas de este incremento no son del todo claras, y las diferentes hipótesis han sido propuestas para explicar esta situación. La mayoría de estas hipótesis está relacionada con cambios en el estilo de vida y factores del medio ambiente y domésticos que interactúan con el sistema inmune en etapas tempranas de la vida. El aumento de los casos diagnosticados en ciudades industrializadas parece ocurrir a expensas de fenotipos alérgicos, ya que un aumento paralelo se ha registrado en



pruebas cutáneas positivas. Esto no es extrapolable al mundo en desarrollo, donde una alta prevalencia de síntomas respiratorios son observados, aunque estas situaciones corresponden a fenotipos no alérgicos caracterizados por lo anterior y más graves alteraciones, asociados con las condiciones de vida asociadas con hacinamiento y exposición temprana de contaminantes del ambiente.

En los últimos años varios estudios han reportado una cierta desaceleración en el incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas. Sin embargo, en lugar de un caso de verdadera desaceleración, esta situación puede reflejar una menor presentación de informes de síntomas debido a la disponibilidad de tratamientos más efectivos.

LA TEORÍA DE LA HIGIENE

En 1989, Strachan observó que la atopia predomina entre la primera y única descendencia de niños, y, por primera vez, sugirió que esto puede ser debido a la falta de maduración del sistema inmune, estímulo por parte de ciertas infecciones.

Fisiológicamente, la vida intrauterina se caracteriza por importante polarización de células Th2, con intensa expresión de citoquinas (IL4, IL10, factor inhibidor de leucemia), la función de las cuales es la de contrarrestar la respuesta TH1 que son tóxicas para la placenta. Sea que las madres atópicas sufren un menor número de abortos involuntarios, y tienen un gran número de embarazos, con una gran frecuencia de partos de término y sin complicaciones. En contraste, la placenta de mujeres que sufren abortos espontáneos muestran menor expresión de citoquinas Th2. Después del nacimiento y como resultado de la estimulación microbiana (patógenos o saprofitos) un cambio ocurre desde las respuestas de Th2 hacia las respuestas Th1, lo que a la vez se consolida a través de sucesivas exposiciones a antígenos microbianos, protegiendo así contra los gérmenes y evitando la reactividad de Th2 que conduce a procesos alérgicos.

La teoría de la higiene postula que el incremento de las enfermedades alérgicas está relacionado con una disminución de la exposición a gérmenes. En este sentido, un término más adecuado puede ser "Hipótesis de reducción microbiana". Alergia, por lo tanto, sería el precio a pagar por reducción de la morbilidad, particularmente en niños, de frenar o eliminar infecciones como sarampión, hepatitis A o tuberculosis, que se redujeron tanto en países industrializados como en países en desarrollo. En este sentido, la teoría de la higiene parece estar relacionada con el incremento de atopia (entendida como la sensibilización) y fenotipos alérgicos en el mundo desarrollado, pero no

explica el incremento en la prevalencia de enfermedades respiratorias en países desarrollados, donde ciertos factores de protección en el mundo desarrollado (e.g., infecciones respiratorias o gastrointestinales en edad temprana) no son aplicables.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

A pesar de los importantes esfuerzos de investigación, la etiología de las enfermedades alérgicas es poco conocida. Éstas son trastornos multifactoriales sin un agente causal único en donde el más importante componente es la predisposición genética del paciente (atopia), modulada por factores ambientales, exposición a alérgenos, infecciones e irritantes, entre otros.

Atopia es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas. En efecto, el riesgo de alergia en personas atópicas es entre 10 y 20 veces mayor que en las personas no alérgicas. Por otra parte, resulta estimado que el riesgo de desarrollar alergia es 25-35% en la presencia de un hermano alérgico, entre 30-50% si uno de ambos padres es atópico, y 70% si ambos padres tienen las mismas enfermedades alérgicas. La dificultad que plantean los estudios genéticos es representada por los numerosos marcadores atópicos implicados, y que el factor de atopia y enfermedades alérgicas no son siempre heredadas. Algunos marcadores genéticos han demostrado que están vinculados con hiperactividad bronquial (cromosoma 4) IgE total y eosinofilia (cromosoma 6), e hiperactividad bronquial, IgE total y eosinofilia (cromosoma 7), entre otros fenotipos. En una reciente revisión, Cookson describe los genes y locus genéticos que son asociados con incremento en la susceptibilidad para asma y dermatitis atópica. Es de gran interés el que locus genéticos que están vinculados con asma y eccema no sean compartidos; esto sugiere que el riesgo de sufrir tales enfermedades es mediado por diferentes genes, en lugar de relacionarlo con una común susceptibilidad atópica.

FRACCIÓN ATRIBUIBLE A ATOPIA

En la misma forma que algunas personas sufren asma, rinitis o dermatitis atópica en ausencia de atopia (sin sensibilización alérgica), otras personas presentan sensibilización (pruebas positivas para alérgenos) pero no sufren la enfermedad como tal. Estas situaciones corresponden a sensibilización subclínica o asintomática.

A fin de calcular el grado en que las enfermedades alérgicas son atribuidas a atopia, Pearce et al, condu-

jerón a un metaanálisis de artículos que describen la relación entre asma y atopía. Los autores concluyen que el porcentaje de casos de asma (niños y adultos) atribuidos a atopía es entre 30-40%. Posteriormente, Arshad et al confirmaron estos resultados no sólo para asma, sino también para rinitis y eccema. Además proponen un modelo de enfermedades alérgicas para los niños a la edad de 4 años en los que el 30-40% de todos los casos son atribuidos a atopía y los 60-70% restantes a otros factores. En este modelo, dermatitis atópica puede considerarse como la menos atópica de las enfermedades alérgicas (con intervención de un doble mecanismo de hipersensibilidad tipo 1 y tipo 4), mientras trastornos como asma y rinitis alérgica –que están íntimamente relacionadas– tendrían un mayor componente atópico.

La fracción de enfermedades alérgicas atribuidas a atopía es calculada por medio de la fórmula $P(R-1)/R$, donde R es el riesgo relativo de sufrir una determinada enfermedad alérgica en personas sensibilizadas, y P es la proporción de atopía en pacientes con tal enfermedad alérgica. Sin embargo, hay que señalar que esta fracción depende del porcentaje de la sensibilización entre pacientes con enfermedad alérgica, y esto a su vez de factores del número y calidad de extractos alérgicos utilizados, y la edad del paciente en quien se establece el diagnóstico de alergia. Otro punto que debemos tomar en consideración es que otros elementos patógenos derivados del desequilibrio de Th2/ Th1 (distinta de IgE) no pueden ser medidos por pruebas de prick o la determinación de IgE específica, y, por tanto, no son representados en esta fórmula.

ATOPIA COMO UN BENEFICIO EVOLUTIVO

El sistema inmune de la persona atópica muestra una respuesta exagerada, produciendo IgE contra sustancias que son inofensivas para el resto de la población, y causa consecuencias deletéreas. Por esta razón, en teoría no hay razones biológicas o evolutivas para la existencia de enfermedades alérgicas, ya que esto último no permite ventaja para aquellos que la sufren. Sin embargo, algunos autores sugieren que tales trastornos pueden constituir una ventaja evolutiva, favoreciendo a algunos de los que la sufren, y protegiéndolos contra la mayoría de los tipos de cáncer. A pesar de que otros estudios recientes han reportado que no hay relación entre alergia y cáncer.

FACTORES RELACIONADOS CON RINITIS Y DERMATITIS ATÓPICA

Muchas investigaciones, principalmente las que se refieren a asma, han intentado asociar el incre-

mento en alergia por los procesos de contaminación del medio ambiente, y los cambios de hábitos de higiene en la población, dieta y estilo de vida (sedentarismo, la generalización de usos de antibióticos, pobre ventilación en las viviendas), entre otros factores, lo que en términos prácticos puede resumirse en la forma de 2 grandes grupos: 1) factores relacionados con la disminución de la carga microbiana; y 2) otros factores que no guardan relación con este último.

ASPECTOS RELACIONADOS CON EMBARAZO Y EL PARTO

Se ha reportado que los niveles de hormonas sexuales durante el embarazo pueden influir en la maduración del sistema inmune fetal, favoreciendo el desarrollo de enfermedades alérgicas. Los estrógenos maternos incrementan la producción de citocinas Th2, y un incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas ha sido reportado en la descendencia de la mujer que ha tomado anticonceptivos orales antes del embarazo. Sin embargo, Maitra en 2005 publicó un estudio de 5,765 hijos mayores de madres en donde no se encontró asociación entre precocidad de la menarquía materna (asociada con el incremento de niveles de estrógenos) y la presencia de asma, eccema o atopía en la descendencia a los 7 años de edad.

El papel de la exposición prenatal de alérgenos y drogas en el desarrollo de enfermedades atópicas ha sido estudiado. Los puntos evidencian la producción en el recién nacido de células T prenatales contra agentes del ambiente, antes de la exposición real a los mismos. En este sentido, una reducción en la exposición a los ácaros de polvo durante el embarazo y edad temprana ha sido asociado con tasas menores de sensibilización a ácaros. Del mismo modo, una asociación dosis dependiente ha sido encontrada entre el uso de paracetamol en el final del embarazo y la presencia de asma, sensibilización y títulos altos de IgE en periodo preescolar de la vida. De otro modo, un alto riesgo de asma y eccema ha sido reportado en niños de madres que usaron antibióticos durante el embarazo, aunque una revisión de 5 estudios no confirma esta última observación.

Además, se ha sugerido que la influencia de inmigrantes en ciudades industrializadas puede contribuir al incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas en esas ciudades, donde la gran heterogeneidad genética causa que la mujer produzca más citocinas Th2 (IL4, factor inhibidor de leucocitos) durante el embarazo, con el fin de evitar el rechazo del haplotipo fetal.

Por otro lado, los intentos han sido hechos para relacionar la cesárea a un incremento de la predisposición hacia la sensibilización de pneumoalergenos y alimentos, debido a la falta de colonización del recién nacido al contacto con la flora del canal del parto. Sin embargo, esta hipótesis es también controversial y no ha sido apoyada por lo encontrado en otros estudios.

GÉNERO

Se ha descrito que en la etapa prepuberal, los masculinos muestran una alta prevalencia de sensibilización alérgica, rinitis y asma. Esta situación se invierte en la adolescencia, con una alta frecuencia de estas enfermedades en las mujeres, con la excepción de dermatitis atópica, que es más frecuente en mujeres que en hombres en todas las edades). Esta observación puede ser explicada en términos endocrinológicos. En efecto, los estrógenos son hormonas proinflamatorias, mientras que los esteroides masculinos son supresores inmunológicos. Estas hormonas y el dimorfismo inmunológico también parecen influenciar en la alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres de edad joven, quienes han sido tratadas con tamoxifeno (una droga antiestrógeno) y dehidroepiandrosterona. En el caso específico de asma, se requiere un examen más detenido de diferencias funcionales y estructurales en las vías aéreas entre ambos sexos. En efecto, los niños son caracterizados por crecimiento del pulmón desproporcionado (el crecimiento del volumen pulmonar crece relativamente más rápido que las vías aéreas) mientras en las mujeres muestran un crecimiento proporcional hasta la adolescencia, después de lo cual el calibre de las vías aéreas y la función pulmonar incrementa en los hombres.

LACTANCIA MATERNA

La relación entre lactancia materna y su posible efecto protector contra el desarrollo futuro de enfermedades alérgicas es muy controversial. Algunas publicaciones reportan un efecto preventivo, mientras otros documentos un efecto parcial (protección sólo en el primer año de vida o en ciertos subgrupos), o inclusive efectos desfavorables. Consideraciones éticas hacen muy difícil una conducta estandarizada, estudios doble ciego placebo controlados son capaces de aclarar este importante punto.

Un metaanálisis de estudios prospectivos muestra que la lactancia materna exclusiva, como mínimo los primeros 4 meses de vida, se asocia con un menor riesgo de dermatitis atópica, y que estos efectos

son más pronunciados en niños con historia de atopia familiar. Otros estudios sugieren que la lactancia materna previene la aparición de enfermedades alérgicas en niños sin antecedentes familiares de alergia, aunque no en un subgrupo con historia familiar de atopia. Sin embargo, esto puede ser explicado como una consecuencia más que una causa; en estos niños con historia familiar de atopia la enfermedad alérgica tiende a desarrollarse en forma temprana y es más severa y/o persistente, causando así que las madres prolonguen la lactancia materna. Esto es a su vez interpretado erróneamente como representación de una asociación entre lactancia materna y riesgo alérgico.

VACUNACIÓN SISTEMÁTICA

Existe una considerable controversia acerca de la posible influencia de la vacunación en la infancia sobre enfermedad alérgica. Algunos estudios han relacionado la vacunación sistemática, particularmente contra la tos ferina y el sarampión, con el desarrollo de enfermedades alérgicas, como resultado de la disminución de infecciones nativas protectoras y el desarrollo de respuestas de IgE mediados por la vacuna. Bremner no encontró asociación entre las vacunas de DPT y MMR y un incremento en el riesgo de rinitis alérgica y condujo un análisis con posibles factores de confusión, como el factor de que niños alérgicos visitan al doctor más a menudo y es más probable que reciban sus vacunas a tiempo, mientras niños con muchos hermanos e infecciones virales recurrentes (factores protectores) pueden sufrir retrasos en las vacunas.

Koppen, a su vez, llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, seleccionando estudios epidemiológicos vinculados con la vacunación en la infancia (DPT, MMR y BCG) para el desarrollo de enfermedades alérgicas. Calidad y validez variaron considerablemente entre los estudios revisados, algunos de los cuales no tomaron en cuenta posibles variables de confusión como estilo de vida. Los estudios con alta evidencia científica reportaron que las vacunas de la infancia no incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, y que la vacuna de BCG parece ejercer un efecto no protector sobre el desarrollo de alergia, en contraste con lo que reportan otros estudios. En 2 estudios recientes llevados a cabo en NETHERLANDS, las vacunas infantiles sistemáticas no fueron asociadas con un riesgo aumentado de enfermedades atópicas. De acuerdo con Anderson, es improbable que las discrepancias internacionales en la prevalencia de enfermedades alérgicas puedan ser atribuidas a las diferentes prácticas de inmunización entre países.



INFECCIONES Y USO DE ANTIBIÓTICOS

Infecciones repetitivas de cualquier localización favorecen la producción de citocinas que inhiben la respuesta Th2, como son la IL 12, IL 18 y factor de necrosis gama. Bajos niveles de estos últimos se encuentran en pacientes con asma, rinitis y dermatitis atópica; como resultado, esto puede servir como un marcador en vitro de enfermedad atópica.

Un estudio incluyó 24,341 madres con descendencia mayor y concluyó que infecciones tempranas no protegen contra enfermedades alérgicas, a pesar de otros marcadores indirectos de exposición microbiana (como el número de hermanos, guarderías, los que viven en granjas o tener mascotas en casa); se encontró que fueron factores protectores; esto sugiere el concepto de que la carga microbiana es más importante que la existencia de infecciones específicas como un factor protector en la niñez temprana.

En relación con la teoría de la higiene antes comentada, si el contacto con microorganismos protege contra enfermedades alérgicas, entonces los antibióticos usados en la infancia pueden tener un efecto contrario, y constituir un factor de riesgo para estas enfermedades. Ésta es una tentadora interpretación, donde el abuso generalizado de antibióticos puede explicar el aumento de la incidencia de enfermedades alérgicas en las últimas 3 ó 4 décadas. Sin embargo, en un análisis de estudios sobre este tema, la asociación entre enfermedades alérgicas y el uso de antibióticos desaparece cuando los niños que han recibido antibióticos por infecciones que participan sibilancias son incluidos. Por tanto, la asociación puede ser explicada en términos inversos: niños asmáticos (que pueden tener asociación con rinitis y/o eccema) muestran un alto riesgo de infecciones y éstas generan más síntomas, como resultado de los cuales es más probable que sean tratados con antibióticos.

FLORA INTESTINAL, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

El establecimiento de la flora intestinal es esencial para la correcta modulación de la maduración del sistema inmune en niños recién nacidos. En este contexto hay diferencias entre la composición de la microflora intestinal en niños alérgicos y no alérgicos, con una mayor presencia de *Clostridium difficile*, especies coliformes, y *S. aureus* en niños alérgicos, y una predominancia de lactobacillus en niños no alérgicos. Las diferencias también se han observado en la flora intestinal en los niños con estilo de vida antroposófica que evitan el uso de antibióticos, vacunas y drogas antipiréticas y que consumen ve-

getales fermentados con lactobacilos. Dichas diferencias puedes contribuir a la menor tasa de enfermedades alérgicas en estos niños.

En años recientes, grupos de investigadores evaluaron los beneficios de los probióticos administrados en las últimas semanas del embarazo y los primeros meses de vida como protección contra enfermedades alérgicas. El problema que se plantea es por la elección de los más adecuados gérmenes probióticos, donde la composición exacta de la micloflora intestinal en la salud de los niños no es muy conocida, aunque se deben incluir propiedades como son la resistencia a las enzimas digestivas, adhesión al epitelio intestinal, competición con patógenos y la ausencia de resistencia de antibióticos de transmisión a la flora saprofítica. Una alternativa son los suplementos alimenticios infantiles con prebióticos (oligosacáridos que favorecen el desarrollo de bacterias saprofíticas benéficas presentes en el intestino). Hay prometedores resultados con el uso de ambos tipos de productos en dermatitis atópica, aunque los estudios llevados hasta la fecha envuelven sólo pequeños ejemplos y con una corta duración.

NÚMERO DE HERMANOS Y ASISTENCIA EN GUARDERÍA

Una baja prevalencia de rinitis y asma ha sido observada en niños con muchos hermanos o quienes son atendidos en guarderías desde una edad temprana. Karmaus, encontró que con cada embarazo, la tolerancia materna aumenta de alergenos, y los niveles de IgE disminuyen en la sangre del cordón umbilical; sugiere que esto se debe a un efecto en útero del número de hermanos.

EXPOSICIÓN A ANIMALES

Animales domésticos

Existe una considerable controversia sobre si tener animales domésticos durante la infancia protege o favorece el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas. Se cree que el efecto de los animales depende de la edad, el grado de exposición del alergeno, así como del tipo de animal. En este contexto, mientras algunos estudios reportan un efecto protector, otros consideran que la exposición a animales es un factor de riesgo para sensibilización y enfermedades alérgicas.

Estos estudios deben interpretarse con cautela; sin embargo, ya que es posible una relación de causalidad inversa la de familias con historia de alergias que espontáneamente se aplican medidas preventivas (evitar las mascotas o fumar en casa, o la prolongación de la lactancia) que no son adoptadas sistemáti-

camente por familias sin dichos antecedentes. En dichas situaciones sería erróneo atribuir propiedades protectoras al hecho de tener animales en casa.

Los animales de granja. La importancia de endotoxinas

Algunos estudios han reportado que la exposición temprana de endotoxinas bacterianas de animales de granja protege contra enfermedades alérgicas, ya que tales endotoxinas son inductores potentes de citocinas tipo Th1. Paradójicamente, sin embargo, la exposición a endotoxinas induce IgE mediada por alergenos, mediado por las respuestas de los alergenos en sujetos que tienen ya desarrollada la enfermedad alérgica, lo que constituye un factor de riesgo para síntomas más serios en estos casos.

EXPOSICIÓN A HUMO DE TABACO

Annesi-Maesano, en adolescentes franceses, reportó la presencia de asma, rinoconjuntivitis y eccema asociados significativamente con tabaquismo activo. Los autores concluyen que asma o estado alérgico no constituye un factor disuasorio contra el inicio del tabaquismo o continuar fumando en la adolescencia. Por otro lado, el estudio de los efectos del tabaquismo pasivo en los niños es controversial, debido a la dificultad de evaluar el grado de exposición y de estudios comparativos con diferentes diseños metodológicos. En Trinidad-Tobago, una ciudad donde el clima benigno causa que los niños permanezcan en interiores (y por tanto con menor exposición al humo del cigarro), Monteil encontró que la exposición pasiva al humo del tabaco está estrechamente correlacionada con un incremento en la prevalencia de asma y rinitis en niños escolares. Sorprendentemente, un estudio sueco demostró una asociación entre exposición actual al humo de tabaco y bajo riesgo de enfermedades atópicas en fumadores y una tendencia similar en sus hijos.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Alergia y autoinmunidad son resultado de una desregulación de un sistema inmune, con una predominancia de acción TH2 en la antigua actividad Th1 y en la posterior. Un genoma de búsqueda se ha realizado para establecer un vínculo genético entre ambos grupos de enfermedades, con la identificación de ciertas regiones compartidas como en el caso de asma con respecto a espondilitis anquilosante, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Un número importante de investigadores sugiere que las enfermedades alérgicas pueden proteger

contra diabetes tipo1 por un lado, y que hay tasas más bajas de enfermedades atópicas entre diabetes tipo 1 y otras. Un metaanálisis publicado en el 2003 confirmó una pequeña pero significativa menor prevalencia de asma en estos pacientes, aunque lo mismo no pudo concluirse para el resto de enfermedades atópicas.

NIVEL SOCIOECONÓMICO. ESTILO DE VIDA OCCIDENTAL

Stewart encontró que en países con un producto interno bruto en el cuartil inferior se presenta una menor tasa de respuesta positiva en los cuestionarios de asma, rinitis y eccema en el ISAAC entre adolescentes de 13 y 14 años de edad. Esto arroja dudas sobre el verdadero papel del desarrollo económico de los países en relación con la presencia de enfermedades alérgicas.

Por el contrario, se ha propuesto que el progreso socioeconómico no influye en el desarrollo de enfermedades alérgicas, si bien este progreso no mejora el diagnóstico y el tratamiento de estos desórdenes. Por lo tanto, en lugar de estatus socioeconómico, factores asociados como tabaquismo, la adopción de medidas preventivas, nivel educacional, acceso del cuidado de la salud, factores culturales y de lenguaje, son verdaderos elementos que influencian la prevalencia de estas enfermedades.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La contaminación es una importante causa de síntomas respiratorios en personas atópicas y no atópicas. El grado de contaminación, especialmente la causada por motores de combustión y productos de empresas, se ha asociado con la alta prevalencia de enfermedades alérgicas en ciudades industrializadas. El incremento de estas enfermedades en recientes décadas ha sido paralelo a la sustitución del carbón con gasolina como fuente de energía, resultando en un importante disminución del smog, pero también en un cambio en la composición de las partículas de la contaminación, que en la actualidad se originan principalmente de la combustión de la gasolina (70%). El principal mecanismo mediante el cual los gases de escape de la gasolina aumenta la respuesta alérgica son la absorción de aeroalergenos, que garantiza una mayor concentración y permanencia de estas partículas en la atmósfera, y una disminución de la actividad mucociliar, con un incremento en la permeabilidad en el epitelio respiratorio a alérgenos, que por lo tanto, obtienen un acceso más fácil al sistema inmune.

Un estudio definitivo en este contexto comparó la prevalencia de contaminación en niños que viven en Munich y Leipzig antes de la reunificación de Alemania. Munich fue una ciudad no contaminada, cuyas únicas fuentes de contaminación fueron vehículos de motor e industrias, mientras Leipzig fue una ciudad industrializada intensa con altos niveles de SO_4^2- , de fábricas que funcionan principalmente con carbón. Curiosamente, fue observado que tanto la presencia de rinitis alérgica y el rango de positividad de pruebas prick fueron mayores en Munich (18.2% y 36.7% respectivamente) que en Leipzig (2.4% y 8.6%). Después de la reunificación de Alemania, las obsoletas instalaciones de combustión de carbón en Leipzig fueron eliminadas, resultando en una aparente disminución de la contaminación en la ciudad, aunque a partir de ese momento en adelante la incidencia de contaminación incrementó espectacularmente. Se puede concluir que los motores de diesel, que generan 150 veces más partículas que la gasolina, constituyen una importante causa de incremento de enfermedades alérgicas asociados con el estilo de vida occidental.

El ozono es incoloro, poco soluble y un gas altamente irritable producido por reacciones fotoquímicas en lo superior de la atmósfera. Es un oxidante directo que lleva a la formación de radicales libres y daños macromoleculares, lo que daría lugar a síntomas nasales, hiperreactividad bronquial y vías aéreas inflamadas. Esto a su vez se ha relacionado con las tasas de hospitalización por problemas respiratorios en niños de menos de 2 años.

RURAL FRENTE URBANO

Aunque la exposición a polen es más intensa en la zona rural, la prevalencia de polinosis es más baja que en zonas urbanas, probablemente por la menor contaminación de tráfico por una parte, y por contacto de endotoxinas de animales de granja.

Algunas diferencias también han sido consideradas en la zona rural. En efecto, la prevalencia de alergia a polen de árboles entre los japoneses que viven cerca de autopistas prácticamente triplica a la encontrada en áreas cerca del bosque. Del mismo modo, la prevalencia de sibilancias y dermatitis atópica es mayor en adolescentes que viven a menos de 100 metros de las principales carreteras.

DIETA, OBESIDAD Y SEDENTARISMO

Aunque los resultados han sido controversiales, la ingestión de antioxidantes ha sido relacionada con una menor prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas, mientras la dieta rica en grasas monoinsaturadas se ha asociado con un aumento

en el riesgo de dichas enfermedades. La explicación para esto es que las grasas se someten a peroxidación, con la consecuente producción de radicales libres, como consecuencia de lo cual la necesidad de antioxidantes es actualmente mayor en países industrializados de lo que era en el pasado. También hay que tener en cuenta que personas con hábitos alimenticios saludables tienen otros factores protectores asociados como un alto nivel socioeconómico, una larga duración de la lactancia materna, una disminución en el humo de tabaco, entre otros.

Algunos estudios muestran un cuadro de disminución de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y ecema atópico, asociado con un incremento en el consumo de cereales, frutos secos, almidón y vegetales y con una dieta mediterránea (rica en grasa monoinsaturada, vegetales y frutas y moderada en leche).

Por otra parte, aunque una moderada asociación ha sido encontrada entre asma y obesidad, debido fundamentalmente a los efectos de moléculas proinflamatorias como la leptina, esta relación no se ha informado entre obesidad y atopía.

ESTRÉS

El estrés es un factor de riesgo para desarrollo de alergia, induciendo alteraciones en los mecanismos de regulación neuroinmunológica que modulan la respuesta de hipersensibilidad. Estas alteraciones ocurren en un número de niveles como son el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal (con disminución en el cortisol y aumento en las citosinas y hormonas inflamatorias y de estimulación inmune), el control autónomo de la vía aérea (incremento de la sustancia P), resistencia corticoesteroide, estrés oxidativo, y alteraciones en la flora intestinal, entre otros.

En conclusión, se puede afirmar que hay gran diversidad en los resultados de muchos estudios de los factores de riesgo asociados con enfermedades alérgicas. Después de descartar las discrepancias atribuidas a las diferentes o deficientes metodologías, parece que los factores que ejercen mayor efecto relevante sobre el genotipo atópico causando las manifestaciones de enfermedades alérgicas son: 1) la disminución de la carga microbiana; y 2) el incremento en la contaminación ambiental en que la población pediátrica ha sido expuesta en las últimas décadas en diferentes partes del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beier KC, Humberdos S, Witt H, Illi S, Rüschenhoff F, Nickel R, Lee YA, Lau S, Wahn U, Hamelmann E. ICOS-gene variants are not associated with atopic disease susceptibility in European children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 26.

2. Kudzyte J, Griska E, Bojarskas J. Time trends in the prevalence of asthma and allergy among 6-7-year-old children. Results from ISAAC phase I and III studies in Kaunas, Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(12): 944-952.
3. Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K. Atopic Dermatitis, Dry Skin and Serum IgE in Children in a Community in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149(2): 103-110.
4. Witt CM, Lüdtke R, Mengler N, Willich SN. How healthy are chronically ill patients after eight years of homeopathic treatment?—Results from a long term observational study. *BMC Public Health* 2008; 8: 413.
5. Jyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A, Quraishi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 52.
6. Kennedy MJ, Loehle JA, Griffin AR, Doll MA, Kearns GL, Sullivan JE, Hein DW. Association of the histamine N-methyltransferase C314T (Thr105Ile) polymorphism with atopic dermatitis in Caucasian children. *Pharmacotherapy* 2008; 28(12): 1495-501.
7. Donohue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, Chew GL, Johnson A, Divjan A, Kelvin EA, Hoepner LA, Perera FP, Miller RL. Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5): 914-920.
8. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma* 2008; 45(9): 833-838.
9. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, Valbuena T, Cuevas T, Esteban MM. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(7): 573-579.
10. Machura E, Karczewska K, Findysz-Wylag B, Mazur B, Lodwich M. Influence of *Staphylococcus aureus* skin colonization on degree of sensitization in atopic dermatitis children. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 25(145): 51-56.
11. Shaikh WA, Shaikh SW. Allergies in India: an analysis of 3389 patients attending an allergy clinic in Mumbai, India. *J Indian Med Assoc* 2008; 106(4): 220, 222, 224 *passim*.
12. Chng SY. Sleep disorders in children: the Singapore perspective. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(8): 706-709.
13. Kondo N, Hirayama K, Matsui E, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Orii K, Kawamoto M, Funato M, Ohnishi H, Kawamoto N, Morita H, Kimura T, Nada M, Tokumi T, Hori T, Watanabe R. QOL questionnaire for pediatric patients with bronchial asthma and their parents or caregivers. Preparation and evaluation of the short form version 2008 (Gifu). *Arerugi* 2008; 57(8): 1022-1033.
14. Story RE. Manifestations of food allergy in infants and children. *Pediatr Ann* 2008; 37(8): 530-535.
15. Morfin MBM, Castillo MBM, Barragán M. Sensitization to *Olea europaea* in a patients group of Mexico City. *Rev Alerg Mex* 2007; 54(5): 156-161.
16. Sanford T. Allergic rhinitis in children. *Mo Med* 2008; 105(3): 230-234.
17. Larsson M, Hägerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1210-1215.
18. Izumi N, Mizuguchi H, Umehara H, Ogino S, Fukui H. Analysis of disease-dependent sedative profiles of H(1)-antihistamines by large-scale surveillance using the visual analog scale. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30(3): 225-230.
19. ModrzyDski M, Zawisza E. The analysis of occurrence of atopic allergy in children with adenoid hypertrophy. *Wiad Lek* 2007; 60(11-12): 507-512. Polish.
20. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1442-1447.
21. Henkin S, Brugge D, Bermudez Ol, Gao X. A case-control study of body mass index and asthma in Asian children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(5): 447-451.
22. Gotua M, Lomidze N, Dolidze N, Gotua T. IgE-mediated food hypersensitivity disorders. *Georgian Med News* 2008; (157): 39-44.
23. Reddy A, Fried B. Atopic disorders and parasitic infections. *Adv Parasitol* 2008; 66: 149-191.
24. Torres-Borrego J, Molina-Terán AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36(2): 90-100.
25. Bremmer SF, Hanifin JM, Simpson EL. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 72-78.
26. Tosca MA, Villa E, Rossi GA. Future perspectives in the therapy of asthma in children. *Minerva Pediatr* 2008; 60(2): 235-247.
27. El-Nahas HA, El-Beshbishi SN, Azab MS, Zaalouk TKh, Elsheikha HM, Saleh AB, El-Shazly AM. Diagnostic criteria for house dust mites sensitized allergic patients. *J Egypt Soc Parasitol* 2007; 37(3 Suppl): 1113-1124.
28. Robinson M, Smart J. Allergy testing and referral in children. *Aust Fam Physician* 2008; 37(4): 210-213.
29. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, Ruether A, Klopp N, Vogelberg C, Weiland SK, McLean WH, von Mutius E, Irvine AD, Kabesch M. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1203-1209.e1.
30. Øien T, Storrø O, Johnsen R. Assessing atopic disease in children two to six years old: reliability of a revised questionnaire. *Prim Care Respir J* 2008; 17(3): 164-168.
31. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1331-1337.
32. Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(2): 311-23, vi.
33. Waked M, Salameh P. Asthma, allergic rhinitis and eczema in 5-12-year-old school children across Lebanon. *Public Health* 2008; 122(9): 965-973.
34. Wördemann M, Díaz RJ, Heredia LM, Collado Madurga AM, Ruiz Espinosa A, Prado RC, Millán IA, Escobedo A, Rojas RL, Gryseels B, Gorbea MB, Polman K. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Int Health* 2008; 13(2): 180-186.
35. De Amici M, Belloni C, De Silvestri A, Perotti F, Quaglini S, Ciprandi G, Marseglia G. Immunoglobulin E levels in the 1st year of life. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29(1): 74-77.



36. Sehra S, Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Tepper RS, Chang CH, Travers JB, Kaplan MH. Scratching the surface: towards understanding the pathogenesis of atopic dermatitis. *Crit Rev Immunol* 2008; 28(1): 15-43.
37. Mattei A, Angelone AM, Di Stefano R, Sbarbat M, Cialfi D, di Orio F. Prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic disorders among adolescents in the province of Aquila. *Epidemiol Prev* 2007; 31(5): 247-252.
38. Yen CH, Dai YS, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1): 66-73.
39. van Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, van der Ent CK. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1): 59-65.
40. Gupta J, Grube E, Erickson MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, Assaad AH, Khurana Hershey GK. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(3): 725-730.
41. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Montelukast treatment in children with moderately severe atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39(7): 232-236.
42. Poikonen S, Puimalainen TJ, Kautiainen H, Palosuo T, Reunala T, Turjanmaa K. Sensitization to turnip rape and oilseed rape in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(5): 408-411.
43. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S, Nakahata T. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(6): 527-534.
44. Hugg T, Ruotsalainen R, Jaakkola MS, Pushkarev V, Jaakkola JJ. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children. *Eur J Epidemiol* 2008; 23(2): 123-133.
45. Ekelund E, Liedén A, Link J, Lee SP, D'Amato M, Palmer CN, Kockum I, Bradley M. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with atopic eczema and associated phenotypes in Swedish families. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(1): 15-9.
46. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Rigotti E, Pigozzi R, Boner AL. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *Br J Dermatol* 2008; 158(3): 539-543.
47. Solé D, Cassol VE, Silva AR, Teche SP, Rizzato TM, Bandim LC, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35(6): 248-253.
48. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(5): 540-543.
49. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(3): 486-492.
50. Zar HJ, Ehrlich RI, Workman L, Weinberg EG. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(7): 560-565.
51. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahak P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007; 13(11): CR505-509.
52. Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, Hochez J, Just J, Lemainque A, Le Moual N, Matran R, Neukirch F, Oryszczyn MP, Paty E, Pin I, Vervloet D, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F, Dizier MH. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet* 2008; 122(6): 605-614.
53. Infante M, Slattery MJ, Klein MH, Essex MJ. Association of internalizing disorders and allergies in a child and adolescent psychiatry clinical sample. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(9): 1419-1425.
54. Dorner T, Lawrence K, Rieder A, Kunze M. Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first Austrian allergy report. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(11-12): 235-242.
55. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(10): 972-977.
56. Chiang LC, Chen YH, Hsueh KC, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 10- to 15-year-old schoolchildren in central Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25(1): 1-5.
57. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Carlin JB, Abramson MJ, Hill DJ, Dharmage SC. Skin prick test can identify eczematous infants at risk of asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(11): 1624-1631.
58. Stajminger G, Marinovi-Kulisi S, Lipozencic J, Pastar Z. Most common inhalant allergens in atopic dermatitis, atopic dermatitis/allergic rhinitis, and atopic dermatitis/bronchial asthma patients: a five-year retrospective study. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15(3): 130-134.
59. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol* 2007; 17(12): 1004-1010.
60. Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, Bieber T, Thomas WR, Valenta R, Zuberbier T, Sager A, Novak N. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(9): 1277-1285.
61. Tofte S. Atopic dermatitis. *Nurs Clin North Am* 2007; 42(3): 407-419, vi.
62. Ilhan F, Kandi B, Akbulut H, Turgut D, Cicek D. Atopic dermatitis and Valpha24+ natural killer T cells. *Skinmed* 2007; 6(5): 218-220.
63. Harangi F, Lorinczy K, Lázár A, Orkényi M, Adonyi M, Sebok B. Prevalence of childhood asthma in Baranya County, Hungary, between 2003 and 2006. *Orv Hetil* 2007; 148(35): 1643-1648.
64. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: Good or bad? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7(5): 375-382.
65. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 68-73.
66. Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007; 62(9): 1051-1056.
67. Cakin M, Karakas T, Orhan F, Okten A, Gedik Y. Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection. *Acta Paediatr* 2007; 96(9): 1343-1346.

68. Lorente F, Isidoro M, Dávila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol* (Madr) 2007; 35(4): 151-156.
69. Martin-Mateos MA. Monoclonal antibodies in pediatrics: use in prevention and treatment. *Allergol Immunopathol* (Madr). 2007; 35(4): 145-150.
70. Stevenson MD, Sellins S, Grube E, Schroer K, Gupta J, Wang N, Khurana Hershey GK. Aeroallergen sensitization in healthy children: racial and socioeconomic correlates. *J Pediatr* 2007; 151(2): 187-191.
71. Macucci F, Guerrini L, Strambi M. Asthma and allergy in young athletes in Siena Province. Preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness* 2007; 47(3): 351-355.
72. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 425-432.
73. Schäfer T. Giving up pets—organic milk—eliminating mold. What preventive measures are reliable? *MMW Fortschr Med* 2007; 149(7): 29-31. German.
74. Gåñemo A, Svensson A, Lindberg M, Wahlgren CF. Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(4): 345-349.
75. Welsh L, Lercher P, Horak E. Exhaled nitric oxide: interactions between asthma, hayfever, and atopic dermatitis in school children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(8): 693-698.
76. Ibarrogi-Roteta N, Aguinaga-Ontoso I, Fernández-Benítez M, Marin-Fernández B, Guillén-Grima F, Serrano-Monzo I, Hermoso-de-mendoza J, Brun-Sandiumetge C, Ferrer-Nadal A, Irujo-Andueza A. Role of the home environment in rhinoconjunctivitis and eczema in schoolchildren in Pamplona, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(3): 137-144.
77. Chiang WC, Kidon MI, Liew WK, Goh A, Tang JP, Chay OM. The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(7): 1055-1061.
78. Copula M, Carta G, Sessini F, Faedda A, Corona GB, Carboni G, Corrias A. Epidemiologic investigation of the pollen allergy to Cupressaceae in a population at risk for atopy. *Pediatr Med Chir* 2006; 28(4-6): 91-94.
79. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 701-710.
80. Hon KL, Leung TF, Ng PC, Lam MC, Kam WY, Wong KY, Lee KC, Sung YT, Cheng KF, Fok TF, Fung KP, Leung PC. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2007; 157(2): 357-363.