



Marcha alérgica: el camino de la atopia

Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro,* Dr. Daniel Castañeda Gaytán**

RESUMEN

La marcha alérgica es el camino clínico que recorre el enfermo atópico durante la evolución cronológica de sus enfermedades alérgicas; se presenta en aquellos individuos que teniendo una base genética de herencia atópica, se ponen en contacto con sustancias externas que actúan como alérgenos y les desencadenan una respuesta inmunológica alterada con activación de la línea celular de linfocitos helper Th2, produciéndose citocinas inflamatorias que estimularán una respuesta humoral con altos niveles de anticuerpos específicos de inmunoglobulina IgE, perpetuando las manifestaciones clínicas de inflamación crónica y recurrente en los sitios de contacto con los alérgenos como pueden ser: tubo digestivo, piel y vías respiratorias. Se describen los niveles de prevención para evitar que los pacientes atópicos recorran este camino alérgico.

Palabras clave: Marcha alérgica, atopia, alérgenos.

ABSTRACT

The allergic march is the clinical pathway that crosses the atopic patients during the chronological evolution of its allergic diseases, appears in those individuals that having a genetic base of atopic inheritance, when taking contact with external substances that act as allergens, trigger an altered immunological answer with activation of the cellular line of lymphocytes helper Th2, producing a response of inflammatory cytoquines that will stimulate a humoral answer with high levels of specific antibodies of immunoglobulin IgE which will perpetuate clinical manifestations of chronic and recurrent inflammation in the sites of contact where the allergens are, like the gastrointestinal tract, the skin and the respiratory airways. The prevention levels are described to avoid that atopic patients cross this allergic pathway.

Key words: Allergic march, atopy, allergens.

INTRODUCCIÓN

La alergia está definida como una respuesta exagerada del organismo al contactar con determinadas sustancias provenientes del exterior, mientras que atopia es una alteración genotípica con manifestaciones inmunológicas aberrantes expresadas me-

diante respuestas de elevación de inmunoglobulina IgE.¹ La marcha alérgica describe la historia natural de la enfermedad atópica subrayando la dinámica intrínseca de su evolución en una secuencia de manifestaciones clínicas dependientes de IgE, con diferentes síntomas pero una idéntica patogénesis que sigue un camino definido, relacionado con la edad del paciente. En pediatría se caracteriza por el carácter cronológico de las manifestaciones clínicas: en los lactantes aparece inicialmente como alergia alimentaria, dermatitis atópica y luego con enfermedad respiratoria sibilante; en preescolares y escolares como rinitis alérgica y rinosinusitis que puede

* Inmunogenética Pediátrica, UMAE. IMSS Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

** Pediatría. IMSS Hospital 14. Guadalajara, Jalisco.



acompañarse de conjuntivitis alérgica; en niños mayores como asma bronquial y posteriormente urticaria crónica y otras enfermedades atópicas.^{2,3}

LA MARCHA ALÉRGICA

La enfermedad alérgica tiene una predisposición genética para el desarrollo de la atopia con sensibilización del sujeto a determinados alergenógenos; la predisposición no es por sí misma suficiente pues requiere la exposición o contacto con el alergenógeno para lograr la sensibilización y la posterior producción de IgE específica. Existe inicialmente una presentación antigénica a los linfocitos B que posteriormente al estar ya estimulados en una forma apropiada, se transforman en células plasmáticas que inician la síntesis de la IgE específica contra el alergenógeno en particular. Actualmente se observa que la marcha alérgica inicia desde la manifestación gastrointestinal (expresión de alergia alimentaria) y cutánea (dermatitis atópica) progresando hacia las formas que afectan la vía respiratoria (enfermedades sibilantes, rinitis, rinosinusitis y asma bronquial), todas ellas son expresiones de un idéntico proceso patológico de naturaleza inflamatoria, crónica y recurrente en diferentes aparatos y regiones corporales que tienen una superficie de contacto con los alergenógenos externos (tubo digestivo, piel, vía respiratoria).⁴⁻⁶

ETAPA DEL LACTANTE

La alergia alimentaria suele ser el inicio del camino atópico; se presenta aproximadamente en el 8% de los lactantes menores, teniendo su primer punto de contacto con los alergenógenos externos a través de la mucosa digestiva, sobre todo por antígenos ingeridos como son: la proteína de la leche de vaca, los cítricos, las proteínas del huevo, etc. Normalmente el transporte de alergenógenos a través del epitelio intestinal hacia la sangre es limitado, pero en los casos de alergia a alimentos hay un incremento en el escape intercelular a nivel de la pared intestinal, causado por pequeños cambios en la morfología tisular con efecto histopatológico de alteración del citoesqueleto y reducción de la turgencia del tejido; eventos que pueden ser debidos a la reducción en producción de energía metabólica intracelular en células epiteliales por un incremento en la concentración de metabolitos tóxicos bacterianos.^{7,8}

La dermatitis atópica es una afección dérmica inflamatoria crónica, multifactorial, con una frecuencia de presentación de aproximadamente 10% de los niños, que en la mayor parte de los casos se manifiesta en lactantes, principalmente dentro de los primeros seis meses, alterando en forma importante la

calidad de vida del paciente. Estos pacientes suelen haber tenido previamente una alergia alimentaria y evolucionan a manifestaciones cutáneas de eccema atópico, presentando una sensibilización epicutánea que será responsable de la subsecuente migración de células T sensibilizadas hacia la nariz y las vías aéreas, que causarán posteriormente una enfermedad en vías aéreas. Algunos niños tienen alergia para algunos alimentos corrientes, pero esto puede remitir durante el segundo año de vida, sólo aquellos que muestran persistencia de la IgE específica contra alergenógenos alimentarios tendrán el riesgo de desarrollar síntomas respiratorios alérgicos. El 70% de estos pacientes con dermatitis atópica progresarán a rinitis alérgica y del 20 hasta el 50% hacia asma bronquial.⁹⁻¹³

Después de los 6 meses de edad, los lactantes suelen estar propensos a tener infecciones virales respiratorias, sobre todo en el periodo estacional invernal, estos cuadros suelen ser debidos a rinovirus, que tienen tendencia a adherirse a la mucosa, ejerciendo una relación entre la infección inicial y una respuesta de inflamación nasal alérgica posterior, teniendo estos pacientes durante los periodos asintomáticos, una expresión acentuada de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 sobre la mucosa nasal, pudiendo contraer infecciones repetitivas de las vías aéreas superiores por la afinidad receptora para virus y adquirir una infección por virus sincitial respiratorio que afectará la vía respiratoria baja y cursará con enfermedad sibilante y obstrucción respiratoria, como bronquiolitis o broncoalveolitis.¹⁴

El riesgo es más elevado en hijos de madres con tabaquismo durante el embarazo, pues presentarán posteriormente afección por la exposición, con alteraciones en su crecimiento y desarrollo, con bajo peso y tendencia a enfermedades sibilantes durante los primeros años de vida, con un funcionamiento inadecuado de las vías aéreas e incremento de su reactividad y altas probabilidades de desarrollar diversas enfermedades alérgicas.¹⁵⁻¹⁷ Los pacientes pueden sufrir sensibilización a alergenógenos inhalados intradomiciliarios que en niños pequeños corresponden a los contenidos en el polvo casero (ácaros del polvo común y alergenógenos de detritus de cucarachas), mohos, levaduras, y en niños un poco mayores, componentes de caspa, epitelios y orina de animales domésticos como gato y perro o alergenógenos extradomiciliarios como pólenes de árboles (de invierno a primavera), pastos (en verano) y arbustos (de primavera hasta otoño). Si hay contacto con el humo del tabaco dentro del hogar se produce una irritación respiratoria crónica perpetuada además por la exposición de niveles altos de polución en el medio ambiente, incluyendo ozono y óxido de nitrógeno por



contaminación de vehículos motorizados y fábricas con desarrollo de smog fotoquímico presente en las grandes ciudades.¹⁸⁻²¹

ETAPA PREESCOLAR Y ESCOLAR

La rinitis alérgica y la rinosinusitis son las enfermedades alérgicas con la más alta frecuencia de presentación, varía entre el 15 y 20% en niños preescolares y escolares; se desarrollan generalmente después de los dos años de edad, y son factores de riesgo para asma bronquial, del 15 al 40% en estos pacientes. La asociación entre rinitis alérgica y asma ya era anteriormente conocida; los factores que intervienen son: el goteo en el árbol bronquial de material inflamatorio proveniente de las vías aéreas superiores, el reflejo rinosinusal-bronquial mediado por el vago, y el reflejo faringo-bronquial disparado por el moco proveniente de los senos paranasales en la rinosinusitis. La relación entre las vías aéreas superiores e inferiores ha demostrado en la rinitis alérgica una hiperreactividad bronquial no específica, aunque de menor severidad que la de los pacientes asmáticos. Entre ambas enfermedades existe una importante semejanza de tipo inmunológico con reacciones inflamatorias precoces y tardías, y además una asociación fisiopatológica evidenciada por el tipo de mediadores y células implicados, aunque con algunas diferencias sustanciales como la integridad del epitelio y la falta de engrosamiento en la membrana basal de la rinitis alérgica, y la fragilidad epitelial y depósito de colágena a nivel subepitelial en el asma.²²⁻²⁴

La alta prevalencia de sensibilización aérea en pacientes con rinitis alérgica sugiere que los aeroalergenos tienen un papel importante en el desarrollo posterior de asma bronquial. El punto más importante y sostenido de estos eventos es el componente inflamatorio y de hiperreactividad específica, que de no tenerse bajo control llevarán a fenómenos de polisensibilización y a una evolución natural de patología respiratoria asmática. Estos pacientes presentan cuadros respiratorios acompañados de sibilancias de repetición dentro de los primeros tres años de vida. Existe una clasificación de los factores de riesgo para desarrollo posterior de asma en estos pacientes; los factores mayores son la historia familiar de asma y los antecedentes personales de atopía o eczema infantil; los factores menores son eosinofilia mayor del 4%, sibilancias independientes de la enfermedad del resfrío y la rinitis alérgica; la puntuación se logra con un riesgo mayor y dos menores.²⁵⁻²⁸

El asma bronquial tiene una frecuencia de presentación variable entre el 12 y el 15% en pacientes escolares y adolescentes; casi el 80% de los casos se

presenta dentro de los primeros 6 años de vida. Los irritantes ambientales y los agentes infecciosos pueden dañar a las células epiteliales de las vías aéreas, originando inflamación, liberando citoquinas y quimiocinas que atraen eosinófilos, generándose un ciclo de eventos que mantienen la progresión de la inflamación, provocando aumento de secreciones, edema de la mucosa y una alteración del movimiento ciliar, condiciones que interfieren con la naturaleza de la depuración y el drenaje de las secreciones de las cavidades paranasales, favoreciendo la infección. Se desarrollará un proceso inflamatorio común en las diferentes vías aéreas, produciendo un infiltrado con importante contenido eosinofílico a nivel de nariz, senos paranasales y bronquios y en otras localizaciones atópicas reactivas, con interacciones dependientes de IgE, produciendo una sensibilización alérgica local que puede habilitar a los linfocitos T a migrar a los nódulos linfáticos regionales y otras zonas, con difusión de la inflamación en vías aéreas superiores e inferiores.^{29,30}

Algunos de estos pacientes pueden también desarrollar urticaria crónica, con aparición de las manifestaciones clínicas típicamente al poco tiempo después de exposición al agente alergénico, generalmente de tipo alimentario o farmacológico. Cuando la reacción termina desde el punto de vista de la sintomatología, no ha concluido el evento fisiopatológico, debiendo tenerse en cuenta que la reacción alérgica está siempre acompañada de una respuesta inflamatoria que puede persistir en el tiempo aun en ausencia de exposición. Además hay evidencias de que estos pacientes tienen alto riesgo para presentar posteriormente alergias profesionales, por lo que deberían recibir asesoramiento para evitar trabajos en los cuales tengan contacto con alérgenos o irritantes.^{32,33}

NIVELES DE PREVENCIÓN

Las medidas preventivas de la enfermedad alérgica comprenden la prevención primaria de la sensibilización con acciones durante el embarazo, el periodo neonatal y los primeros meses de la vida del niño; la prevención secundaria de la enfermedad en los sujetos ya sensibilizados requiere la introducción de estrategias específicas después de la sensibilización alérgica, cuando aún no hay evidencia de la enfermedad atópica, comprendiendo los primeros años de vida del sujeto. La prevención terciaria son medidas que se toman después de la aparición de los primeros signos de la enfermedad alérgica con la esperanza de interrumpir la marcha atópica, generalmente comprenden el uso de productos farmacéuticos como antihistamínicos y es-



teroides, su objetivo es evitar llegar a las manifestaciones tardías de la enfermedad.^{34,35}

PREVENCIÓN PRIMARIA

Todas las enfermedades alérgicas tienen una herencia familiar y diversos componentes genéticos, requiriéndose atención en todos los sujetos de familias atópicas por la predisposición en sus genes, aunque esto no siempre es práctico o realizable. Se debe intentar evitar el contacto con los alérgenos, tratando principalmente de reducir en el hogar, la población de ácaros del polvo común, evitando la convivencia de la madre con animales durante el periodo del embarazo. La dieta materna por otra parte no debe tener restricciones severas que interfieran con el aporte de nutrientes y sobre todo de antioxidantes, además tampoco se debe abusar de los suplementos dietéticos y los complementos vitamínicos y minerales.³⁶⁻³⁸

Los recién nacidos son capaces de desarrollar una respuesta inmune significativa tanto para alérgenos ingeridos como inhalados, con una reacción inmunológica orientada hacia la alergia, ejercida por un subgrupo de linfocitos T helper conocidos como Th2 que pueden generar citocinas que son péptidos reguladores que inducen la producción de anticuerpos IgE específicos, reduciendo la actividad de las células del tipo Th1 asociadas a la respuesta inmunológica contra infecciones. Además las acciones rígidas de higiene demasiado estrictas desvían la respuesta Th1 hacia Th2, interviniendo también en ocasiones el extendido uso de antibióticos y la aparición cada vez mayor de vacunaciones y otro tipo de inmunizaciones múltiples, que impiden una respuesta inmunológica más espontánea.^{39,40}

El lactante debe recibir alimentación al seno materno que lo protegerá en forma natural en sensibilización temprana contra sustancias extrañas, o en caso de no ser posible se debe preferir la utilización de fórmulas a base de hidrolizados de proteínas o leches industrializadas infantiles hipoalergénicas; además se debe retrasar la introducción de alimentos sólidos hasta después de los 4 meses de edad, y diferir hasta el final del primer año de vida los alimentos cítricos y otros altamente alérgicos. Existe cierto nivel de protección para los niños que reciben alimentos con contenido de agentes probióticos como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* que pueden ejercer las siguientes acciones: hidrólisis de lactosa que mejora la digestión en los sujetos sensibles; acción de factor de colonización que permite obtener poblaciones más adecuadas de flora intestinal láctica; estimulación del sistema inmunitario con aumento de la capacidad de barrera protectora contra microorganismos patógenos, reduciendo o eliminando diferentes

tipos de microbios, toxinas, mutágenos, carcinógenos y otras sustancias nocivas; modulación de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata y adaptativa y liberación de numerosos nutrientes, antioxidantes y factores del crecimiento necesarios para la salud.⁴¹

Los probióticos promueven además la función de la barrera intestinal deshaciendo y previenen las alteraciones desfavorables en la microecología intestinal en los individuos alérgicos, realizando una regulación a la baja de las reacciones de hipersensibilidad, reduciendo las cantidades intestinales de bacterias, metabolitos tóxicos, la producción de ácido dextraláctico y etanol por elaboración de ácido levuláctico no tóxico, desde la fermentación de la glucosa. Evitan el incremento de la permeabilidad intestinal en los niños atópicos y con alergia alimentaria, previniendo el desarrollo de la constitución alérgica, promoviendo la tolerancia de la mucosa mediada por las células T reguladoras; además las células dendríticas adquieren diferentes señales de instrucción y conducen a una diferenciación de las células Th no inducidas hacia Th1/Th2, por un efecto regulador.⁴²

Los microorganismos probióticos pueden modificar la expresión de los genes implicados en la respuesta inmune y la inflamación (TGF-beta y otros factores de la familia TNF, citocinas, óxido nítrico, sintetasa óxido-1, defensina alfa-1), la apoptosis, el crecimiento celular y la diferenciación celular (ciclina, caspasas, oncogenes), las señales intercelulares (ICAM, integrinas), la adhesión celular (caderinas) y las señales de transcripción y transducción, existiendo una respuesta genética compleja de la mucosa intestinal, reflejada por una regulación a la alta y a la baja de algunos genes implicados en estas vías celulares específicas, con lo que se logra disminuir la reacción inflamatoria de la mucosa, la hiperplasia de las células epiteliales y la apoptosis en colon, permitiendo una estimulación de la producción de interferón gamma en los esplenocitos.⁴³

Los primeros años de la vida tienen una importancia capital en evitar la marcha alérgica, sobre todo por vía digestiva, evitando alimentos altamente alérgicos como huevo, cacahuates y otros tipos de nueces, asimismo como frutas exóticas (kiwi, maracuyá, etc.) hasta después de un año de edad. Además se debe evitar el uso excesivo de antibióticos en los cuadros respiratorios infecciosos generalmente virales de estos lactantes, a fin de evitar que la respuesta inmunológica del niño tenga un cambio de la normal Th1 productora de IgG, hacia la Th2 generadora de IgE alérgica; por otra parte existe una correlación significativa entre el número de infecciones respiratorias corrientes y el grado de exposición ante diversos agentes infecciosos y una protección posterior parcial contra las alergias.⁴⁴⁻⁴⁷



PREVENCIÓN SECUNDARIA

Comprende el diagnóstico precoz y sobre todo el manejo de los factores de riesgo de la enfermedad alérgica para actuar en la profilaxis después de la fase de sensibilización del paciente. Los instrumentos diagnósticos más útiles son la determinación de niveles de IgE como marcadores de atopía, y las pruebas para corroborar la sensibilización a los alérgenos. El 60% de los niños atópicos suelen estar sensibilizados a alérgenos alimentarios o aéreos y tienen niveles de eosinófilos en sangre del 4% o mayores y un nivel sérico total de IgE mayor de 100 UI/mL.^{48,49}

PREVENCIÓN TERCIARIA

El control de la marcha alérgica puede realizarse con prevención ambiental y farmacológica. Las medidas para evitar el contacto con los componentes del polvo casero, influyen sobre las alergias respiratorias, los cuidados en la recámara para disminuir peluches y lugares donde se acumule polvo, ventilación adecuada del hogar, lavar la ropa de cama con agua tibia una vez por semana, evitar calefacción e intentar disminuir la población de ácaros en el hogar son importantes, además se debe evitar la humedad que propaga mohos y levaduras.⁵⁰

La histamina y los cistenil-leucotrienos constituyen importantes mediadores de la inflamación tanto a nivel nasal como bronquial, el uso de antihistamínicos y antileucotrienos pueden mejorar el cuadro de estos pacientes, y permitir un mejor control de la atopía. Los antihistamínicos de segunda generación como loratadina, cetirizina y fexofenadina de reciente aprobación pediátrica, pueden inhibir la expresión del ICAM-1 de las células del epitelio respiratorio que representan el principal receptor para la sensibilidad de alérgenos aéreos, bloqueando además las respuestas eosinofílicas y de liberación de citocinas alérgicas (IL4, IL5); han demostrado ser beneficiosos y tener perfil de seguridad adecuado, usándose para interrumpir la marcha alérgica una vez que los síntomas atópicos ya aparecieron.^{51,52}

El uso temprano de corticoides puede atenuar y tal vez prevenir el desarrollo de la marcha alérgica desde las etapas iniciales de la sensibilización alérgica, evitando el posterior desarrollo de asma bronquial en los niños que inician con sibilancias episódicas recurrentes. En caso de existir un alérgeno específico, puede realizarse desensibilización mediante inmunoterapia, pudiendo lograr aplazar la marcha alérgica según lo demostrado en estudios clínicos controlados en niños con rinitis alérgica, alergia a polen, y paciente con rinitis y asma bronquial moderada intermitente

o persistente, que suelen responder en forma muy pobre a la terapia farmacológica.^{53,54}

CONCLUSIONES

La alergia representa una de las más importantes patologías crónicas, con una gran prevalencia en la población, presentando cada vez una mayor frecuencia, que se ha elevado del 3% documentado en la década de los sesenta del siglo XX, hasta niveles del 10 al 15% en la actualidad al inicio del siglo XXI. La única arma verdadera para contrarrestar la alergia es la prevención y el diagnóstico precoz para evitar que la alergia se manifieste con una sintomatología grave y con problemas recurrentes. El pediatra debe estar ubicado en el seguimiento longitudinal de estas manifestaciones alérgicas en la infancia, lo cual le permite promover un plan de prevención y detección precoz, así como las posibles intervenciones para detener la progresión atópica.⁵⁵⁻⁵⁷

Idealmente el terreno alérgico debe ser detectado de manera confiable antes de las primeras manifestaciones de la atopía; un tercio de los niños con ambos padres alérgicos presentarán una enfermedad alérgica a la edad de dos años de vida; sólo 5% de los niños de esta edad con alergia pertenecen a una familia que muestra herencia alérgica. La mayoría de estos pacientes provienen de una familia sin historia clínica significativa de alergia, por lo cual el riesgo no puede ser determinado exclusivamente sobre la base de la historia familiar. Algunos niños pueden presentar un riesgo incrementado de sensibilización en la infancia, por sensibilización precoz a los alérgenos alimentarios como proteína del huevo, que a la edad de un año de edad puede ser de valor predictivo para sensibilización hacia aeroalérgenos hacia la edad de 3 años. La sensibilización precoz a los ácaros presenta el mismo valor de predicción, siendo así que la presencia de IgE específica refleja una sensibilización o respuesta inmunitaria de tipo atópica, pero no se traduce como una alergia declarada.⁵⁸

Las enfermedades alérgicas con frecuencia coexisten en los pacientes y una combinación de diversas exposiciones en un tiempo determinado con una gran carga alérgica, está relacionada con la severidad de la enfermedad, por lo cual el lograr una reducción en el contenido de alérgenos es importante para obtener éxito en el tratamiento. La exposición previa a los alérgenos es requisito para la sensibilización del paciente, el contacto precoz con antígenos alimentarios como proteínas de la leche o el huevo, o con antígenos inhalados como ácaros del polvo casero o epitelio de gato aumentan el riesgo de sensibilización alérgica; la elevada exposición a pólenes en los primeros años de vida incrementará



la prevalencia de sensibilización alérgica hacia la edad escolar. En el control de los factores ambientales intradomiciliarios, es muy importante evitar la exposición al humo del tabaco.^{59,61}

Existen algunos factores protectores que pueden contrarrestar el desarrollo de la enfermedad alérgica, entre ellos se cuentan la convivencia con más niños, como es el caso de vivir en una familia numerosa o asistir a guarderías; el tener infecciones virales precoces en las vías respiratorias altas, que no sean por rinovirus o virus sincitial respiratorio; y el hecho de que los niños vivan en ambientes rurales, al parecer la influencia de las endotoxinas u otros productos de naturaleza bacteriana presentes en abundancia en estas situaciones, favorecen la maduración de las células T en dirección al fenotipo Th-1. Además la exposición en etapas tempranas con animales domésticos en casa, incrementan los niveles de endotoxinas en el ambiente y reducen el riesgo de sensibilización alérgica, con protección para alérgenos aéreos comunes, pero la exposición tardía sensibilizará hacia atopías.⁶²⁻⁶⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Warner JO. The early life origins of asthma and related disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97-102.
2. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-46.
3. Hussain I, Line JN. DNA, the immune system, and atopic disease. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 23-8.
4. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112(6 Suppl): S118-27.
5. Vandenbulcke L, Bachert C, Van Cauwenburge P, Claeys S. The innate immune system and its role in allergic disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 159-65.
6. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-70.
7. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-7.
8. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk - immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy* 2001; 56: 23-6.
9. Boguniewicz M. Update on atopic dermatitis: insights into pathogenesis and new treatment paradigms. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 279-82.
10. Kjellman NIM, Nilsson L. From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-17.
11. Williams WC, Strachan DA. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834-39.
12. Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-70.
13. Boguniewicz M. Update on atopic dermatitis: insights into pathogenesis and new treatment paradigms. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 279-82.
14. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
15. Heymann PW, Platts-Mills RA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11 Suppl): 217-22.
16. Ehrlich RI, Du Toid D, Jordan E et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal smoking and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-88.
17. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-14.
18. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM et al. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitization in early childhood. *Postgrad Med J* 2000; 76: 694-99.
19. Lau S, Illi S, Sommerfeld C et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma. *Lancet* 2000; 356: 1392-97.
20. Sublett JL. The environment and risk factors for atopy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 445-50.
21. Wahn U, Lau S, Bergman R, Kulig M, Foster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.
22. Friedlander SL, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Roberg KA et al. Viral infections, cytokine dysregulation and the origins of childhood asthma and allergic diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11 Suppl): S170-6.
23. Marogna M, Falagiani P, Bruno M, Massolo A, Riva G. The allergic march in pollinosis: natural history and therapeutic implications. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 336-42.
24. Kihlstrom A, Lija G, Pershagen G et al. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 78-84.
25. Bousquet J, Gaugris S, Sazonov KV, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjermer L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 249.
26. Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 336-40.
27. Meltzer EO, Szwacherg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 310-7.
28. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 17-21.
29. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-70.
30. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-9.
31. Wickman M. When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 Suppl 79: 14-8.
32. Marogna M, Falagiani P, Bruno M, Massolo A, Riva G. The allergic march in pollinosis: natural history and therapeutic implications. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 336-42.
33. Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski C. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004; 59: 442-50.



34. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-46.
35. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.
36. Sarafino EP. Connections among parents and child atopic illnesses. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 80-6.
37. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 Suppl 16: 9-32.
38. Gustafson D, Sjöberg O, Foulard 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: 240-45.
39. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 395-400.
40. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S et al. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-56.
41. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005; 135: 1294-8.
42. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4 year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
43. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 501-6.
44. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Norvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 657-61.
45. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulae for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-61.
46. Thong BJ, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatr* 2004; 93: 759-64.
47. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, Cullinan P. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89: 303-8.
48. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996; 128: 834-40.
49. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: A cohort study. *Thorax* 2004; 59: 855-61.
50. Gore C, Custovic A. Can we prevent allergy? *Allergy* 2004; 59: 151-61.
51. Sock P, Akbari O, D Kruffy RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance is inhibited by the administration of corticosteroids. *J Immunol* 2005; 175: 7380-7.
52. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005; 65: 341-84.
53. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
54. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhino-conjunctivitis (The PAT Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
55. Kamradt T, Goggel R, Erb KJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends Immunol* 2005; 26: 260-7.
56. Leung DY. Preface to atopic dermatitis intervention to control the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (6 Suppl): S117.
57. Aalberse RC, Platts-Mills TA. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 983-6.
58. Warner JO. Future aspects of pharmacological treatment to inhibit the allergic march. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 Suppl 14: 102-7.
59. Warner JO. The early life origins of asthma and related disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97-102.
60. Grimshaw KE, Warner JO. Strategies for preventing allergic disease. *Current Paediatrics* 2005; 15: 221-7.
61. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-6.
62. Bach JF. Six questions about the hygiene hypothesis. *Cell Immunol* 2005; 233: 158-61.
63. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-95.
64. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-77.
65. Wickman M. When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 Suppl 79: 14-8.

Dirección para correspondencia:
Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro
Alberto Cossío Núm. 1432,
Huentitán El Alto.
Tel. 33-3674-3701.
Guadalajara 44390.
avinafie@megared.net.mx