

MESA REDONDA: PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS (Moderador: F. Lorente)

Prevención de las enfermedades alérgicas

F. Lorente¹, M. Isidoro², I. Dávila³, E. Laffond³ y E. Moreno³

¹Unidad de alergología Infantil. ²Unidad de Técnicas moleculares. Servicio de Bioquímica. ³Unidad de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.

RESUMEN

La prevalencia del asma y enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos años, sobre todo en los países industrializados. La patología alérgica empieza a manifestarse desde los primeros años de vida. Habitualmente se inicia con la alergia a alimentos y dermatitis atópica, para más tarde aparecer la alergia respiratoria manifestándose por rinitis y/o asma. Ello ha inducido a realizar medidas de prevención, en aquellos niños con alto riesgo de atopia, al considerar: 1) los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas (asma, eccema, y/o rinitis alérgica), 2) antecedentes personales de atopia como dermatitis atópica, máxime si ésta está asociada a una alergia alimentaria, y 3) la existencia de sensibilización alérgica, sobre todo a neumoalergenos, ya sea de aparición precoz o tardía, pero persistente durante la infancia.

La prevención se establece a tres niveles diferentes: prevención primaria, evitando la sensibilización; prevención secundaria, evitando la aparición de la enfermedad y prevención terciaria, evitando la sintomatología.

En este trabajo se comentan los conocimientos actuales sobre las medidas de prevención y su eficacia. En el último apartado se valora la importancia, en cuanto a prevención, de la alimentación materna y la utilización de pre y probióticos.

Palabras clave: Prevención en alergia. Prevención primaria. Prevención secundaria. Prevención terciaria.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del asma y enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos años, sobre todo en los países industrializados, como pone en evidencia el estudio ISAAC¹.

La patología atópica comienza desde los primeros años de vida y progresivamente pueden aparecer otros procesos alérgicos. Se inicia con la alergia a alimentos y dermatitis atópica, para más tarde aparecer la alergia respiratoria manifestándose por rinitis y/o asma.

Los dos hechos previamente referidos inducen a establecer medidas de prevención de la atopia, sobre todo en los niños lactantes que presentan un mayor riesgo de padecer una enfermedad atópica. Sin embargo se trata de enfermedades muy complejas en cuya etiopatogenia intervienen múltiples factores: ambientales, genéticos y factores epigenéticos.

La primera dificultad a la hora de abordar el problema de la prevención es la de la definición del niño recién nacido con alto riesgo de ser atópico. Con la intención de unificar criterios, consideraríamos tal condición a: 1) aquellos niños que tienen en su familia antecedentes de enfermedades alérgicas (asma, eccema, y/o rinitis alérgica). El riesgo será mayor si el riesgo es biparental, o si los padres presentan el mismo fenotipo que el niño, 2) antecedentes personales de atopia como dermatitis atópica, máxime si ésta está asociada a una alergia alimentaria, 3) la existencia de una sensibilización alérgica, sobre todo a neumoalergenos, ya sea de aparición precoz o tardía, pero persistente durante la infancia.

En la presente revisión analizaremos las posibles conductas de actuación en la prevención primaria,

secundaria y terciaria de las enfermedades alérgicas y del asma, y si realmente son eficaces.

Posibilidades de la prevención primaria

Los estudios realizados a lo largo de los años muestran la gran complejidad existente para realizar una verdadera prevención primaria. Parte del problema viene determinado porque es importante definir qué deberíamos prevenir: La sensibilización frente a un alérgeno específico o la tendencia a una respuesta IgE dependiente en general.

En general se asume que la reducción de la exposición a aeroalergenos conlleva una reducción en la sensibilización y de manera paralela a la reducción de la sintomatología clínica. Sin embargo no todos los trabajos coinciden en ello².

Lau et al³, en un estudio multicéntrico realizado en la década de los noventa, en Alemania, ponen en evidencia que los niños que presentan sensibilidad sostenida a neumoaergenos, tienen una mayor predisposición a padecer asma, y por lo que se refiere a la prevención primaria de esta enfermedad, señalan que la disminución en la concentración de aeroalergenos, especialmente ácaros, en los primeros meses de vida, disminuye el riesgo de sensibilizaciones futuras a neumoaergenos pero no modifica la evolución hacia el asma. Por tanto, para estos autores, la sensibilización alérgica a neumoaergenos está claramente asociada al asma, pero no es un factor causal suficiente del desarrollo de asma en los niños.

El estudio multicéntrico europeo SPACE (Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe) ha evaluado la eficacia de la eliminación de ácaros en un grupo elevado de niños recién nacidos con elevado riesgo de atopía⁴; según este estudio la reducción en la carga de antígeno de ácaros en los primeros meses de vida, reduce la sensibilización alérgica así como las enfermedades alérgicas en los primeros años de vida. La prevalencia de sensibilización a ácaros en el grupo de niños en el que se realizaron medidas profilácticas fue del 1,86 %, frente al 5 % de prevalencia en el grupo control, pero este efecto de protección de síntomas de asma o eccema desaparece después de los dos años.

Por lo que respecta a la presencia de animales en el domicilio, existe cierta controversia. Para algunos autores tener animales en casa durante los primeros años de vida, puede inducir cierta tolerancia y por tanto evitar al niño su sensibilización y aparición de asma^{5,6}. Otros autores, sin embargo, relacionan la presencia de gato en el domicilio con un mayor riesgo de sensibilización al mismo^{7,8}. Parece ser que la clave está en el grado de exposición a los productos dérmicos

del gato, induciendo tolerancia cuando la exposición es elevada desde muy temprano, o sensibilización si ésta fuera esporádica o más débil.

En un estudio realizado en Canadá por Chan-Yeung et al^{9,10}, en más de 500 niños recién nacidos con alto riesgo de atopía, evitando en un grupo la exposición a ácaros, animales, humos de tabaco y administrando leche parcialmente hidrolizada, observan cómo a los dos años hay una disminución del 90 % de sibilancias en el grupo en el que se realiza la profilaxis frente al grupo control, y un 60 % menos de asma, y a los siete años la incidencia de asma es del 12,9 % frente al 25 % en los niños control¹¹. Por el contrario no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de rinitis y/o eccema o en cuanto a la sensibilización a aeroalergenos.

Es muy posible que el hacerse alérgico o no esté relacionado con una mayor o menor concentración de endotoxinas en la piel de los animales de compañía. En este sentido se ha comprobado (hipótesis de la higiene)¹² que la exposición a endotoxinas de bacterias gram negativas, induce en el sistema inmune una respuesta Th₁ en lugar de Th₂. No obstante no es fácil relacionar situaciones de una mayor o menor exposición a microorganismos (número de hermanos, asistencia a guarderías, contacto con animales, etc.) con una mayor o menor predisposición a enfermedades alérgicas y a asma.

La alimentación materna es sin duda una de las recomendaciones más importantes de la prevención primaria¹³⁻¹⁵, pero para evaluar la eficacia de la misma es importante, en primer lugar, definir el punto de corte de la misma.

Como ponen en evidencia estudios de metaanálisis, la alimentación materna durante tres meses sería muy beneficiosa para la dermatitis atópica, sobre todo en niños con historia de atopía, y prevendría el desarrollo del asma entre los 2 y 5 años¹⁶, si bien no todos los estudios observan esta acción beneficiosa de la lactancia materna, aunque ninguno discute el beneficio de la lactancia materna.

En cuanto a la eficacia de las modificaciones alimentarias, Peat et al¹⁵ han observado una reducción de sibilancias en niños alimentados con suplemento en ácidos grasos ricos en omega-3, y en línea parecida están los hallazgos de Rashd et al¹⁶, que efectúan control de los niveles de ácaros y dieta con hidrolizados de leche, observando a los 8 años una menor incidencia de tos nocturna, sibilancias, hiperreactividad bronquial y atopía.

Un aspecto muy discutido es la eficacia o no para la prevención de la atopía y asma de las dietas en la madre gestante. Dietas exentas especialmente de frutos secos es recomendada en ellas por la Asociación de Pediatras Americanos¹³, pero no por las Sociedades Europeas¹⁴.

Sí parece que hay unanimidad en cuanto a que cuando un niño con riesgo de atopia requiere una fórmula láctea, se le ofrezca, como prevención primaria, una fórmula hidrolizada frente a una parcialmente hidrolizada, aunque también en este aspecto los resultados de los diferentes estudios son contradictorios¹⁷.

Prevención secundaria. ¿Es eficaz?

En los últimos treinta años se han hecho verdaderos progresos en el conocimiento de la importancia de la evitación de los aeroalergenos como medidas para prevenir la alergia y el asma. Si la estrategia de evitar los aeroalergenos es cada vez más clara, no lo es tanto el momento de realizarla. Así está aún por demostrar, como hemos visto, la eficacia de la prevención primaria, esto es la evitación de la sensibilización atópica. Por el contrario no parecer haber dudas, a la luz de amplios estudios realizados recientemente en la disminución del asma, sobre la eficacia de la prevención secundaria, encaminada a evitar los síntomas en aquellos pacientes ya atópicos. La reducción, lo más amplia posible, de la exposición alérgica es junto al tratamiento medicamentoso y la desensibilización específica, uno de los tratamientos claves de las enfermedades alérgicas.

Existen numerosos trabajos que ponen en evidencia la aparición de crisis de asma que a veces obligan a acudir a urgencias e incluso a la hospitalización del niño en relación con concentraciones elevadas de pólenes¹⁸, hongos como *Alternaria*¹⁹, o ácaros²⁰.

Nishioka et al²¹ han demostrado que evitando o disminuyendo los ácaros de los domicilios del recién nacido con riesgo atópico (concretamente eccema atópico), aunque aún no estuvieran sensibilizados a este alérgeno, permite disminuir la aparición de asma así como la formación de anticuerpos IgE específicos frente a ácaros. Además, en más de la mitad de aquellos niños que ya presentaban síntomas de asma la exposición a menos de 2 µg/g de alérgenos, disminuyó su sensibilización y mejoraron los síntomas.

En el mismo sentido, Boner et al observaron en un trabajo prospectivo que implicaba a 1.756 niños asmáticos alérgicos a ácaros, una menor recidiva de sus síntomas así como mejoría de la hiperreactividad bronquial, mientras que aquellos en cuyo domicilio no se hizo tratamiento alguno permanecían con la misma sintomatología²².

A pesar de estos datos, dos estudios de metaanálisis reflejan la ineficacia en cuanto a aparición de síntomas, de aquellos métodos encaminados a reducir la concentración de ácaros^{23,24}. Además estos estu-

dios de metaanálisis hacen hincapié en los defectos de los estudios clínicos sobre la eficacia de evitar los ácaros en los domicilios de los pacientes: dificultad de fenotipos precisos, utilización de métodos de eliminación de ácaros no homologados, tiempo de estudios insuficientes, etc. Hay que señalar, no obstante, que muchos de estos estudios se han realizado en adultos.

Aun existiendo también discrepancias al respecto, hay estudios que demuestran cómo la presencia de gato o de perro en los primeros años de vida previene de la aparición de asma a la edad de 12-13 años, si bien parece que ello solamente ocurre en aquellos niños que no tienen padres asmáticos²⁵. Parece en cualquier caso difícil eliminar todos los alérgenos de animales aun utilizando aspiradores aparentemente adecuados para ello.

Otros factores ambientales de interior parecen jugar también un papel importante en la aparición o la agravación de los síntomas de asma. Así el riesgo relativo de crisis de asma en los niños que conviven con fumadores aumenta considerablemente cuando los padres son fumadores, poniendo en evidencia además la relación entre intensidad de tabaquismo pasivo y prevalencia del asma^{26,27}.

Por lo que respecta a otros contaminantes químicos, la exposición a formaldehído es un factor de riesgo de asma en el niño: por cada 10 µg/m³ que aumenta el formaldehído en la vivienda de un niño aumenta un 3 % el riesgo de asma²⁸. Blay et al²⁹ han comprobado como una exposición a 100 µg/ml de formaldehído durante 30 minutos agrava los síntomas bronquiales de pacientes asmáticos alérgicos a ácaros. Igualmente se ha observado cierta relación dosis/respuesta entre asma y exposición a NO₂, y SO₂.

Es posible que una actuación global permita observar mejores resultados. Así recientemente Morgan et al³⁰, en un estudio realizado casi en 1.000 niños con asma alérgica, a los que realiza una prevención global (educación, aspiradores de agua, purificadores de aire), observan una reducción significativa de los niveles de alérgenos de ácaros, cucarachas y de gatos. Además observan una disminución de casi el 20 % de los síntomas, menor necesidad de utilización de corticoides, disminución del 13 % en visitas a urgencias y del 20 % en absentismo escolar, encontrando, además, una correlación entre la mejoría clínica y los niveles de reducción de los aeroalergenos, por lo que concluyen que la intervención global debe ser considerada como una parte importante del tratamiento del asma alérgico en los niños sensibles a aeroalergenos. Antes de cualquier actuación en este campo es necesario medir la presencia de alérgenos en el medio ambiente del niño y hay que tener en

cuenta que una buena eliminación de los aeroalergenos no es fácil. En cualquier caso hay que recordar que en una enfermedad como la alergia y el asma alérgica, en el que los factores ambientales son tan importantes, el control del medio ambiente es fundamental.

Prevención terciaria

El objetivo de la prevención terciaria es controlar la enfermedad alérgica, previniendo, en el caso del asma las exacerbaciones y reducir en lo posible la medicación de mantenimiento.

Es conocido que la exposición a los diferentes alergenitos puede desencadenar ataques de asma, y exacerbar la rinitis y el eccema en los niños sensibilizados. Diferentes estudios observan los beneficios clínicos que estos pacientes obtienen al reducir o evitar los alergenitos a los que son sensibles. No obstante también en este campo hay controversia. Hay estudios amplios que ponen en evidencia los beneficios de las medidas de prevención frente a otros que observan resultados contradictorios^{31,32}.

Las medidas que se han mencionado en la prevención secundaria, por lo que respecta a reducción de los ácaros en el medio ambiente, pueden lograr

una reducción de la concentración de los mismos, pero son intervenciones costosas y se cuestiona si realmente tienen eficacia en la vida real.

Un trabajo reciente de metaanálisis que comprende 49 estudios e incluye 2.733 pacientes, refiere que las medidas de prevención son ineficaces y no deberían recomendarse en los pacientes asmáticos y alérgicos a los mismos²⁴. Por el contrario, otro estudio realizado por Morgan et al²⁵ en 937 niños con asma, procedentes de diferentes áreas de USA, a los que realiza un tratamiento preventivo global, pone en evidencia que los días libres de síntomas en aquellos niños en los que se redujeron las concentraciones de alergenitos (ácaros y cucarachas) superó el 50 %, así como también disminuyeron en ellos las visitas a urgencias.

Por lo que respecta a la prevención terciaria de rinitis hay varios estudios que analizan la eficacia de las fundas para ácaros, observando escasos beneficios y desde luego no diferencias estadísticamente significativas³³⁻³⁵, a pesar de que en todos los estudios se observa una reducción de los niveles de alergenitos.

De manera similar se comportan los estudios que hacen referencia a la eficacia de medidas de evitar alergenitos como ácaros en relación con la dermatitis atópica. En niños con eccema y sensibilización a ácaros se ha podido demostrar que, a pesar de reducir los niveles de alergenitos en su medio ambiente, la mejoría clínica no es significativa con respecto a los grupos control³⁶.

Tabla I

Componentes de la leche materna que protegen o inducen alergia a alimentos

Componentes	Inductores	Protectores
Antígenos	Alergenitos sensibilizantes	Alergenitos inductores de tolerancia
Citocinas	IL-4 IL-5 IL-13	TGF- β CD14 soluble
Inmunoglobulinas		IgA Secretora Ovalbúmina
Ácidos grasos poliinsaturados	Ac. Araquidónico C22: an-6 C22: 5n-6	Ácido Eicosa-Pentanoico Ácido Docosa-Pentanoico Ácido Docosa-Tetranoico Ácido α -linoleico Ácidos grasos n-3 Poliinsaturados
Quimiocinas	RANTES IL-8	
Derivados de eosinófilos	Proteína catiónica	
Poliaminas		Spermina Espermidina

(NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:1238-40)

Papel de la alimentación del niño en el desarrollo del asma y atopia

La discusión sobre el efecto de la lactancia materna con respecto a su capacidad de protección o no sobre las enfermedades alérgicas y el asma viene determinada por la compleja interacción entre los componentes de la leche materna y el sistema inmune en el intestino del niño. Diferentes componentes de la leche materna se comportan como protectores de la aparición posterior de alergia en el niño, mientras que otros, por el contrario, podrían tener una acción facilitadora³⁷ (tabla I).

No cabe duda de que la alimentación materna es ideal para el niño desde el punto de vista nutricional, psicológico e inmunológico. No obstante, después de muchos años de investigación al respecto, no está clara su influencia beneficiosa en la prevención de la sensibilización alérgica o aparición de asma. Parece que la alimentación exclusivamente materna, al menos durante cuatro meses, previene la dermatitis atópica y las sibilancias en los lactantes. Sin embargo

no está claro que a largo plazo puede prevenir la aparición de asma. Según la experiencia de nuestro grupo³⁸, los niños asmáticos que habían sido alimentados con leche materna durante al menos cuatro meses presentaron una mejor función respiratoria y precisaron menos tratamiento de mantenimiento para su asma.

Por tanto parece que la lactancia materna debería estar recomendada con especial énfasis en niños de alto riesgo de atopía así como en caso de antecedentes de asma por parte de la madre^{39,40}.

No parece, por otra parte, que sea recomendable que las madres lactantes realicen una dieta muy rigurosa con diferentes alimentos. Hace años se preconizaron dietas exentas de múltiples alimentos, incluyendo huevo, pescado, frutos secos, etc. Quizá sea suficiente la eliminación de algunos de ellos, como frutos secos, con alta capacidad sensibilizante para el niño.

La utilización de fórmulas infantiles altamente o parcialmente hidrolizadas también ha sido objeto de debate. Las primeras parecen aconsejables en niños con alto riesgo de atopía, y niños con alergia a proteínas de leche de vaca, mientras que la utilización de aquellas parcialmente hidrolizadas, aun con un coste más barato y mejor sabor, continúan siendo cuestionadas.

En los últimos años se está llamando la atención sobre el beneficio de la inmunomodulación en la prevención de la atopía. En este sentido se ha estudiado la acción de la administración de probióticos o lactobacilos, microorganismos no patógenos que impiden la colonización intestinal de otros agentes patógenos, sobre todo por su acción de estimular una respuesta Th1. Se ha descrito cierta disminución en la aparición de dermatitis, menor IgE y anticuerpos IgE específicos frente a alimentos, en aquellos niños cuyas madres tomaron probióticos durante un mes antes del parto y durante la lactancia⁴¹, así como también se ha descrito un aumento en los niveles de TGF- β_2 en la leche materna⁴². A pesar de ello parece que son necesarios muchos más trabajos de investigación para comprobar la eficacia real de los probióticos en la prevención de las enfermedades alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Comité. The prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
2. Just J. Histoire naturelle de l'allergie: la prévention est-elle possible? *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006;46:104-6.
3. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S. The development of childhood asthma: lesson from German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:265-72.
4. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, Koller DY. The SPACE Collaborative Study Team. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:10-7.
5. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;29:611-7.
6. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357:752-6.
7. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kisse P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomized trial. *Lancet*. 2001;31:803-5.
8. Svane C, Heinrich J, Jarvin D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A. Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever; European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:289-300.
9. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:657-63.
10. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:650-6.
11. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Becker A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M. The Canadian asthma prevention study outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:49-55.
12. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and house-hold size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic milk formula. *Pediatric*. 2000;105:346-9.
14. Host A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on nutrition. *Arch Dis Child*. 1998;81:80-4.
15. Van Odijk J. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58:833-43.
16. Gdalevich M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:20-7.
17. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111 (Suppl 6):1662-71.
18. Reid MJ, Moss RB, Hsu Yao P, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: Allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:590-600.
19. O'Hollaren MT, Yunginger J, Offord KP. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med*. 1991;324:359-63.
20. O'Connor GT. Allergen avoidance in asthma: what do we do now? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:26-63.
21. Cassat A, Marchand C, Purohit A, Le Calvé S, Donnay C, Meyer P. Inhalation de faibles doses de formaldéhyde gazeux: effet sur la réponse bronchique chez des asthmatiques sensibilisés aux acariens. *Rev Fra Allergol Immunol Clin*. 2005;45:291.

22. Boner AL, Niero E, Antolini I, Valletta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps *Ann Allergy*. 1985;54:42-5.
23. Gotzsche PC, Burr B. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ*. 1998;317:1105-10.
24. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Sys Rev* 2001 (CD001187).
25. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog Exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:509-15.
26. Cook D, Strachan D. Parenteral smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax*. 1998;53:295-301.
27. Strachan D, Cook D. Parenteral smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997;52:1081-94.
28. Runchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Philips MR, Sitck SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*. 2002;20:403-8.
29. De Blay F, Casset A., Donnay C, Ott M. Prevention secondaire: où en sommes-nous? *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006;46:99-103.
30. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans III R. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351:1068-80.
31. Valleta EA, Comis A, Del Col G, Spezia E, Boner AL. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and re-exposure. *Allergy*. 1995;50:366-9.
32. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
33. Terreehorst I, Hak E, Oostign AJ. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2003;349:237-46.
34. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:1050-7.
35. Geller-Berstein C, Pibourdin JM, Dornelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: acaridust for the prevention of asthma and rhinitis due to mite allergy, in children. *Aller Immunol (Paris)*. 1995;27:147-54.
36. Oosting AJ, Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica A. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:500-6.
37. Friedman NJ, Zeiger RZ. Prevention and natural history of food allergy. En: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ, eds. *Pediatric allergy, principles and practice*. St Louis: Mosby, Inc. 2003. p. 496.
38. De Arriba Mendez S. Características clínico-biológicas de una población de niños asmáticos. Análisis de los polimorfismos -444.^a > C del gen LTC4s y 927 T > C del gen CYSLTR1. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. 2007.
39. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238-48.
40. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:3-14.
41. Mallet E, Henocq A. A long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr*. 1992;121:S95-S-100.
42. Chan YH, Shek LP, AwM, Quak SH, Lee BW. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:84-88.

Factores de riesgo asociados a la prevalencia del asma en la adolescencia

M. Fernández-Benítez y J. Antón

RESUMEN

Con el objetivo de conocer la prevalencia del asma en la edad escolar surge el proyecto ISAAC, en el que se incluyen dos grupos de edad: la infancia, cuando el asma es más frecuente, y la adolescencia, periodo en que la mortalidad por asma es mayor. Sin embargo el estudio no incide en los factores de riesgo que están asociados a esta patología.

Nuestro objetivo es analizar comparativamente los dos grupos de edad y en ambos sexos, la prevalencia de la sintomatología respiratoria y de los factores relacionados con la epidemiología del asma. Como disponemos de los resultados de la Fase I, podemos estudiar las variaciones en cuanto a los factores de riesgo y relacionarlo con la prevalencia del asma en la actualidad.

La prevalencia de asma bronquial en nuestros adolescentes es del 10 %, habiéndose incrementado de forma significativa en relación con la Fase I del ISAAC. De la misma forma, encontramos que la prevalencia de sibilancias en los últimos doce meses también se ha incrementado de forma significativa con relación a los estudios de la Fase I.

Se puede seguir afirmando que los antecedentes familiares de asma se asocian de forma significativa con haber presentado asma alguna vez o sibilancias en los últimos 12 meses. Al igual que ocurre con el asma bronquial, el incremento de la rinitis ha sido significativo.

La presencia de animales en el domicilio se asocia significativamente con haber presentado asma alguna vez; sin embargo la presencia de animales en las casas ha disminuido de forma significativa.

Analizando nuestros resultados podemos decir, gratamente, que el hábito de fumar en los adolescentes ha disminuido de forma significativa en relación con nuestros datos anteriores. No ocurre lo mismo con el hábito de fumar en los padres que se

mantiene similar al primer estudio, influyendo en el mismo hábito de los hijos. Al igual que en otros estudios, encontramos que ser fumador activo se asocia con haber presentado asma alguna vez.

La hiperreactividad con el ejercicio en los adolescentes, tan frecuentemente observada, sigue sin ser reconocida a pesar de que se asocia de forma significativa a haber presentado asma alguna vez, o sibilancias en los últimos 12 meses.

Palabras clave: Asma. Prevalencia. Adolescencia. ISAAC. Riesgo. Dieta. Animales domésticos. Tabaquismo. Atopia. Infección respiratoria. Virus. Rinitis.

El proyecto ISAAC surgió con el propósito de conocer la prevalencia del asma en la edad escolar, incluyendo dos grupos etarios, uno entre 5 y 8 años, periodo en que el asma es más frecuente, y otro de adolescentes, edad en que la mortalidad por asma es mayor. Si embargo, el proyecto ISAAC estudia la prevalencia del asma, pero no incide en los factores de riesgo que están asociados a esta patología.

Nosotros, ya en la Fase I del estudio ISAAC (1994-1995) incluimos un cuestionario adicional con los factores de riesgo asociados al asma bronquial recogidos en la Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)¹, y siguiendo la metodología del ISAAC² estudiamos a niños entre 5-8 años y 11-16 años. En la actualidad analizamos los resultados de la Fase III (2000-2001) del ISAAC que de la misma manera hemos incluido un cuestionario adicional modificado en relación con el de la Fase I, para los mismos grupos de edad.

Nuestro objetivo es analizar comparativamente los dos grupos de edad y en ambos sexos, la prevalencia de la sintomatología respiratoria y de los factores relacionados con la epidemiología del asma. De esta forma podremos conocer a qué factores de riesgo han estado expuestos los niños que han tenido sibi-

lancias en los últimos doce meses o que han presentado asma alguna vez. Por otra parte, al disponer de los resultados de la Fase I, podemos estudiar las variaciones en cuanto a los factores de riesgo y relacionarlo con la prevalencia del asma en la actualidad.

En este trabajo presentamos los resultados del grupo de adolescentes.

RESULTADOS

Mediante un cuestionario escrito con preguntas relacionadas con factores de riesgo asociados al asma bronquial, se estudia a 4.644 niños con edades comprendidas entre los 11-16 años, de los cuales 2.435 son varones y 2.209 niñas. Habían presentado asma alguna vez el 10 % de los escolares, y el 7,1 % habían tenido sibilancias en los últimos 12 meses. En el estudio realizado en la Fase I, la prevalencia de asma alguna vez en este grupo de edad era del 8,7 % y de sibilancias en los últimos 12 meses del 5,5 %, siendo significativas las diferencias entre los dos estudios, $p = 0,0466$ y $p = 0,0035$ respectivamente.

Cuando estudiamos como factor predisponente los *antecedentes familiares de asma*, en el total de los escolares de este grupo de edad encontramos un 7,3 %, frente a un 19,6 % del primer estudio, no existiendo diferencias significativas entre los varones y las niñas. Al seleccionar los que habían presentado asma alguna vez, refiere antecedentes familiares de asma el 16,8 % con OR 3,03 ($p < 0,001$). Comparando los resultados con el primer estudio, en que los antecedentes de asma alguna vez eran del 42,5 %, OR 4,3 ($p < 0,0001$), llama la atención esta diferencia en el reconocimiento por parte de los escolares de los antecedentes familiares en el momento actual. Resultados similares obtenemos al estudiar al grupo de niños que han presentado sibilancias en los últimos 12 meses, encontrando que un 19,6 % de los escolares tienen antecedentes OR 2,84 ($p < 0,001$), frente a un 35,6 % en el primer estudio.

Al analizar la *presencia de rinitis* como factor predisponente, el 68,3 % del total de los niños presentaba rinitis asociada. De los niños con asma bronquial alguna vez, el 76,4 %, OR 1,97 ($p < 0,001$), tenía rinitis asociada. Llama la atención el aumento de prevalencia de niños con esta sintomatología en relación con el primer estudio, que pese a encontrar asociación con asma alguna vez, lo presentaban el 44,5 % de los niños con asma alguna vez. Datos muy similares obtenemos con los escolares que presentaban sibilancias en los últimos 12 meses, el 80,7 %, OR 3,36, ($p < 0,001$), frente a un 53,6 % en el primer estudio.

En cuanto al sexo, el 12,1 % de los adolescentes varones tuvo asma alguna vez, frente a un 8,2 % de las niñas ($p = 0,09$). En la Fase I 10,7 y 6,5 % respectivamente, sí encontrábamos diferencias significativas entre los sexos ($p < 0,0001$). En cuanto a las sibilancias en los últimos 12 meses (7,1 %), 7,2 % son varones y 6,9 % niñas ($p < 0,9$); en el primer estudio encontramos igualmente un predominio en varones ($p < 0,038$).

Hemos estudiado la repercusión que puede tener la *presencia de animales en el domicilio* como factor causal y desencadenante y su asociación con asma alguna vez y sibilancias en los últimos 12 meses. Del total de los escolares estudiados, el 24,8 % tiene animales en casa, frente a un 30,9 % en el primer estudio ($p = 0,00$). En cuanto a la asociación de la presencia de animales en el domicilio, en la actualidad encontramos que tener asma alguna vez se asocia de forma significativa, OR 1,46 ($p = 0,001$), pero no se asocia con sibilancias en los últimos 12 meses. En el primer estudio encontrábamos que haber tenido asma alguna vez, o sibilancias en los últimos 12 meses no se asociaba con la presencia de animales en el domicilio. En el estudio de la Fase III ampliamos el cuestionario con algunas preguntas en este sentido, resultando que en el 95,4 % de los niños empeoraba la sintomatología asmática en presencia de animales pero sólo al 6,3 % les había prohibido el médico tener gato y a un 5 % tener perro. A los niños con asma bronquial alguna vez, les ha prohibido el médico los animales en casa en un 32,2 % frente al 4,3 % en aquellos que no presentaban asma alguna vez ($p = 0,000$). En relación con los que habían presentado sibilancias en los últimos 12 meses, se les prohibió los animales en casa al 27,6 % y sólo al 10 % de los que no habían presentado sibilancias, siendo también la diferencia significativa.

Entre los factores contribuyentes y desencadenantes se encuentran las *infecciones respiratorias*. Preguntamos por la presencia de fiebre en los cuadros de bronquitis, en los escolares con asma alguna vez y sibilancias en los últimos doce meses, encontrando una asociación significativa en ambos casos, OR 3,10 ($p < 0,001$), datos similares a los del primer estudio, OR 3,27 ($p < 0,001$).

Otro factor contribuyente contemplado en el GINA es la *dieta*. Al igual que en el primer estudio pero especificando mejor si el médico ha indicado evitar algún alimento de la dieta, encontramos que al 7,9 % de todos los escolares, se les había indicado evitar algún alimento. Cuando seleccionamos a los niños que han tenido asma alguna vez, al 13,4 % OR 2 ($p = 0,000$) el médico le ha mandado evitar algún alimento, frente a un 7,2 de los que no tiene asma, siendo esta diferencia significativa ($p = 0,000$). En los niños que ha-

bían tenido sibilancias alguna vez, evitaban el alimento un 12,6 %, porcentaje similar a los que no presentaban sibilancias en los últimos 12 meses OR 1,04 ($p = 0,872$).

En cuanto al *hábito de fumar*, en primer lugar, si nuestros escolares son fumadores pasivos, encontrando que en el domicilio de los niños con asma alguna vez, se fumaba en el 66,5 % de los casos OR 0,83 ($p = 0,074$) y en el 69 % de los domicilios de los niños que habían presentado sibilancias en los últimos doce meses, encontrando igualmente que no existe una asociación significativa. De los adolescentes, el 5,6 % eran fumadores habituales frente a un 12,4 % en nuestro primer estudio ($p < 0,004$). Entre 1-10 cigarrillos el 4,2 % y más de 10 cigarrillos el 0,8 %. Sí encontramos que el hábito de fumar los adolescentes se asocia de forma significativa con haber presentado asma alguna vez OR 1,75 ($p < 0,001$), y no con haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses OR 1,466 ($p < 0,099$). Tratamos de relacionar el tabaquismo de los padres con el de los adolescentes, encontrando que en los adolescentes fumadores, el 60,7 % de sus padres fuma y un 39,3 % no fuma, mientras que en los adolescentes no fumadores fuma un 53,1 % de los padres.

Entre los factores desencadenantes estudiamos la *tos seca y sibilancias con la práctica del ejercicio* en los últimos 12 meses. Esta pregunta es de las que mejor se relacionaba con el diagnóstico de asma en la validación del cuestionario³, 26,9 % de los niños referían esta sintomatología y en el estudio de la Fase I el 31,9 % ($p = 0,00$). Seleccionando a los niños que tenían asma alguna vez, el 50,5 % presentaba tos con el ejercicio OR 3,20 ($p < 0,001$) resultados similares a los encontrados en la Fase I, no encontrando diferencias significativas. Y entre los que presentaban sibilancias en los últimos 12 meses el 59,7 % tenía tos con el ejercicio, OR 3,48 ($p < 0,001$). Las sibilancias con ejercicio en los últimos 12 meses, en los escolares que han presentado asma alguna vez o sibilancias en los últimos 12 meses se asocian de forma significativa, OR 3,34 ($p < 0,001$); OR 5,29 ($p < 0,000$) respectivamente.

DISCUSIÓN

La prevalencia de asma bronquial en nuestros adolescentes es del 10 %, habiéndose incrementado de forma significativa en relación con la Fase I del ISAAC. De la misma forma, encontramos que la prevalencia de sibilancias en los últimos doce meses también se ha incrementado de forma significativa con relación a los estudios de la Fase I⁴. Coincidimos en esto con otros autores, como el grupo de Maziak⁵,

que en Alemania encuentra un incremento en la prevalencia del asma y enfermedades alérgicas en los dos grupos de edad que estudia el proyecto ISAAC. Trabajos comparativos con los datos del ISAAC realizados en España por García Marcos⁶ ponen de manifiesto cómo se ha incrementado de forma significativa la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, y el del diagnóstico de asma alguna vez, aunque en este apartado al comparar los sexos observan que no se ha incrementado significativamente en varones, pero sí en las niñas.

En nuestros resultados nos ha llamado la atención, siendo la formulación de la pregunta similar al primer cuestionario, el estudio de los antecedentes familiares de asma. Podemos seguir afirmando que éstos se asocian de forma significativa con haber presentado asma alguna vez o sibilancias en los últimos 12 meses, pero en los resultados actuales los adolescentes reconocen con menor frecuencia que en el estudio anterior la presencia de antecedentes familiares de asma. Podríamos justificarlo por un mayor desconocimiento de los adolescentes, o por la problemática social actual, como la inmigración, separación, etc., o bien un mejor control del asma del adulto.

Al igual que ocurre con el asma bronquial, el incremento de la rinitis ha sido significativo⁷, probablemente por un mayor interés en el diagnóstico dada su relación con el asma bronquial. Existe una asociación altamente significativa en los niños que han presentado asma alguna vez o sibilancias en los últimos 12 meses.

En cuanto al sexo, en nuestro primer estudio⁸ pudimos objetivar que ser varón era un factor de riesgo para presentar asma alguna vez o sibilancias en los últimos 12 meses. En el estudio actual pese a seguir encontrando una frecuencia mayor en varones no encontramos diferencias significativas.

En relación con la presencia de animales en el domicilio hemos profundizado en el estudio actual en algunas preguntas que en el primer estudio nos plantearon dudas^{8,9}. Además de preguntar por la presencia de animales en el domicilio, que en los resultados actuales sí se asocia significativamente con haber presentado asma alguna vez, encontramos que de forma significativa ha disminuido la presencia de animales en las casas. En el primer estudio nuestra gran duda era a cuántos niños de los que tenían asma o sibilancias el médico había prohibido los animales en el domicilio, en concreto perro y gato como mascota más frecuente. Efectivamente encontramos que de los niños que habían tenido asma alguna vez el médico les había prohibido en el 32,2 % frente a un 4,3 % de los que no tenían asma y sólo a un 10 % de los que presentaban sibilancias en los últimos 12 meses. En la actualidad existe bibliografía, aunque se necesi-

tan más estudios, que afirma que el contacto temprano con mascotas previene el riesgo de padecer asma, pero contribuye a la persistencia de los síntomas en niños asmáticos, dato éste que hemos podido confirmar nosotros, ya que empeoraban el 95 % de los niños con síntomas asmáticos.

En relación con la dieta¹⁰ los estudios de la bibliografía relacionan la obesidad, índice de masa corporal, etc. con la falta de ejercicio y la predisposición a presentar asma. Nosotros lo hemos orientado como un factor de riesgo el tener alergia alimentaria; probablemente cuando analicemos los datos relacionados con otras patologías alérgicas, como el eccema atópico, podamos concluir más exactamente su asociación con el asma o las sibilancias en los últimos 12 meses. No obstante nosotros aconsejábamos el estudio de la posible sensibilización alimentaria en los niños con asma bronquial dada la asociación encontrada.

El hábito de fumar en adolescentes ha sido estudiado como factor de riesgo en el asma bronquial, al igual que el tabaco pasivo por fumadores en el domicilio. Muchos son los estudios de la bibliografía preocupados durante años por el hábito de fumar en la población general. Analizando nuestros resultados podemos decir, gratamente, que el hábito de fumar en los adolescentes ha disminuido de forma significativa en relación con nuestros datos anteriores. No ocurre lo mismo con el hábito de fumar en los padres, que se mantiene similar influyendo en el hábito de los hijos. Al igual que en otros estudios, encontramos que ser fumador activo se asocia con haber presentado asma alguna vez.

La hiperreactividad con el ejercicio en los adolescentes, sintomatología tan frecuente en las consultas, sigue sin ser reconocida a pesar de que se aso-

cia de forma significativa a haber presentado asma alguna vez, o sibilancias en los últimos 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. URL: www.ginasthma.org.
2. Grupo español del estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC (International Study of Asthma and allergies in childhood). Med.Clin. (Barc). 1999;112: 171-5.
3. Mata Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the Spanish version of the phase III ISAAC questionnaire on asthma. J Invest Allergol Clin Immunol. 2005;15:201-10.
4. Miralles-Lopez JC, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso E, Aguinaga-Ontoso I, Sanchez-Gascón F, Negro-Alvarez JM, et al. Bronchial asthma prevalence in childhood. Allergol et Immunopathol. 1999;27:200-11.
5. 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.
6. García Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén Grima F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004;59:1301-7.
7. Carvalho N, Fernández-Benítez M, Cascante L, Aguinaga I, Guillén F. International study of asthma and allergies in childhood. Results on rhinitis of first phase in Pamplona, Spain. Allergol et Immunopathol. 2000;28:207-12.
8. Fernández-Benítez M, Esteve C, Guillén F. Factores asociados a la prevalencia del asma bronquial en la infancia y la adolescencia. Acta Pediatr Esp. 2005;63:232-40.
9. Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;3:517-22.
10. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med. 2006;355:226-35.

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

J. Torres Borrego, A.B. Molina Terán y C. Montes Mendoza

Unidad de Alergología y Neumología Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Las alergopatías son las enfermedades crónicas de mayor morbilidad pediátrica, al padecer más del 25 % de la población infantil algún proceso alérgico, llegándose a hablar de este fenómeno como "epidemia alérgica". En comparación con el asma, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica han sido menos investigadas, pero no por ello deben ser consideradas trastornos menores, sino enfermedades que afectan a la calidad de vida de los pacientes y sus familias y provocan importantes costes directos e indirectos.

A pesar de los importantes esfuerzos investigadores, la etiología de las enfermedades alérgicas no es bien conocida. Se trata de enfermedades multifactoriales, sin un agente causal único, en las que el componente más importante es la predisposición genética (la atopia), modulada por factores ambientales, exposición a alérgenos, infecciones e irritantes entre otros. Un elemento de confusión es que bajo el concepto de enfermedades alérgicas se alojan fenotipos de rinitis, dermatitis atópica o asma en los que no se demuestra mecanismo atópico mediado por IgE, que pueden cursar clínicamente de forma parecida a los fenotipos propiamente alérgicos, y que son difíciles de diferenciar mediante encuestas auto-cumplimentadas si no se realiza un diagnóstico etiológico.

En este artículo se revisan los numerosos factores que se ha sugerido podrían ser responsables del aumento de las enfermedades alérgicas ocurrido en las últimas décadas y de las diferencias de prevalencia observadas entre centros. Para la mayoría, los estudios arrojan datos contrapuestos, en ocasiones debido a la falta de control de los factores de interacción o confusión asociados entre sí. Sólo existe una-

nimidad en algunos de ellos, como son el paralelismo entre el aumento de las enfermedades alérgicas con el descenso de las enfermedades infecciosas, por un lado, y con el aumento de las partículas procedentes de la combustión de gasoil por otro.

Además, los factores involucrados podrían actuar en diferente medida, incluso en sentidos antagónicos, sobre la atopia y sobre los distintos fenotipos de enfermedad, haciendo más complejo si cabe el estudio de estas interacciones.

Palabras clave: Rinitis. Rinoconjuntivitis. Dermatitis atópica. Atopia. Prevalencia. ISAAC.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado de forma considerable en los últimos 30-40 años, estimándose que en los países industrializados más del 25 % de niños padece alguna alergopatía. En concreto, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica son enfermedades de comienzo típicamente pediátrico que no deben ser consideradas trastornos menores, sino enfermedades crónicas que producen síntomas muy molestos y afectan a la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, ocasionan importantes gastos tanto directos (consumo de recursos sanitarios y fármacos) como indirectos (disminución del rendimiento laboral de los padres).

Los estudios epidemiológicos revelan notables diferencias en la prevalencia de alergopatías entre unos países y otros e incluso dentro de un mismo país, así como resultados contradictorios en relación con los posibles factores de riesgo o protectores de

las mismas, si bien la variabilidad en la metodología utilizada puede repercutir en las diferencias encontradas dificultando la comparación entre estudios y la obtención de conclusiones.

En 1991 surgió el proyecto ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), con la finalidad de establecer y comparar la prevalencia de alergopatías en la infancia y adolescencia en cada país, así como estudiar la tendencia de éstas en el tiempo gracias a una metodología estandarizada. Utiliza para ello un cuestionario compuesto por preguntas sencillas que intenta homogeneizar los criterios diagnósticos en las distintas áreas del planeta, evitando así que las diferencias de prevalencia notificadas sean achacadas a diferencias metodológicas. Hasta entonces eran escasos los estudios epidemiológicos multinacionales sobre enfermedades alérgicas infantiles, la mayoría de ellos referidos a asma, siendo prácticamente anecdóticos los trabajos sobre dermatitis atópica y rinitis, si bien cada vez cobra más fuerza la idea de que asma y rinitis están estrechamente relacionadas.

PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Aunque la prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, existen diferencias acusadas entre regiones, lo que respalda la influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad alérgica. La fase 1 del estudio ISAAC¹ encuentra tasas de rinoconjuntivitis en el mundo que oscilan entre 1,4 % y 39,7 % en adolescentes de 13-14 años y entre 0,8 % y 14,9 % en niños de 6-7 años. Con respecto a la dermatitis atópica, estas cifras van desde 2 % hasta 16 % en niños de 6-7 años, y desde 1 % hasta 17 % en el grupo de 13-14 años. En España, la prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica en escolares de 13-14 años de Cartagena es de 17,5 % y 6,3 % respectivamente².

AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En las últimas décadas el aumento de dichas enfermedades ha sido tal, especialmente en los países desarrollados, que se ha llegado a hablar de este fenómeno como "epidemia alérgica". Los estudios muestran que este aumento es real, y no atribuible a que se diagnostique mayor número de casos debido al mejor conocimiento de las alergopatías tanto por parte de los médicos como por la población general.

El punto de arranque y las causas de este incremento no son del todo conocidas, habiéndose formulado distintas hipótesis para explicar la situación, la mayoría relacionadas con cambios en los hábitos de vida y con factores ambientales y domésticos que interaccionan con el sistema inmunológico en épocas tempranas de la vida. El aumento de los casos diagnosticados en los países desarrollados parece ser a costa de los fenotipos alérgicos, pues se ha constatado un incremento paralelo de las pruebas cutáneas positivas³. Esto no es extrapolable a los países en desarrollo, donde se observa una elevada prevalencia de síntomas respiratorios, si bien se trata de fenotipos no atópicos, que se caracterizan por ser más precoces y graves y se asocian a hacinamiento y exposición precoz a contaminantes ambientales⁴.

En los últimos años varios trabajos encuentran un estancamiento del aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas^{5,6}, si bien un aspecto a tener en cuenta es que más que una verdadera desaceleración podría reflejar la disminución en la notificación de síntomas debido a la existencia de tratamientos más efectivos⁷.

HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

En 1989 Strachan⁸ observó que la atopia predomina entre primogénitos e hijos únicos, sugiriendo por primera vez que ello podría deberse a la falta de estímulo madurativo del sistema inmunológico por parte de determinadas infecciones.

De forma fisiológica existe durante la vida fetal una notable polarización Th2, con elevada expresión de citocinas (IL-4, IL-10, factor inhibidor de leucemia) cuya función es contrarrestar las respuestas Th1 que son tóxicas para la placenta⁹. Se ha comprobado que las madres atópicas tienen menor número de abortos y mayor número de gestaciones¹⁰, con mayor frecuencia a término y sin complicaciones¹¹, mientras que en las placentas de mujeres con abortos espontáneos existe menor expresión de citocinas Th2¹². Tras el nacimiento, y como consecuencia del estímulo microbiano (patógeno o saprofita), se produce un viraje desde las respuestas Th2 hacia respuestas Th1, que se consolidarán mediante sucesivas exposiciones a los antígenos microbianos protegiendo al organismo frente a los gérmenes y evitando la reactividad Th2 responsable de los procesos alérgicos.

La teoría de la higiene postula que el aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas está ligado a una disminución de la exposición a gérmenes, por lo que quizá un término más adecuado para ésta sería "hipótesis de reducción microbiana". La alergia sería pues el precio pagado a cambio de disminuir

la morbi-mortalidad, sobre todo infantil, al reducir o eliminar infecciones como el sarampión, la hepatitis A o la tuberculosis, que han disminuido tanto en países industrializados¹³ como en desarrollo¹⁴. En este sentido, la hipótesis de la higiene parece relacionada con el aumento de la atopía (entendida como sensibilización) y de fenotipos alérgicos en los países desarrollados, pero no explicaría el incremento de prevalencia de las enfermedades respiratorias en países en desarrollo, en los que no son aplicables determinados factores considerados protectores en los países desarrollados como la existencia de infecciones respiratorias y gastrointestinales ocurridas en los primeros años.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

A pesar de los importantes esfuerzos investigadores, la etiología de las enfermedades alérgicas no es bien conocida. Se trata de enfermedades multifactoriales, sin un agente causal único, en las que el aspecto más importante es la predisposición genética (la atopía), modulada por factores ambientales, exposición a alérgenos, infecciones e irritantes, entre otros.

La atopía es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de alergopatías, incrementándose el riesgo en atópicos entre 10 y 20 veces si se compara con sujetos no atópicos. Se estima además que el riesgo de presentar alergia es de 25-35 % si se tiene un hermano atópico, entre 30 y 50 % dependiendo de si uno o los dos padres son atópicos y del 70 % si ambos padres tienen la misma enfermedad alérgica¹⁵. La dificultad de los estudios genéticos deriva de los múltiples marcadores de atopía y del hecho de que la atopía y las enfermedades alérgicas no siempre se heredan juntas.

FRACCIÓN ATRIBUIBLE A LA ATOPIA

Del mismo modo que existen sujetos que padecen asma, rinitis o dermatitis atópica que no son atópicos (no presentan sensibilización alérgica), existen otros que muestran sensibilización (pruebas positivas frente a alérgenos) pero no presentan enfermedad alguna, en cuyo caso se habla de sensibilización subclínica o asintomática.

Para calcular cuánto de la enfermedad alérgica es atribuible a la atopía, Pearce et al¹⁶ efectuaron un metaanálisis de artículos que describían la relación entre asma y atopía, concluyendo que el porcentaje de casos de asma (en niños y adultos) que podía ser

atribuido a atopía está entre 30 y 40 %. Más tarde, Arshad et al¹⁷ confirmaron estos resultados no sólo para el asma, sino también para rinitis y eccema, proponiendo un modelo explicativo de las enfermedades alérgicas a los 4 años en el que el 30-40 % de las mismas es atribuible a la atopía y el 60-70 % restante a otros factores. En este modelo, la dermatitis atópica podría ser considerada la menos atópica de las enfermedades alérgicas (interviene un mecanismo dual de hipersensibilidad tipo I y tipo IV), mientras que asma y rinitis, estrechamente relacionadas, tendrían un mayor componente atópico.

La fracción de las enfermedades alérgicas que es atribuible a atopía se calcula mediante la fórmula $P(R-1)/R$, donde R es el riesgo relativo de presentar determinada enfermedad alérgica en individuos sensibilizados y P la proporción de atopía en los pacientes con dicha alergopatía. No obstante hay que aclarar que dicha fracción depende del porcentaje de sensibilización entre los pacientes con determinada enfermedad alérgica, y ésta a su vez de factores como el número y la calidad de extractos alérgénicos empleados y la edad de realización del diagnóstico alergológico. Además, queda la cuestión de que otros elementos patogénicos derivados del desbalance entre Th2/Th1 (distintos de la IgE) no pueden ser medidos mediante *prick tests* o determinación de IgE específicas y, por tanto, no se verían representados en esta fórmula.

LA ATOPIA COMO BENEFICIO EVOLUTIVO

El sistema inmunitario de los atópicos responde de forma desproporcionada produciendo IgE frente a sustancias que son inocuas para el resto de la población, con un resultado perjudicial para aquéllos. Por tanto, no existe en teoría ninguna razón biológica o evolutiva para que existan enfermedades alérgicas, al no conferir éstas ninguna ventaja a los que las padecen. No obstante, algunos autores han sugerido que suponen una ventaja evolutiva al favorecer la supervivencia de los sujetos que las padecen¹⁸ y proteger frente a la mayoría de tipos de cáncer¹⁹, si bien otro estudio reciente no encontró ninguna asociación entre alergia y cáncer²⁰.

FACTORES ASOCIADOS A RINITIS Y DERMATITIS ATÓPICA

Numerosas investigaciones, la mayoría de ellas referidas a asma, han intentado asociar este incremento con la contaminación ambiental y con cambios en los hábitos higiénicos, alimentarios y en el estilo de

Tabla I**Factores "microbianos" asociados a atopía y alergia**

Factores relacionados con el embarazo y el parto
 Número de hermanos y asistencia a guardería
 Vacunación sistemática
 Infecciones y uso de antibióticos
 Flora intestinal, prebióticos y probióticos
 Exposición a animales

Tabla II**Factores "no microbianos" asociados a atopía y alergia**

Antecedentes familiares (genética)
 Factores hormonales
 Tipo de lactancia y momento de introducción de la alimentación complementaria
 Diversidad genética poblacional (inmigración)
 Dieta, obesidad, sedentarismo
 Enfermedades autoinmunes
 Nivel socioeconómico y estilo de vida occidental
 Ubicación del domicilio (hábitat rural vs urbano)
 Contaminación ambiental
 Estado de la vivienda (contaminación interior)
 Exposición a humo de tabaco
 Climatología
 Estrés

vida de la población (sedentarismo, generalización del uso de antibióticos, hábitats peor ventilados) entre otros factores, que a efectos prácticos podrían resumirse en dos grandes grupos: 1) factores relacionados con la disminución de la carga microbiana; 2) otros factores sin relación con la misma (tablas I y II).

Aspectos relacionados con el embarazo y el parto

Se ha indicado que los niveles de hormonas sexuales en el embarazo pueden influenciar la maduración del sistema inmune fetal favoreciendo el desarrollo de enfermedades alérgicas. Los estrógenos maternos producen aumento de las citocinas Th2²¹, habiéndose observado mayor prevalencia de alergopatías en hijos de madres que habían tomado anticonceptivos orales previos al embarazo^{22,23}, si bien Maitra et al²⁴ publicaron en 2005 un estudio realizado en 5.765 parejas madre-hijo en el que no en-

contraron asociación entre la precocidad de la menarquia materna (asociada a mayor nivel de estrógenos) y la presencia de asma, eccema, polinosis o atopía en los hijos a los 7 años de edad.

El papel de la exposición prenatal a alérgenos y fármacos en el desarrollo de enfermedades atópicas ha sido motivo de estudio, con evidencias de la producción en el recién nacido de una respuesta T-celular prenatal frente a antígenos ambientales antes de que haya podido ser expuesto a ellos^{25,26}. En este sentido, la reducción de la exposición a ácaros durante el embarazo y la primera infancia se ha asociado con menores tasas de sensibilización a éstos²⁷. Asimismo, se ha encontrado asociación dosis-dependiente entre el uso de paracetamol al final de la gestación y la presencia de asma, sensibilización e IgE elevada en la etapa preescolar^{28,29}, y mayor riesgo de asma y eccema en niños cuyas madres tomaron antibióticos durante el embarazo³⁰, si bien una revisión de 5 estudios sobre dicha materia no confirma este último aspecto³¹.

Además, se ha sugerido que la afluencia de inmigrantes a los países desarrollados podría contribuir al aumento de prevalencia de enfermedades alérgicas en éstos debido a que la mayor heterogeneidad genética de las parejas interraciales hace que las madres tengan que sobre-expresar citocinas Th2 (IL-4, factor inhibidor de leucemia) durante el embarazo para evitar el rechazo del haplotipo del feto³².

Por otra parte, se ha intentado relacionar el parto mediante cesárea con una mayor predisposición a padecer sensibilización a neuroalérgenos y alimentos debido a la falta de colonización del recién nacido con la flora del canal del parto^{33,34}, si bien este aspecto también es controvertido al no encontrar otros autores dicha asociación^{35,36}.

Sexo

Se ha descrito que en la etapa prepuberal los varones tienen mayor prevalencia de sensibilización alérgica^{37,38}, rinitis y asma³⁷. Esta situación se invierte a partir de la adolescencia, con mayor frecuencia de estas enfermedades en mujeres³⁹⁻⁴¹ (a excepción de la dermatitis atópica, que es más frecuente en mujeres que en varones de todas las edades). Este hecho tiene una explicación hormonal; los estrógenos son hormonas proinflamatorias, mientras que los esteroides masculinos son inmunosupresores⁴². Este dimorfismo hormonal e inmunológico también parece influir en la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres en edad fértil⁴³, que han sido tratadas con tamoxifeno (antiestrógeno)⁴⁴ y dehidroepiandrosterona⁴⁵ con resultados preliminares

prometedores. En el caso concreto del asma hay que añadir la existencia de diferencias funcionales y estructurales en las vías aéreas, debido a que en niños se produce un crecimiento pulmonar disináptico (el volumen pulmonar crece relativamente más que la vía aérea, mientras que en niñas el crecimiento es proporcionado) hasta la adolescencia, a partir de la cual el calibre de las vías aéreas y la función pulmonar de los varones aumenta⁴⁶.

Lactancia materna

La relación entre lactancia materna y su posible efecto protector frente al desarrollo futuro de enfermedades alérgicas es muy controvertida. Existen publicaciones que demuestran un efecto preventivo, mientras que otras muestran un efecto parcial (protección sólo los primeros años de vida o sólo en subgrupos) e incluso un efecto desfavorable. Razones éticas hacen muy difícil el diseño de estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo que clarifiquen este importante punto.

Un metaanálisis de estudios prospectivos determina que la lactancia materna exclusiva durante al menos los primeros 4 meses de vida se asocia con menor tasa de dermatitis atópica y que tal efecto es más pronunciado en niños con historia familiar de atopia⁴⁷. Otros trabajos proponen que la lactancia materna previene la aparición de alergopatías en niños sin antecedentes parentales de alergia, pero no en el subgrupo con atopia familiar^{48,49}, pero esto podría explicarse como consecuencia y no como causa; es decir, se trata de niños con antecedentes familiares cuya enfermedad alérgica suele comenzar antes y ser más grave y/o persistente, lo que hace que las madres prolonguen la lactancia materna, lo que se traduce de forma sesgada como asociación entre lactancia materna y riesgo alérgico.

Vacunación sistemática

Existe una amplia controversia acerca de la posible influencia de la vacunación en la infancia sobre la patología alérgica. Varios trabajos relacionaban la vacunación sistemática, especialmente frente a tos ferina y sarampión, con el padecimiento de enfermedades alérgicas^{50,51} debido a la disminución de infecciones nativas protectoras y al desarrollo de respuestas IgE por la propia vacuna. Bremner et al⁵² no encuentran asociación entre la vacunación con DTP y TV y mayor riesgo de rinitis alérgica y analizan posibles factores de confusión, como que los niños alérgicos visitan más al médico y es más probable que reciban sus va-

cunaciones a tiempo mientras que los niños con muchos hermanos y que sufren infecciones virales recurrentes (factores protectores) pueden sufrir retrasos en sus vacunas.

Koppen et al⁵³ efectuaron una búsqueda bibliográfica sistemática, seleccionando los estudios epidemiológicos que correlacionaban la vacunación en la infancia (con DTP, SaRuPa y BCG) y el desarrollo de enfermedades alérgicas. La calidad y validez variaron notablemente entre los trabajos revisados, algunos de los cuales no tuvieron en cuenta posibles variables de confusión como el estilo de vida. Los estudios con mayor evidencia científica indicaron que las vacunaciones infantiles analizadas no aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, y que la vacunación BCG no parece tener ningún efecto protector sobre el desarrollo de alergia, aspecto afirmado por otras publicaciones^{54,55}. En dos trabajos recientes realizados en Holanda, la vacunación sistemática infantil no se asoció con mayor riesgo de padecer trastornos atópicos^{56,57}, concluyendo Anderson et al⁵⁸ que es poco probable que las discrepancias internacionales de prevalencia de las enfermedades alérgicas sean achacables a diferencias en la inmunización entre países.

Infecciones y uso de antibióticos

Las infecciones de repetición (de cualquier localización) favorecen la producción de citocinas que inhiben las respuestas Th2, como IL-12, IL-18 e IFN- γ , encontrándose los niveles de esta citocina disminuidos en pacientes con asma⁵⁹, rinitis⁶⁰ y dermatitis atópica^{61,62}, por lo que podría servir de marcador *in vitro* de enfermedad atópica.

Un estudio realizado en 24.341 parejas madre-hijo, concluyó que las infecciones precoces no protegen frente a las alergopatías, si bien otros marcadores indirectos de exposición microbiana (como el número de hermanos, la asistencia a guardería, vivir en granjas o tener mascotas) sí se mostraron como protectores⁶³, lo que sugiere que el concepto de "carga microbiana" tiene más importancia que la existencia de infecciones específicas como factor protector en la primera infancia⁶⁴.

Siguiendo a la hipótesis de la higiene, si el contacto con microorganismos protege frente a las enfermedades alérgicas, el uso de antibióticos en la infancia tendría un efecto contrario, es decir, constituiría un factor de riesgo de dichas enfermedades⁶⁵⁻⁶⁷. Esta interpretación es tentadora, dado que el uso generalizado y en ocasiones abusivo de los antibióticos justificaría parcialmente el aumento de prevalencia de alergopatías ocurrido en las últimas 3-4 décadas. No

obstante, al analizar los estudios sobre esta materia, se observa que la asociación entre alergopatías y el uso de antibióticos desaparece cuando se excluyen los niños que han recibido antibióticos por infecciones que cursaban con sibilancias³¹. Por tanto, esta asociación puede ser explicada de forma inversa: los niños asmáticos (que pueden tener rinitis y/o eccema asociados) presentan más riesgo de infecciones y además éstas cursan con más síntomas, y por tanto tienen mayor posibilidad de ser tratadas con antibióticos.

Flora intestinal, probióticos y prebióticos

El establecimiento de la microflora intestinal es fundamental a la hora de modular la maduración del sistema inmune en los recién nacidos⁶⁸, existiendo diferencias entre la composición de la microflora intestinal de niños alérgicos y no alérgicos, con mayor presencia de *Clostridium difficile*⁶⁹, coliformes y *S. aureus*⁷⁰ en los alérgicos y predominio de *Lactobacillus* en los no alérgicos⁷⁰. También se han observado diferencias en la flora intestinal de niños con estilo de vida antroposófico, que evitan el uso de antibióticos, vacunas y antitérmicos y se alimentan con vegetales fermentados por *Lactobacillus*, que pueden contribuir a la menor tasa de enfermedades alérgicas que presentan estos niños⁷¹.

En los últimos años varios grupos de investigadores evalúan el beneficio que supone el aporte de probióticos en las últimas semanas de gestación y los primeros meses de vida al proteger frente a las enfermedades alérgicas⁷²⁻⁷⁴. El problema estriba en la elección del germen probiótico más adecuado, puesto que se desconoce la composición exacta de la microbiota intestinal de niños sanos, si bien debe reunir propiedades como resistencia a enzimas digestivas, adhesión al epitelio intestinal, competición con patógenos y ausencia de transmisión de resistencia a antibióticos a la flora comensal. Una alternativa es el suplemento de los alimentos infantiles con prebióticos, oligosacáridos que favorecen el desarrollo de bacterias saprofitas beneficiosas presentes en el intestino. Existen resultados prometedores con el uso de ambos productos en dermatitis atópica, aunque se han realizado en muestras pequeñas y con período de seguimiento corto^{75,76}.

Número de hermanos y asistencia a guardería

Se ha observado menor prevalencia de rinitis y asma en niños con gran número de hermanos^{77,78} o que asisten precozmente a guardería^{77,79,80}. Karmaus et al observaron que en cada gestación la tolerancia

materna frente a alérgenos aumenta y los niveles de IgE en sangre de cordón disminuyen, postulando que ello podría deberse a un efecto *in utero* del número de hermanos^{81,82}.

Exposición a animales

Animales domésticos

Existe una amplia controversia con respecto a si poseer animales de pelo durante la infancia protege o favorece el padecimiento ulterior de enfermedades alérgicas. Se piensa que el efecto de la mascota depende de la edad y el grado de exposición al alérgeno, así como del tipo de animal⁸³, habiendo publicados trabajos que observan un efecto protector⁸⁴⁻⁸⁸ y otros que consideran la exposición a mascotas como un factor de riesgo de sensibilización^{89,90} y de padecer enfermedades alérgicas⁹¹.

Estos estudios han de interpretarse con cautela, pues hay que tener en cuenta una posible causalidad inversa, por la cual las familias con antecedentes alérgicos aplicarían de modo espontáneo una serie de medidas preventivas, como evitación de mascotas y tabaco o prolongación de la lactancia materna que no realizan sistemáticamente las familias sin estos antecedentes, lo que constituye un sesgo al otorgar a la posesión de mascotas la propiedad de factor protector.

Animales de granja. Importancia de la endotoxina

Varios estudios ponen de manifiesto cómo la exposición temprana a endotoxinas bacterianas procedentes de animales de granja protege frente a las enfermedades alérgicas⁹²⁻⁹⁶, al actuar las endotoxinas como potentes inductoras de citocinas de tipo Th1. Paradójicamente la exposición a endotoxinas puede inducir respuestas mediadas por IgE frente a alérgenos en sujetos que ya han desarrollado la enfermedad alérgica, constituyendo en estos casos un factor de riesgo de presentar síntomas más graves⁹⁷.

Exposición a tabaco

Annesi-Maesano et al⁹⁸ observaron en adolescentes franceses que la existencia de asma, rinoconjuntivitis y eccema se asocia significativamente con el tabaquismo activo, concluyendo que el hecho de ser asmático o alérgico no parece actuar como factor disuasorio para comenzar a fumar o continuar fumando en la adolescencia. Por otro lado, el estudio de los

efectos del tabaquismo pasivo en niños es controvertido por la dificultad de medir el grado de exposición y de comparar estudios con diferentes diseños. Monteil et al, en Trinidad y Tobago, país en el que por su clima benigno los niños permanecen poco tiempo en lugares cerrados y por tanto en teoría están menos expuestos al humo de tabaco, encontraron que la exposición pasiva a éste se asocia estrechamente a una mayor prevalencia de asma y rinitis en escolares⁹⁹.

Enfermedades autoinmunes

Tanto alergia como autoinmunidad son el resultado de una disregulación del sistema inmune, con predominio Th2 en las primeras y Th1 en las segundas. Se ha realizado un rastreo del genoma en busca de un enlace genético entre ambos grupos de enfermedades, identificándose algunas regiones compartidas como en el caso del asma, con espondilitis anquilosante, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide¹⁰⁰.

Varios grupos de investigadores han sugerido, por un lado, que las enfermedades alérgicas podrían proteger frente a la diabetes tipo 1^{101,102} y, por otro, que existen menores tasas de enfermedades atópicas entre diabéticos tipo 1^{103,104}. Un metaanálisis publicado en 2003 confirmó una pequeña aunque significativa menor prevalencia de asma en estos pacientes, sin poder concluir lo mismo para el resto de enfermedades atópicas¹⁰⁵.

Nivel socioeconómico. Estilo de vida occidental

Stewart et al¹⁰⁶ observaron que los países cuyo producto interior bruto se encuentra en el cuartil más bajo tuvieron de manera significativa un menor índice de respuestas positivas en los cuestionarios de asma, rinitis y eccema del estudio ISAAC en adolescentes de 13-14 años; no obstante, esto no ocurrió en el grupo de 6-7 años, lo que arroja dudas sobre el verdadero papel del desarrollo económico de los países en el padecimiento de enfermedades alérgicas.

Como contrapartida, se ha propuesto que el estatus socioeconómico no influye en el desarrollo de enfermedades alérgicas, aunque sí en el mejor diagnóstico y tratamiento de las mismas¹⁰⁷. Por tanto, no sería el nivel socioeconómico, sino factores asociados como el consumo de tabaco, la realización de medidas preventivas¹⁰⁸, el nivel educativo¹⁰⁹, la accesibilidad sanitaria, el idioma y factores culturales¹¹⁰, los que realmente influyen en la prevalencia de dichas patologías.

Contaminación ambiental

La contaminación es una causa importante de síntomas respiratorios tanto en atópicos como en no atópicos. Se ha relacionado el grado de contaminación, especialmente la debida a vehículos de motor y la del interior de los edificios con la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en los países industrializados. El aumento de las mismas en las últimas décadas ha ido paralelo a la sustitución del carbón por gasoil como fuente de energía, lo que ha llevado a una importante disminución del *smog*, pero también a un cambio en la composición de las partículas contaminantes, que actualmente proceden en un 70 % de la combustión del gasoil. Los principales mecanismos a través de los cuales el diesel potencia la respuesta alérgica son la adsorción de aeroalergenos, que permite una mayor concentración y permanencia de éstos en la atmósfera, y la disminución de la actividad mucociliar y el aumento de permeabilidad del epitelio respiratorio a los alergenógenos, que acceden más fácilmente al sistema inmunológico.

Un estudio definitivo al respecto es el que comparó la prevalencia de polinosis en niños de Munich y Leipzig antes de la reunificación alemana¹¹¹. Munich era una ciudad "no contaminada" cuyas únicas fuentes de polución procedían de los automóviles y el interior de los edificios, mientras que Leipzig era una ciudad muy industrializada con altos niveles de SO₂ procedentes de fábricas y calefacciones, que funcionaban principalmente con carbón. Curiosamente, se comprobó que tanto la presencia de rinitis alérgica como de *prick test* positivos era mayor en Munich (18,2 % y 36,7 % respectivamente) que en Leipzig (2,4 % y 8,6 %). Tras la reunificación se sustituyeron los obsoletos sistemas de carbón de Leipzig, consiguiéndose una ciudad aparentemente menos contaminada, en la que a partir de aquel momento aumentó la frecuencia de polinosis de forma espectacular. Se puede concluir que los motores de gasoil, que producen hasta 150 veces más partículas que los de gasolina, son uno de los principales responsables del aumento de procesos alérgicos asociados al estilo de vida occidental.

El ozono es un gas incoloro poco soluble y muy irritante que se produce mediante reacciones fotoquímicas en las capas altas de la atmósfera. Es un oxidante directo que origina la formación de radicales libres y daña macromoléculas, ocasionando síntomas nasales, hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía aérea, lo que se ha relacionado con las tasas de hospitalización por problemas respiratorios en menores de 2 años¹¹².

Hábitat rural versus hábitat urbano

A pesar de que la exposición polínica es más intensa en el medio rural, la prevalencia de polinosis es menor¹¹³ con respecto al medio urbano¹¹⁴, probablemente por la menor contaminación por tráfico, por un lado, y por el contacto con endotoxinas de los animales de granja, por otro^{92,93}.

Dentro del medio rural también existen diferencias; la prevalencia de alergia a polen de cedro entre los japoneses que residen cerca de las autopistas es prácticamente el triple con respecto a los que viven cerca de bosques de cedros¹¹⁵. Asimismo, la prevalencia de sibilancias y dermatitis atópica es mayor en adolescentes que viven a menos de 100 m de carreteras principales¹¹⁶.

Dieta, obesidad y sedentarismo

Se ha relacionado, aunque con resultados controvertidos, la ingesta de antioxidantes con una menor prevalencia de asma y otras alergopatías, y la dieta rica en grasas monoinsaturadas con un mayor riesgo de éstas¹¹⁷. La explicación a este hecho radica en que estas grasas sufren peroxidación con la consiguiente producción de radicales libres, por lo que es posible que actualmente en los países desarrollados las necesidades de antioxidantes sean mayores que en otras épocas. Hay que tener en cuenta, además, que en los individuos con hábitos alimentarios más saludables pueden existir otros factores de protección asociados, como mayor nivel socioeconómico, mayor duración de lactancia materna o menor exposición a humo de tabaco entre otros.

Por otro lado, si bien existe asociación, aunque modesta, entre obesidad y asma¹¹⁸, debido fundamentalmente a los efectos de moléculas proinflamatorias como la leptina¹¹⁹, no existe consistencia en la relación entre obesidad y atopia¹¹⁸.

Estrés

El estrés constituye un riesgo para el desarrollo de alergia al producir alteraciones en la neuro-inmunorregulación que modula la respuesta de hipersensibilidad. Estas alteraciones se producen a varios niveles: sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (disminución del cortisol y aumento de citocinas y hormonas inflamatorias e inmunoestimulantes), control autonómico de las vías aéreas (elevación de la sustancia P), resistencia a corticoides, estrés oxidativo y alteraciones de la flora intestinal, entre otros¹²⁰.

En definitiva, se puede concluir que existe una gran disparidad en los resultados de los numerosos estudios relacionados con los factores de riesgo asociados a las enfermedades alérgicas. Una vez descartadas las discrepancias achacables a diferencias y/o deficiencias metodológicas, parece que los factores que influyen de forma más relevante sobre el genotipo atópico, haciendo que se manifieste la enfermedad alérgica, son la disminución de la carga microbiana general y el aumento de contaminación ambiental a la que se ha sometido la población infantil en las últimas décadas en distintas partes del planeta.

BIBLIOGRAFÍA

1. ISAAC SG. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
2. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren from Cartagena (Spain) and relationship with sex and pollution. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(6):555-60.
3. Barbee R, Kaltenborn W, Lebowitz W, Burrows B. Longitudinal changes in allergic skin tests reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunology*. 1987;79:16-24.
4. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol et Immunopathol*. 2005;33(5):257-63.
5. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J*. 2004;23(3):407-13.
6. Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*. 2005;60:545-8.
7. Mommers M, Gielkens-Sijstermans C, Swaen GMH, van Schayck CP. Trends in the prevalence of respiratory symptoms and treatment in Dutch children over a 12 year period: results of the fourth consecutive survey. *Thorax*. 2005;60:97-9.
8. Strachan D. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
9. Holt P, Macaubas C, Sly P. Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy*. 1998;53:72-6.
10. Nilsson L, Kjellman NI, Lofman O, Björkstén B. Parity among atopic and non-atopic mothers. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(3):134-6.
11. Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:936-42.
12. Piccini M, Mecacci F, Sampognaro S, et al. Aeroallergen sensitization can occur during fetal life. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;102:301-3.
13. Bach J. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20.
14. Luque C, Cisternas F, Araya M. Changes in the patterns of disease after the epidemiological transition in health in Chile, 1950-2003. *Rev Méd Chile*. 2005;134:703-12.

15. Kjellman N. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand.* 1977; 66:465-71.
16. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 1999;54:268-72.
17. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics.* 2001;108(2):E33.
18. Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest.* 2002;121(4):1308-16.
19. Wang H, Diepgen T. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy.* 2005;60: 1098-111.
20. Lindelöf B, Granath F, Tengvall-Linder M, Ekblom A. Allergy and cancer. *Allergy.* 2005;60:1116.
21. Wjst M, Dold S. Is asthma an endocrine disease? *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(4):200-4.
22. Brooks K, Samms-Vaughan M, Karmaus W. Are oral contraceptive use and pregnancy complications risk factors for atopic disorders among offspring? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):487-96.
23. Frye C, Mueller JE, Niedermeier K, Wjst M, Heinrich J. Maternal oral contraceptive use and atopic diseases in the offspring. *Allergy.* 2003;58(3):229-32.
24. Maitra A, Sherriff A, Northstone K, Strachan D, Henderson J. Maternal age of menarche is not associated with asthma or atopy in prepubertal children. *Thorax.* 2005;60:810-13.
25. Piccini M, Beloni L, Livi C, et al. Role of type 2 helper (Th2) cytokines and leukemia inhibitory factor (LIF) produced by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med.* 1998;4:1020-24.
26. Szépfalusi Z, Nentwich I, Gerstmary M, Jost E, Tocloran L, Gratzl R. Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:28-35.
27. Woodcock A, Lowe AJ, Murray CS, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170 (4):433-9.
28. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(1): 18-25.
29. Davey G, Berhane Y, Duncan P, Aref-Adib G, Britton J, Venn A. Use of acetaminophen and the risk of self-reported allergic symptoms and skin sensitization in Butajira, Ethiopia. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:863-8.
30. McKeever TM, Lewis S, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease. A birth cohort study using the west midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:827-32.
31. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):72-5.
32. Warner J. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: what does it all mean? *Thorax.* 1999;54 (Suppl 2): 546-51.
33. Negele K, Heinrich J, Borte M, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):48-54.
34. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Arch Dis Child.* 2004; 89(11):993-7.
35. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1349-55.
36. Juhn Y, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):510-6.
37. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(11):941-8.
38. Mensinga T, Schouten J, Rijcken B, Weiss S, van der lende R. Host factors and environmental determinants associated with skin test reactivity and eosinophilia in a community-based population study. *Ann Epidemiol.* 1994;4:382-92.
39. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema: the north east study. *Arch Dis Child.* 1999;81(4):313-7.
40. Kaur B, Anderson HR, Austin J, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC UK). *BMJ.* 1998;316(7125): 118-24.
41. Ninan T, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ.* 1992;304:873-5.
42. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2003;88:587-90.
43. Whitacre CRS, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science.* 1999;283:1277-8.
44. Dayan MZH, Kalush F. The beneficial effects of treatment with tamoxifen and anti-oestradiol antibody on experimental systemic lupus erythematosus are associated with cytokine modulations. *Immunology.* 1997;90:101-8.
45. van Vollenhoven R, Morabito L, Engleman E. Treatment of systemic lupus erythematosus with dehydroepiandrosterone: 50 patients treated up to 12 months. *J Rheumatol.* 1998;25: 285-9.
46. Hibbert M, Lanigan A, Raven J. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19:129-34.
47. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospectives studies. *J Pediatr.* 2001;139:261-6.
48. Wright A, Holberg C, Taussig L, Martinez F. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001;56:192-7.
49. Obihara CC, Marais BJ, Gie RP, et al. The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur Respir J.* 2005;25(6):970-7.
50. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax.* 1998;53(11):927-32.
51. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology.* 1997;8(6):678-80.
52. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Strachan DP, Cook DG. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child.* 2005;90:567-73.
53. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rumke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine.* 2004;22:3375-85.
54. Avila Castañón L, Pérez López J, Rosas Vargas MA, del Rio Navarro BE, Siera Monge JJ. The response to PPD and its relation to allergic diseases in children vaccinated at birth with BCG. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(2):48-53.
55. Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics.* 2001; 107(3):E36.
56. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber MA, van der Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus,

- and haemophilus influenzae type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA birth cohort study. *Pediatrics*. 2007;119:367-73.
57. Bernsen R, de Jongste J, Koes B, et al. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Vaccine*. 2005;24:2035-42.
 58. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health*. 2001;91(7):1126-9.
 59. Bufe A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, Ernst M. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon-alpha release. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(1):82-8.
 60. Benson M, Strannegard IL, Wennergren G, Strannegard O. Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(1):20-8.
 61. Dolen JG, Mathur A. Undetectable interferon-alpha serum levels in a patient with atopic dermatitis. *J Interferon Cytokine Res*. 1995;15(11):973-5.
 62. Katsunuma T, Kawahara H, Yuki K, Akasawa A, Saito H. Impaired interferon-gamma production in a subset population of severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(3):240-7.
 63. Benn C, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004;328:1223.
 64. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res*. 2001;2:129-32.
 65. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322:390-5.
 66. Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study. *BMJ*. 2002;109:43-50.
 67. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1547-53.
 68. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunology*. 1999;104:1119-27.
 69. Woodcock A, Moradi M, Smillie F, Murray C, Burnie J, Custovic A. *Clostridium difficile*, atopy and wheeze during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:357-60.
 70. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):342-6.
 71. Alm JS, Swartz J, Björkstén B, et al. An antroposopic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:402-11.
 72. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(4):270-5.
 73. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9.
 74. Kalliomaki MA, Isolauri E. Probiotics and down-regulation of the allergic response. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(4):739-52, viii.
 75. Weston S, Halbert AR, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005.
 76. Moro G, Arslanoglu S, Siegel, Stahl B, Jelinek J, Henderson, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006.
 77. Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M, Husman T, Soininen L. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr*. 1999;88(7):710-4.
 78. von Mutius E, Martinez F, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann H. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ*. 1994;12:692-5.
 79. Kramer A, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999;353:450-4.
 80. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343:538-43.
 81. Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R. Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):853-9.
 82. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol*. 2001;154(10):909-15.
 83. Svanes C, Heinrich J, Jarvis D, et al. Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):289-300.
 84. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001;56(4):307-12.
 85. De Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*. 2005;60(5):619-25.
 86. Hesselman B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;29:611-7.
 87. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfork J. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357:752-6.
 88. Custovic A, Hallam CL, Simpson B, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunology*. 2001;108:537-9.
 89. Braback L, Kjellman NI, Sandin A, Björkstén B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(1):4-10.
 90. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunology*. 1997;99:763-9.
 91. Bener A, Galadari I, Naser KA. Pets, allergy and respiratory symptoms in children living in a desert country. *Allergy Immunol (Paris)*. 1995;27(6):190-5.
 92. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax*. 2000;55(6):449-53.
 93. Gehring U, Bolte G, Borte M, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):847-54.
 94. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(2):187-93.
 95. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(1):28-34.

96. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(2):194-200.
97. Michael O, Kips J, Duchateau J, Vertongen F, Rober tL, Collet H, et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1641-6.
98. Annesi-Maesano I, Oryszczyn M, Raherison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004;34: 1017-23.
99. Monteil MA, Joseph G, Chang Kit C, Wheeler G, Antoine RM. Smoking at home is strongly associated with symptoms of asthma and rhinitis in children of primary school age in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(3): 193-8.
100. Cookson W. Genetics and genomics of asthma and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2002;190:195-206.
101. Rosenbauer J, Herzog P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):784-8.
102. Stene LC, Joner G. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(2):201-6.
103. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):254-5.
104. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr*. 2000;137(4):470-4.
105. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003;26(9): 2568-74.
106. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weilandon SK. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol*. 2001;30(1): 173-9.
107. Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment). *Eur Respir J*. 1997;10(8): 1780-6.
108. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Lau S, Wahn U. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(12):1740-5.
109. Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M, et al. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):178-88.
110. Mercer MJ, Joubert G, Ehrlich RI, et al. Socioeconomic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15(3):234-41.
111. von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thimann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:358-64.
112. Burnett R, Smith-Doiron M, Stieb D, et al. Association between Ozone and Hospitalization for Acute Respiratory Diseases in Children Less than 2 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2001;153:444-52.
113. Kohler F, Kolcher C, Patris A, Grilliat JP. Fréquence de l'allergie pollinique chez les agriculteurs par rapport aux autres catégories socio professionnelles. Enquête rétrospective sur trois ans. *Rev Fr Allergie*. 1983;23:3119-24.
114. Charpin D, Hughes B, Mallea M, Sutra JP, Balansard G, Vervloet D. Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in south-east France. *Clin Exp Allergy*. 1993; 1993(23).
115. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy*. 1987;58:265-70.
116. Miyake Y, Yura A, Iki M. Relationship between distance from major roads and adolescent health in Japan. *J Epidemiol*. 2002;12(6):418-23.
117. Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J*. 2004;23(4):575-82.
118. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*. 2001;56:835-8.
119. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland R. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112-9.
120. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(1):23-9.

Interacciones genes-ambiente. Epigenética en alergia

**M. Isidoro García¹, I. Dávila González², M. Pascual de Pedro²,
C. Sanz Lozano² y F. Lorente Toledano²**

¹Servicio de Bioquímica Clínica y ²Servicio de Inmunoalergia. Hospital Universitario de Salamanca.

RESUMEN

La epigenética se define como aquellos cambios heredables que se producen en la expresión génica sin modificar la secuencia de DNA. Los factores epigenéticos se caracterizan por ser químicamente estables, potencialmente reversibles y modulables o inducibles por factores ambientales. En el caso de las enfermedades alérgicas la epigenética podría contribuir a explicar, no sólo las discordancias observadas en los gemelos monocigóticos sino también fenómenos como la penetrancia incompleta, la expresión variable, los efectos del sexo y del progenitor de origen y los casos esporádicos. En este sentido, la hipótesis de la higiene cobra gran relevancia al integrar datos genéticos y epidemiológicos en el marco de las exposiciones ambientales.

Entre los factores epigenéticos destacan la metilación del DNA, las modificaciones covalentes de las histonas y otros mecanismos que incluyen distintos complejos proteicos y las modificaciones mediadas por RNA. El efecto regulador de estos fenómenos sobre la respuesta inmune tiene grandes implicaciones en las enfermedades alérgicas. En la actualidad se están desarrollando distintas líneas de investigación farmacológica basadas en la modulación de los factores epigenéticos, modificando la expresión de los genes que codifican proteínas implicadas en los procesos alérgicos. Entre estos moduladores destacan los oligonucleótidos antisentido, las ribozimas y los RNA de interferencia. Las aplicaciones de la epigenética al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas abre un campo muy esperanzador en el futuro de esta especialidad.

Palabras clave: Alergia. Epigenética. Mutilación. Silenciamiento. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los gemelos monocigóticos comparten la misma carga genética, exceptuando pequeños errores de replicación que pueden producirse en periodos embrionarios¹, a diferencia de los gemelos dicigóticos, que comparten sólo el 50 %. Sin embargo, se han descrito diferencias fenotípicas en individuos genéticamente idénticos que han sido atribuidas, históricamente, a factores ambientales. Dada la dificultad de controlar las variables ambientales en los seres humanos y los sesgos que se observan en los estudios epidemiológicos, se han desarrollado estudios en animales de experimentación con ambientes controlados. En estos estudios se ha observado que los ratones monocigóticos desarrollados en un mismo ambiente controlado presentan, en ocasiones, fenotipos diferentes. De hecho, se piensa que sólo el 30 % de la variabilidad se puede explicar por factores ambientales; el otro 70 % se debe a un tercer factor², que en la actualidad se atribuye a la epigenética. En este sentido, la epigenética se define como "cambios heredables en la expresión génica que se producen sin modificar la secuencia de DNA".

Existen pocos factores de transcripción que puedan explicar todas las características celulares; de hecho, la epigenética podría contribuir a explicar la penetrancia incompleta y la expresión variable, así como las limitaciones que no pueden ser explicadas sólo por la secuencia del DNA. La epigenética ayudaría a identificar los efectos moleculares de los factores ambientales. En el caso de las enfermedades alérgicas ayudaría a explicar, no sólo la discordancia en los gemelos monocigóticos, que alcanza hasta un 25 % en el asma, sino también la penetrancia incompleta, la expresión variable, los efectos del sexo, el progenitor de origen y los casos esporádicos³.

En este sentido, diversas interpretaciones equiparan a la epigenética con un sistema de reproducción de la información almacenada en una cinta de grabación que sería el DNA o bien como el programa informático que se utiliza para acceder a la información almacenada en el disco duro, que sería equiparable al DNA. En definitiva, la diferencia entre la genética y la epigenética podrían asimilarse con la diferencia entre escribir y leer un libro. El texto, la información genética, es la misma en todas las copias pero la interpretación dependerá de la forma y las distintas emociones con las que el lector se enfrente a ese libro. De este modo el genotipo no determinaría un único desarrollo sino un patrón de reacción que responde de distinta forma según el ambiente³.

En este diálogo entre los factores ambientales y los factores genéticos, la hipótesis de la higiene cobra gran relevancia al integrar datos genéticos y epidemiológicos en el marco de las exposiciones ambientales. De este modo, se ha descrito que tanto la posición y el tamaño de la familia como el denominado estilo de vida occidental condicionarían la respuesta alérgica. El aumento de riesgo de enfermedad alérgica asociado a la ausencia de infecciones, al cambio en la flora intestinal y al aumento de la contaminación, o la disminución del riesgo relacionada con la ausencia de vacunas o con ciertos aspectos dietéticos, refuerza estas interacciones. Por otro lado, el rápido aumento, en los últimos 30-40 años⁴, de la incidencia de las enfermedades alérgicas no es explicable por el aumento en el número de diagnósticos y no se considera tiempo suficiente para que cambien los marcadores genéticos. Se precisa una explicación que integre los efectos genéticos y el ambiente en un marco temporal consistente con los datos epidemiológicos³.

La información genética está codificada en el DNA, que se encuentra compactado en el interior del núcleo celular, asociado a proteínas formando la cromatina. Desde el punto de vista celular, la heterocromatina se caracteriza por ser densa, inaccesible a las enzimas y presentar pocos genes activos; sin embargo, la eucromatina es una estructura abierta, accesible a las enzimas y con genes activos desde el punto de vista transcripcional. Existen diversos mecanismos epigenéticos que controlan y regulan modificaciones en la cromatina y que la hacen más o menos accesible a los factores de transcripción, contribuyendo a determinar el nivel de expresión de los distintos genes.

Un fenómeno muy importante en epigenética es la inactivación selectiva del DNA denominada *Imprinting* (impronta genómica). El *imprinting* genómico se puede interpretar como la diferencia funcional exis-

tente en ciertos genes dependiendo del origen materno o paterno, tras sufrir un "marcaje" diferente durante la gametogénesis. Este fenómeno podría contribuir a explicar la influencia del progenitor de origen en la expresión de algunas enfermedades alérgicas.

Los factores epigenéticos que intervienen en estos procesos se caracterizan por ser químicamente estables, aunque potencialmente reversibles, y por modificar el fenotipo sin afectar al genotipo. Son heredables y a la vez modulables o inducibles por factores ambientales. Entre estos factores epigenéticos destacan la metilación del DNA, las modificaciones covalentes de las histonas y otros mecanismos entre los que se incluyen distintos complejos proteicos y las modificaciones mediadas por RNA.

METILACIÓN DEL DNA

La metilación del DNA es un mecanismo epigenético de regulación de la transcripción mediante la adición de grupos metilo al carbono 5 del nucleótido citosina. Es la modificación covalente más frecuente del DNA y se ha denominado la *prima donna* de la epigenética⁵. Este proceso de metilación se lleva a cabo mediante la enzima DNA (citosina 5) metil-transferasa EC 2.1.1.37 (DNMT).

La metilación del DNA se produce en regiones CpG denominadas islas. Son regiones de al menos 500 pb que contienen más de un 55 % de nucleótidos C y G⁶. Estas regiones se localizan básicamente en el extremo 5'.

En el organismo, el genotipo de casi todas las células es el mismo, exceptuando el de los gametos y algunas células del sistema inmune. Durante la diferenciación celular se describe una epigenética heredable que controla las funciones genómicas. Durante las posteriores divisiones mitóticas se pueden producir otras modificaciones controladas por la epigenética estocástica.

Se describe un patrón de metilación que varía durante la maduración celular, de forma que el patrón de metilación se va consolidando a medida que maduran los gametos. Tras la fecundación, se produce una desmetilación del DNA. Este DNA permanece hipometilado durante las primeras semanas del desarrollo embrionario hasta que se produce una metilación *de novo*.

Los procesos de metilación impiden la unión de los factores de transcripción a la vez que favorecen la unión de proteínas inhibidoras de la transcripción. El grado de actividad de un gen es generalmente dependiente de su grado de metilación⁷.

MODIFICACIONES COVALENTES DE LAS HISTONAS

La cromatina se estructura en el interior del núcleo celular en unidades denominadas nucleosomas, constituidos por octámeros de histonas alrededor de los cuales se enrolla el DNA. Las histonas que constituyen estos octámeros son H2A, H2B, H3 y H4. Desde el punto de vista estructural, las histonas presentan características diferentes en cuanto al número de aminoácidos y a su concentración de aminoácidos, en especial de lisina y arginina, que condicionan las diferentes modificaciones postraduccionales.

Estas modificaciones se producen en las cadenas laterales y son fundamentalmente la acetilación, la fosforilación y la metilación si bien, recientemente, se han descrito otras como la ubiquitinación y sumoilación. Las distintas modificaciones presentan distinto efecto sobre la accesibilidad de los factores de transcripción al DNA. Por ejemplo, la acetilación de las histonas produciría un aumento de la accesibilidad⁸ mientras que la desacetilación, producida por las desacetilasas de histonas (HDAC), cerraría la estructura⁹. Existe una hipótesis sobre la existencia de un código de histonas. La combinación de las modificaciones de histonas constituye el denominado epigenoma.

OTROS MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Entre los mecanismos epigenéticos destacan los mediados por complejos proteicos. Estudios realizados en organismos inferiores han permitido describir distintos complejos proteicos con efecto epigenético como el complejo Polycomb/Trithorax¹⁰ que actúan a través de secuencias de reconocimiento del DNA denominadas PREs (elementos de respuesta a Polycomb). Otros complejos proteicos como SWI/SNF¹¹ actúan a través de la hidrólisis del ATP, alterando la estructura de la cromatina y dando lugar a fenómenos de rotación por disrupción parcial del nucleosoma.

Otro mecanismo importante lo constituyen las modificaciones epigenéticas mediadas por RNA. Entre los múltiples tipos de RNA se distingue los siRNA¹², moléculas pequeñas de RNA de interferencia. Son moléculas de doble cadena que actúan silenciando las secuencias que reconocen mediante escisión entre otros mecanismos.

Todos estos procesos descritos no actúan de forma aislada, sino interrelacionados de modo que el DNA metilado reclutaría HDAC a través de proteínas con dominios de unión a CpG metiladas, en un sistema complejo sistema de integración, no totalmente descifrado por el momento.

REGULACIÓN TH1/TH2

Un claro ejemplo de cómo los mecanismos epigenéticos regulan la expresión celular se produce en el sistema inmune. La activación de la célula CD4 + hacia Th1 o Th2 tras la exposición antigénica se caracteriza por la secreción de INF γ o IL-4, respectivamente¹³. Las células Th1 producen INF γ para promover la respuesta tardía¹⁴, para promover el cambio de isotipo de las células B hacia la producción de anticuerpos IgG2 fijadores de complemento y para proporcionar una inmunidad protectora frente a patógenos intracelulares¹⁵. Por otro lado, la célula Th2 produce IL-4 promoviendo un cambio de isotipo hacia la producción de anticuerpos neutralizantes IgG4 e IgE asociados a los procesos alérgicos. A su vez¹⁶, regulan la respuesta Th1 y proporcionan protección frente a patógenos extracelulares¹⁵.

Aparte de otros factores, la diferenciación hacia Th1 o Th2 depende fundamentalmente de las citocinas del microambiente celular en el que se activa la célula CD4 virgen. Las células Th1 requieren IL-12, mientras que las Th2 requieren IL-4¹⁷. La respuesta Th2 está regulada por el factor de transcripción GATA3, que es activado por STAT6, que a su vez es activado por la estimulación del receptor IL4R en las células CD4 vírgenes¹⁸. Se ha propuesto que las modificaciones epigenéticas de los genes que codifican citocinas podrían promover una accesibilidad selectiva¹⁹.

En la respuesta Th2, el aumento de la expresión de GATA3 está implicado en las modificaciones que sufre el gen de la IL-4, como son la desmetilación del DNA y la acetilación de las histonas²⁰. Estos fenómenos aumentarían la accesibilidad de los factores de transcripción de la IL-4. Además, se produciría un silenciamiento del IFN γ por metilación del DNA y por desacetilación de las histonas²¹.

Junto con de los genes que intervienen en los mecanismos de respuesta Th1/Th2 también es importante tener en cuenta los mecanismos de regulación de los genes que codifican proteínas relacionadas con el proceso de remodelación de las vías respiratorias como ESE-3, ADAMS33 y SPINK5.

FACTORES AMBIENTALES

Como se ha comentado previamente, los factores ambientales pueden regular estos cambios epigenéticos. Entre estos factores destaca la dieta. Se ha descrito que el ácido fólico y la vitamina B12 influyen en la disponibilidad de grupos metilo y cofactores en la formación de S-adenosilmetionina, esencial en el proceso de metilación *de novo* del DNA. Tam-

bién se ha detectado que dietas ricas en aceite de pescado podrían producir efectos epigenéticos. Otros factores importantes son las características del entorno de residencia²², el contacto con animales, la administración de ciertos fármacos o el envejecimiento²³. Aún no se dispone de mucha información sobre el mecanismo epigenético que pueda subyacer en la relación de estos factores con las enfermedades alérgicas.

Para el estudio de los factores epigenéticos se emplean distintas técnicas como el pretratamiento con bisulfito para la diferenciación de las secuencias metiladas o los métodos proteómicos como la electroforesis bidimensional, que permiten detectar las diferencias en el patrón de expresión proteica de las distintas células. Las nuevas tecnologías, como las micromatrices (microarrays), proporcionan un análisis simultáneo de un gran número de secuencias, lo que facilita la caracterización de patrones de metilación.

EPIGENÉTICA Y TRATAMIENTO

En la actualidad, una de las aplicaciones más importante de la epigenética se desarrolla en el ámbito terapéutico. Se han planteado las modificaciones en los hábitos dietéticos como mecanismos de modulación epigenético. Además, se han descrito tanto inhibidores de las DNMT como inhibidores de las HDAC como posibles agentes terapéuticos aplicados en el ámbito de la oncología, del envejecimiento y de los trasplantes. En las enfermedades alérgicas se describen distintas aproximaciones terapéuticas¹². Por un lado, tratamientos encaminados a modificar la expresión de genes que intervienen en el proceso alérgico y, por otro lado, la modificación genética de la expresión de los alérgenos, en concreto en la alergia a alimentos. Estas modificaciones están encaminadas a disminuir el carácter alergénico de estos alérgenos.

Los tratamientos actuales como los agonistas de receptores beta adrenérgicos, los corticoides, o los antileucotrienos, se emplean para disminuir las manifestaciones de las enfermedades alérgicas sin eliminar la causa; sin embargo, la modulación de los factores epigenéticos se centraría en la expresión de los genes implicados directamente en la fisiopatología de la enfermedad. En este sentido, uno de los principales mecanismos aplicados al tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en el empleo de los denominados oligonucleótidos antisentido (AS-ONs)¹². Están constituidos por 15-25 nucleótidos de cadena simple que pueden actuar activando RNAsas o bloqueando los ribosomas, evitando de este modo la expresión de genes concretos. En la actualidad, se apli-

can distintas modificaciones moleculares para mejorar su efectividad.

El problema del empleo de estas moléculas para tratamiento es la ausencia de un modelo experimental específico para la alergia, lo que dificulta su evaluación. En las enfermedades alérgicas se está estudiando el empleo de oligonucleótidos antisentido respirables, que son eficaces a dosis más bajas debido a la vía de administración. Existen algunos fármacos en fase de ensayo que actúan frente al receptor A1 de adenosina y otros dirigidos frente a GATA3²⁴, IL4RA, VLA4 o TNFalfa.

Otras moléculas que se están ensayando para el tratamiento de la enfermedad alérgica son las ribozimas y deoxirribozimas, moléculas elaboradas mediante ingeniería genética que cortan el RNA en sitios específicos alterando su expresión¹². Se están ensayando ribozimas frente a IL5, NFkB e ICAM-1.

Por último, los RNA de interferencia siRNA anteriormente comentados, son moléculas pequeñas de RNA de doble cadena que actúan incorporando complejos silenciadores para controlar de forma selectiva la expresión de determinados genes. La selección adecuada de los genes que han de ser controlados de modo selectivo es una de las claves del éxito de este tipo de tratamientos.

En definitiva, como dice Denise Barlow, la epigenética "siempre ha sido todas las cosas extrañas y maravillosas que no pueden ser explicadas por la genética" y abre extraordinarias expectativas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong AH, Gottesman II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet.* 2005;14 Spec No 1:R11-8., R11-R18.
2. Gartner K. A third component causing random variability beside environment and genotype. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals? *Lab Anim.* 1990;24:71-7.
3. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:381-6.
4. Burney P. The changing prevalence of asthma? *Thorax.* 2002; 57 (Suppl 2):II36-II39.
5. Santos KF, Mazzola TN, Carvalho HF. The prima donna of epigenetics: the regulation of gene expression by DNA methylation. *Braz. J Med Biol Res.* 2005;38:1531-41.
6. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. *Proc Natl Acad Sci. U. S. A.* 2002;99:3740-5.
7. Kang SH, et al. Transcriptional repression of the transforming growth factor-beta type I receptor gene by DNA methylation results in the development of TGF-beta resistance in human gastric cancer. *Oncogene.* 1999;18:7280-6.
8. Lee DY, Hayes JJ, Pruss D, Wolffe AP. A positive role for histone acetylation in transcription factor access to nucleosomal DNA. *Cell.* 1993;72:73-84.

9. Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science*. 1996;272:408-11.
10. Schwartz YB, Pirrotta V. Polycomb silencing mechanisms and the management of genomic programmes. *Nat Rev Genet*. 2007;8:9-22.
11. Letimier FA, Passini N, Gasparian S, Bianchi E, Rogge L. Chromatin remodeling by the SWI/SNF-like BAF complex and STAT4 activation synergistically induce IL-12Rbeta2 expression during human Th1 cell differentiation. *EMBO J*. (2007).
12. Popescu FD. Antisense-and RNA interference-based therapeutic strategies in allergy. *J Cell Mol Med*. 2005;9:840-53.
13. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73.
14. Cher DJ, Mosmann TR. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol*. 1987;138:3688-94.
15. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4 + T cells. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:635-73.
16. Mosmann TR, Bond MW, Coffman RL, Ohara J, Paul WE. T-cell and mast cell lines respond to B-cell stimulatory factor 1. *Proc Natl Acad Sci. U. S. A*. 1996;83:5654-8.
17. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787-93.
18. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713-58.
19. Ansel KM, Lee DU, Rao A. An epigenetic view of helper T cell differentiation. *Nat Immunol*. 2003;4:616-23.
20. Fields PE, Kim ST, Flavell RA. Cutting edge: changes in histone acetylation at the IL-4 and IFN-gamma loci accompany Th1/Th2 differentiation. *J Immunol*. 2002;169:647-50.
21. Grogan JL, et al. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity*. 2001;14:205-15.
22. Bousquet J, Jacot W, Yssel H, Vignola AM, Humbert M. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy*. 2004;59:138-47.
23. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004;429:457-63.
24. Finotto S, et al. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by antisense-induced local blockade of GATA-3 expression. *J Exp Med*. 2001;193:1247-60.