

AMBIENTE Y ESTILO DE VIDA EN LA PREVENCIÓN DEL ASMA EN EL NIÑO

Luis F. Sarmiento*, Marinés Vancampenhoud**,
Eliana Rísquez C.***, Ana León****

Recibido: 19/2/2010
Aceptado: 28/4/2010

Resumen

Se ha planteado que el manejo del niño con antecedentes familiares de atopia que no ha presentado asma, debe incluir medidas de Prevención Primaria que lo puedan proteger de desarrollar esta condición. En los estudios realizados a este respecto, se ha evaluado la influencia de factores dietéticos, ambientales e infecciosos que pudieran tener impacto en la historia natural de la enfermedad. En este artículo se evalúa la evidencia disponible acerca de cada intervención, a fin de dar al médico Pediatra y de Atención Primaria herramientas para hacer recomendaciones apropiadas para los padres.

Palabras clave: Asma, niño, prevención primaria, ambiente, dieta, inmunoterapia alérgeno específica

Summary

It has been suggested that the management of children at risk for developing asthma should include Primary Prevention measures in order to protect them against the development of this condition. In the published studies to date, the influence of dietary, environmental, and infectious factors involved has been assessed. In this article, we review the available evidence on each intervention, and give some tools to the Pediatrician and Primary Care Physician to make appropriate recommendations for parents.

Key words: Asthma, Children, Primary Prevention, Environment, Diet, Allergen-specific Immunotherapy

El rápido aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas, que incluyen el asma bronquial y la rinitis alérgica, ocurrido en las últimas décadas, no puede explicarse sólo a través de factores genéticos. Es bien conocido que las enfermedades atópicas tienden a agruparse en familias, lo que evidencia la importancia del componente genético en estos trastornos; sin embargo, ha sido materia de intenso debate la influencia que los factores ambientales y alimentarios tienen en el desarrollo de las manifestaciones alérgicas en individuos con fenotipo atópico. Entender cómo interactúan estas variables permite al personal de salud y al médico pediatra hacer recomendaciones en cuanto al estilo de vida que permitan prevenir el desarrollo de estas manifestaciones en individuos con predisposición familiar.

1. ALIMENTACIÓN, AMBIENTE Y SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

a.- Factores nutricionales en la génesis del asma

Durante las dos décadas pasadas se propusieron nuevos factores de riesgo e hipótesis para explicar el incremento del asma y de otras enfermedades atópicas vinculadas con la nutrición (introducción de alimentos sólidos, obesidad, consumo de prebióticos y probióticos, ácidos grasos poliinsaturados, etc.). A mediados del siglo pasado, en los albores de la

alergología pediátrica, sus precursores consideraban que el primer factor de riesgo para las enfermedades alérgicas eran los alimentos. Por tal razón, destacaban como las medidas preventivas más importantes, la dieta de la madre en el último trimestre del embarazo y la del lactante en los primeros meses de vida (1).

En la actualidad, no hay datos suficientes que sustenten el efecto protector de las intervenciones dietéticas tempranas en el desarrollo de enfermedades atópicas.

Existe cierta evidencia de que la lactancia materna exclusiva, al menos por cuatro meses, a diferencia de la fórmula de leche de vaca, previene o retarda el desarrollo de dermatitis atópica, alergia a la proteína de leche de vaca y las sibilancias tempranas (2,3).

Las fórmulas parcial o extensamente hidrolizadas, utilizadas para complementar la lactancia materna, reducen el riesgo de sensibilización alérgica y dermatitis atópica en niños de alto riesgo, al compararlas con las fórmulas lácteas convencionales. Sin embargo, este beneficio no se ha demostrado para asma bronquial (3).

La duración de la lactancia materna por menos de cuatro meses es un factor de riesgo por varias razones: a) favorece la introducción de la leche de vaca en etapas tempranas de la vida, considerada factor predisponente, por su alergenicidad; b) se asocia a un mayor número de infecciones, lo que conlleva al uso temprano de antibióticos y el consecuente desencadenamiento de una respuesta Th2, caracterizada por la producción de interleucinas (IL-) 4 y 5 que promueven la producción de IgE y eosinofilia, c) acelera el inicio de la ablactación y la introducción de alimentos alérgicos (4).

El empleo de ciertas fórmulas parcialmente hidrolizadas

* Médico Pediatra, Inmunólogo Clínico: Cátedra de Inmunología, Escuela de Medicina Dr. José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas.

** Médica Infectóloga Pediatra, Policlínica "Santiago de León", Caracas.

*** Médica Pediatra, Inmunóloga Clínica, Hospital "Dr. Carlos Diez del Ciervo" (IVSS) Unidad de Dermatología y Alergia, Caracas.

en niños de alto riesgo que no puedan recibir lactancia materna ha demostrado ser protector contra el eccema atópico durante los primeros tres años de vida, pero no contra el asma bronquial (5).

Además de la proteína de leche de vaca, los alérgenos alimentarios prevalentes en múltiples investigaciones son: soya, huevo, harina de trigo y maní. Particularmente se debe resaltar que hasta el 20% de los niños alérgicos a la leche de vaca, lo son también a la soya (6).

El efecto protector del consumo de frutas y vegetales se relaciona con su alto contenido de vitaminas como la A, C y E, y de fotoquímicos que tienen efecto antioxidante, por ello pueden atenuar el daño del epitelio respiratorio que causan los radicales libres (O₂- y H₂O₂) liberados por el eosinófilo activado durante la inflamación alérgica. Un estudio señala que la ingesta de frutas frescas 5 a 7 veces por semana, es un factor altamente protector contra el asma en los 12 meses previos, informa de la reducción de las crisis de asma, de asma severa, tos nocturna y tos crónica, al comparar con niños que ingirieron fruta menos de una vez por semana (7). La vitamina A, además de tener efecto antioxidante, protege el epitelio de la vía respiratoria y tiene propiedades antiinfecciosas que pueden reducir la aparición de las infecciones respiratorias, potencial factor inductor del asma (8).

Los ácidos grasos omega-3 tienen un papel antiinflamatorio in vitro, mediado por la disminución de derivados del ácido araquidónico (9). Aunque en un estudio la suplementación pre y posnatal no pudo lograr la prevención de la sensibilización alérgica y las sibilancias a la edad de 3 años (10), otro estudio más pequeño y con suplementación sólo prenatal consiguió disminuir la incidencia de eccema y sensibilización al huevo (11,12).

b.- Exposición Ambiental y desarrollo de asma en el niño

Con algunas excepciones, la tendencia mundial al incremento de las enfermedades alérgicas y del asma bronquial es más acentuada en países occidentales (13). Corresponde entonces establecer, cuáles son los factores de esta cultura que determinan particularidades en el ambiente que inciden en la sensibilización alérgica y qué intervenciones son razonables y efectivas para su reducción.

En este contexto, la hipótesis de la higiene, propuesta por Strachan en 1989, ha ido adquiriendo vigor y permanece como una de las explicaciones más consistentes para estos cambios (14). Plantea que la mejoría en las condiciones generales y la limpieza de las viviendas, así como de la higiene personal, constituyen un factor de riesgo ambiental y actualmente incluye factores como la exposición a animales domésticos, microbios no patógenos, endotoxina, antibióticos, microbiota intestinal y vacunas. Otros factores propuestos en la actualidad son la dieta materna, trastornos del embarazo y del parto, lactancia materna, nutrición infantil y niveles de vitamina D, medicaciones, obesidad, actividad física, estrés psicológico y contaminación ambiental (15).

Ha habido una demostración consistente de la relación

inversamente proporcional entre el número de hermanos en una familia y la prevalencia tanto de rinitis alérgica como de eccema y asma (16).

La asistencia a guarderías, en especial, durante los primeros 6 meses de vida, tiene un papel protector en el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas (17).

La exposición a animales domésticos es analizada por su influencia en la transmisión de enfermedades infecciosas y por la sensibilización a alérgenos de las propias mascotas. En el primer caso, se reconoce el papel de productos bacterianos, tales como endotoxina y glucanos, en la maduración del sistema inmunitario. Esto explicaría el menor riesgo de alergia en niños que habitan en granjas en relación con aquellos que no viven en esos lugares (18).

El otro aspecto relevante se relaciona con la exposición temprana a animales domésticos como mecanismo de sensibilización. Los estudios prospectivos han sido consistentes en demostrar esta relación, aunque no está aún clara la magnitud de exposición que puede considerarse segura o riesgosa para inducir el desarrollo de alergias (15).

La exposición a gérmenes representa un tema complejo en cuanto al riesgo de alergia y asma que puede inducir. Es bien conocido el hecho de que la infección temprana por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) es factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias, sin embargo esto no ha podido ser documentado para otras especies virales e incluso es posible que algunas ocasionen el efecto contrario (19).

Se ha observado una relación inversa con ciertas infecciones como hepatitis A, toxoplasmosis y herpes simplex 1 (20), pero probablemente esto se da por la asociación de estas infecciones transmitidas por vía fecal-oral, con las condiciones de higiene de la población.

Las infecciones helmínticas, frecuentes en países con baja prevalencia de asma, tienen la capacidad de generar un estado de inmunobalance, mediado por citoquinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF- β . Sin embargo, la fase de migración pulmonar de algunos geohelminthos puede inducir inflamación pulmonar eosinofílica y sibilancias. Estudios realizados en Venezuela, sugieren que la presencia de helmintiasis intestinal tiene un efecto diferente sobre la presencia de asma y atopia, dependiendo de la magnitud de la infestación y el nivel socioeconómico del hospedador (21).

Existe controversia respecto a la relación observada entre la exposición a antibióticos y el desarrollo de asma (22).

Estudios comparativos de la flora intestinal entre poblaciones occidentales y de Europa oriental, revelan una asociación entre elevada carga de clostridios y baja de lactobacilos con sensibilización atópica (23), pero sería necesario el diseño de estudios de intervención para evaluar la aplicabilidad de este conocimiento.

A pesar de que individuos de ciertas familias con prácticas antroposóficas de Europa y los Estados Unidos presentan menor prevalencia de atopia, no existe evidencia concluyente a la fecha que sugiera la conveniencia de evitar las inmu-

nización rutinaria de los niños como forma de prevenir el asma (24). En contraste, resultados de estudios realizados en Japón indican que una respuesta positiva a la prueba de la tuberculina está asociada con una menor incidencia de asma, menores concentraciones de IgE sérica y un perfil de citoquinas tipo Th1, que tiende a inhibir las respuestas alérgicas (25).

- Sensibilización alérgica en el niño

La exposición temprana frente a aeroalergenos intradomiciliarios, como los derivados de gato y ácaro, tiene un importante impacto en la sensibilización (26-31), asociación que además es dependiente de la dosis. Esta exposición es en gran medida factor determinante de la expresión de asma en el niño, aunque en muchos países se ha encontrado un incremento en la prevalencia del asma en ausencia de un aumento de la exposición (32,33).

En Venezuela, los alérgenos más prevalentes son el ácaro del polvo y, en menor medida, los derivados de hongos, cucarachas, perro y gato. Todos éstos intradomiciliarios y perennes (34).

Los estudios de intervención son variados en cuanto a la población sometida al control ambiental, la reducción obtenida en el grado de exposición ambiental y las variables evaluadas, tales como la sensibilización alérgica de los participantes y la expresión de manifestaciones atópicas. Por ello, es necesario entender que, al recomendar el control ambiental estricto en niños asintomáticos provenientes de familias atópicas, se debe considerar que es un proceso complejo con múltiples variables (18,19).

Se ha observado que la combinación de medidas dietéticas y control ambiental en niños con riesgo logra una reducción significativa en el desarrollo de asma, dermatitis atópica y atopía (35). El control estricto pre y postnatal también ha demostrado una disminución significativa de algunos parámetros de funcionalismo pulmonar a la edad de 3 años, aunque con una mayor frecuencia de sensibilización al ácaro del polvo (36).

Otro enfoque corresponde al fenotipo de sibilantes tempranos, no atópicos, en lactantes y preescolares que en su mayoría no evolucionan a asma instalada en los años posteriores (33,37), en quienes la exposición a aeroalergenos no debería tener mayor trascendencia.

- Tabaquismo

La exposición a humo del cigarrillo es un factor importante en la génesis del asma y en el desarrollo de otros trastornos respiratorios y complicaciones, así como una menor capacidad de respuesta a tratamiento esteroideo. Los hijos de madres que fuman durante el embarazo presentan deficiencia en su función pulmonar (38,39).

El tabaquismo materno prenatal y postnatal condiciona el desarrollo de sensibilización alérgica y asma en niños de padres alérgicos (40,41).

- Contaminación ambiental

El papel de la contaminación aérea, tanto intra como ex-

tradomiciliaria aún es controversial (42). Determinados componentes del aire urbano, (dióxido de nitrógeno, vapor ácido, carbón y partículas de más de 1 micrón de diámetro) limitan significativamente el desarrollo del pulmón durante la adolescencia (43), y aunque esto sugiere que el asma puede ser más grave en niños sometidos a esta variable, no necesariamente implica un mayor riesgo de desarrollo de asma. Si bien niveles elevados de contaminación aérea se han asociado con brotes epidémicos de asma, no está claro que ellos influyan en la génesis de la enfermedad (44,45). Se considera que ciertos contaminantes intradomiciliarios (tales como el humo de combustibles de cocina, cucarachas y hongos) pueden tener similar efecto.

2. INTERVENCIONES PARA MODIFICAR

LA HISTORIA NATURAL DEL ASMA

a.- Inmunoterapia alérgico-específica

Aparte del control ambiental y de las modificaciones dietéticas, actualmente una de las intervenciones de las que se dispone evidencia para fundamentar el efecto favorable de cara a la historia natural de la enfermedad alérgica (incluyendo el asma alérgica), es la Inmunoterapia Alérgico Específica (ITE) (46-51).

La ITE consiste en la administración por vía subcutánea, sublingual, oral o incluso inhalatoria, de extractos derivados de alérgenos, lo cual ha demostrado ser efectivo para modificar la respuesta alérgica y disminuir significativamente a mediano y largo plazo el impacto de la alergia respiratoria en la calidad de vida y los gastos en salud (52). La ITE ha sido utilizada ampliamente en alergias respiratorias, es capaz de modificar la respuesta inmunitaria ante los alérgenos implicados, ya que actúa sobre las células T reguladoras, produce cambios en el patrón de citoquinas (disminución de IL-4 e IL-5 y aumento del Interferón $-\text{IFN } \gamma$ -) y varía las concentraciones séricas de inmunoglobulina IgG-4. Es así como se produce una desviación inmunitaria del fenotipo Th2 hacia el fenotipo Th1, lo que se traduce en una disminución de la respuesta inflamatoria cuando el paciente se expone al alérgeno implicado, y en paralelo mejoran los síntomas (53-56).

La Inmunoterapia Específica Subcutánea (ITESC) con extractos de ácaros ha demostrado ser efectiva en niños con asma en reducción de síntomas (57-59). Estudios controlados con ITESC con un solo extracto alérgico, han demostrado reducción de la hiperreactividad de la vía aérea, disminución de los signos y síntomas provocados por la exposición natural a los alérgenos y, en algunos casos, cambios en la función pulmonar (59,60). Respecto a la ITESC con varios extractos simultáneos, se requieren más estudios para valorar su eficacia, ya que hay pocos en el tratamiento del asma alérgica persistente (61). Se debe tener especial cuidado con la ITESC con extractos ácaros en niños con asma alérgica, debido a que se han reportado efectos colaterales serios en este grupo de pacientes, como obstrucción irreversible de la vía aérea (62-64), especialmente en menores de 5 años. Está cla-

ramente demostrado que no se debe administrar en asma inestable o en pacientes con VEF1 < 70%, siendo preciso estabilizar antes al paciente asmático con broncodilatadores y antiinflamatorios (65).

La Inmunoterapia Sublingual (ITESL) es una alternativa a la vía subcutánea (66). Su seguridad ha sido comprobada, incluso en niños menores de 5 años (66). Ha reportado marcada disminución de los síntomas y del uso de medicación de rescate en niños entre 3 y 18 años de edad con asma alérgica (67). Ha demostrado tener un buen perfil de seguridad (66); sin embargo, todavía faltan por identificar marcadores biológicos, cuya modificación tengan una correlación paralela con la mejoría clínica de los pacientes que reciben ITESL (68).

Se ha comprobado la prevención de asma en pacientes con rinitis tratados con inmunoterapia, considerando que la rinitis se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma (69,70). En un estudio en pacientes con rinitis alérgica, tratados con inmunoterapia al polen de los árboles, durante 12 años de seguimiento, ningún paciente desarrolló asma (71). En otro estudio con inmunoterapia oral, ningún niño con rinitis alérgica desarrolló asma en comparación con un 31% en el grupo placebo (72). El interés por la ITESL ha aumentado a nivel mundial, en especial, por su potencial uso en la edad pediátrica, pero todavía sus efectos a largo plazo y su papel preventivo en la aparición del asma debe ser mejor documentado, así como la determinación de sus dosis óptima para mantener su eficacia (73).

- Prebióticos y Probióticos

Los probióticos son organismos vivos, que al ser ingeridos, tienen un efecto beneficioso en el hospedador. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los han definido como «organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped» (74). Los organismos más estudiados son las bacterias ácido-lácticas, en especial, *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp*, por ser consideradas seguras para uso humano.

Los probióticos son productos que contienen un número suficiente de microorganismos vivos que alteran positivamente la microbiota por colonización del intestino (75,76). Para que un organismo sea definido como probiótico debe reunir algunas características, como ser habitante normal del intestino humano, no ser patógeno ni toxigénico, sobrevivir al medio ácido del estómago y efecto de la bilis en el duodeno, capacidad de adhesión a células epiteliales, adaptarse a la microbiota intestinal sin desplazar la microbiota nativa ya existente, producir sustancias antimicrobianas y tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunitarias y las actividades metabólicas (77,78).

Entre los microorganismos probióticos utilizados en el consumo humano se encuentran las Bacterias Ácido-Lácticas (BAL) que comprenden lactobacilos y bifidobacte-

rias, pero también se utilizan otras cepas bacterianas no patógenas, como *Streptococcus*, *Enterococcus* y microorganismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii*, que es una levadura no patógena (78).

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeridos, como inulina y fructooligosacáridos, que afectan beneficiosamente al huésped, estimulando el crecimiento o actividad de bacterias intestinales útiles, como es el caso del *Bifidobacterium* en el colon (76).

Los simbióticos son productos que contienen pre y probióticos e implican sinergia entre los dos, aumentando los beneficios para el hospedador (76).

Los efectos benéficos en la salud incluyen tratamiento y prevención de la diarrea por rotavirus en niños, reducción de la diarrea asociada con el uso de antibióticos, prevención de diarrea del viajero, vaginitis, infecciones urinarias, alergia a los alimentos y reacciones alérgicas en niños, así como también pueden mejorar la intolerancia a la lactosa.

Se encuentra en investigación el uso de BAL como antígenos para el desarrollo de vacunas que induzcan una respuesta humoral protectora.

Los probióticos pueden actuar para mejorar la resistencia del huésped frente a infecciones, mediante la producción de sustancias antimicrobianas como el ácido dextroláctico y otros ácidos de cadena corta, metabolitos como peróxido de hidrógeno, diacetilo y bacteriocinas (79). Disminuyen el pH intestinal, favoreciendo el crecimiento de organismos beneficiosos (78,79); aumentan la resistencia a la colonización, por competir con patógenos para unirse a los sitios de adhesión en la superficie del epitelio intestinal (77,79); generan una reducción competitiva de la disponibilidad de nutrientes (78,79) y una estimulación directa de la respuesta inmunitaria innata y adquirida (74,80).

También es posible que los microorganismos probióticos modulen la respuesta inflamatoria, ya que pueden modificar la expresión de genes implicados en la respuesta inmunitaria y la inflamación (TGF-β y otros factores de la familia TNF, citoquinas, óxido nítrico sintetasa, defensina-1), la apoptosis, el crecimiento celular, la diferenciación celular (ciclinas, caspasas, oncogenes), las señales intercelulares (ICAM, integrinas), la adhesión celular (cadherinas), las señales de transcripción y transducción a nivel intestinal (81,82).

Los probióticos pueden mejorar la respuesta inmunitaria para prevenir las reacciones alérgicas en los niños (77). En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble-ciego, mujeres embarazadas recibieron *L. rhamnosus GG* cuatro semanas antes del parto y por seis meses se les administró a sus hijos, y se observó una disminución significativa de eccema atópico en los bebés (83). Sin embargo, el estudio no demostró diferencias en la sensibilización alérgica en las pruebas cutáneas o anticuerpos IgE, y es prematuro apreciar si hubo algún efecto en la rinitis y el asma, aunque pareciera que no.

Otros probióticos utilizados con fines preventivos son: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum* y

Bifidobacterium lactis (84). Estudios más recientes han demostrado que la suplementación con *Lactobacillus GG*, durante el embarazo y los primeros meses, no reduce la incidencia de dermatitis atópica ni altera la severidad de dermatitis atópica en los niños incluidos, además se asocia a un incremento de la tasa de episodios recurrentes de sibilancias, por lo tanto este probiótico no se debe recomendar para la prevención primaria (85,86).

L. rhamnosus GG y *B. lactis han* demostrado ser útiles en neonatos alérgicos a la leche de vaca (74). Este efecto es el resultado de la habilidad del organismo para incrementar la permeabilidad intestinal, estimular la secreción de IgA, producir citoquinas reguladoras como la IL-10 y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) (74,80). La actividad de estas citoquinas se asocia con la supresión de las células Th2 y secreción reducida de citoquinas proinflamatorias, con un control de la respuesta IgE y reducción de la inflamación alérgica en el intestino (87).

En conclusión, dado que los estudios específicos para la prevención y tratamiento del asma no han demostrado un efecto beneficiosos de los probióticos (88), no es recomendable su uso para este objetivo. Los resultados clínicos disponibles reportan efectos beneficiosos en la prevención de dermatitis atópica, eczema (89) y rinitis alérgica (90).

A pesar de que los probióticos representan un avance terapéutico importante, es necesario continuar su investigación científica, definir sus mecanismos de acción y realizar más estudios doble ciego para dilucidar su utilidad y la razón por la cual fallan en ciertos eventos clínicos.

REFERENCIAS

- Pérez M. Prevención de las enfermedades alérgicas. Revista Alergia México. 2008;55(4):135-7.
- Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr. 2001 Aug;139(2):261-6.
- Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. Curr Opin Pediatr. 2008 Dec;20(6):698-702.
- Asociación Mexicana de Pediatría. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. Acta Pediatr Mex. 2002;23(supl 1):1-39.
- von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1442-7.
- Sampson H, Leung D. Adverse reactions to foods. En: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7ª ed. Philadelphia: Mosby 2008; pp: 51-58
- Moreira E, García MC. Lactancia materna y vitamina A. Rev Cubana Aliment Nutr. 1997;11(2):102-4.
- Coronel C, Carlos. Factores dietéticos asociados al asma bronquial en los niños. Revista mexicana de pediatría. 2005;72(1):17-20.
- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. Lipids. 2003 Apr;38(4):343-52.
- Peat JK, Mihrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K, et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. J Allergy Clin Immunol. 2004 Oct;114(4):807-13.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. Clin Exp Allergy. 2003 Apr;33(4):442-8.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2003 Dec;112(6):1178-84.
- Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009 Jun;64(6):476-83. Epub 2009 Feb 22.
- Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.
- Ownby D, Johnson C. Factors Underlying the Increasing Incidence and Prevalence of Allergic Diseases En: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7ª ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 769-778.
- Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. Clin Exp Allergy. 2006 Apr;36(4):402-25.
- 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 Aug 24;343(8):538-43.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med. 2002 Sep 19;347(12):869-77.
- Wahn U. Development and Prevention of Atopic Disease in Childhood. En: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7ª ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 779-785.
- Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. J Allergy Clin Immunol. 2002 Sep;110(3):381-7.
- Lynch NR, Pérez M, López RI, Turner KJ. Measurement of anti-Ascaris IgE antibody levels in tropical allergic patients, using modified ELISA. Allergol Immunopathol (Madr). 1987 Jan-Feb;15(1):19-24.
- Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2006 Mar;129(3):610-8.
- Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. Acta Paediatr. 1997 Sep;86(9):956-61.
- Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic

- sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):414-21.
25. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997 Jan 3; 275(5296):77-9.
 26. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Forster J, Schraub S, et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jul;94(1):44-52.
 27. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettner-Goetz P, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1989 Nov;84(5 Pt 1):718-25.
 28. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1392-7.
 29. Mahmic A, Tovey ER, Molloy CA, Young L. House dust mite allergen exposure in infancy. *Clin Exp Allergy*. 1998 Dec;28(12):1487-92.
 30. Ownby D, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002 Aug 28;288(8):963-72.
 31. Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29(7):905-11.
 32. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy*. 1991 Sep;21(5):573-81.
 33. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):763-70.
 34. Sánchez Borges M, Mantilla P, Capriles Hulett A, Caballero F. Alérgenos responsables de las enfermedades alérgicas respiratorias en Venezuela. *Revista Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología* 2003;2:43-52.
 35. Arshad S, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):307-13.
 36. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):433-9. Epub 2004 May 13.
 37. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy*. 1999;54 Suppl 49:24-8.
 38. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995 Jan 19;332(3):133-8.
 39. Martinez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, De Castro G, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(5):518-23.
 40. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy*. 1999 Mar;54(3):220-8.
 41. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy*. 2009 Mar;64(3):445-51. Epub 2009 Jan 17.
 42. Antó JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):670-4.
 43. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1057-67.
 44. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):665-73.
 45. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2328-35.
 46. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572-73.
 47. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med*. 1965 Sep 23;273(13):675-9.
 48. Bousquet J, Lockett R, Mailling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Oct;102(4 Pt 1):558-62.
 49. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet*. 1978 Oct 28;2(8096):912-5.
 50. Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin Exp Allergy*. 1999 Feb;29(2):176-81.
 51. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
 52. Nelson HS. Immunotherapy for Inhalant allergens. En: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7^a ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 1657-1674.
 53. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy*. 2006 Jan;61(1):3-14.
 54. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiederman U, Shenk S et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T cell clones specific for PHL p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*. 1997 Sep;27(9):1007-15.
 55. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow up. *Allergy*. 1997 Mar;52(3):331-4.
 56. Rieckenberg MR, Khan RH, Day JH. Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. *Ann Allergy*. 1990 Apr;64(4):364-7.
 57. Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin Exp Allergy*. 1999 Feb;29(2):176-81.
 58. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with standardized

- Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Apr;99(4):450-3.
59. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Jul;94(1):1-11.
 60. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized control trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):969-74.
 61. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):763-9. Epub 2009 Feb 13.
 62. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994 Jan;10(1):5-17.
 63. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Feb;85(2):473-9.
 64. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy.* 2009 Oct;39(10):1569-74. Epub 2009 May 26.
 65. Peláez Hernández A, Dávila González IJ. Tratado de Alergología. Madrid. Editorial Ergon. 2007.
 66. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age 5 years. *Clin Exp Allergy.* 2005 May;35(5):560-4.
 67. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008 Mar;133(3):599-609. Epub 2007 Oct 20.
 68. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005 Jan;60(1):4-12.
 69. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Mar;109(3):419-25.
 70. Koh YY, Kim CK. The development of asthma in patients with allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun;3(3):159-64.
 71. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy.* 1997 Mar;52(3):331-4.
 72. Rieckenberg MR, Khan RH, Day JH. Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. *Ann Allergy.* 1990 Apr;64(4):364-7.
 73. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;9(2):168-76.
 74. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Oct;16(4):658-72.
 75. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis.* 2002 Sep;34 Suppl 2:S2-7.
 76. Scherezzenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 Suppl):361S-364S.
 77. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care.* 2003 Nov-Dec;17(6):277-83.
 78. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 Suppl):386S-392S.
 79. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):396S-402S.
 80. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 Suppl):444S-450S.
 81. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis.* 2002 Oct;15(5):501-6.
 82. Aviña FJA, Castañeda GD. Marcha alérgica: el camino de la atopía. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2006;15(2):50-56.
 83. 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 Apr 7;357(9262):1076-9.
 84. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevención of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 May;119(5):1174-80. Epub 2007 Mar 8.
 85. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e850-6. Epub 2008 Mar 10.
 86. Kopp MV, Salfed P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 May;12(3):298-303.
 87. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science.* 2002 Apr 19;296(5567):490-4.
 88. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Dec;101(6):570-9.
 89. Hauer A. [Probiotics in allergic diseases of childhood]. [Artículo en alemán]. *MMW Fortschr Med.* 2006 Aug 31;148(35-36):34-6.
 90. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res.* 2007 Aug;62(2):215-20.