

ISAAC III: La Dermatitis Atópica en Quito y el Ecuador

Sergio Barba^{1,2,4}, Gonzalo Lascano^{1,3}, Plutarco Naranjo^{1,2}, Nelly Landazuri⁴, Mercedes Morales^{1,3}, Fausto Alvarez¹, Magdalena Zurita¹.

¹ Sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y Ciencia Afines

² Universidad Central del Ecuador

³ Hospital General de la FF AA, Quito

⁴ Centro Médico AXXIS, Quito

260 Vozandes y Av. América. Of. 509. www.AAAAlergia.com

sergiobarbaecuador@yahoo.com

Recibido: 16, 06, 2011; aprobado: 12, 09, 2011

RESUMEN.- Presentamos los resultados relacionados con la Dermatitis Atópica (DA) del estudio ISAAC III realizado en Quito, Ecuador, en los años 2003 y 2004. El cuestionario internacional valora la presencia de síntomas de eccema en el último año, de eccema diagnosticado, su intensidad y sus relaciones con atopia y el inicio precoz (antes de los 2 años de edad). Encontramos que Quito es una ciudad con alta prevalencia de DA tanto entre los niños de 6 a 7 años de edad como en los adolescentes de 13 a 14 años (95% de confianza, error +/- 1.73). Debido a que las formas verdaderamente atópicas, basados en la existencia de fenotipos clínicos de DA, se presentan en el 27% de los niños y en el 7% de los adolescentes, pensamos que hay otros factores que justifican estas prevalencias, como son el clima per-sé, algunas alteraciones medioambientales como la polución, y posibles características genéticas de la barrera física cutánea que permiten sensibilizaciones alérgicas fáciles.

PALABRAS CLAVE: Alergia, Dermatitis Atópica, Epidemiología, ISAAC,

ABSTRACT.- The results related to Atopic Dermatitis (DA) from ISAAC III studies made in Quito, Ecuador, during the years of 2003 and 2004 are reported in this study. The international questionnaire assesses the presence of symptoms of "current eczema" occurring in the last year, the diagnosed eczema, its intensity and its relationship to atopy, the early onset (before age 2). Quito is a city with high prevalence of DA in both children 6-7, and teens 13-14 years old (95%, error +/- 1.73). The atopic phenotype of the disease is present in 27% of children and 7% of teens.

In summary, we believe that there are other factors that influence this prevalence: the climate itself, some environmental conditions such as pollution and a possible genetic alteration of the physical coetaneous barrier that allows an easy skin allergic sensitization.

KEY WORDS: allergy, atopic dermatitis, epidemiology, ISAAC

INTRODUCCIÓN

La Dermatitis Atópica (DA) es una alteración inflamatoria crónica y recurrente de la piel, muy pruriginosa, que ocurre con frecuencia en personas atópicas. La inflamación representa importantes alteraciones inmunológicas, pudiendo ser aguda o crónica y acompañarse de otras enfermedades alérgicas, especialmente la rinitis y el asma bronquial, en lo que se ha denominado en los niños “marcha alérgica” (1, 2, 3).

La prevalencia de la enfermedad se había estimado en varios estudios entre el 4 al 20% (4) y no hay referente nacional para el padecimiento.

En el estudio ISAAC (International Study of Allergy, and Asthma in Childhood) de fase I realizado entre 1992 y 1997, se investigó los síntomas de eccema mediante herramientas epidemiológicas estandarizadas, en 715.033 niños de 154 Centros de 56 países de algunos lugares del mundo. El rango de población afectada se encontró entre el 0.6% y el 20.5% de las diferentes poblaciones encuestadas, encontrando que existían relaciones con la edad y las condiciones medioambientales (4,5).

Con estos antecedentes se amplía la

investigación y se realiza en casi todo el mundo la fase III de ISAAC en la que se incluyen 100 nuevos centros de 40 países, entre ellos Quito y Guayaquil en el Ecuador, que no habían participado en la fase I.

MÉTODOS

El estudio es transversal y utiliza el cuestionario ISAAC (6) acerca de los síntomas de eccema y es aplicado a 3014 adolescentes de 13 a 14 años de edad y a madres de 3055 niños de 6 a 7 años de edad. Participaron aleatoriamente 34 escuelas y 22 colegios de Quito entre 2003-2004. El estudio tiene un nivel de confianza del 95% y un error de +/- 1.73 en los dos grupos etarios y su validación ha sido realizada por ISAAC internacional.

El “Eccema Actual” es definido como erupción flexural en los pasados doce meses y se considera de moderado a severo si es que se asocia con alteraciones del sueño durante una o más noches a la semana. La “Presencia de Eccema alguna vez” se le considera como la presencia de síntomas eccematosos eventuales. (6,7)

RESULTADOS

3055 madres completaron el cuestionario de los niños de 6 a 7 años de edad. El 33.6% manifestó la presencia de lesiones eczematosas en algún momento de su vida (el 22.5% el último año). Las lesiones fueron especialmente en glúteos. El 27% presentó las lesiones antes de los 2 años de edad. Las for-

mas clínicas leves afectaron al 63% de los pacientes, y al 11% las moderadas o graves. El 10.9% de los pacientes ya tenía el diagnóstico, pero solo el 8% tenía tratamiento en curso. La coexistencia con otras enfermedades atópicas fue del 16%. La atopia familiar estuvo presente en el 49%. La probabilidad de la DA en los niños quiteños de esta edad fue del 28.99% (tabla 1).

Tabla 1. Los síntomas en el grupo de 5 a 6 años. Cuestionario escrito. Quito (7,8)

Variable	Número	Prevalencia (%)
Rash alguna vez	1025	33.6
Rash en los últimos 12 meses	833	22.5
Rash flexural	688	22.5
Completa desaparición del rash en los últimos 12 meses	492	16.1
Alteración del sueño (1-2 noches/ semana/ últimos 12 meses)	88	2.9
Eccema siempre	334	10.9
Síntomas de eccema los pasados 12 meses	688	22.5
Número de participantes	3055	100

ISAAC ID: 078001. PAIS: ECUADOR REGION: LATINOAMERICANA

Tabla 2. Los síntomas en el grupo de 13 a 14 años. Cuestionario escrito Quito y Guayaquil (7,8)

Variable	Número	Prevalencia (%)
Rash alguna vez	918	30.5
Rash en los últimos 12 meses	675	16.5
Rash flexural	599	19.9
Completa desaparición del rash en los últimos 12 meses	356	11.8
Alteración del sueño (1-2 noches/ semana/ últimos 12 meses)	72	2.4
Eccema siempre	354	11.7
Síntomas de eccema los pasados 12 meses	599	19.9
Número de participantes	3014	100

ISAAC ID: 078001. PAIS: ECUADOR REGION: LATINOAMERICA

3014 adolescentes respondieron al cuestionario. El 30% refirió la presencia de síntomas relacionados con dermatitis atópica alguna vez en su vida. El 16.5% de ellos en el último año. Las lesiones fueron especialmente en el cuello. El 63% de los afectados presentaban formas leves; el 11% moderadas y graves. El 12% tenía diagnóstico y solo el 5% algún tratamiento. La coexistencia con otras atopias fue del 18.4%. Atopia familiar se encontró en el 24% y la probabilidad de que un adolescente quiteño presente dermatitis atópica fue del 36.91% (tabla 2).

Se investigaron en ISAAC-Quito otros datos complementarios, como la presencia de mascotas intradomicilia-rias, áreas verdes cerca de la vivienda, influencia de la contaminación medio-ambiental, condiciones del nacimiento, hábitos alimentarios de los primeros

años de vida los cuales serán objeto de otra publicación. Algunos de estos datos, como el cálculo de probabilidades del padecimiento en los niños quiteños según la edad de inicio la presentamos en la tabla 3.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio ISAAC III, en la que por primera vez participamos, trae la novedad que en la ciudad de Quito la DA, en niños de 5 a 6 años, tiene la mayor prevalencia en el mundo, así como también que no estamos muy lejos del primer lugar en el grupo de los adolescentes (7,8). Aunque las formas clínicas no son de las más graves, su frecuencia, a más de ser sorpresiva, se relaciona también con las alta prevalencias que encontramos en nuestro medio de otras enfermedades atópicas como la rinoconjuntivitis (9) y en el asma bronquial.

Tabla 3. Sumario de los resultados de ISAAC-III en Quito, Ecuador

Variable	5 a 6 años (%)	13 a 14 años (%)
No. de encuestas	3055	3014
DA alguna vez	33.6	30.5
DA último año	22.5	16.5
Diagnosticados previamente	11	12
En tratamiento	8	5
Formas leves	63	11
Formas moderadas y graves	63	11
Coexistencia con otras atopias	16	18
Cálculo de probabilidades (*)	28.99	36.91
Sitios de afección más frecuentes	Glúteos	Cuello, tobillos
Inicio antes de los 2 años de edad	27	7

(*) Por regresión logística de variables dependientes e independientes

Los diez mayores países afectados por DA según ISAAC III se explican en la tabla 4 y 5. (8)

Para explicar esta situación debemos aceptar que en Quito, la atopía puede justificar el 27% de los casos infantiles y el 7% de los casos de DA en adolescentes; pero, no es menos cierto que los infantes quiteños tienen en su contra otros factores como los climáticos, los factores de influencia epigenética como la alimentación, la polución medioambiental, a los que pueden sumarse alteraciones de la barrera epitelial: genéticas e infecciosas, que en conjunto pueden cooperar en la alta prevalencia de la enfermedad

Antes de que realicen los estudios ISAAC, fuera del norte de Europa, se sabía poco acerca de la prevalencia de la DA. En el estudio ISAAC-I se recogie-

ron los primeros datos estandarizados de algunos países del mundo (9,10).

El eccema flexural varió en los niños de 6 a 7 años, entre el 2% en Irán a más del 16% en el Japón. En los adolescentes, entre el 1% de Albania y más del 15% en los países del norte de Europa. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de los grupos etarios estudiados y en términos generales se concluyó que la alteración era más frecuente en los países de Australasia y el Norte de Europa, que en Europa Oriental y el este Asiático y que la prevalencia de las enfermedades alérgicas tenían etiología, tiempo de ocurrencia y curso clínico relacionados con las exposiciones ambientales particulares de cada localidad

Tabla 4. Países con mayor prevalencia de síntomas de eccema en el grupo de 5 a 6 años de edad (8)

PAIS	PREVALENCIA (%)
Ecuador	22.5
Suecia	22.3
Nicaragua	20.0
Cuba	18.2
Australia	17.1
Reino Unido	16.0
Honduras	15.9
Nueva Zelanda	15.0
Panamá	14.4
Colombia	14.3

En el grupo de niños de 5 a 6 años de edad Quito, tiene la prevalencia más alta. Es importante el indicar que los datos son solamente del Centro Base de ISAAC. No se realizó el estudio en el Centro ISAAC de Guayaquil.

Tabla 5. Países con mayor prevalencia de síntomas de eccema en el grupo de 13 a 14 años de edad (8)

PAIS	PREVALENCIA (%)
Bolivia	21.1
Nicaragua	20.4
Etiopia	19.0
Guinea	18.8
Costa de Marfil	18.2
Paraguay	17.7
Marruecos	17.0
Ecuador	16.5
Congo	16.2
Finlandia	15.6

En el estudio de los adolescentes, las cifras reportadas por ISAAC-Internacional son las que se calculan con los datos del Centro Base Quito y el de Guayaquil en conjunto

Pero en la fase III de ISAAC ya se encontraron diferencias etarias en la prevalencia. Participaron (5 a 10 años después de la fase I), con el mismo cuestionario, 187 943 niños de 64 Centros de 35 Países y 302 159 adolescentes de 105 centros de 55 países que habían ya participado en la fase I (11). La prevalencia del eccema entre 13 y 14 años de edad en países ricos se mantenía e incluso bajaba, mientras que en los niños de 6 a 7 años aumentaba en los países en vías de desarrollo. Esto se relaciona con la opinión generalizada que anteriormente no se habían realizado estudios estandarizados, así como también, que a más de la genética y la pobreza, habían otros factores, como las condiciones medioambientales, por ejemplo, que influenciarían sobre las sensibilizaciones

y el desencadenamiento de las alergias (4). No se encontraron relaciones con la etnicidad.

De los distintos cofactores en estudio, se han obtenido algunas pistas en aspectos como el clima, la dieta, la duración de la lactancia materna, el retardo (o la precocidad) de la introducción de nuevos alimentos a los infantes, así como las alteraciones propias de la barrera cutánea, que permiten sensibilizaciones alérgicas.

En la variable climática se ha encontrado relación de asociación positiva con la latitud y negativa con la temperatura media exterior en países alejados del trópico como se ha corroborado en estudios realizados en Taiwan y España (12,13). Con excepción de Suecia y el Reino Unido en el grupo de niños, y de

Finlandia en el grupo de adolescentes, las frecuencias más altas de eccema se encuentran en los países que se ubican entre los trópicos de Cáncer y de Capricornio (Tablas 4 y 5)

Es los países ubicados en estas zonas tropicales, como el Ecuador, los cambios de hábitos de vestido por la variación térmica, el grado de humedad ambiental (muy bajo en Quito), el estado de hidratación de la piel, la polución medioambiental, la mayor exposición a la radiación ultravioleta (¿de los trópicos?), pueden favorecer sensibilizaciones mediadas por IgE (14-16).

En ISAAC I se encontró una relación negativa con el consumo de verduras, proteínas de cereales, frutos secos y pescado fresco (17,18,19), basándose en posibles alteraciones dietarias y disponibilidad de araquidonatos en las membranas celulares (20-23). Este es un cofactor que estamos analizando en conjunto los participantes del estudio ISAAC III.

La posibilidad de que la edad de ablactación y la introducción de alimentos nuevos en los infantes como cofactores de enfermedades alérgicas se encuentran en discusión (24-34). En nuestros estudios de 1994, no encontramos mayores ventajas de una prolongada lactación materna para la prevención de enfermedad alérgica en el Ecuador, existiendo más bien una correlación positiva entre la introducción precoz de leche bovina procesada y alergia (35 , 36).

En cuanto a la teoría de que alteraciones inmunológicas sean las únicas causantes de la DA (37-41) confronta con dificultades para explicar la incongruencia de los resultados de estudios longitudinales que no logran convincentemente correlacionar la existencia de predisposición atópica y enfermedad (41,42). Incluso en nuestro medio, en la publicación de Flohr, de atopía en una zona rural de la provincia de Pichincha, no concuerda con la prevalencia encontrada en ISAAC Quito (43) y en lugares semejantes del área andina.

Entonces cobra fuerza la posibilidad que el estado de la barrera cutánea sea también importante en la génesis y el desencadenamiento de las alteraciones de la DA. La piel lastimada puede volverse sensible a los estímulos proalérgicos como las infestaciones, las infecciones; las agresiones físicas como las inducidas por variaciones climáticas y otras cuando presenta alteraciones histológicas, como la carencia de proteínas de sostén de la dermis, la filagrina por ejemplo (41, 42, 43). La síntesis de este tipo de proteínas, que es modulada genéticamente, puede ser objeto de mutaciones que en algunos países del norte de Europa llegan al 10% de la población (44), siendo la determinante de las formas clínicas particularmente graves de sensibilización y eccema.

En nuestro medio, a más de la genética atópica tenemos que insistir en la importancia de las alteraciones de la barrera cutánea y de otros cofactores

como la pérdida de la hidratación cutánea, el aumento del pH de la piel, la radiación ultravioleta, la contaminación medioambiental los cuales requieren estudios de cohorte que se inicien desde el nacimiento (45-50).

3. Aquellos que podríamos calificarlos como mixtos, de adolescentes y de los adultos, en los que, a la alteración de la barrera cutánea, se suman sensibilizaciones posteriores y/o elementos irritantes inespecíficos persistentes

Tabla 6. Hipótesis acerca de la posible existencia de fenotipos etiopatológicos de la DA en Quito (46,47)

FENOTIPO	EDAD DE PRESENTACION	IgE EN SUERO	TEST CUTANEOS	DEFECTO INMUNOLOGICO	DEFECTO GENETICO
Atópicos	Infantes	Alta	Positivos	Alteración de linfocitos Tregs	NO
De Barrera Cutánea	Infantes adolescentes	Normal	Negativos	NO	Deficiencia de filagrina
Formas Mixtas	Adolescentes y Adultos	Normal o alta	Positivos o negativos	Alteración de linfocitos Tregs	Deficiencia de filagrina u otros

Los fenotipos “atópicos” son aquellos en los que la enfermedad tiene una clara connotación de daño inmunológico y se presentan casi exclusivamente en los niños. Los fenotipos “de barrera cutánea” pueden traer alteraciones genéticas como por ejemplo, la deficiencia de filagrina, que permiten agresiones constantes a la piel, pudiendo presentarse tanto en infantes como en adolescentes. Los fenotipos “mixtos” suman a los dos primeros y pueden estar afectando especialmente a adolescentes y adultos.

Como teoría, podemos especular que es posible que existan, al igual que en la rinitis y el asma bronquial alérgicos, por lo menos tres fenotipos de eccemas para justificar las altas prevalencias de DA en nuestros países y que en el nuestro se está convirtiendo en un problema de salud pública (tabla 6)

1. Los infantiles inmunológicos o atópicos;
2. Los infantiles, no inmunológicos, con alteración de la barrera epitelial por defectos genéticos, como la deficiencia de filagrina que se manifiestan luego de traumatismo físico o microbiano sobre la piel; y,

(incluso infecciones) que potencializan los dos fenotipos básicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WEILAND, SK.; HUSING, A.; STRACHAN D.P.; RZEHAK P.; PEARCE N. 2004. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* **61**:609-15.
2. MORAR, N.; WILLIS-OWEN, S.A.; MOFFATT, M.F.; COOKSON, W.O. 2006. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* **118**:24-34.

3. De BENEDETTO, A.; AGNIHOTRI, R.; MCGIRT, L.Y.; BANKOVA, L.G.; BECK, L.A. 2009. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?. *J Invest Dermatol.* **129**:14-30.
4. THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) Steering Committee. 1998. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* **351**:1225-1232.
5. WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R. et al. 1999. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* **103**: 125-38.
6. ELLWOOD, P.; ASHER, M.A.; BEASLEY, R.; CLAYTON, T.O.; STEWART, A.W. 2000. ISAAC III Manual. ISAAC Página de Internet: www.isaac.auckland.ac.nz Consultada, Marzo de 2003.
7. MATA FERNÁNDEZ, C.; FERNÁNDEZ BENÍTEZ, M.; PÉREZ MIRANDA, M.; GUILLEN GRIMA, F. 2005. Validation of the Spanish version of the phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* **15**(3):201-10.
8. ODHIAMBO, J.A.; HYWEL, M.C.; WILLIAMS, C.; CLAYTON, T.O.; ROBERTSON, C.F.; M., ASHER, M.I.; ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. 2009. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *Allergy Clin Immunol* **124**(6):1251-8.
9. BARBA, S.; LASCANO, G.; NARANJO, P.; ROMERO, M.; ZURITA, M.; ÁLVAREZ, D. 2009. ISAAC III: Rinitis en la ciudad de Quito. *Rev. Ecuatoriana de Medicina y CC Biológicas,* **XXX**: 1-15.
10. WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, U.N.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R. 1999. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* **103**:125-138.
11. ASHER, M.I.; STEWART, A.W.; MALLOL, J.; MONTEFORT, S.; LAI, C.K.; AIT-KHALED, N.; ODHIAMBO, J.; ISAAC PHASE ONE STUDY GROUP. 2010. Wich population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res* **11**:8-10.
12. WILLIAMS, H.; STEWART A.; VON MUTIUS, E.; COOKSON W.O.; ANDERSON, H.R.. 2008.

- Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* **121**:947-54.
13. MORALES SUAREZ-VARELA, M.; GARCÍA MARCOS ALVARES, L.; KOGAN, M.D.; LLOPIS GONZALES A. et al. 2008. Climate and prevalence of atopic eczema in 6-7 years old school children in Spain. ISAAC Fase III. *Int J Biometereol*.2008; **52**:833-40.
 14. LEE, Y.L.; SU, H.S.; SHEU, M.; YU, S.A.; GUO, Y.L. 2008. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol*. **128**:2412-20.
 15. LANGAN, S.M.; SILCOCKS, P.; WILLIAMS, H.C. 2009. What causes flares and eczema in children? *Br J Dermatol*. **161**:640-6.
 16. KRAMER, U.; WEIDINGER, S.; DARSOW, U.; MOHRENSCHLAGER, M.; RING, J. AND BEHRENDT, H. 2005. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or glass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol* ; **124**:514-23.
 17. TUPKER, R.A.; COENRAADS, P.J.; FIDLER, V.; DE JONG, M.C.; VAN DER MEER, J.B. et al. 1995. Irritant susceptibility and weal and flare reactions to bioactive agents in atopic dermatitis. II. Influence of season. *Br J Dermatol*. **133**:365-70.
 18. ELLWOOD, P.; ASHER, M.I.; BJORKSTEN, B.; BURR, M.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.F. 2001. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J*. **17**:436-43.
 19. ROMIEU, I.; TORRENT, M.; GARCIA-ESTEBAN, R.; FERRER, C.; RIBAS-FITO, N.; ANTO, J.M. et al. 2007. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*. **37**:518-25.
 20. OIEN, T.; STORRO, O.; JOHNSEN, R. 2009. Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnosed asthma at 2 years of age? A cohort study. *J Epidemiol Community Health* **64**(2): 124-9.
 21. SAUSENTHALER, S.; KOMPAUER, I.; BORTE, M.; HERBARTH, O.; SCHAAF, B.; BERG, A. et al. 2006. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* **17**:85-93.
 22. NEWSON, R.B.; SHAHEEN, S.O.; HENDERSON, A.J.; EMMETT, P.M.; SHERRIFF, A.; CALDER, P.C. 2004. Umbilical cord and maternal blood red cell fatty acids

- and early childhood wheezing and eczema. *J Allergy Clin Immunol.* **114**:531-7.
23. RUHL, R.; KOCH, C.; MAROSVOLGYI, T.; MIHALY, J.; SCHWEIGERT, F.J.; WORM, M. et al. 2008. Fatty acid composition of serum lipid classes in mice following allergic sensitization with or without dietary docosahexaenoic acid-enriched fish oil substitution. *Br J Nutr.* **99**:1239-46.
 24. KOCH, C.; DOLLE, S.; METZGER, M.; RASCHE, C.; JUNGCLAS, H.; RUHL, R. et al. 2008. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* **158**:786-92.
 25. FLOHR, C. 2011. Recent perspectives on the global epidemiology of childhood eczema. *Allergol Immunopathol (Madr).* **39**:174-82.
 26. YANG, Y.W.; TSAI, C.L.; LU, C.Y. 2009. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol.* **161**:373-83.
 27. GDALEVICH, MIMOUNI, D.; DAVID, M.; MIMOUDI, M. 2001. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* **45** (4):520-7.
 28. BURR, M.L.; BUTLAND, B.K.; KING, S.; VAUGHAN-WILLIAMS, E. 1989. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child.* **64**:1452-6.
 29. ZUTAVERN, A.; BROCKOW, I.; SCHAAF, B.; VON BERG, A.; DIEZ, U.; BORTE, M, et al. 2008. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* **121**: 44-52.
 30. ZUTAVERN, A.; VON MUTIUS, E.; HARRIS, J.; MILLS, P.; MOFFATT, S.; WHITE, C. et al. 2004. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child.* **89**:303-8.
 31. ZUTAVERN, A.; BROCKOW, I.; SCHAAF, B.; BOLTE, G.; VON BERG, A.; DIEZ, U. et al. 2006. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics.* **117**:401-11.
 32. FILIPIAK, B.; ZUTAVERN, A.; KOLETZKO, S.; VON BERG, A.; BROCKOW, I.; GRUBL, A. et al. 2007. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr.* **151**:352-8.

33. MEGLIO, P.; BARTONE, E.; PLANTAMURA, M.; ARABITO, E.; GIAMPIETRO, P.G. 2004. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. **59**:980-7.
34. MEGLIO, P.; GIAMPIETRO, P.G.; GIANNI, S.; GALLI E. 2008. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 year and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. **19**:412-9.
35. BARBA, S. & RECALDE M. 1996. Enfermedad alérgica y alimentación infantil en el Ecuador. I: Influencia del tipo de alimentación en la presencia de enfermedad alérgica. *Progresos Alergol Inmunol Del Ecuador*. **1**:9-17.
36. FLOHR, G.; NAGEL, G.; WEINMAYER, C.; KLEINER, A.; STRACHAM, D.P.; WILLIAMS, H.C. 2001 ISAAC Phase Two, in study: Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons for the International Study Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Brit J Dermatol*: Manuscript on line 24 Aug, 2011.
37. PALOMARES, O.; YAMAN, G.; AZKUR, A.K.; AKKOC, T.; AKDIS, M.; AKDIS, C.A. 2010. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol*. **40**:1232-1240.
38. RAY, A.; KHARE, A.; KRISHNAMOORTHY, N.; QI Z, RAY, P. 2010. Regulatory T cells in many flavors control asthma. *Mucosal Immunol*. **3**:216-229.
39. DAVIES, D.E. 2009. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* **6**:678-682.
40. HOLTGATE, S.T.; HAS THE TIME COME TO RETHINK THE PATHOGENESIS OF ASTHMA? 2010 *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. **10**:48-53.
41. SCHLEIMER, R.P.; KATO, A.; PETERS, A.; CONLEY, D.; KIM, J.; LIU, M.C.; HARRIS, K.E.; KUPERMAN, D.A.; CHANDRA, R.; FAVORETO, S.; AVILA, P.C.; GRAMMER, L.C.; KERN, R.C. 2009. Epithelium, inflammation, and immunity in the upper airways of humans: studies in chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. **6**:288-294.
42. FLOHR, C.; WEILAND, S.K.; WEINMAYR, G.; BJORKSTEN, B.; BRABACK, L.; BRUNKREEF, B. et al. 2008. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol*. **121**: 141-7 e4.
43. ALMQUIST, C.; LI, Q.; BRITTON, W.J.; KEMP, A.S.; XUAN, W.; TOVEY, E.R. et al. 2007. Early predictors for develo-

- ping allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march' *Clin Exp Allergy*. **37**:1296-302.
44. VAN DEN OORD, R.A.; SHEIKH, A. 2009. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*. **339**:b2433.
45. FLOHR, C.; NAGEL, G.; WEINMAYER, C.; KLEINER, A.; STRACHAM, D.P.; WILLAMS, H.C.; ISAAC PHASE TWO GROUP. 2011. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons for the International Study Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Brit J Dermatol*. www.onlinelibrary.wiley.com. Consultado 24-agosto-2011.
46. HOWELL, M.D.; KIM, B.E.; GAO, P.; GRANT, A.V.; BOGUNIEWICZ, M.; DEBENEDETTO, A. et al. 2009. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. **124**:R7-R12.
47. PIRKKO, M.; SAKARI, J.; JUTTA, R.; SANNA, T.S.; RISTO, R. 2011. Allergy an epithelial barrier disease. *Clinical and Translational Allergy* 1:5 www.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Fbit.ly%2Fko5Oyb&h=13a31. Consultado 10-junio-2011.
48. JOHANSSON, S.G.O.; BIEBER, T.; DAHL, R.; FRIEDMANN, P.S.; LERNIER, B.Q.; LOCKEY, R.F. et al. 2004. Revised of nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol* **113**:832-6.
49. LEUNG, D.Y.; BIEBER, T. 2003. Atopic dermatitis. *Lancet*. **361**:151-60.
50. STRACHAN, D.; SIBBALD, B.; WEILAND, S.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, H. et al. 1997. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. **8**:161-7.