

# Epidemiología de la rinitis alérgica

*José Meseguer Arce, Francisco Caravaca Espinosa,  
José Luis Ortiz Martínez, José M<sup>a</sup> Negro Álvarez*

## I. INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica se caracteriza por síntomas de picor nasal, estornudos, rinorrea, taponamiento y, en ocasiones, disminución del sentido del olfato. No es ninguna enfermedad fatal e incluso, a menudo, es trivializada, pero comporta una considerable morbilidad y los que la padecen saben muy bien lo mal que lo pasan. Además, es muy frecuente que, junto con las desagradables molestias nasales, el enfermo presente malestar general, cefalea, sinusitis por deterioro del drenaje de los senos, alteraciones del sueño con problemas de concentración al día siguiente, junto con dificultades en la práctica deportiva y en las relaciones sociales. Así, por ejemplo, pensemos que, particularmente en las polinosis, la máxima incidencia y malestar suele coincidir con las épocas de exámenes de los jóvenes estudiantes, dificultando enormemente la rinitis su actividad académica.

La demanda asistencial en atención primaria por molestias nasales es muy frecuente<sup>1,2</sup>. La prevalencia del diagnóstico de polinosis, en pacientes atendidos por médicos generales, es del 1,1% en Dinamarca, 2% en Inglaterra y 8,6% en Australia<sup>3</sup>. En un estudio sueco<sup>1</sup>, se estimó que el 20% de casi 1.100 personas que rellenaron un cuestionario referían síntomas nasales. Estas cifras infravaloran la frecuencia de la enfermedad, ya que excluyen aquellos individuos que no buscan ayuda médica. En un trabajo realizado en Murcia hace años<sup>4</sup>, que incluyó a 1.628 pacientes asistidos por primera vez en las consultas externas de Alergología, se confirmó en el 82,61% una

enfermedad alérgica respiratoria (34,66% con patología nasal, 10,48% con asma y 37,48% con alergia nasobronquial).

Los estudios de población proporcionan una información más exacta. En un trabajo llevado a cabo en Londres<sup>5</sup>, entre adultos de 16 a 65 años, la prevalencia de rinitis fue del 16%, de los que un 8% correspondían a una rinitis perenne, el 6% tenían síntomas perennes y estacionales, y el 2% padecía clínica sólo estacional. El pico de prevalencia sucede entre los 5-15 años en Inglaterra, de los 10-19 años en Dinamarca y en torno a los 24 años en EEUU<sup>6</sup>. Hay un ligero predominio de afectación de hombres en la infancia, pero esta diferencia desaparece en la edad adulta<sup>3</sup>. A nivel mundial, la presencia de polinosis, en niños en edad escolar, es más baja en las ciudades de Europa que en EEUU y Australia, probablemente como resultado de la diferente alergenicidad del polen predominante o de la concentración de aeroalergenos<sup>3</sup>, y es más común en zonas urbanas que en zonas rurales<sup>3</sup>. En Dinamarca<sup>7</sup>, la prevalencia de polinosis en los pacientes atendidos en la medicina primaria es del 19% en Copenhague y del 6-11% en áreas rurales; en EEUU, un 75% de los riniticos residen en ciudades frente a un 25% en pueblos<sup>6</sup>. También se ha visto que la polinosis es más común en no blancos que en la raza blanca, y en clases sociales altas que en bajas<sup>8</sup>, aunque algunas de estas estadísticas pueden estar basadas en un mayor conocimiento y diagnóstico que realmente en una mayor prevalencia.

No hay duda que esta elevada prevalencia de la rinitis alérgica, junto con la deficiente atención actual del problema, exige

la participación junto al alergólogo de todo el personal sanitario y, en especial, de los pediatras, médicos de cabecera y de Medicina Familiar y Comunitaria. De hecho, en una encuesta sociosanitaria<sup>9</sup> realizada en 1990 a 1.865 facultativos de toda España, el 98,7% de los médicos reconoció asistir en su consulta a pacientes alérgicos, considerando las enfermedades alérgicas más importantes la rinitis junto con el asma.

Los estudios epidemiológicos han identificado un incremento en la prevalencia de la rinitis alérgica en los últimos 20-30 años<sup>10-28</sup> (tabla I). Las diferencias que se observan pueden ser debidas a diversos factores, entre los que destaca el que algunos trabajos estén basados simplemente en los resultados de cuestionarios, mientras que en otros se constató su confirmación mediante la realización de pruebas alérgicas. En el primer caso, el diagnóstico incluirá rinitis alérgicas estacionales, alérgicas perennes y no alérgicas. En estudios monocéntricos<sup>29</sup> la prevalencia e incidencia de la rinitis alérgica varía en función de la población estudiada, definición de las enfermedades y métodos de valoración. En estos estudios la prevalencia de la rinitis alérgica estacional oscila del 1 al 40% y la de la rinitis perenne del 1 al 18%. Se encontró rinitis no alérgica en el 30 al 70% de los pacientes con rinitis perenne

crónica<sup>30</sup>. El Estudio Internacional sobre Asma y Asma Alérgica en la Infancia (*International Study on asthma and allergy asthma in childhood*) (ISAAC)<sup>31</sup> basado en cuestionarios ha demostrado que existe una variación considerable en la prevalencia de los síntomas de asma y rinitis en niños de todo el mundo. Así, la prevalencia de rinoconjuntivitis varió desde el 0,8 al 14,9% en niños de 6-7 años y del 1,4% al 39,7% en los niños de 13-14 años<sup>32,33,34</sup>. En el Estudio Suizo sobre la contaminación del aire y Enfermedades Pulmonares en Adultos (*Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in adults*) (SAPALDIA)<sup>35</sup>, mediante cuestionarios, prick-test y/o Phadiotop®, la prevalencia de rinitis alérgica fue del 13,5% (hombres 14,3%, mujeres 12,6%;  $p < 0,05$ ). La prevalencia de rinitis alérgica estacional varió entre el 9,1% y el 14,2% (respuesta al cuestionario solo). En un estudio sueco<sup>36</sup>, Aberg revisa las fichas de 50.000 reclutas en 1971 y 1981, y encontró que la prevalencia de la rinitis alérgicas había aumentado del 4,4% al 8,4%. Con una comparación menos uniforme, también se ha constatado en Finlandia un incremento de la prevalencia, con trabajos que informan del 2,7% entre los 10 y 19 años de edad en 1970, en contraste con el 22% observado en 1980, para las edades de entre 15 y 17 años.

TABLA I. Prevalencia de la rinitis alérgica.

Autor	Lugar	Edad	Prevalencia
Varonier <sup>(10)</sup> , 1970	Suiza	5-6	0,5
Varonier et al <sup>(11)</sup> , 1984	Suiza	4-6	1,1
Giles et al <sup>(12)</sup> , 1984	Tasmania	7	6,8
Kjellman <sup>(13)</sup> , 1977	Suecia	7	7,4
Waite et al <sup>(14)</sup> , 1980	Tokelau	0-14	14
Waite et al <sup>(14)</sup> , 1980	N. Zelanda	0-14	28
Wolstenholme <sup>(15)</sup> , 1979	Maldivas	0-15	20,4
Skerpaas et al <sup>(16)</sup> , 1975	Noruega	8-14	5,4
Pöysä et al <sup>(17)</sup> , 1991	Finlandia	3-18	6
Marks <sup>(18)</sup> , 1978	Florida	5-16	12,1
Varonier <sup>(10)</sup> , 1970	Suiza	15	4,4
Varonier <sup>(11)</sup> , 1984	Suiza	15	6,1
Haahntela et al <sup>(19)</sup> , 1980	Finlandia	15-17	22
Freeman et al <sup>(20)</sup> , 1964	USA	14-18	19
Alanko <sup>(21)</sup> , 1970	Finlandia	10-19	2,7
Wütrich et al <sup>(22)</sup> , 1989	Suiza	15-24	16
Broder et al <sup>(23)</sup> , 1974	USA	16-24	15,5
Van Arsdel et al <sup>(24)</sup> , 1959	USA	Estudiantes	12
Materwski et al <sup>(25)</sup> , 1962	USA	Estudiantes	5,7
Sherry et al <sup>(26)</sup> , 1968	USA	Estudiantes	13,9
Hagy et al <sup>(27)</sup> , 1969	USA	Estudiantes	19,7
Malmberg <sup>(28)</sup> , 1979	Finlandia	Estudiantes	28

Mediante el estudio de cuestionarios se ha identificado un incremento de la incidencia de rinitis alérgica estacional en Suiza<sup>10,11</sup>, entre los años 1970 y 1984, pasando del 0,5% y 4,4% para niños de 4 a 6 años y jóvenes de 15 años, respectivamente, al 1,1% y 6,1% en la década de los 80. Otro trabajo, llevado a cabo en el mismo país en 1989, informó de una prevalencia acumulada del 16% en la población de entre 15 y 24 años<sup>22</sup>. De hecho, el pico máximo de prevalencia, como ya se ha comentado, tiene lugar alrededor de la adolescencia<sup>36</sup> afectando en general a un 15-20% de jóvenes<sup>37</sup>. La prevalencia de la rinitis alérgica estacional es mayor en niños y adolescentes que en adultos. La rinitis perenne es más frecuente en adultos que en niños, pero existen pocos datos fiables<sup>38</sup>. El progresivo incremento de la rinitis alérgica se ha observado además en Inglaterra y Gales, estudiando el motivo de consulta al médico general, y comprobándose que, entre los años 55-56 y 81-82, la atención primaria por este problema se cuadruplicó<sup>39</sup>. Es improbable que la explicación a este hecho sea una mayor capacidad o habilidad del médico para el diagnóstico de esta enfermedad, ya que los síntomas y la estacionalidad de este cuadro clínico lo hacen muy característico y fácil de identificar. Por otra parte, se ha constatado que la prevalencia de pruebas cutáneas positivas se ha incrementado entre un 39-50%, en una amplia muestra de individuos americanos de todas las edades, seguidos durante un período de 8 años<sup>40</sup>. La asociación de pruebas cutáneas positivas con síntomas de rinitis alérgica sugiere que, si la atopía está incrementándose, también lo harán las enfermedades alérgicas, entre ellas la polinosis.

En España, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica ha percibido, desde hace años, la necesidad de realización de estudios sociológicos y epidemiológicos que nos permitan ampliar los conocimientos, con el fin de contribuir a una mejor planificación y distribución de los recursos, mejorando la atención integral de los pacientes con alergia respiratoria. Fruto de ello fue la publicación en 1983, del primer Libro Blanco de "Las Enfermedades Alérgicas en España"<sup>41</sup>, seguido tres años después por la publicación del Libro Blanco de "La asistencia alergológica en España"<sup>42</sup>. Más recientemente, otro estudio<sup>43</sup>, en el que han participado 265 alergólogos y más de 4.000 pacientes que acudían por primera vez a consulta, ha puesto de manifiesto que los motivos de consulta más frecuentes eran

precisamente los nasales (58,1%), de los cuales el 47% correspondían a una rinitis aislada y más del 50% a una rinoconjuntivitis.

Las causas de este incremento de la rinitis alérgica son desconocidas. Cualquier explicación que se de, deberá estar en sintonía con la naturaleza alérgica de la rinitis. Sabemos que la expresión clínica de una alergia depende de una predisposición genética para sintetizar niveles elevados de IgE y de una respuesta del huésped a determinadas condiciones ambientales. Como es imposible que se hallan producido cambios importantes en la dotación genética de la población, durante estos cortos períodos de tiempo, habrá que buscar una explicación centrándose en el factor medioambiental. En esta línea, se ha comentado que probablemente el aumento de prevalencia esté relacionado con el nivel de desarrollo de un país, como lo demuestra el estudio de Waite y cols en Nueva Zelanda<sup>44</sup>. En 1966, el Gobierno de ese país trasladó a 1.000 de los 1.950 isleños de Tokelauan, debido a un devastador huracán. Al comparar a los niños menores de 14 años que permanecieron en la isla con los de la misma edad que habían sido trasladados, se encontró que el 14% de los primeros presentaba una rinitis alérgica, mientras que en el segundo grupo el número de afectados era del 28%.

La contaminación es una causa importante de síntomas nasales en sujetos no atópicos y en pacientes con rinitis alérgica<sup>45,46,47</sup>. La polución atmosférica, sobre todo la producida por automóviles, sería una importante variable que pudiera actuar como adyuvante favoreciendo las sensibilizaciones. Los principales contaminantes emitidos por los automóviles son: CO y CO<sub>2</sub>, NO y NO<sub>2</sub>, compuestos orgánicos volátiles (COV), SO<sub>2</sub>, sustancias químicas orgánicas, metales (fundamentalmente plomo) y PM-10 (partículas respirables de 2,5-10 micras que constituyen el black smoke de los vehículos diesel y refinerías de petróleo).

El 10-40% de la masa de las partículas diesel se compone de agregados de micropartículas esféricas con un núcleo de carbono en la cual se absorben compuestos orgánicos de peso molecular alto. Se ha demostrado que estas partículas desvían la respuesta inmune hacia la producción de IgE<sup>48</sup> y producen una inflamación alérgica<sup>49-51</sup>. Pope et al.<sup>52</sup> encontraron un aumento del riesgo de 1,5 de los síntomas otorrinolaringológicos (ORL) respecto a la elevación de las concentraciones de PM-10, en niños. Estos mismos autores, en otro estudio<sup>53</sup>, en-

contraron un aumento de los síntomas ORL, en niños asmáticos, en relación con la concentración de PM-10. No se encontró ninguna diferencia en los no asmáticos.

El ozono (O<sub>3</sub>) es un contaminante secundario formado a partir de NO<sub>x</sub> y CVO, por medio de una reacción fotoquímica u oxidativa en altos niveles de la atmósfera. La exposición a elevadas concentraciones en lugares altos y soleados como en Méjico produce síntomas nasales y lesiones epiteliales nasales importantes<sup>54</sup>.

La polución interna incluye alergenos y contaminantes gaseosos del interior de los edificios<sup>55,56</sup>, principalmente el humo del tabaco y otros producidos por la combustión de fuel de estufas, o de madera<sup>57,58</sup>, con la emisión de óxido de carbono, óxidos nítricos, PM, CVO y SO<sub>2</sub>. El gas de la cocina también puede producir síntomas respiratorios, especialmente, en personas atópicas<sup>59,60</sup>. Asimismo, el formaldehído e isocianatos, son contaminantes interiores liberados de muebles<sup>61</sup>.

En los países de Europa del Este la polución por SO<sub>2</sub> era mayor que en Europa occidental y Norteamérica donde predomina la polución por automóviles y la polución del aire interior, porque los sujetos de países industrializados pasan la mayoría del tiempo en el interior de algún edificio. A este respecto, es importante el trabajo llevado a cabo tras la reunificación alemana<sup>62</sup>, en el que se comparó la incidencia de rinitis alérgica entre Leipzig, ciudad muy contaminada de la Alemania del Este, y la zona de Munich (Alemania Occidental), con mucha menos polución de SO<sub>2</sub> que la primera. Se siguieron 7.000 niños comprobando la presencia de clínica de rinitis y realizándoles prick-test a neuroalergenos, y se vio que tanto los síntomas como las pruebas alérgicas fueron más bajos en Leipzig (2,4% y 8,6%, respectivamente) que en Munich (18,2% y 36,7%)<sup>22</sup>. Por tanto la polución alta debido a los automóviles y la polución del aire interior, parece estar más implicada que el SO<sub>2</sub> en la sensibilización clínica a los aeroalergenos.

## 2. HISTORIA NATURAL

La rinitis alérgica tiene tendencia a aumentar en intensidad una vez iniciada, de forma que progresa en las dos o tres primeras temporadas, permanece estacionaria dos o tres décadas y, con los años, cede un poco la sintomatología, aunque nor-

malmente no llega a desaparecer por completo.

En el caso de las polinosis, las variaciones climatológicas y de carga polínica de unos años a otros, hace difícil hacer pronósticos de evolución clínica y tratamiento, particularmente en las primeras temporadas. Puede observarse la remisión después de largos periodos de tiempo.

En el 20% de los pacientes con rinitis no alérgica ésta desapareció espontáneamente tras un periodo de 10 años y el 36% experimentó una mejoría<sup>30</sup>.

Rinitis alérgica y no alérgica son factores de riesgo para el desarrollo de asma, y el riesgo relativo (odd's ratio) para el desarrollo de asma es 11 a 17 veces mayor que en sujetos sin rinitis<sup>63</sup>. Por otra parte 20-40% de los pacientes con rinitis desarrollan asma. Pacientes con rinitis con múltiples sensibilizaciones tienen más posibilidades de padecer asma que los paciente con mono-alergias<sup>64</sup>. El tratamiento con inmunoterapia disminuye estos riesgos, y sólo este hecho, que se comentará más adelante, nos debería hacer reflexionar sobre las indicaciones de la inmunoterapia en la rinitis alérgica.

## 3. FACTORES DETERMINANTES

### 3.1. SEXO

Hay algunos estudios que informan de un predominio de varones en la infancia, aunque estas diferencias tienden a desaparecer a partir de la adolescencia.

### 3.2. TESTS CUTÁNEOS POSITIVOS

Aproximadamente un 20% de la población general tiene alguna prueba cutánea positiva sin expresión clínica. Pues bien, se ha comprobado que estos individuos tienen un riesgo incrementado, sobre todo cuanto mayor sea la respuesta cutánea, de desarrollar rinitis y/o asma bronquial alérgicos.

### 3.3. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Es bien conocido que la presencia de una historia familiar de atopia incrementa las posibilidades de desarrollar una rinitis alérgica, particularmente en cuanto se refiere al inicio precoz de la enfermedad.

### 3.4. RAZAS Y GRUPOS ÉTNICOS

No han revelado una influencia en el desarrollo de la rinitis, dado que determinadas razas con menor prevalencia en sus áreas de origen, igualan a ésta al vivir en países occidentales.

### 3.5. STATUS SOCIOECONÓMICO

Se ha comunicado en diversos trabajos una mayor frecuencia de test cutáneos positivos en clases sociales con un nivel económico elevado.

### 3.6. MES DE NACIMIENTO

Diversos estudios han demostrado que el nacimiento uno a tres meses antes de la estación polínica aumenta ligera, aunque significativamente, el riesgo de rinitis alérgica.

### 3.7. NIVEL DE EXPOSICIÓN ALERGÉNICA

La exposición a ambientes con niveles elevados de carga alérgica pueden iniciar una sensibilización clínica que hasta ese momento no se había manifestado.

### 3.8. INFECCIONES RESPIRATORIAS

Algunos trabajos han sugerido una probable relación entre infecciones infantiles precoces, particularmente la bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, con el desarrollo posterior de asma, aunque esto no se ha establecido para el caso de la rinitis.

### 3.9. HÁBITO DE FUMAR DE LOS PADRES

Se sabe que el tabaco aumenta la permeabilidad de la mucosa respiratoria, aumenta la IgE total y la IgE en la sangre del cordón umbilical y, aumenta los linfocitos TH2, implicados en la respuesta IgE. Asimismo la exposición al humo del tabaco no ha evidenciado un aumento en la sensibilización alérgica. En los domicilios donde los padres fuman hay un riesgo incrementado de que los hijos padezcan asma bronquial; este hecho no se ha comprobado para la rinitis alérgica.

### 3.10. ALIMENTACIÓN MATERNA

No existe una evidencia concluyente que la alimentación materna influya en el desarrollo posterior de una rinitis alérgica, aunque si parece que el abandono temprano de la misma aumenta la incidencia en general de atopia.

### 3.11. HÁBITAT URBANO/RURAL

Hay una menor frecuencia de atopia en el medio rural y, sin embargo, suelen encontrarse unos niveles de alérgenos mayores que en las ciudades. La polución, que es mayor en la ciudad, aumenta la potencia alérgica de los pólenes<sup>65,66</sup>. Factores socioeconómicos y diferencias en el diagnóstico y tratamiento también pueden haber influido en estas observaciones. Se ha comprobado que los hijos de granjeros tienen menos rinitis alérgica que otros niños<sup>67</sup>. Se ha postulado que las endotoxinas bacterianas inducirían IL-12 y, por tanto, una menor sensibilización a alérgenos<sup>68</sup>. Además, los hábitats urbanos presentan unas condiciones más favorables para el crecimiento de ácaros (con el uso de cortinas, moquetas, calefacción, etc) y el contacto con los animales de compañía es más estrecho.

### 3.12. NIVEL DE DESARROLLO DE UN PAÍS

La rinitis alérgica es más frecuente en países desarrollados y en individuos que se trasladan de zonas pobres, a vivir en países avanzados.

### 3.13. EVOLUCIÓN TEMPORAL

Se han comprobado un aumento de la prevalencia de la rinitis alérgica en los últimos 20-30 años. Estudios llevados a cabo en atención primaria en Inglaterra y Gales demuestran que las consultas por este motivo se han cuadruplicado entre los años 1952 y 1982.

### 3.14. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Se ha relacionado el grado de contaminación atmosférica, especialmente la generada por los vehículos a motor, y la polución del aire interior de los edificios de los países industrializados, con una mayor prevalencia de rinitis alérgica.

### 3.15. NUEVAS HIPÓTESIS

El mayor nivel de nutrición desde la segunda guerra mundial, en las poblaciones de los países desarrollados, ha generado un mejor nivel inmunitario, y esto un incremento en la aparición de rinitis alérgica así como una disminución en infecciones respiratorias altas, como era la otitis media infantil. Se plantea la hipótesis de que la reducción en número y severidad de las infecciones de vías aéreas superiores, en niños con mejores condiciones de vida y de nutrición, puede reducir la síntesis de interferon gamma, y estimular las células Th2 y su producción de IL-4, con el aumento consiguiente de la síntesis de IgE.

### 4. BIBLIOGRAFÍA

- JENSSEN M, JANZON L. *Prevalence of non-allergic complaints in an urban and rural population in Sweden*. Allergy 1989; 44: 582-5.
- HOWARTH PH, HOLMBERG K. *Allergic rhinitis: an increasing clinical problem*. Allergy 1995; 50 Supl 23: 4-5.
- INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP. *Epidemiology of rhinitis*. En: International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994; 49: 19: 6.
- NEGRO ALVAREZ JM, HERRANZ JJ, HERNÁNDEZ J, PASCUAL CAMÚS A, GARCÍA SELLÉS FJ, MESEGUER J, PAGÁN JA. *Demanda asistencial en la consulta externa de alergia de un Hospital General*. Rev Esp Alergol Inmunol Clín 1988; 3: 2: 61-8.
- SIBBALD B, RINK E. *Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis. Clinical presentation and medical history*. Thorax 1991; 46: 859-901.
- BRODER I, HIGGINS MW, MATTHEWS KP, KELLER JB. *Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community*. J Allergy Clin Immunol 1974; 53: 127-38.
- PEDERSEN PA, WEEKE ER. *Allergic rhinitis in Danish general practice*. Allergy 1981; 36: 375-9.
- SIBBALD B. *Epidemiology of allergic rhinitis*. En: Burr ML, ed. *Epidemiology of clinical allergy*. Monographs in Allergy. Basel: Karger, 1993; 61-79.
- A&D90. *Encuesta Socio-Sanitaria*. Schering-Plough SA, Servicios Profesionales, 1990.
- VARONIER HS. *Prevalence of allergy among children and adolescents in Geneva, Switzerland*. Respiration 1970; 27 Suppl: 115-20.
- VARONIER HS, DE HALLER J, SCHOPFER C. *Prevalence de l'allergie chez les enfants et les adolescents*. Helv Paediatr Acta 1984; 39: 129-34.
- GILES GG, GIBSON HB, LICKISS N, SHAW K. *Respiratory symptoms in Tasmanian adolescents: a followup of the 1961 birth cohort*. Aust NZ J Med 1984; 14: 631-7.
- KJELLMAN NIM. *Atopic disease in seven-year-old children: incidence to relation to family history*. Acta Paediatr Scan 1977; 66: 465-71.
- WAITE DA, EYLES EF, TONKIN SL, O'DONNELL TV. *Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments*. Clin Allergy 1980; 10: 71-5.
- WOLSTENHOLME RJ. *Bronchial asthma in the Southern Maldives*. Clin Allergy 1979; 9: 325-32.
- SKERPAAS IJK, GULSVIK A. *Prevalence of bronchial asthma and respiratory symptoms in school children in Oslo*. Allergy 1985; 40: 295-9.
- PÖYSÄ L, KORPPI M, PIETIKÄINEN M, REMES K, JUNTUNEN-BACKMAN K. *Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents*. Allergy 1991; 46: 161-5.
- MARKS MB, CAPUTO L, MIRMELLI P, ZARAGOZA J. *Prevalence of childhood allergy in a subtropical environment*. Clin Pediatr 1978; 17: 613-6.
- HAAHTELA T, HEISKALA M, SUONIEMI I. *Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents*. Allergy 1980; 35: 433-41.
- FREEMAN GL, JOHNSON S. ALLERGIC DISEASES IN ADOLESCENTS (I). *Description of survey: prevalence of asthma*. Am J Dis Child 1964; 107: 549-59.
- ALANKO K. *Prevalence of asthma in a Finnish population: a study of symptomatic subjects tested for bronchial hyperreactivity*. Scand J Respir Dis 1970; (Suppl): 1-64.
- WÜTRICH B. *Epidemiology of the allergic diseases: Are the really on the increase?* Intern Arch Allergy Appl Immunol 1989; 90: 3-10.
- BRODER I, HIGGINS MW, MATTHEWS KP, KELLER JB. *The epidemiology of asthma and hay fever in a total community: Techumseh, Michigan*. J Allergy Clin Immunol 1974; 53: 127-38.
- VAN ARSDEL P, MOTULSKY AG. *Frequency and heredibility of asthma and allergic rhinitis in college students*. Acta Genet 1959; 101-11.
- MATERNOWKI CJ, MATTHEWS KP. *The prevalence of ragweed pollenosis in foreign and native students at a midwestern university and its implications concerning methods for determining the inheritance of atopy*. J Allergy 1962; 33: 130-40.
- SHERRY MN, SCOTT RB. *Prevalence of allergic diseases in freshman college students: a survey based on a predominantly Negro population*. Ann Allergy 1968; 26: 335-8.
- HAGY GW, SETTIPANE GA. *Bronchial asthma, allergic rhinitis and allergy skin tests among college students*. J Allergy 1969; 45: 323-32.
- MALMBERG H. *Symptoms of chronic and allergic rhinitis and occurrence of nasal secretion granulocytes in university students, school children and infants*. Allergy 1979; 34: 389-94.
- JONES NS, CARNEY AS, DAVIS A. *The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review*. J Laryngol Otol 1998; 112: 1019-1030.
- JESSEN M, MALM L. *Definition, prevalence and development of nasal obstruction*. Allergy 1997; 52 Supl 40: 3-6.
- STRACHAN D, SIBBALD B, WEILAND S, AI-KHALED N, ANABWANI G, ANDERSON HR, et al. *Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Pediatr Allergy Immunol 1997; 8: 161-176.

32. GOH DY, CHEW FT, QUEK SC, LEE BW. *Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in Singapore schoolchildren.* Arch Dis Child 1996; 74: 131-135.
33. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergy rhinoconjunctivitis, and atopic eczema:* ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
34. MONTEFORT S, LENICKER HM, CARUNA S, AGIUS MUSCAT H: *Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 yearold schoolchildren-prevalence, severity and associated factors* (ISAAC). International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Clin Exp Allergy 1998; 28: 1089-1099.
35. WUTHRICH B, SCHINDLER C, LEUENBERGER P, ACKERMANN-LIEBRICH U. *Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland* (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 149-156.
36. ABERG N. *Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts.* Clin Exp Allergy 1989; 19: 59-63.
37. FLEMING DM, CROMBIE LD. *Prevalence of hay fever in England and Wales.* Br Med J 1987; 294: 279-83.
38. BRODER I, HIGGINS MW, MATHEWS KP, KELLER JB. *Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan.* 3. Second survey of the community. J. Allergy Clin Immunol 1974; 53: 127-138.
39. LOGAN WDP, CUSHION AA. *Morbidity statistics from General Practice. Studies on medical and population subjects.* No. 14. London: HMSO, 1958.
40. BARBEE R, KALTENBORN W, LEBOWITZ W, BURROWS B. *Longitudinal changes in allergic skin tests reactivity in a community population sample.* J Allergic Clin Immunol 1987; 79: 16-24.
41. LIBRO BLANCO. *Las enfermedades alérgicas en España.* Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. ENESA, 1983.
42. LIBRO BLANCO. *La asistencia alergológica en España.* Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Madrid: Gráficas Nilo, 1986.
43. *Rinitis-conjuntivitis.* En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló, eds. *Alergológica.* Factores epidemiológicos, clínicos y socio-económicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid, 1995; 55-80.
44. WAITE DA, EYLES EF, TONKIN SL, O'DONNELL TV. *Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments.* Clin Allergy 1980; 10: 71-5.
45. CALDERON-GARCIDUENAS L, ROY-OCOTIA G. *Nasal cytology in southwest metropolitan México City inhabitants: a pilot intervention study.* Environ Health Perspect 1993; 101: 138-144.
46. CALDERON-GARCIDUENAS L, RODRIGUEZ-ALCARAZ A, GARCIA R, SANCHEZ G, BARRAGAN G, CAMACHO R, et al. *Human nasal mucosal changes after exposure to urban pollution.* Environ Health Perspect 1994; 102: 1074-1080.
47. WEILAND SK, MUNDT KA, RUCKMANN A, KELL U. *Self-reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on street of residence.* Ann Epidemiol 1994; 4: 243-247.
48. DIAZ-SANCHEZ D, TSIEN A, FLEMING J, SAXON A. *Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern.* J Immunol 1997; 158: 2406-2413.
49. DIAZ-SANCHEZ D, TSIEN A, CASILLAS A, DOTSON AR, SAXON A. *Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 114-123.
50. BOLAND S, BAEZA-SQUIBAN A, FOURNIER T, HOUCINE O, GENDRON MC, CHEVRIER M, et al. *Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production.* Am J Physiol 1999; 276: L604-13.
51. FAHY O, TSICOPoulos A, HAMMAD H, PESTEL J, TONNEL AB, WALLAERT B. *Effects of diesel organic extracts on chemokine production by peripheral blood mononuclear cells.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1115-1124.
52. POPE CD, DOCKERY DW, SPENGLER JD, RAIZENNE ME. *Respiratory health and PM 10 pollution. A daily time series analysis.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 668-674.
53. POPE CD, DOCKERY DW. *Acute health effects of PM 10 pollution on symptomatic and asymptomatic children.* Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1123-1128.
54. CALDERON-GARCIDUENAS L, OSORNO-VELAZQUEZ A, BRAVO-ALVAREZ H, DELGADO-CHAVEZ R, BARIOS-MARQUEZ R. *Histopathologic changes of the nasal mucosa in southwest Metropolitan México City inhabitants.* Am J Pathol 1992; 140: 225-232.
55. BURR ML, ANDERSON HR, AUSTIN JB, HARKINS LS, KAUR B, STRACHAN DP, et al. *Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey.* Thorax 1999; 54: 27-32.
56. BURR ML. *Indoor air pollution and the respiratory health of children.* Pediatr Pulmonol Suppl 1999; 18: 3-5.
57. LARESE F, FIORITO A, CASASOLA F, MOLINARI S, PERESSON M, BARBINA P, et al. *Sensitization to green coffee beans and work-related allergic symptoms in coffee workers.* Am J Ind Med 1998; 34: 623-627.
58. OSTRO BD, LIPSETT MJ, MANN JK, WIENER MB, SELNER J. *Indoor air pollution and asthma. Results from a panel study.* Am J Respir Crit Care Medical 1994; 149: 1400-1406.
59. JARVIS D. *Gas cooking and respiratory disease.* Thorax 1999; 54: 1054.
60. KERKHOF M, DE MONCHY JG, RIJKEN B, SCHOUTEN JP. *The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin E.* Eur Respir J 1999; 14: 839-844.
61. NORBACK D, BJOMSSON E, JANSON C, WIDSTROM J, BOMAN G. *Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings.* Occup Environ Med 1995; 52: 388-395.

62. VON MUTIUS E, MARTÍNEZ FD, FRITZSCH 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.
63. WRIGHT AL, HOLBERG CJ, MARTINEZ FD, HALONEN M, MORGAN W, TAUSSIG LM. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood*. Pediatrics 1994; 94 (6 Pt 1): 895-901.
64. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH C, LIARD R, NEUKIRCH F. *Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104 (2 Pt 1): 301-304.
65. BEHRENDT H, BECKER WM, FRITZSCHE C, SLIWATOMCZOK W, TOMCZOK J, FRIEDRICH KH, et al. *Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants*. Int Arch Allergy Immunol 1997; 113: 69-74.
66. MOLFINO NA, SLUTSKY AS, ZAMEL N. *The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness*. Clin Exp Allergy 1992; 22: 667-672.
67. BRAUN-FAHRLANDER C, GASSNER M, GRIZE L, NEU U, SENNHAUSER FH, VARONIER HS, 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: 28-34.
68. SHAHEEN SO, AABY P, HALL AJ, BARKER DJ, HEYES CB, SHIELL AW, et al. *Measles and atopy in Guinea-Bissau*. Lancet 1996; 347: 1792-1796.