



Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma

Nora Ernestina Martínez Aguilar¹

RESUMEN. Los factores de riesgo y desencadenantes del asma son múltiples, los más relevantes en la actualidad son los genéticos, infecciosos (virales, bacterianos, fúngicos y parásitarios), ambientales (alérgenos, tabaquismo, irritantes, contaminantes de autos, industrias, ambiente laboral, etc.) y obesidad. La gravedad del asma se ve influenciada por la edad, sexo, embarazo, inmadurez del sistema inmunológico y la marcha atópica. La patogenia del proceso inflamatorio alérgico más que un desequilibrio Th1/Th2, células cebadas, eosinófilos e IgE, actualmente incluye la importante participación de otros elementos como Th17 ó IL-17, IL-23, IL-25, IL-27, Tregs, TLRs, NODs, MAs, DCs, células del epitelio bronquial, neurocininas, quimiocinas, ICAM-1, NO (iNO). Además de otros elementos que influyen en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la remodelación del epitelio de la vía aérea.

Palabras clave: Edad, genéticos, infecciones, linfocitos Th1, linfocitos Th2, células T reguladoras, Th17, interleucinas, receptores tipo toll.

ABSTRACT. Trigger and risk factors in asthma are multiple, the most relevant at the time are genetic, infectious (viral, bacterial, fungi and parasites), environmental (allergens, smoking, irritants, pollutants of cars, industries, work environment, etc.) and obesity. Asthma severity meets influenced by the age, sex, pregnancy, immunological system immaturity and the atopic march. The pathogeny of the inflammatory allergic process more than an imbalance Th1/Th2, mast cells, eosinophils and IgE, today includes the important participation of other elements such as Th17 or IL-17, IL-23, IL-25, IL-27, Tregs, TLRs, NODs, MAs, DCs, bronchial epithelial cells, chemokines, neurokinins, ICAM-1, NO (iNO). Besides other elements that influence the inflammatory response amplification and the remodeling of the airway epithelium.

Key words: Age, genetic, infections, Th1 lymphocytes, Th2 lymphocytes, Tregs, Th17, interleukins, toll-like-receptors.

INTRODUCCIÓN

Para que las enfermedades ocurran, se necesita que coincidan diferentes elementos. El asma como enfermedad multifactorial, obedece a la incidencia de diferentes factores del macro y del microambiente del paciente. Hoy día sabemos que los genes juegan un papel determinante en el asma, pero es necesaria la participación de otros detonantes para determinar el tipo, gravedad, pronóstico y tratamiento de esta patología.¹ La interacción de estos elementos se muestra en la figura 1.

GENÉTICOS

El asma tiene un importante componente genético, pero sin un patrón hereditario bien definido. La heredabilidad del asma varía del 36 al 79%. Se han realizado estudios en varias regiones de los cromosomas con genes que contribuyen a la susceptibilidad del asma y a la alergia, que no sólo implican riesgo para desarrollar la enfermedad, sino también, para la regulación de su expresión y su gravedad.²

El asma es una enfermedad poligénica, en la cual no es posible inferir el genotipo a partir del fenotipo, puesto que la expresión de este último está determinada por la interacción de múltiples genes. Existen más de 100 genes reportados en asociación con el asma o relacionados con sus fenotipos, en diferentes *loci*; podemos decir que 22 de los 23 pares de cromosomas, tienen genes o polimorfismos que se encuentran relacionados con asma y alergia. La expresión fenotípica es función de la predisposición de los genotipos de

¹ Médica Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Maestra en Ciencias en Investigación Clínica.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar
Salomón Núm. 408,
Col. Electricistas, Azcapotzalco, 02060, México, D.F.
Cel.: 04455 2653.8425
E-mail: noramar_dr@yahoo.com.mx

asma y de su interacción con el medio ambiente. Los genes enlistados a continuación han sido relacionados con el asma, ya que cuentan con fuerte evidencia de susceptibilidad para el desarrollo, expresión o severidad del asma en diferentes poblaciones estudiadas² (*Cuadro 1*).

INFECCIOSOS

El epitelio respiratorio actúa como una barrera que separa el ambiente externo del medio pulmonar interno y controla las permeabilidades inter y transcelular para el paso de patógenos inhalados y el acceso a las células presentadoras de antígenos involucradas en la respuesta inflamatoria inmune. Los receptores activados por proteasas (PARs), las proteínas relacionadas con receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), como los receptores tipo toll (TLR) son expresados en la membrana de las células epiteliales y los nucleótidos y vinculante de dominio de oligomerización de proteínas (NOD) en el citosol, permiten la identificación de moléculas microbio-específicas y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). La interacción bidireccional entre el epitelio y otros elementos de la pared bronquial originan una estructura conocida como EMTU (Unidad Trófica del Epitelio Mesenquimatoso). Estas observaciones apoyan el papel central del epitelio en la inflamación crónica y en la remodelación presente en el asma. Las infecciones por bacterias, virus, hongos o parásitos y el estrés ambiental pueden activar diferentes receptores celulares y vías de señalización que inducen cambios en la superficie celular, modificando su respuesta para estímulos o infecciones posteriores por bacterias, virus, hongos o parásitos.¹⁸

Virales

Las infecciones virales son una de las principales causas de exacerbación del asma y pueden tener un papel causal en el desarrollo del asma infantil. Diferentes estudios en los que se emplearon técnicas especiales para identificación del virus, revelaron la presencia del mismo 2 a 5 veces más frecuentemente, cuando los pacientes tenían una exacerbación asmática, que cuando no presentaban síntomas.¹⁹

Las células epiteliales son las primeras células usadas por los rinovirus (RV) y virus sincicial respiratorio (VSR) para iniciar la infección. Los RV son ARN virus que se unen a ICAM-1 y probablemente a lipoproteínas de baja densidad. Los VSR son también ARN virus que usan su propia fusión y proteínas de ataque para entrar al citoplasma de las células epiteliales. Ambos tipos de virus exacerbán el asma y se ha reportado que el VSR causa exacerbaciones más tempranas y más severas en individuos menores de dos años de edad. Ambos virus activan TLR3, favoreciendo la producción de mediadores pro-inflamatorios: IL-6 (Interleucina 6), CXCL8 (quimiotaxis de polimorfonucleares [PMN]), CCL5 (quimiotaxis de linfocitos T [LT]), CCL11 (quimiotaxis de eosinófilos), CCL2 (quimiotaxis de células dendríticas [DCs] y LT), CCL20 (quimiotaxis de DCs y macrófagos) se encuentran asociados con la exacerbación de asma inducida por virus.²⁰

La figura 2 esquematiza la producción de quimiocinas y las células participantes de la respuesta inmune en la infección viral.

Jackson et al. (2008) analizaron las secreciones del tracto respiratorio en niños con sibilancias durante los primeros tres años de vida. El 90% de estos análisis re-

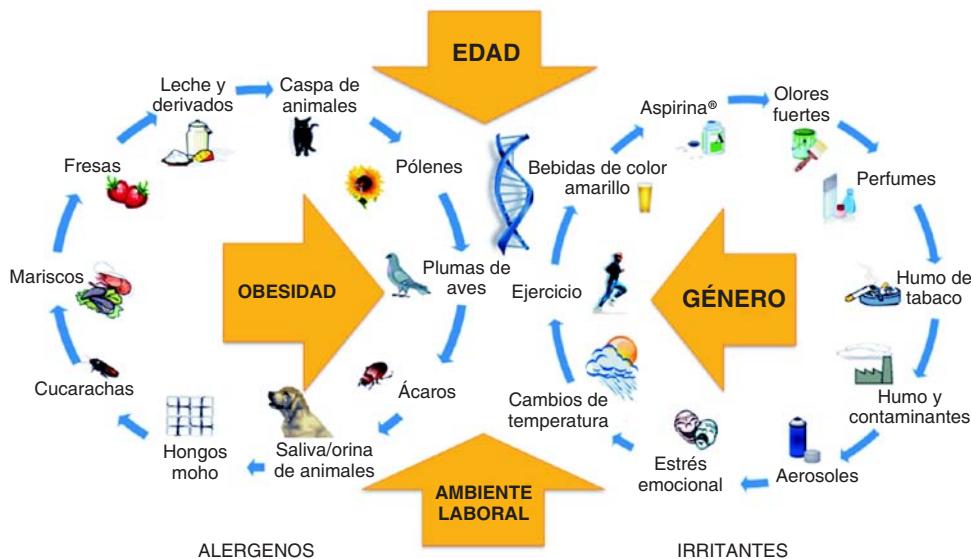


Figura 1. Interacción de factores predisponentes y desencadenantes en el asma.

portaron virus. El virus más frecuentemente detectado fue el rinovirus (RV) en 48% de los casos, seguido por el virus sincicial respiratorio (VSR) en el 21%, virus para influenza en 12%, en menos del 10% de los individuos estudiados se aislaron otros tipos de virus y se reportó que en aproximadamente 10% de las secreciones se encontraron más de un virus.²¹

Bacterianas

La llamada «teoría de la higiene» indica que la falta de exposición a infecciones, endotoxinas y microbios, causa persistencia de respuesta Th2 (células T cooperadoras tipo 2), aumentando la probabilidad de enfermedad atópica. Sugiere que una exposición

temprana a productos bacterianos puede prevenir la subsecuente sensibilización alérgica y el asma puede ser inducido hacia la vía Th1 de CD4 e incluso apoya el uso de la inmunoterapia con endotoxinas, principalmente en niños.²²

En la primera mitad del siglo XX, los resfriados o infecciones del tracto respiratorio superior que causaban empeoramiento de los síntomas, se pensaba que eran causados por hipersensibilidad o alergia a la bacteria que se consideraba como la responsable de estas infecciones. A pesar de los resultados negativos en las pruebas cutáneas a bacterias, para confirmar la hipersensibilidad a estos organismos, la inmunoterapia bacteriana se empleó sustancialmente en la profilaxis contra el asma durante el periodo comprendido

Cuadro 1. Relación de cromosomas, región, funciones y genes involucrados.

Cromosoma	Región	Función, genes
1	1q21.3, 1p31, 1q21 y 1q41	FLG, Filagrina, PTGR3, LELP, TGFβ2. Relacionados con asma y marcha atópica ^{2,3}
2	2q32q33	CTLA-4, asociada a los linfocitos T citotóxicos, activación de las células T y la regulación de la IgE. ICOS, citocinas Th2 ^{2,3}
3	3q21, 3p25, 3p21.3	CD80/86, PPARG CX3CR1, asociado con asma y exacerbaciones. Activación y regulación de LT. Producción de citocinas Th1/Th2 ^{2,4}
4	4q11-q13, 4q21-23	PDGFRA, CXCL9, CXCL10, CXCL11 SPP1, GSNOR, asociados con asma y rinitis ²
5	5q31-33,35	IL-4, IL-5, IL-9, IL-3, IL-9, CD14, GM-FSC, importantes en el desarrollo y progresión de la inflamación del asma y alergia. ADRβ2 y GRL receptores β2 adrenérgicos y receptores para esteroides ^{2,3,5}
6	6p 21.3-23, 6q25.1, 6p12	HLA-DRB1, HLA-DQB1, TNFα-308, IL-17F, asociado con asma y EPOC MICB y ESR1, se han relacionado con asma, hiperreactividad bronquial y disminución de FEV1 ^{2,3,6}
7	7p14-p15	AOAH. Susceptibilidad para asma e IgE ^{2,7}
8	8q21	RIP2, asma severa infantil ²
9	9p21-22	Gen de interferón tipo I relacionada a susceptibilidad para asma y atopía ⁸
10	10q 11.2.10q24	5-LO, PLAU, en relación con la patogénesis del asma ^{2,9}
11	11q12-13,11p13	Cadena beta del FcΣRI, para IgE, proteínas antiinflamatorias del pulmón CC16, CC10. CAT y BDNF, asociadas con asma ^{2,10}
12	12q13-24,12q14 y 12q22	Con genes relacionados con asma persistente de inicio temprano y exacerbaciones ^{2,10}
13	13q14	Unido a los niveles séricos totales de la IgA e IgE ¹¹
14	14q11.2, 14q32.3, 14q24-q31	Genes relacionados con asma, asma en la infancia, disminución de la función pulmonar, disminución de la respuesta a broncodilatadores, aumento de la hiperreactividad bronquial ²
16	16p13.13, 16q24.1, 16p11	SOCS1, relacionado con asma del adulto. Receptor a IL-4 (IL-4Ra), activación de STAT 6. IL-27, asma y atopía ^{2,11}
17	17q12-q21	ORMDL3 en exposición al humo del cigarrillo, se relaciona con aparición temprana de asma ^{2,13}
19	19q13.1-13.3	PLAUR, aumenta síntesis de IgE, citocina profibrótica y pleiotrópica ^{2,14}
20	20p31, 20q11.2q13.1, 20q12-q13.2	ADAM 33, genes MMP9 y CD40, relación con asma infantil e IgE ^{2,15,16}
21	21q22.3	RUNX1 (runt-related transcription factor 1), relacionado con asma y niveles de IgE ²
X	Xp21, Xq13.2-21.1 y CySLTR1	Asma, asma inducida por aspirina y atopía ^{2,17}

entre 1920 y 1950. Diferentes estudios bien controlados que se realizaron entre 1950 y 1960, revelaron que la inmunoterapia para antígenos bacterianos no fue más efectiva que el placebo. Posteriormente, entre 1970 y 1980, se demostró que la administración de antibióticos no altera el curso de las exacerbaciones de asma.^{23,24,51}

Los lactobacilos se observan con más frecuencia en niños no alérgicos que en los alérgicos, por lo que se han propuesto como beneficiosos, sobre todo para el tratamiento de la dermatitis atópica. En este contexto, la administración de probióticos abre un campo interesante, ya que son potentes inductores de IL-12, proteína básica en la inmunidad Th1 (células T cooperadoras tipo 1). La barrera inmunológica digestiva sufre un proceso natural de maduración a través del tiempo; esta evolución madurativa hace que el tracto digestivo sea cada vez más resistente a las distintas agresiones a las que se ve sometido.²⁵

Fúngicos

Las proteasas producidas por hongos que crecen en la humedad, o en edificios dañados por el agua pueden ser la causa del incremento en la incidencia de rinitis, asma y otras enfermedades respiratorias. La presencia de estas proteasas se ha relacionado con un incremento en la producción de inmunoglobulinas E (IgE), inmunoglobulina G (IgG) y respuesta granulomatosa, así, en el caso de especies de *Aspergillus*, se presenta aspergilosis broncopulmonar alérgica.²⁶

AMBIENTALES

Los factores ambientales, por un lado, permiten la expresión de los genes de susceptibilidad en el asma y por otro favorecen la exacerbación o presentación de los síntomas.

Alergenos

Un alergeno es definido como una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad (alérgica) en personas susceptibles, y reacciona directamente con un antígeno de tipo proteico que induce la producción de IgE y se le une en forma específica. Los alergenos normalmente se encuentran en el medio ambiente y son inocuos, pero en individuos atópicos pueden desencadenar la respuesta alérgica. Si los alergenos predominan en cierta época del año se llaman estacionales (pólenes de malezas, pastos, etc.), si persisten durante todo el tiempo se llaman perennes (generalmente intradomiciliarios) como el polvo casero, ácaros, cucarachas, pelo, caspa, secreciones de mascotas, hongos, etc.).²⁴

La exposición a aeroalergenos exacerba el asma e incrementa el riesgo de crisis agudas en pacientes alérgicos, principalmente en niños. Es de suma importancia evitarlos para mejorar la calidad de vida y reducir la necesidad de medicamento.²³

Proteasas

Las proteasas extracelulares endógenas, así como las proteasas exógenas de ácaros y hongos reaccionan con

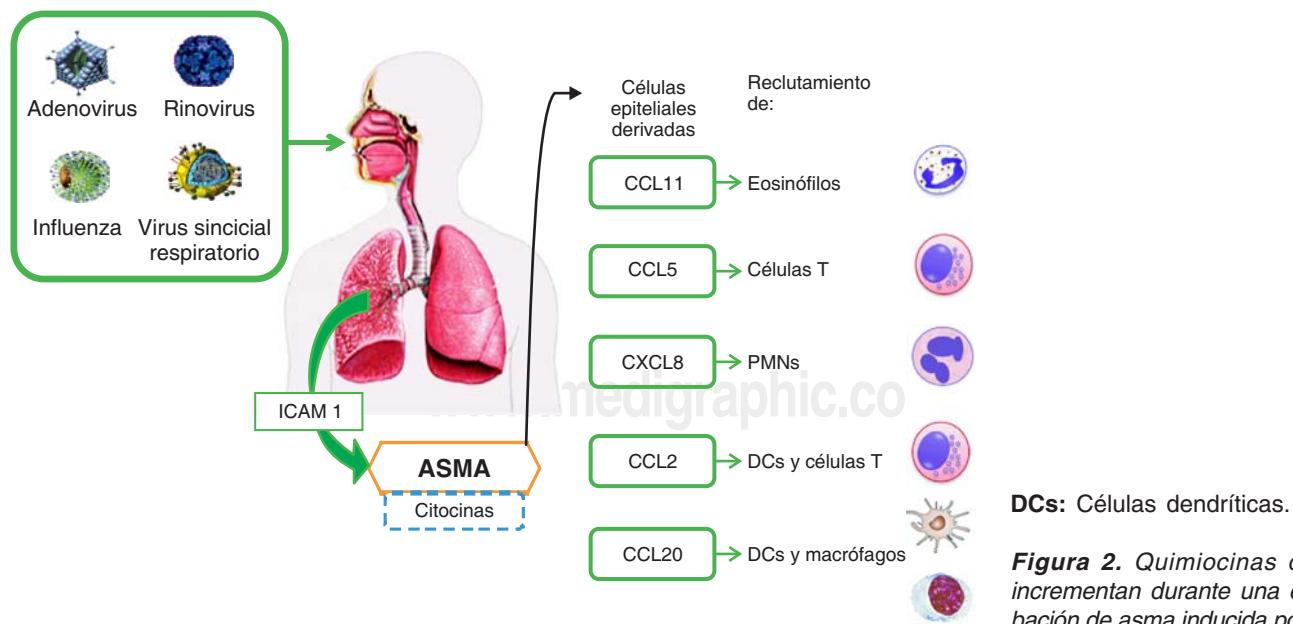


Figura 2. Quimiocinas que se incrementan durante una exacerbación de asma inducida por virus.

los receptores de la superficie celular en la vía aérea para generar infiltración leucocitaria y amplificar la respuesta a los alergenos. La estimulación incrementa el calcio intracelular y la transcripción genética. La mayoría de los receptores activados por proteasas (PARs), contienen 7 proteínas transmembranales acopladas a proteínas G. Los PARs están ampliamente distribuidos en las células de la vía aérea y contribuyen al proceso inflamatorio de la inflamación alérgica, causando descamación y produciendo citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. También degranulan células cebadas y eosinófilos, promueven la maduración, proliferación y producción de colágeno de los fibroblastos, precursores y maduros. El PAR-2 parece ser uno de los más importantes de los cuatro PARs que se han encontrado aumentados en el epitelio de pacientes con asma y es activado por la tripsina de las células epiteliales lesionadas y por la triptasa de las células cebadas; amplifican la producción de IgE, pero pueden causar inflamación en ausencia de IgE.²⁶

Th2/Th1

Ha sido ampliamente estudiada la participación del desequilibrio Th1/Th2 con predominio del perfil de citocinas Th2 en un paciente con asma alérgica. Después de la exposición a un alergeno, las células presentadoras de antígeno, normalmente células dendríticas, procesan y presentan el péptido alergénico a las células CD4 a través del MHCII (complejo mayor de histocompatibilidad clase II), activando a las células CD4-Th2. Las células Th2 van a producir citocinas efectoras: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, dirigidas a producir hiperreactividad bronquial, hipersecreción de moco y producción de IgE, que van a sensibilizar a la célula cebada y al ser activada por puenteo con otra IgE por medio del alergeno, produce la liberación de más citocinas pro-inflamatorias y activadoras de eosinófilos, basófilos y de mayor cantidad de células cebadas. También se producen citocinas quimiotácticas: CCR3 (eotaxina, RANTES,* MCP-3,4), CXCR3, CCR4 (MDC/TARC), CCR8, CrTh2 (PGD2), CD4 (IL-16). Las citocinas reguladoras IL-4 e IL-25, promueven los factores transcripcionales como GATA-3 y STAT6 para la activación de Th1 y producción de citocinas reguladoras: IL-12, IL-18, IL-23, IL-27 y la producción de IL-10 por células T reguladoras (Treg). La IL-4, IL-8, IL-13 y el factor transformante de crecimiento α (tgf- α) y β (tgf- β) actúan directamente sobre los fibroblastos, células epiteliales y músculo liso, a través de los TLRs (TLR2 y TLR6) favoreciendo la liberación de factores de crecimiento, activa-

ción de NF- κ B (factor de transcripción nuclear κ B) y elementos fibrogenéticos, colágeno I y III, tenascina, todos éstos implicados en la remodelación.²⁷⁻²⁹ La figura 3 muestra algunos de los elementos participantes en la etiopatogenia del asma.

Tregs

La inflamación en el asma se caracteriza clásicamente por la activación de los linfocitos T tipo Th2, la producción de IgE y eosinofilia. En la mayoría de los casos, este proceso se relaciona con una respuesta inadecuada de linfocitos T (LT) frente a alergenos ambientales. Otros LT implicados son los Th17 con función proinflamatoria y los LT reguladores (Treg) que suprimen potencialmente la respuesta, actuando como antiinflamatorios. Las principales subclases de Treg son CD25 (hi), Foxp3 (+) y Treg productoras de IL-10. Estas subclases pueden encontrarse disminuidas en número o función en los pacientes asmáticos. La inmunoterapia y los corticosteroides favorecen la expresión de Treg. Otras posibilidades para incrementar la función de los Treg es a través de la vía de los receptores de histamina o de prostanoïdes, o bloqueando las vías proinflamatorias (activación de receptores tipo Toll o producción de IL-6/TNF α).^{29,30}

Th17/IL-17

De esta forma, la propuesta actual de la respuesta inflamatoria severa en asma alérgica es la presencia de un marcado incremento de IL-17, producida por Th17. La IL-23 contribuye a la expansión de Th17 y a su activación para producir IL-17. El efecto de la IL-17 sobre el epitelio respiratorio, es la producción de quimiocinas que favorecen un infiltrado neutrofílico, que asociado a la actividad enzimática de los neutrófilos se correlaciona con el grado de hiperreactividad bronquial de los pacientes asmáticos. La IL-17 también induce la liberación de IL-6, lo cual significa que la IL-6 promueva la liberación de elastasa de los neutrófilos (se ha propuesto que la elastasa es un mediador clave en la patogénesis de la enfermedad crónica de la vía aérea) y de forma recíproca controle la actividad de los neutrófilos. La IL-6 es uno de los mecanismos a través de los cuales la IL-17 estimula la liberación de mucina por las células del epitelio respiratorio. Los efectos de la IL-17 pueden ser antagonizados por los corticosteroides usados en el tratamiento del asma.^{30,31}

Además de inducir IL-6, la IL-17 también induce IL-8, MCP-1 y C3. Se ha descrito un mecanismo adicional a través de la sinergia con CD40-ligando y la activación subsecuente de NF- κ B. En general la IL-17 puede regularse y/o sinergizarse con mediadores inflamatorios locales como IL-6, IL-1 β , TNF- α , óxido nítrico (NO), además

* RANTES. Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted.

de aumentar la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) en células epiteliales y macrófagos, contribuyendo así a la amplificación de la inflamación eosinofílica. Otra característica de la IL-17 es la promoción de la lesión en la matriz extracelular del epitelio bronquial a través de la estimulación en la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP) y la inhibición de los componentes reparadores, tales como proteoglicanos y colágenos. Se ha sugerido que la IL-17 actúa como un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, mediante el incremento de moléculas coestimuladoras como el ICAM-1, proceso con implicaciones en la activación de LT.^{28,29,31}

Mecanismos de la respuesta inmune innata en asma alérgica

Células del epitelio bronquial. En presencia de inflamación alérgica y producción de citocinas del perfil Th2 (IL-4 e IL-13), posterior a un estímulo alergénico, las células del epitelio bronquial producen citocinas pro-inflamatorias como linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), IL-8, TGF α y GM-CSF. El GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) perpetúa la sobrevida y activación de los eosinófilos, promoviendo con ello la maduración de las células dendríticas (DCs). El TGF α (factor transformante de crecimiento α), contribuye a la remodelación de la vía aérea con cambios irreversibles en la inflamación crónica alérgica. La IL-8 es un proangiogénico que funge como factor de crecimiento vascular endotelial, con función quimiotáctica para la migración y activación de neutrófilos y eosinófilos. La TSLP (linfopoyetina del estroma tímico), se encuentra incre-

mentada en asmáticos; ésta activa y madura las DCs para inducir la diferenciación de células T naïve (Th0) a Th2.²⁸⁻³⁰

Macrófagos alveolares (MAs). Son fundamentales en la homeostasis pulmonar, ya que producen citocinas antiinflamatorias, tales como el factor transformante de crecimiento β (TGF β) y prostaglandina E2 (PGE2). Por lo que pueden suprimir la activación de células T, pero en los asmáticos los MAs, se encuentran disminuidos o alterados.³⁰

Moléculas de la respuesta inmune innata en la respuesta alérgica. Incluyen a los **PRRs** (receptores de estructuras microbianas [pattern recognition receptors]), que identifican a los patrones moleculares específicos asociados a patógenos o **PAMPS**. Los PRRs se clasifican en dos grupos: **TLRs**, (receptores tipo Toll) localizados en las membranas celulares y son capaces de modificar la respuesta inmune. Hasta el momento se han estudiado 9 tipos: TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 y TLR9, postulándose consistentemente como modificadores de la respuesta asmática alérgica. Los TLRs expresados por el epitelio (TLR2-TLR6), inducen la expresión de factores de crecimiento epidérmico como el ErbB1, cuyo ligando principal es el TGF α , estrechamente relacionados con elementos de remodelación de la vía aérea. Los receptores **NLRs** o **NODs** (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor), localizados libremente en el citosol, particularmente los NOD1 y NOD2, han recibido mayor interés por su posible asociación con la patogénesis del asma.³⁰ La figura 4 representa la interacción de las células del epitelio bronquial, macrófagos alveolares, células dendríticas y linfocitos, Th1, Th2, Treg, Th17 con la participación de las citocinas, TLR y PAMPS.

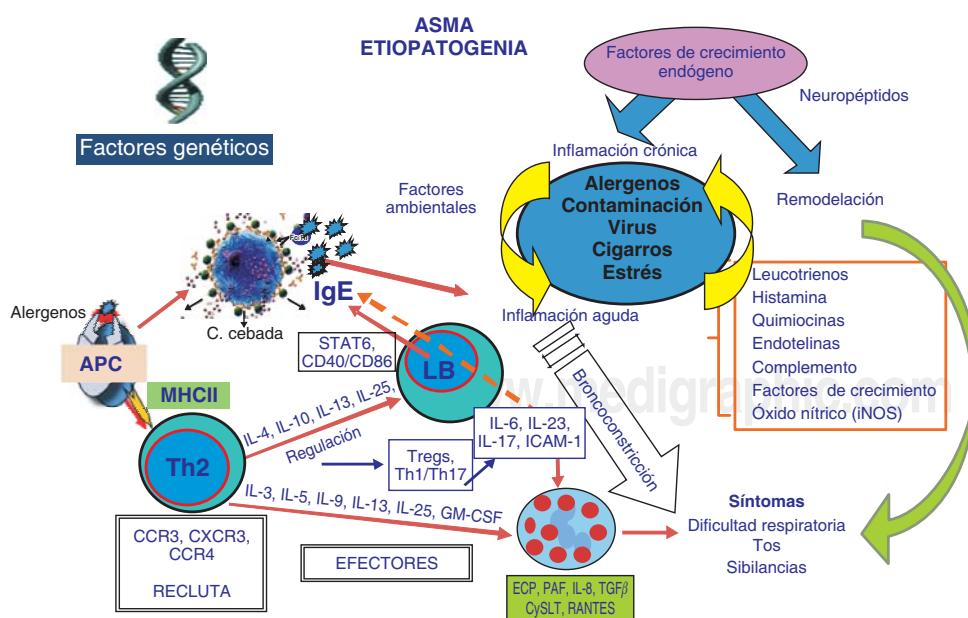
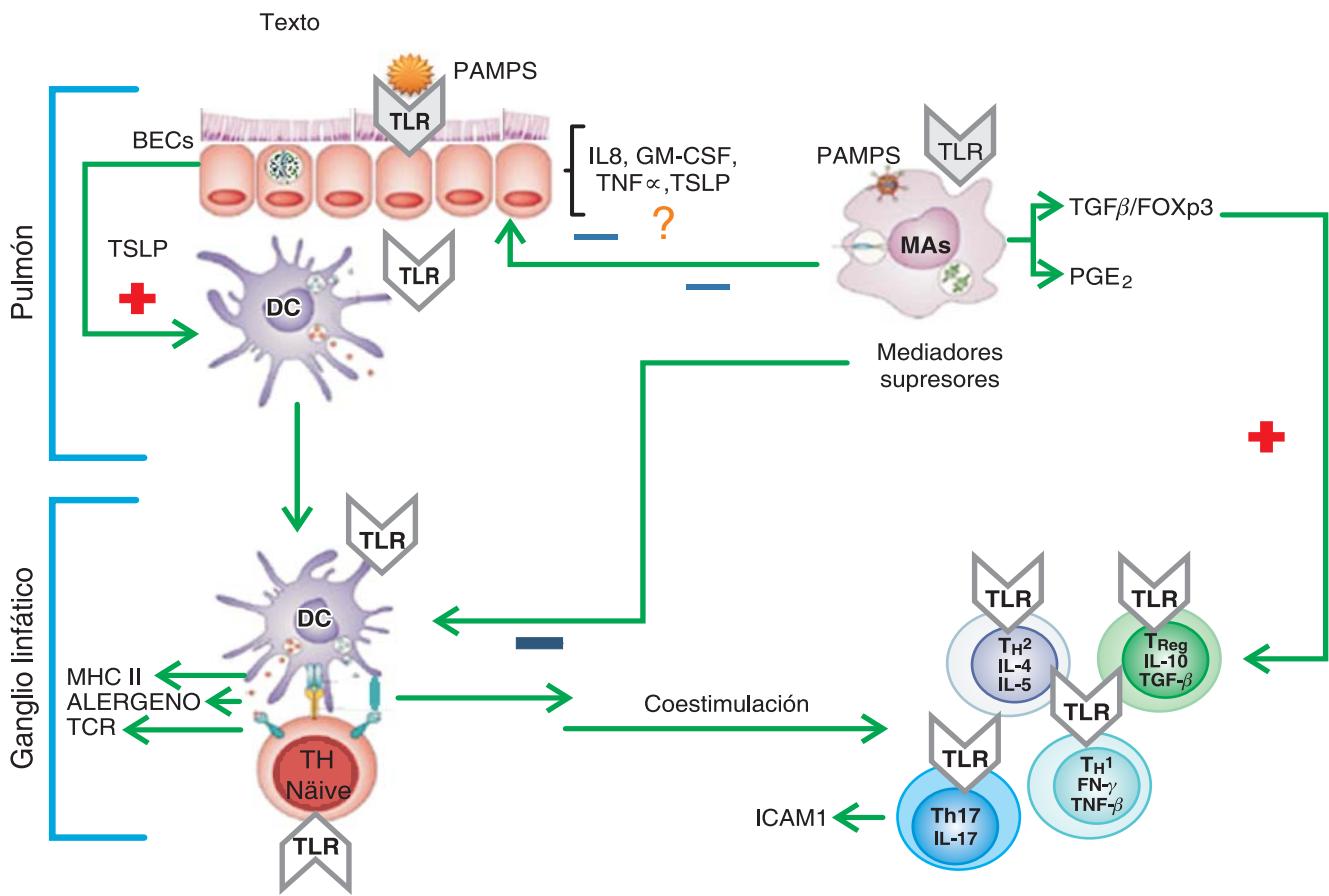


Figura 3. Etiopatogenia del asma.



PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos.
PRRs: Receptores de reconocimiento de PAMPs: TLR-NLR.
TSLP: Linfopoyetina del estroma tímico.

BECs: Células del epitelio bronquial
TLR: Toll like receptor
MAs: Macrófagos alveolares

Figura 4. Moléculas de la respuesta inmune innata en la respuesta alérgica.

CONTAMINANTES IRRITANTES

Tabaco

El tabaquismo pasivo o activo, produce una irritación respiratoria crónica, incrementada por la exposición de altos niveles de contaminación presentes en el medio ambiente (incluyendo ozono y óxido de nitrógeno provenientes de vehículos motorizados y fábricas) lleva a los individuos asmáticos a una declinación acelerada de la función pulmonar, así como al incremento en la severidad del asma, disminuyendo a su vez la capacidad de respuesta a los corticosteroides sistémicos e inhalados o a los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.^{23,32}

El tabaquismo pasivo durante o después del embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad y exacerbación del asma. Igualmente, los niños expuestos a un ambiente con humo de tabaco presentan eosinofilia e incremento de los niveles de IgE e IL-4.^{33,34}

En el caso de la hiperreactividad bronquial producida por el humo de tabaco, la liberación de neuropéptidos está iniciada por la bradicinina, que estimula las terminaciones sensoriales de las vías aéreas, dando lugar a una liberación retrógrada de NKA y SP. Estos neuropéptidos también producen quimiotaxis de células proinflamatorias (eosinófilos y linfocitos T con la activación y consiguiente liberación de citocinas). Actúan por unión a los receptores celulares que en el caso de los e-NANC son de dos tipos: NK-1 para la SP y NK-2 para la NKA. Existen inhibidores de los receptores NK-1 que aunque no producen broncodilatación, sí permiten una mejor recuperación de ciertos tipos de asma, tal es el caso del asma inducido por ejercicio.³⁵

En el epitelio bronquial dañado por la acción de los mediadores citotóxicos de los eosinófilos (MBP [proteína mayor básica]) o la ECP (proteína catiónica) y otros mediadores, existe exposición de las terminaciones de los nervios sensoriales (fibras C), lo que los hace parti-

cularmente sensibles a las cininas del tipo de la bradicinina. Esto a su vez hace que se liberen mediadores como la neurocinina A y la sustancia P por impulsos neurogénicos retrógrados y reflejos axónicos. Al haber daño en el epitelio se produce disminución de las endopeptidasas neutras que tienen la capacidad de inactivar a estos neuropeptidos.³⁵

Los niños pertenecientes a familias fumadoras presentan más manifestaciones de alergia, asimismo los hijos de madres fumadoras tienden a presentar infecciones respiratorias frecuentes y son 4 veces más propensos a desarrollar sibilancias en el primer año de vida. Si son atópicos, presentan más exacerbaciones asmáticas y tienen un asma más severo.^{33,34}

Irritantes

Las partículas suspendidas, como el monóxido de carbono, el dióxido de sulfuro, el dióxido de nitrógeno y otros

contaminantes se han relacionado estrechamente con la presencia de síntomas respiratorios, tales como tos crónica, bronquitis y conjuntivitis, agravando y descontrolando el asma con decremento de los parámetros de función pulmonar, así como efectos neurológicos y cardiovasculares de importancia.³⁶

Los irritantes ambientales dañan las células epiteliales de las vías aéreas, produciendo inflamación a través de la liberación de citocinas y quimiocinas, las cuales a su vez atraen eosinófilos, produciéndose así un ciclo de eventos que mantienen la progresión de la inflamación, desencadenando también un aumento de secreciones, edema de la mucosa y alteración del movimiento ciliar; todas estas condiciones interfieren con la naturaleza de la depuración y el drenaje de las secreciones de las cavidades paranasales, favoreciendo con ello la infección y el descontrol del asma.³⁶ La figura 5 muestra el efecto de irritantes, contaminantes y humo del cigarrillo en las terminales nerviosas de la mucosa respiratoria.

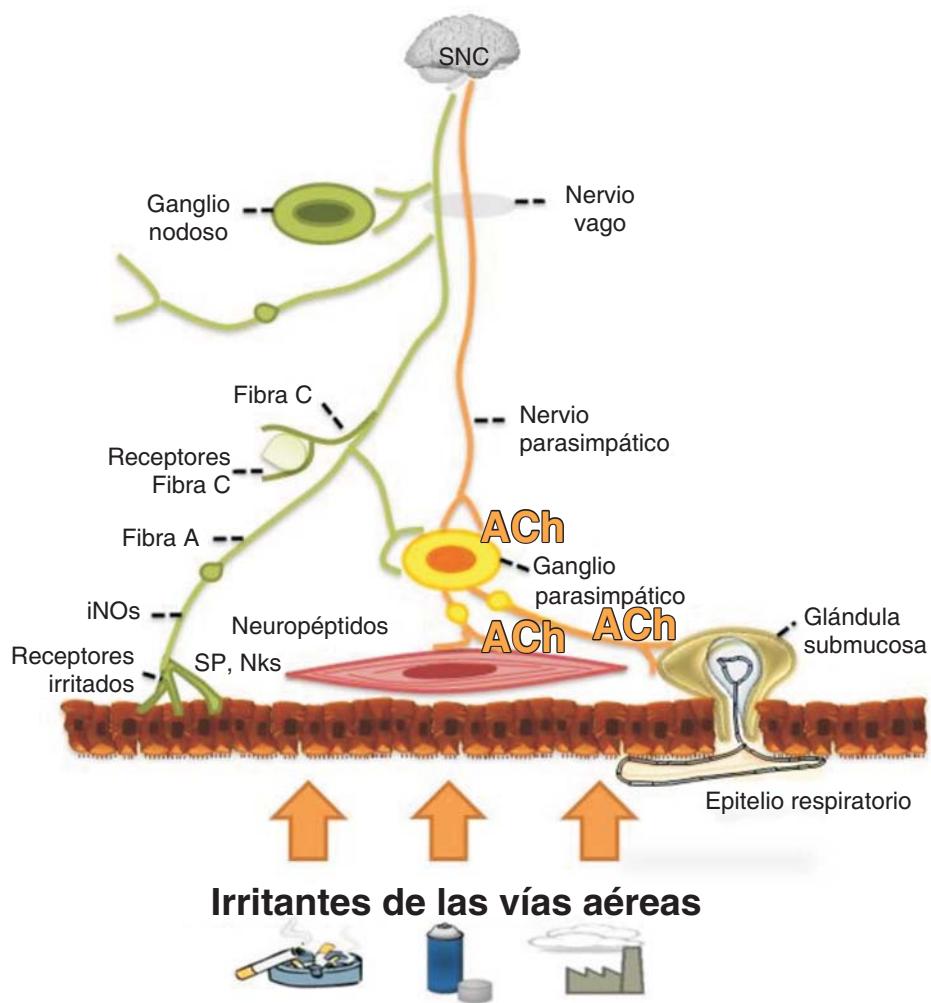


Figura 5. Factores de riesgo y desencadenantes del asma.

Ambiente laboral

Se han identificado más de 300 sustancias relacionadas con el asma ocupacional y pueden desencadenar asma de tipo alérgico o inmunológico alérgico o no alérgico, involucrando un mecanismo neurogénico.³⁷ Por la importancia y extensión del tema, será abordado en un capítulo posterior.

Obesidad

Datos epidemiológicos indican que la obesidad incrementa la prevalencia e incidencia y reduce las posibilidades de control del asma. Los pacientes obesos no asmáticos manifiestan alteraciones cardiopulmonares similares a las de los asmáticos, el volumen y la capacidad pulmonar están reducidos, lo que promueve el estrechamiento de la vía aérea. Esto se traduce en un patrón restrictivo, secundario a la acumulación de grasa en el tórax. Los pacientes asmáticos obesos o con sobrepeso, experimentan mayor número de hospitalizaciones y atención en los Servicios de Urgencias en comparación con los pacientes asmáticos no obesos. La obesidad también lleva a un estado de inflamación sistémica en bajo grado que puede actuar sobre los pulmones, generando exacerbaciones asmáticas.

Esta inflamación se explica por la producción de péptidos bioactivos del tejido adiposo (adipocitocinas), con funciones locales y sistémicas. La concentración de adipocitocinas (leptina, resistina, proteína estimuladora de acilación, inhibidor de la activación del plasminógeno, TNF- α , IL-6 y angiotensinógeno), se encuentra elevada en individuos obesos, favoreciendo así la inflamación sistémica crónica. Las comorbilidades de la obesidad como la dislipidemia, el reflujo gastroesofágico, los trastornos del sueño, la diabetes tipo 2 o la hipertensión arterial, pueden empeorar el asma. La obesidad y el asma pueden compartir algunos factores de etiología genética y patrones inflamatorios como el TNF- α . El TNF- α , es importante en la inflamación alérgica, ya que a través del NF- κ B se regula la síntesis de TNF- α , IL-8, IL-2, IL-6, ICAM-1, E-selectina y VCAM-1.^{38,39}

FACTORES NEONATALES

El recién nacido posee un tracto digestivo estéril, y su colonización tiene lugar a partir de la primera semana de vida, evolucionando durante todo el primer año. Las poblaciones con altas tasas de colonización intestinal presentan menor incidencia de alergia que aquéllas menos colonizadas. Así, los niños que han precisado tratamientos antibióticos que modifican la flora intesti-

nal parecen estar más expuestos a colonizaciones posteriores. Ciertas bacterias parecen proveer efectos benéficos de protección vía modulación inmune; se trata de una interacción compleja entre la bacteria a través del desarrollo del intestino y el sistema inmune del huésped, por lo que la interrupción de este proceso puede tener consecuencias tan diversas como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y la enfermedad inflamatoria intestinal.^{40,41}

Lactancia materna

La leche materna aporta diversos elementos imprescindibles, dentro de los cuales se encuentran la IgA y la IgG, constituyendo una parte importante de la base para la protección y el desarrollo del sistema inmune en el recién nacido. El destete temprano, asociado a la preparación inadecuada de fórmulas lácteas y la relación consecuente de infecciones intestinales bacterianas recurrentes, puede derivar en desnutrición, la que a su vez facilita nuevas infecciones. Un punto importante a considerar en estos niños es la *alergia alimentaria*, sobre todo cuando la barrera intestinal es inmadura y la deficiencia relativa de IgA puede permitir la absorción de antígenos lácteos y de otros alimentos, provocando así, la sensibilización alérgica.^{41,42}

IgA

La mucosa intestinal se protege mediante sus secreciones enzimáticas, la mucina y la IgA secretora, que constituye una barrera de entrada a las proteínas de alto peso molecular; asimismo, mediante el *sistema inmune asociado intestinal* (GALT), los linfocitos B (LB) reciben una señal por medio del TGF β , permitiendo así el cambio de isotipo de IgM a IgA. Los macrófagos normales producen TGF β , pero en los pacientes alérgicos y asmáticos, se encuentran disminuidos o alterados, lo que probablemente guarde relación con una disminución de IgA en los pacientes asmáticos.^{30,43}

Se ha demostrado que las células mononucleares de recién nacidos con historia familiar de alergia son deficientes en su capacidad para producir interferón gamma (IFN- γ) citocina de respuestas Th-1, en comparación con neonatos provenientes de familias no atópicas. El INF γ procedente de células del cordón umbilical se encuentra disminuido en el recién nacido y esto se correlaciona significativamente con el riesgo de desarrollar alergia durante el primer año de vida. La disminución de la producción de INF γ (citocina de tipo Th1) suele ir acompañada de una mayor expresión del patrón de citocinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) en aquellos niños que posteriormente serán alérgicos.⁴⁰

MARCHA ATÓPICA

La marcha alérgica o atópica describe la historia natural de la enfermedad atópica, subrayando la dinámica intrínseca de su evolución en una secuencia de manifestaciones clínicas dependientes de la IgE, presentando diferentes síntomas, pero con una patogénesis idéntica que sigue un camino definido, relacionado con la edad del paciente.

En la llamada enfermedad atópica participan el aparato respiratorio, la piel, la mucosa y el tubo digestivo, como consecuencia de un trastorno inmunológico complejo. Los factores que influyen en la marcha atópica son de tipo hereditarios, relacionados a la sensibilización intrauterina y/o inmunidad materna, así como ambientales e infecciosos, relacionados a los hábitos y al estilo de vida. Por ahora, el paciente atópico nace y muere atópico, pero puede ser controlado perfectamente y llevar una vida «normal». ⁴⁴

La marcha alérgica inicia desde las manifestaciones gastrointestinales (expresión de alergia alimentaria) y cutánea (dermatitis atópica) progresando hacia las formas que afectan la vía respiratoria (rinitis, rinosinusitis y asma bronquial); todas ellas son expresiones de un proceso patológico idéntico, de naturaleza inflamatoria, crónica y recurrente en diferentes aparatos y regiones corporales que tienen una superficie de contacto con los alergenos externos (tubo digestivo, piel y vía respiratoria). ^{44,45}

La dermatitis atópica se presenta entre el nacimiento y los 6 meses de edad, posteriormente aparecen trastornos gastrointestinales, principalmente durante el segundo año de vida, posteriormente los trastornos en vías respiratorias altas se presentan aproximadamente durante los 3 y los 7 años de edad, presentándose el asma entre los 7 y 15 años de edad.

Numerosos factores como la predisposición genética, las infecciones, la exposición a antígenos ambientales, entre otros, favorecen una persistencia del fenotipo Th2, lo que asociado a una inmadurez inmunológica en la etapa postnatal conlleva a la expresión de la sintomatología alérgica. ⁴⁴

Durante el embarazo, la inmunidad materna se encuentra modificada con el fin de evitar el rechazo fetal, dicho proceso consiste básicamente en la reducción de la respuesta de tipo celular con estímulo de la inmunidad de carácter humorar. Existe una desviación feto-placentaria del linfocito Th0 hacia el fenotipo Th2 con la consiguiente producción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, al mismo tiempo que tiene lugar una reducción de citocinas, fenotípicamente Th1, como es el caso del interferón gamma, el cual tiene un efecto nocivo sobre la implantación y desarrollo del embrión. Diversos estudios confirman que el alergeno puede ser transmitido de la madre al feto, ya sea a través del líquido amniótico o por vía transplacentaria. ⁴⁶

Una vez que el alergeno está presente en el líquido amniótico, puede ser ingerido por el feto y una vez en el tubo digestivo, interactúa con el tejido linfoide (placas de Peyer) que ya se halla bien diferenciado a partir de la semana 19 de la gestación.

El paso del alergeno a través de la placenta depende en gran parte del transporte activo del complejo antígeno-fragmento Fc de la inmunoglobulina. El estudio del patrón de citocinas del linfocito fetal orienta hacia un fenotipo Th2; la mayoría de las células del cordón umbilical, estimuladas con ovoalbúmina o con Der p1 (alergeno principal de ácaros) muestran un incremento de la síntesis de ARN mensajero para interleucina IL-4, IL-5 e IL-9 respecto al resto de las células no estimuladas. ⁴⁶

El momento del embarazo a partir del cual es posible evaluar esta respuesta, es la semana 22 de la gestación, disminuyendo conforme va avanzando el embarazo. La posibilidad de que la IgG materna pueda modular la respuesta inmunitaria fetal, confirmaría el hecho de que la sensibilización alergénica es mínima después de la semana 22 de la gestación, fecha que se corresponde con el máximo trasvase transplacentario de IgG. El paso de IgE presente en el líquido amniótico al feto puede inducir una sensibilización, ya que se fija con el receptor de baja afinidad para IgE en las células de la lámina propia del intestino fetal. ⁴⁶

La presencia de una respuesta proliferativa alergeno-específica en el momento del nacimiento no puede ser considerada como un detonante de la enfermedad alérgica. La mayoría de los estudios concluyen que el establecimiento de la alergia es consecuencia del tipo de citocina producida tras la estimulación de las células del cordón umbilical con el alergeno correspondiente. ^{44,46}

En la etapa de recién nacido, la gran inmadurez de la mucosa gástrica hace que la alergia alimentaria dé lugar a una grave alteración en dicha mucosa, pudiendo llegar a una atrofia total de las vellosidades, lo que conllevará a un grave problema disabsortivo. La alergia alimentaria es el inicio del camino atópico y se presenta aproximadamente en el 8% de los lactantes menores, teniendo su primer punto de contacto con los alergenos externos a través de la mucosa digestiva, sobre todo por antígenos ingeridos como la proteína de la leche de vaca, los cítricos, las proteínas del huevo, etc. En el 70% de los individuos suele presentarse durante los primeros años de vida y tan sólo un 10% a partir de los 8 años de edad. ^{42,45,47}

La dermatitis atópica suele ser más frecuente en niños que en niñas en relación 2:1, en el 60% de los casos aparece durante el primer año de vida y antes de los 5 años han aparecido el 85% de las dermatitis documentadas, al igual que otras entidades alérgicas como el asma y la rinitis, invirtiéndose esta tendencia en el periodo de la adolescencia y la edad adulta. Estos individuos suelen

tener el antecedente de una alergia alimentaria; asimismo algunos pacientes también pueden desarrollar urticaria por alimentos o medicamentos durante la etapa preescolar y escolar.^{48,49}

La rinitis alérgica y la rinosinusitis son las enfermedades alérgicas con mayor frecuencia de presentación, variando entre el 15 y 20% en niños preescolares y escolares; estas patologías se desarrollan generalmente después de los dos años de edad, y son factores de riesgo para el desarrollo de asma bronquial en el 75 al 90% de los pacientes con tendencia a presentar cuadros respiratorios acompañados de sibilancias de repetición dentro de los primeros tres años de vida. La alta prevalencia de sensibilización aérea en pacientes con rinitis alérgica sugiere que los aeroalergenos tienen un papel importante en el desarrollo posterior de asma bronquial. El asma bronquial tiene una frecuencia de presentación variable entre el 12 y 15% en pacientes escolares y adolescentes; casi el 80% de los casos se presenta dentro de los primeros 6 años de vida.^{45,49}

Edad geriátrica

Como se ha comentado, particularmente el asma de origen atópico es un problema de por vida, pero con el que se puede aprender a vivir y en algunos pacientes se autolimita o tiene un carácter de severidad leve que puede pasar inadvertido o presentarse de forma subclínica. Más del 50% de los casos de asma «remiten» su sintomatología durante la adolescencia, pero reaparecen más adelante durante la edad adulta o la vejez.

La inmunosenescencia (respuesta inmune senil) no se acompaña necesariamente de un deterioro progresivo e inevitable de la función inmune, es más bien el resultado de la remodelación de algunas funciones, algunas de las cuales se han reducido y otras permanecen sin cambios o incluso aumentadas. Además, parece ser que la parte innata del sistema inmunológico es relativamente preservada durante el envejecimiento en comparación con el sistema adaptativo que muestra mayores modificaciones.

Los LT dependientes de la edad, disminuyen en el número absoluto de LT totales, CD3+, CD4+ y CD8+, acompañadas de un incremento de NK con función citotóxica preservada y con reducción de LB. Una de las principales características del sistema inmune durante el envejecimiento es una progresiva disminución de las células T (CD95-) dependiente de la edad, con particular importancia a nivel de la subpoblación de CD8+ en individuos de edad más avanzada. La disminución progresiva de este subtipo de células dedicada fundamentalmente a la defensa contra nuevos抗ígenos (virales, bacterianos, neoplasias), podría ser consecuencia de la involución del timo y de la estimulación antigénica crónica a lo largo de toda la vida. La función inmune del anciano, es por lo tanto debilitada por el agotamiento de las células CD95- no estimuladas, que se sustituyen por una gran expansión clonal de células CD28-. El origen de las células CD28- no ha sido completamente aclarado, pero se supone que representan las células en la fase de senescencia replicativa, caracterizada por acortamiento de los telómeros y la reducción de la capacidad proliferativa.

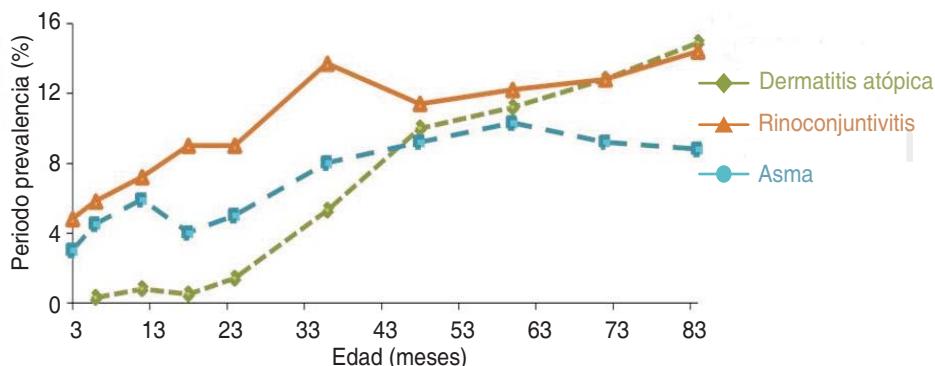
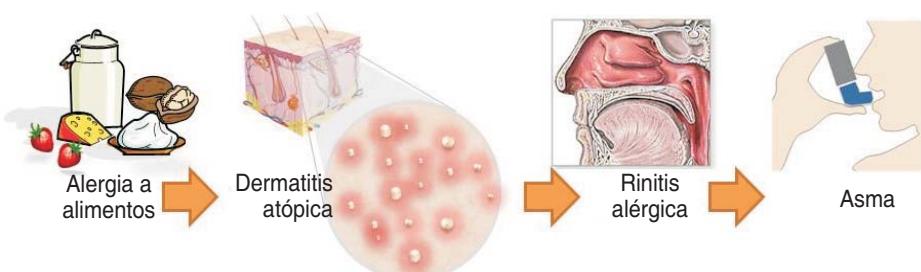


Figura 6. Marcha atópica.

Una característica importante del sistema inmune durante el envejecimiento es la regulación de la respuesta inflamatoria que parece ser perjudicial para la longevidad. En este sentido, recientemente se ha observado aumento progresivo dependiente de varios factores, entre los que se encuentran la edad, las citoquinas dependientes de Th1 (IL-2, IFN-gamma y TNF- α) y las CD8+ en todos los subgrupos, particularmente en los efectores citotóxicos y las células de memoria⁵⁰ (*Figura 6*).

REFERENCIAS

- Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5): 895-901.
- Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res* 2008; 9: 4.
- Bouzigon E, Demenais F, Kauffmann F. Genetics of asthma and atopy: How many genes? *Bull Acad Natl Med* 2005; 189(7): 1435-48.
- Corydon TJ, Haagerup A, Jensen TG, Binderup HG, Petersen MS, Kaltoft K, et al. A functional CD86 polymorphism associated with asthma and related allergic disorders. *J Med Genet* 2007; 44(8): 509-15.
- Ryu HJ, Jung HY, Park JS, Ryu GM, Heo JY, Kim JJ, et al. Gene-based single nucleotide polymorphisms and linkage disequilibrium patterns of 29 asthma candidate genes in the chromosome 5q31-33 region in Koreans. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 139(3): 209-16.
- Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, Egeland T, Håland G, Devulapalli CS, et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy* 2007; 62(9): 991-8.
- Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, Kauppi P, Laprise C, Peäty T, et al. A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet* 2001; 28(1): 87-91.
- Chan A, Newman DL, Shon AM, Schneider DH, Kuldanek S, Ober C. Variation in the type I interferon gene cluster on 9p21 influences susceptibility to asthma and atopy. *Genes Immun*. 2006; 7(2): 169-78.
- Bégin P, Tremblay K, Daley D, Lemire M, Claveau S, Salesse C, et al. Association of urokinase-type plasminogen activator with asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(11): 1109-16.
- Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4 Suppl): S68-75.
- Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet* 2003; 34(2): 181-6.
- Wjst M, Kruse S, Illig T, Deichmann K. Asthma and IL-4 receptor alpha gene variants. *Eur J Immunogenet* 2002; 29(3): 263-8.
- Morita H, Nagai R. Smoking exposure, 17q21 variants, and early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008; 359(19): 1985-94.
- Barton SJ, Koppelman GH, Vonk JM, Browning CA, Nolte IM, Stewart CE, et al. PLAUR polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6): 1391-400.
- Van Erdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418(6896): 426-30.
- Blakey JD, Sayers I, Ring SM, Strachan DP, Hall IP. Positionally cloned asthma susceptibility gene polymorphisms and disease risk in the British 1958 Birth Cohort. *Thorax* 2009; 64(5): 381-7.
- Brasch-Andersen C, Møller MU, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA. Evidence for an asthma risk locus on chromosome Xp: a replication linkage study. *Allergy* 2008; 63(9): 1235-8.
- Mota Pinto A, Todo-Bom A. The role of the epithelial cell in asthma. *Rev Port Pneumol* 2009; 15(3): 461-72.
- Huckabee MM, Peebles RS Jr. Novel concepts in virally induced asthma. *Clin Mol Allergy* 2009; 7: 2.
- Kallal L, Lukas N. The Role of Chemokines in virus-associated asthma exacerbations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(5): 443-50.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 667-72.
- Ramsey CD, Celedón JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(1): 14-20.
- Abdo RA, Cué BM, Álvarez CM. Asma bronquial: factores de riesgo de las crisis y factores preventivos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2007; 23(3).
- Dreborg S. The implications of nomenclature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 83-5.
- Furrie E. Probiotics and allergy. *Proc Nutr Soc* 2005; 64(4): 465-9.
- Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 997-1008.
- Larché M, Robinson DS, Kay AB. The role of T Lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 450-63.
- Siddiqui S, Martin JG. Structural aspects of airway remodeling in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(6): 540-7.
- Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(9): 1314-23.
- Suarez CJ, Parker NJ, Finn PW. Innate immune mechanism in allergic asthma. *Curr Allergy and Asthma Rep* 2008; 8(5): 451-9.
- Afzali B, Lombardi G, Lechner GI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(1): 32-46.
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8): 783-90.

33. Jindal SK, Gupta D. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. Indian J Med Res 2004; 120(5): 443-53.
34. Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, Alcorn S, Balmer J, Tager I. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: Effects of prenatal and lifetime exposures. Epidemiology 2008; 19(4): 550-7.
35. Joos GF. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2001; 1(2): 134-43.
36. Schwela D. Air pollution and health in urban areas. Rev Environ Health 2000; 15(1-2): 13-42.
37. Boulet LP, Lemière C, Gautrin D, Cartier A. New insights into occupational asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7(1): 96-101.
38. Rodrigo GJ, Plaza V. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study. Chest 2007; 132(5): 1513-9.
39. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(5): 1087-93.
40. Vandebulcke L, Bachert C, Van Cauwenbergh P, Claeys S. The innate immune system and its role in allergic disorders. Int Arch Allergy Immunol 2006; 139: 159-65.
41. Conroy ME, Shi HN, Walker WA. The long-term health effects of neonatal microbial flora. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(3): 197-201.
42. Venter C. Infant atopy and allergic diseases: an introduction to dietary aspects. J Fam Health Care 2009; 19(3): 92-6.
43. Pilette Ch, Nouri- Aria KT, Jacobson M R , Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression. J Immunol 2007; 178: 4658-66.
44. Wahn U. What drives the allergic march? Allergy 2000; 55(7): 591-9.
45. Aviña FJA, Castañeda GD. Marcha alérgica: El camino de la atopía. Alergia e Inmunol Pediatr 2006; 15(2): 50-6.
46. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7(3): 109-16.
47. Kjellman NI, Nilsson L. From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9(11 Suppl): 13-7.
48. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(6 Suppl): S118-27.
49. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(6): 1282-7.
50. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanolari L, et al. The immune system in extreme longevity. Exp Gerontol 2008; 43(2): 61-5.
51. Baena Cagnani CE, Lockey RF, Passalacqua G, Canonica GW. Immunoterapia en América Latina. Del pasado al futuro. Rev Alerg Mex 2008; 55(1): 33-7.