

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

No. de Registro: 264.2008

**“DIFERENCIAS EN EL RECUENTO DE LINFOCITOS CD4
EN PACIENTES CON ASMA ALERGICA Y NO ALERGICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

P R E S E N T A:

DRA. GABRIELA ESCOBAR GARIBAY

ASESOR DE TESIS:

DR. DAVID ESCARCEGA BARBOSA

México, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

No. de Registro: 264.2008

Dr. Mauricio Di Silvio López.

Sub-Director de Enseñanza e Investigación

Dr. Ricardo Leopoldo Guido Bayardo.

Titular del Curso de Inmunología Clínica y Alergia

Dr. David Escárcega Barbosa.

Asesor de Tesis

Dra. Gabriela Escobar Garibay.

Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

A mis papás por todo su amor, apoyo, tiempo y gran ejemplo de unión y respeto.

A Gloria y Javier por su confianza, comprensión y todo su amor.

A David por su paciencia e impulso.

*A todo el equipo del servicio de Inmunología Clínica y Alergia; médico y enfermería,
por su enseñanza, su tiempo, su amistad y sobretodo por creer en mí y darme la
oportunidad de aprender más de sus conocimientos y experiencia.*

Al Dr. Arturo García Correa por la confianza depositada en mí y sus consejos.

*Kari, Vero, Claus, Paula, Ursu, Ale, Estela, Gaby, Marisela y Vale muchas gracias por
su amistad y cariño.*

A todas las personas que de alguna manera me han motivado en esta etapa.

INDICE

INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	11
JUSTIFICACION	12
RECURSOS	13
HUMANOS Y MATERIALES	
CRITERIOS	14
INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	
GRUPOS DE ESTUDIO	15
DISEÑO DE ESTUDIO	16
ANALISIS	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	19
ANEXOS	20
BIBLIOGRAFIA	26

DIFERENCIAS EN EL RECuento DE LINFOCITOS CD4 EN PACIENTES CON ASMA ALERGICA Y NO ALERGICA

INTRODUCCION:

El Asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, con obstrucción reversible ó parcialmente reversible, más hiperreactividad a diferentes estímulos, ocasionando broncoconstricción, hipersecreción de moco y edema. Hay también infiltración de otras células inflamatorias como eosinófilos, células cebadas y linfocitos T en las paredes de las vías aéreas, con lesión importante del epitelio.

Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y ha incrementado su prevalencia en los últimos 20 años, sobretodo en la edad pediátrica, con la ventaja de que hay mayor remisión en el asma infantil que en la del adulto. En México se estima que afecta a cinco millones de personas y a 300 millones en el mundo. La incidencia en México ha incrementado en las últimas dos décadas hasta en un 10%, igual que otras enfermedades alérgicas; esto ha ocurrido principalmente en las ciudades industrializadas como el Distrito Federal, Guadalajara y Monterrey. Tiene una etiología multifactorial como predisposición genética, infecciones virales ó bacterianas, exposición ocupacional y alergenos. Es la enfermedad alérgica más importante debido a su gravedad, ya que puede ser incapacitante, ó causar una gran repercusión personal, familiar, social, sanitaria y económica; además de poner en riesgo la vida del paciente.

La clasificación es muy extensa y variada, la más sencilla es de acuerdo a su etiología: Intrínseca, Extrínseca y Mixta. El **asma intrínseca** no se relaciona con alergenos; se provoca por infección, ejercicio, estímulos psicológicos y cambios climáticos, es más frecuente en los adultos de más de 30 años de edad. El **asma extrínseca** está relacionada con la exposición a los alergenos ambientales específicos y el comienzo, por lo general es antes de los 20 años de edad, consiste en la constricción del árbol bronquial a causa de una

reacción alérgica a un antígeno inhalado. Los pacientes atópicos característicamente se presentan con una o más manifestaciones de enfermedad y las formas más frecuentes son la rinitis alérgica, el asma bronquial y la dermatitis atópica. En el **asma mixta**, los síntomas empeoran por desencadenantes tanto extrínsecos como intrínsecos y es más frecuente en la edad infantil.

Hablando específicamente del Asma Alérgica, cabe recordar que las reacciones alérgicas se producen cuando un individuo que ha producido anticuerpos IgE en respuesta a un antígeno inocuo o alérgeno, se encuentra de nuevo con el mismo alérgeno, y éste desencadena la activación de las células cebadas que unen la IgE en el tejido expuesto, lo cual lleva a una serie de respuestas características de la alergia. En el asma los alérgenos más comunes son: pólenes, ácaro del polvo y caspa de gato, cuya vía de entrada es por inhalación causando una constricción bronquial, aumento en la producción del moco e inflamación de las vías aéreas.

Existen dos tipos de células T cooperadoras CD4+ conocidas como TH1 que producen IL2 e IFN gamma, esenciales para los mecanismos de defensa. En contraste, las TH2 producen citocinas (IL4, IL5, IL6, IL9 e IL13) que median la inflamación alérgica. Sin embargo, existe una inhibición recíproca, en la que las citocinas de TH1 inhiben la producción de las citocinas de TH2 y viceversa. Normalmente ante la exposición de aeroalérgenos, la vía aérea desencadena una respuesta inmunológica protectora con producción de IgG1 e IgG4 y sus células T responden en forma moderada con la producción de IFN gamma por las células TH1. Sin embargo, las personas con atopia presentan una respuesta exagerada a estos alérgenos con la producción de anticuerpos de tipo IgE alérgeno-específicos. Sus células T responden a la exposición de alérgenos con IL4, IL5 e IL13, propias de la respuesta TH2, siendo ésta la característica de los trastornos alérgicos. Así, la respuesta de las vías aéreas a los alérgenos inhalados desencadena mecanismos inmunológicos que contribuyen a la patogénesis del asma.

Sabemos que existe la IgE que participa en la inmunidad protectora, como en respuesta a los parásitos, siendo ésta, una de las principales causas de elevación en nuestro país; pero en los países industrializados predomina la respuesta de IgE a los antígenos inocuos, y por tanto, la alergia es una causa importante de enfermedad. Por esta razón se conoce tanto de la fisiopatología de las respuestas mediadas por IgE. De igual manera, se sabe que el asma alérgica representa un grupo de patologías inmunológicas con alteraciones en el equilibrio a nivel de linfocitos T en sus subpoblaciones Th1/Th2. La inmunoterapia ha demostrado tener actividad correctora, por lo que se considera un tratamiento etiológico, ya que hay cambios en la inmunorregulación, caracterizados por la disminución de la IL-10.

Los macrófagos también juegan una función muy importante influenciada por la respuesta inmune a dos niveles; captar los alérgenos, procesarlos y presentárselos a las células T en el receptor $\alpha\beta$ y activar estas células para la producción y proliferación de citocinas. Además, los macrófagos tienen la capacidad de secretar proteínas solubles como factores de crecimiento o citocinas tales como la familia de IL1, Interferón, factor de necrosis tumoral, IL6 e IL8. Los macrófagos tienen una función proinflamatoria en el proceso de inflamación de las vías aéreas; su función es la de limpiar los detritus celulares y la ingestión y muerte de microorganismos. Los neutrófilos tienen como papel defender contra la invasión de bacterias.

El asma alérgica es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas con episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y tos, debidas a la obstrucción bronquial reversible de modo espontáneo ó por acción de medicamentos. Es inequívocamente causada por una reacción inmediata mediada por anticuerpos IgE contra antígenos ambientales y es causada por una respuesta de hipersensibilidad tipo I, que puede ser seguida por una reacción tardía donde intervienen linfocitos TH2.

En la Universidad McGill en Montreal, Canadá en 2005, se estudió la respuesta inmunológica y se encontró que los linfocitos CD4 son los responsables de la obstrucción aérea que sufren los asmáticos y que causa el empeoramiento de los síntomas. También se ha visto que la inflamación de la vía aérea está caracterizada por infiltración de eosinófilos y células cebadas, incremento de la tenacina en la membrana basal bronquial y presencia de linfocitos T, CD4, CD25 y CD3.

Las subpoblaciones de linfocitos, de las que existen más de 130, se pueden diferenciar por lo que, genéricamente, se denominan antígenos de diferenciación de leucocitos humanos y se designan como **CD** (cúmulo de diferenciación ó *cluster of differentiation*; el término cluster hace referencia al grupo de anticuerpos monoclonales que los detectan).

El CD4 de las células T es una molécula accesoria en el reconocimiento de antígenos extraños en asociación con los antígenos del MHC clase II. Es expresado en algunos timocitos y en dos terceras partes de las células T de la sangre periférica, las cuales constituyen las células CD8 negativas. En humanos el CD4 es expresado en monocitos y macrófagos. La cifra de linfocitos CD4 en sangre periférica corresponde a un 2% del total de linfocitos CD4; éstos se localizan fundamentalmente en los órganos linfoides (médula ósea, timo, ganglios linfáticos, tejido linfoide de las mucosas, bazo

El CD3 se expresa durante la timopoyesis y sobre las células T maduras en la periferia, está muy relacionado con el receptor de linfocitos T (TCR). El CD3 es importante en la relación del complejo con el receptor de la célula T y participa en la traducción de la señal.

Por último, debemos mencionar que desde el punto de vista clínico, existen dos factores importantes que desembocan en los síntomas del asmático: la inflamación de las vías aéreas en los pulmones y el engrosamiento de los músculos de la pared bronquial, la cual es una situación irreversible que conocemos como remodelado de las vías aéreas y que conduce a la hiperreactividad bronquial. Como ya se explicó anteriormente, algunos alérgenos pueden disparar la inflamación, pero no la remodelación bronquial (fibrosis subepitelial, hipertrofia del músculo liso, engrosamiento de la membrana basal y la neovascularización), por lo que recientemente se han realizado estudios donde se ha observado que éste es causado por la propia respuesta de los linfocitos CD4 a la presencia de antígenos; siendo una respuesta natural que en los asmáticos cause exacerbación de la sintomatología como tos ó disnea, incrementando así, el riesgo de ataques graves de asma.

De ahí la importancia de identificar si existe diferencia en los valores de linfocitos CD4 en los pacientes asmáticos alérgicos con relación a los asmáticos no alérgicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Existe diferencia en los valores de linfocitos CD4 en pacientes con asma alérgica y no alérgica, y esta alteración en la relación CD4/CD8 influye en la sintomatología?

HIPOTESIS:

Si hay diferencia de linfocitos CD4 en pacientes con asma alérgica demostrada por elevación de IgE total y pruebas de intradermorreacción positiva, en comparación con los pacientes no alérgicos, debe tener alteración en la relación CD4/CD8 y ésta pudiera ser la causa del pobre control de los síntomas al ser responsables de la obstrucción aérea que sufren los asmáticos alérgicos teniendo una respuesta TH2.

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar la diferencia de los linfocitos T CD4 en los pacientes con asma alérgica y no alérgica de nuestro servicio.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Detectar si la presencia de linfocitos CD4 tiene relación con el tipo de asma y sus manifestaciones.

JUSTIFICACION:

Es bien conocida la fisiopatología del asma bronquial, sin embargo el enfoque inmunológico es relativamente nuevo y un punto importante con fines terapéuticos desde el punto de vista inflamatorio. Es por esto que debemos detectar a los pacientes con asma bronquial en nuestro servicio, hacer la diferencia entre asma intrínseco, extrínseco ó mixto con base en la historia clínica, pruebas de intradermorreacción y determinación sérica de IgE total, para posteriormente determinar el estado de inmunidad del paciente con subpoblaciones de linfocitos, y si esto altera la evolución clínica, debido a que como ya se mencionó en los antecedentes, hay investigaciones acerca de la relación de linfocitos cooperadores en la evolución del asma, al intervenir en la remodelación bronquial, lo que pudiera ocasionar mayor gravedad de cuadros asmáticos y/o mayor dificultad en el tratamiento con la presencia de CD4, ya que eleva el número de exacerbaciones de las crisis asmáticas, por lo que tal vez, inmunomodulando al paciente, se eviten complicaciones y mejore la calidad de vida y pronóstico, de ahí la importancia de identificar estos linfocitos desde un inicio una vez clasificado el asma.

De ahí la importancia de detectar si en los pacientes asmáticos de nuestro servicio existe diferencia en linfocitos CD4 entre los alérgicos y no alérgicos para identificarlos desde un inicio y poder ofrecerles una mejor evolución con tratamiento sintomático, preventivo e incluso inmunomodulador.

RECURSOS HUMANOS:

1. Pacientes asmáticos
2. Entrevistador
3. Personal de enfermería que realiza las pruebas
4. Personal de laboratorio y estudios de gabinete

RECURSOS MATERIALES:

1. Material de laboratorio para determinar Biometría hemática, IgE total y subpoblación de linfocitos
2. Material para pruebas cutáneas (Jeringas de insulina y Alergenos específicos).

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a. Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE con Asma ya diagnosticada según criterios generales, ya sea alérgica ó no alérgica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a. Pacientes que no sean del CMN 20 de Noviembre.
- b. Pacientes asmáticos con inmunodeficiencias primarias ó secundarias
- c. Pacientes asmáticos con enfermedades oncológicas y /o autoinmunes.
- d. Pacientes que hayan iniciado inmunoterapia específica ó inespecífica.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- a. Pacientes que hayan recibido tratamiento con esteroides sistémicos o con antihistamínicos al momento de realizar los estudios.
- b. Pacientes que no acudieron a realizar estudios diagnósticos y no cuentan con subpoblación de linfocitos, IgE ó pruebas cutáneas.
- c. Pacientes que durante el estudio se les diagnostique inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y oncológicas.

GRUPOS DE ESTUDIO:

GRUPO 1 (ASMA ALERGICA)

- a. Pacientes asmáticos ya diagnosticados de acuerdo a criterios generales entre 15 y 65 años de edad.
- b. Pacientes asmáticos con pruebas cutáneas de intradermorreacción positivas e IgE total elevada.

GRUPO 2 (ASMA NO ALERGICA)

- c. Pacientes asmáticos ya diagnosticados de acuerdo a los criterios generales entre 15 y 65 años de edad.
- d. Pacientes asmáticos con IgE total normal y negatividad en las pruebas cutáneas de intradermorreacción.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Observacional
- Transversal
- Retrospectiva
- Comparativa
- Abierta

RESULTADOS:

En este estudio se identifican 30 pacientes con asma alérgica y 30 con asma no alérgica (Gráfico 1), haciendo la clasificación según sus resultados de IgE total y pruebas cutáneas de intradermorreacción, así, quienes tenían pruebas positivas quedaron como alérgicos. La mayoría de pacientes con asma alérgica tenían entre 15 y 30 años y los no alérgicos entre 46 y 65 años (Gráfico 2). Se tomó a todos los pacientes biometría hemática y subpoblación linfocitaria con determinación de CD3, CD4, CD8 y relación CD4/CD8 para determinar si existen diferencias en linfocitos CD4 entre los pacientes alérgicos y no alérgicos.

Se encontró que en una población predominantemente femenina con diferencia de edad en los grupos, siendo mayoría de adultos jóvenes (15 a 30 años) en el grupo alérgico y adultos mayores en el no alérgico (46 a 65 años).

De acuerdo a los valores de referencia que se tienen en el CMN 20 de Noviembre de ISSSTE se encontró que existe un aumento de CD4 en pacientes alérgicos que no alérgicos (Gráfico 3) y haciendo la relación, fueron más pacientes alérgicos con cifras absolutas de CD4 normales en comparación con los no alérgicos y más pacientes no alérgicos con cifras absolutas menores que los pacientes alérgicos (Gráfico 4). Se encontró un promedio de linfocitos CD4 de 1052.7 en pacientes con asma alérgica y de 882.8 en pacientes con asma no alérgica ($p=0.70$).

En cuanto a la relación de linfocitos CD4/CD8 tomando como normal un resultado entre 1 y 1.5 (Gráfico 5), se encontró mayor alteración en pacientes con asma alérgica, siendo un total de 24 pacientes contra 19 pacientes con asma no alérgica ($p=0.58$).

DISCUSION:

El Asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y cuya incidencia va en aumento, por lo que debemos conocerla a fondo y encontrar datos que nos ayuden a identificar las posibilidades diagnósticas y pronósticas, para que con base en estas, decidamos tratamiento. La clasificación del asma más importante es la que divide en alérgica ó extrínseca y no alérgica ó intrínseca para la evolución y el tratamiento, haciendo de vital importancia la historia clínica para determinar la etiología probable y valorar el estado inmunológico del paciente, tomando entre otros estudios la subpoblación linfocitaria.

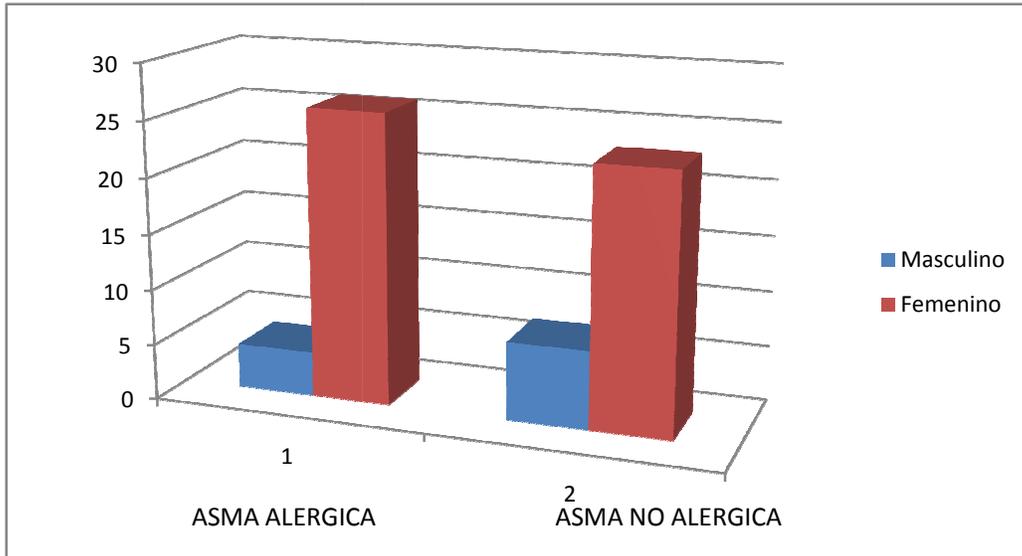
Se ha descrito en la literatura la relación de linfocitos cooperadores en la evolución del asma, al intervenir en la remodelación bronquial, por lo que la elevación de CD4 puede originar mayor gravedad de síntomas y/o mayor dificultad en el tratamiento; aumentando el número de exacerbaciones de las crisis asmáticas.

Las cifras de leucocitos y de linfocitos son variables a distintas horas del día, influenciadas por varios factores. La determinación de las cifras por procedimientos automatizados puede presentar una variabilidad entre el 2 y el 5% mientras que por procedimientos manuales puede ser de hasta un 12-25%. La determinación del porcentaje de linfocitos CD4 suele realizarse por citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína. Los principales problemas técnicos que presentan se deben a la demora superior a 24 horas entre la obtención de la sangre y su procesamiento y la refrigeración de la sangre.

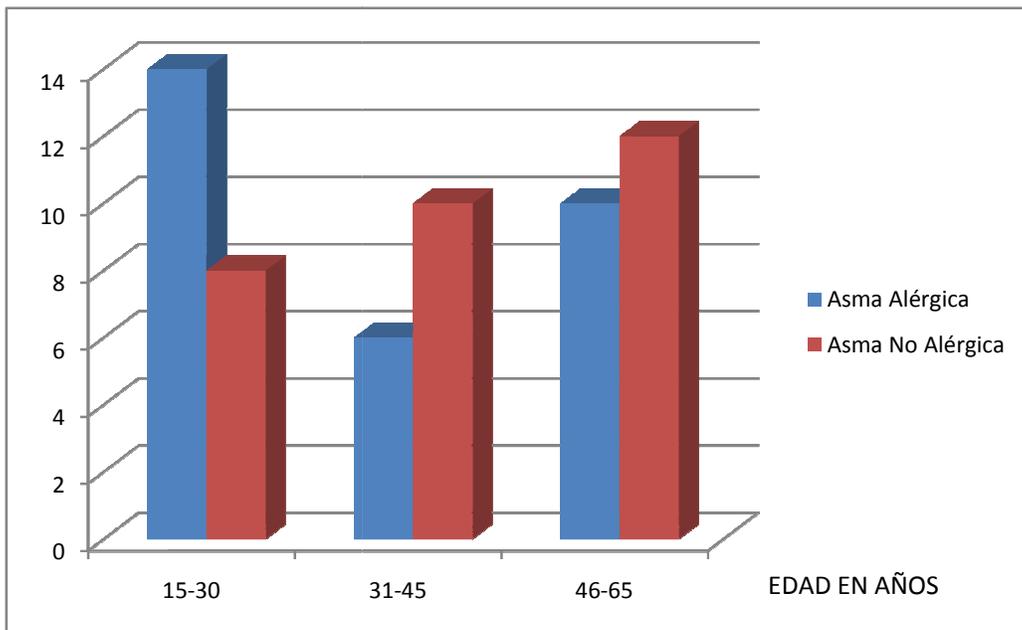
El tabaquismo, los corticoides y el ejercicio intenso pueden proporcionar cifras de linfocitos CD4 disminuidas; la esplenectomía puede ocasionar un aumento importante; las cifras son también más alta conforme transcurre el día, motivo por el que los pacientes con estas condiciones fueron excluidos del estudio.

ANEXOS

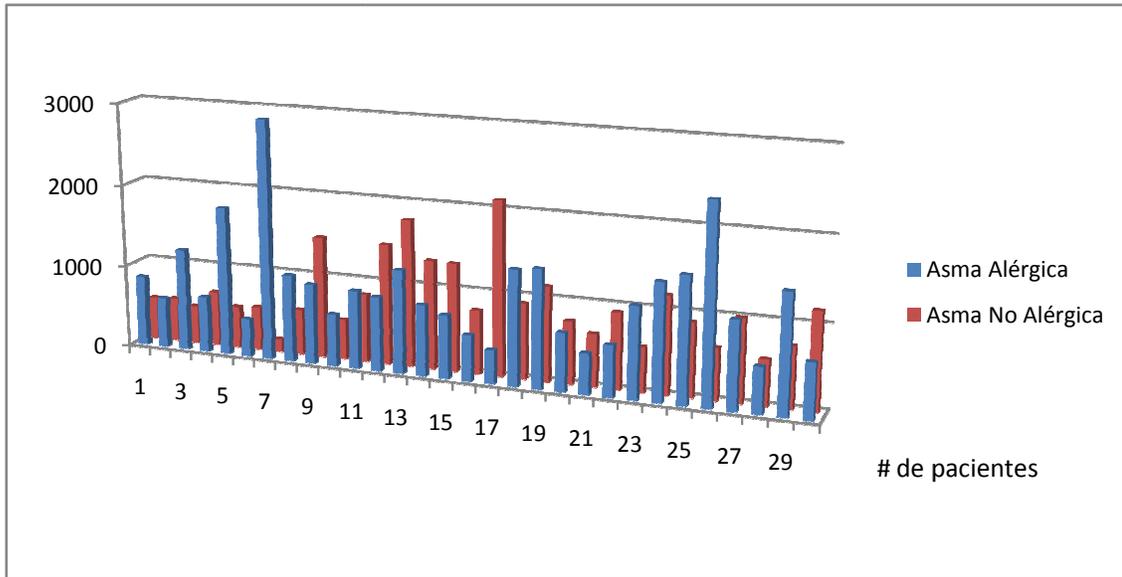
1. Total de pacientes Asmáticos



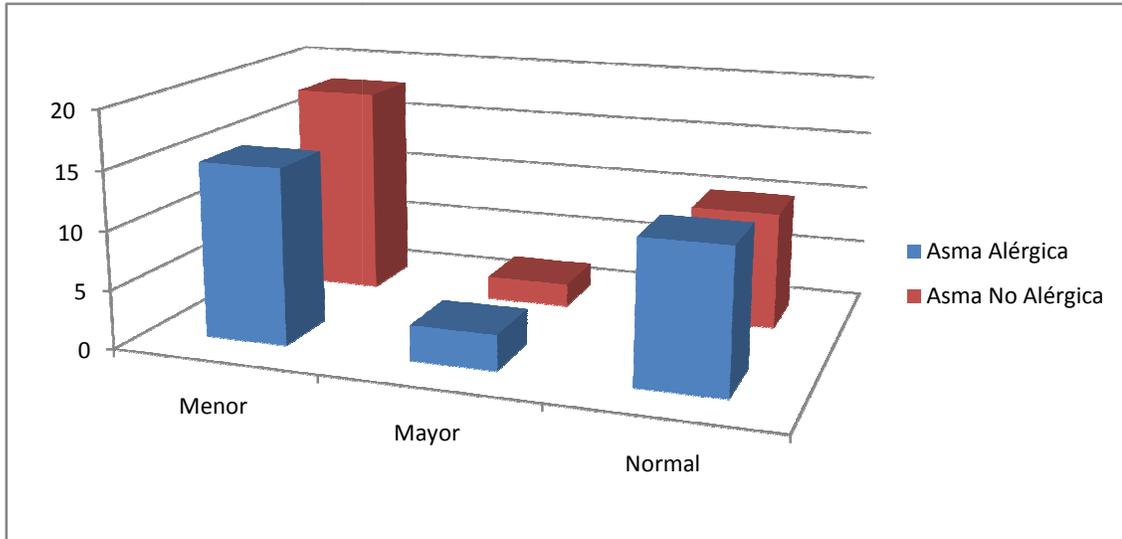
2. Edades de los pacientes



3. Linfocitos CD4



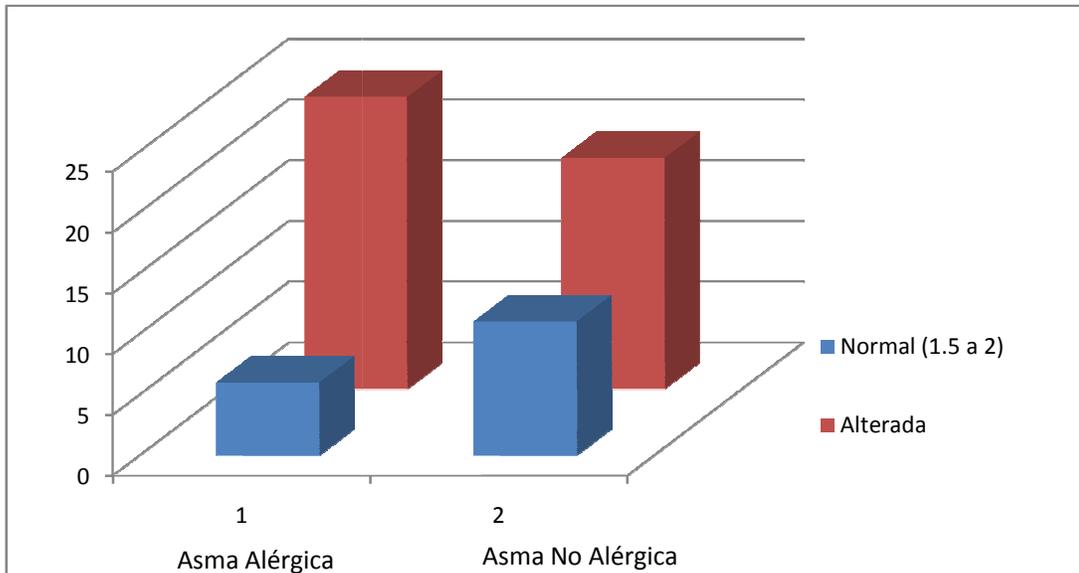
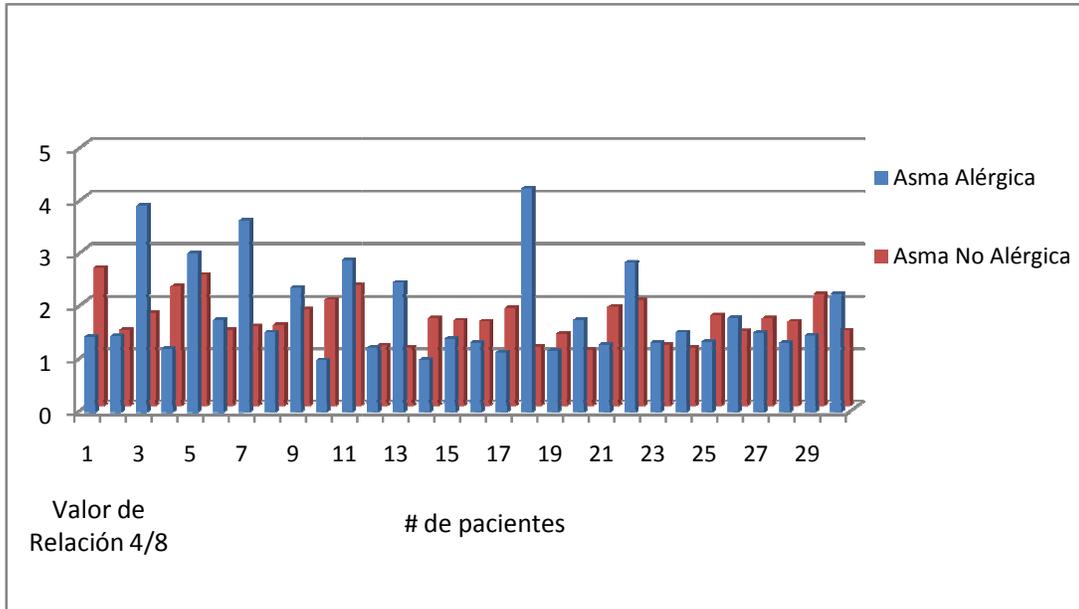
4. Cifras totales CD4



** Valores de Referencia en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE:

CD4: 910 a 1590 c/ul

5. Relación de linfocitos CD4/ CD8



DIFERENCIAS EN EL RECUENTO DE LINFOCITOS CD4 EN PACIENTES CON ASMA ALERGICA Y NO ALERGICA

CMN 20 DE NOVIEMBRE

**PROTOCOLO: DIFERENCIAS EN EL RECUENTO DE LINFOCITOS CD4 EN
PACIENTES CON ASMA ALERGICA Y NO ALERGICA.**

CMN 20 DE NOVIEMBRE

YO _____ DE FORMA LIBRE Y VOLUNTARIA ACEPTO ENTRAR A ESTE PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE. HE SIDO INFORMADO DEL TEMA A REALIZAR, LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE A LOS QUE SERE SOMETIDO, CONOCIENDO ASI, LOS RIESGOS QUE ESTO IMPLICA, BAJO LA CIRCUNSTANCIA QUE SERE INFORMADO DEL PROCESO Y LOS RESULTADOS.

ME COMPROMETO A SEGUIR LO QUE SE ME INDICA NO MODIFICANDO MI TRATAMIENTO NI UTILIZANDO ALGO QUE LO MODIFIQUE.

EDAD: _____

SEXO: _____

FIRMA

(Nombre y Firma del paciente y/o tutor)

FECHA _____

INVESTIGADORES: DRA. GABRIELA ESCOBAR _____

DR. DAVID ESCARCEGA _____

BIBLIOGRAFIA:

1. Holgate Stephen, Church Martin, Lichtenstein Lawrence. ALERGIA. Ediciones Harcourt. Mosby. 2ª edición. Madrid, España. 2002. pp. 17-36.
2. Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice. Mosby. 6ª edición. Philadelphia. 2003. Capítulo 4, 66-73.
3. Barnes: Asthma and COPD Basic Mechanisms and Clinical Management. Academic Press, Elsevier. 1ª edición. Boston 2002. Capítulo 12, 35, 64.
4. Mason: Murray & Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine*. Saunders Elsevier. 4ª edición. 2005. Capítulo 37.
5. Janeway, Ch., Travers, P., et al *Inmunobiología*. Masson. 2ª edición. España. 2003. pp. 471-485.
6. Goldsby A. Richard. *Inmunología*. 5ª edición. Mc Graw Hill. México. 2004. Pp 665.
7. Abbas, A., Lichtman, A. *Inmunología Celular y Molecular*. McGraw Hill. 3ª edición. España. 1998. pp. 341-346.
8. Lawlor, G.J., Fischer, T.J., *Alergia e Inmunología. Diagnóstico y Tratamiento*. Salvat. 2ª edición. España. 1990. pp. 43-52 y 139-201.
9. Lommatzsch M. *The course of allergen-induced leukocyte infiltration in human and experimental asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2006; 118(1): 91-7.
10. Martínez FD, Wright AL et al. *Asthma and weezing in the first six years of life: The group Healt Medical Associates*. *New Engl J Med* 1995; 332:133-138.
11. Sienra, JJ., Baeza, M. A. *Sistema de Actualización Médica en Alergia Pediátrica (SAM)*. Intersistemas editores. México. 2004. Libro 3 y 4.
12. Jeong HC. *Proteomic Analysis of Peripheral T-Lymphocytes in Patients With Asthma*. *Chest*. Agosto 2007; 132(2): 489-96.
13. ASMA INFANTIL Guías para su diagnóstico y Tratamiento.
<http://mx.search.yahoo.com/search/mx>

14. Martínez- Ramírez, Imelda, AVILES-SALAS, Alejandro, NAVA-REYES, Hector *et al.* *Alteración de la actividad inflamatoria regulada por T H1-T H2 en asma.* *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* 2006, vol. 19, no. 2 pp. 136-142.
15. Eduardo De Zubiría . *Citocinas y Asma.* Revista de Alergia, Asma e Inmunología. Bogotá, Colombia.
16. Contra el asma sí se puede: <http://www.4woman.gov/editor/Jul00/sjul00.htm>
17. http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2004/mayo/b145_2004.html
18. Asma y Salud <http://www.drscope.com/privados/pac/pediatrica/pacc2/fisi.htm>
19. Centro Nacional de Salud Ambiental
http://www.cdc.gov/asthma/spanish/sp_asthmaag.htm
20. Paul A. Greenberger. *Immunologic Lung disease.* J Allergy Clin Immunol. Volume 121, Issue 2 Suppl. Febrero 2008.
21. Prince JE, Kheradmand F, Corry DB. *Immunologic lung disease.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111(suppl): S613-23.
22. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(suppl): S450-6.