



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUATITLÁN**

“FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN AL POLEN DE TRES
ESPECIES DEL GÉNERO *Betula sp.*
(*Betula occidentalis*, *B. lenta* y *B. verrucosa*.)
EN PACIENTES CON ALERGIA RESPIRATORIA
DEL ÁREA METROPOLITANA”

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
JUAN CARLOS BLANQUET MARTÍNEZ.

ASESOR:
Q.F.B. MISAEL GONZÁLEZ IBARRA



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

“Frecuencia de sensibilización al polen de tres especies del género *Betula sp.*
(*Betula occidentalis*, *B. lenta* y *B. verrucosa*) en pacientes con alergia
respiratoria del área metropolitana”
que presenta El pasante: Juan Carlos Blanquet Martínez.
con número de cuenta: 092260159 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Diciembre de 2006.

PRESIDENTE	<u>MVZ. Gerardo Cruz Jiménez.</u>	
VOCAL	<u>MC. Francisco López Mejía.</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Misael González Ibarra.</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q. Arcadia Hernández Beltrán.</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MVZ. Angel G. Martínez Sosa.</u>	

Dedicatoria

Gracias a mis padres: Luz Maria y Carlos y no por ello menos importantes a mis tíos: Maria de Jesús, José Santos † y Macedonio, por su paciencia, apoyo incondicional, comprensión y cariño, con quien me siento afortunado de compartir este logro tan importante en mi vida, y hacer de su sueño una realidad.

A ustedes dedico esta tesis...

Juan Carlos...

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi Amigo y Asesor de tesis quien apporto todo su tiempo, conocimiento y experiencia con gran generosidad. Sin su ayuda no habría sido posible la realización de esta tesis. Gracias por brindarme su amistad, paciencia, orientación y estímulo.

QFB. Misael González Ibarra.

A mi familia por su todo apoyo. Gracias por estar en esos momentos difíciles junto a mí.

A mi sobrino Hugo Yael.

A mi hermano Víctor Hugo.

A mi abuela Candelaria.

Finalmente quiero agradecer a todas las personas que me han acompañado durante estos años, agradeciendo infinitamente su amistad, dando gracias a dios, por permitirme caminar en el mismo sendero que ustedes, personas tan importantes en mi vida.

A mis más queridos amigos:

Dulce Gpe, María de los Ángeles, Marilu, Juana Osvelia, Jonathan, Luis Arturo, Mario, Cristóbal, Héctor, Raymundo Israel, Aleli, Patricia Melina, Leticia, Maria Elena, Elsa, Iliana, Rubén David, Guillermo, Néstor, Oscar, Víctor Hugo, Mauricio, Luis Alberto, Guadalupe, Erica Cristina, Silvia, Yeni, José Alberto, Jessica Paola, Manuel J, Margarita y Jorge.

INDICE

1	LISTA DE CUADROS.....	IV
2	LISTA DE ABREVIATURAS.....	V
3	LISTA DE GRÁFICOS.....	VI
4	LISTA DE IMÁGENES.....	VII
5	RESUMEN.....	VIII
I	INTRODUCCIÓN.....	1
II	BASES INMUNOLÓGICAS.....	2
	II.I Introducción.....	3
	II.II Alergenos.....	3
	II.III Inmunoglobulina tipo E (IgE).....	5
	II.IV Hipersensibilidad.....	6
	II.V Hipersensibilidad tipo I.....	8
III	ABEDUL.....	14
	III.I Micromorfología del polen de Abedul.....	16
	III.II Anatomía del polen.....	16
	III.III Inmunoquímica del polen de Abedul.....	17
IV	ENFERMEDADES ALÉRGICAS.....	20
	IV.I Rinitis alérgica.....	20
	IV.II Asma.....	23
V	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	26
VI	METODOLOGÍA.....	27
	VI.I Criterios para el estudio.....	27
	VI.II Métodos.....	28
	VI.III Pruebas cutáneas.....	28
	VI.IV Dermis.....	31
	VI.V Lugar y divulgación.....	31
VII	RESULTADOS.....	32
VIII	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	38
IX	CONCLUSIONES.....	41
X	ANEXO.....	42
XI	REFERENCIAS.....	44

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Vía de entrada del alérgeno al organismo.....	4
Cuadro 2. Reacciones alérgicas mediadas por IgE.....	6
Cuadro 3. Reactividad alérgica cruzada.....	19
Cuadro 4. Frecuencia de enfermedades alérgicas en México.....	20
Cuadro 5. Órganos de choque en la respuesta alérgica.....	20
Cuadro 6. Clasificación de la rinitis alérgica.....	22
Cuadro 7. Clasificación del asma.....	25
Cuadro 8. Esquema de interpretación de pruebas cutáneas.....	30
Cuadro 9. Distribución de enfermedades alérgicas.....	33
Cuadro 10. Resultados promedio de ronchas y eritemas.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

a.a.	Aminoácido	PG	Prostaglandina
Ac	Anticuerpo	PM	Peso molecular
ADCC	Citolisis celular dependiente de Ac	PMN	Polimorfonucleares
Ag	Antígeno	RA	Rinitis alérgica
AMPc	Adenocina monofosfato cíclico	RCA	Rinoconjuntivitis alérgica
APC	Célula presentadora de Ag	SAO	Síndrome de alergia oral
Bl	<i>Betula lenta</i>	Th	Linfocito T helper
Bo	<i>Betula occidentalis</i>	TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
Bv	<i>Betula verrucosa</i>	TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
CC	Célula cebada o Mastocito	TX	Tromboxano
CHOS	Carbohidratos	UI	Unidades internacionales
cm	Centímetro	V/V	Porcentaje volumen / volumen
CSF	Factor estimulante de colonias	mg	Miligramo
COX	Ciclooxigenasa	μL	Microlitro
Da	Dalton	μM	Micrómetro
DAG	Diacil glicerol	ECP	Proteína cationica del eosinófilo
Fab	Fracción del Ac que se une al Ag		
Fc	Fragmento cristizable		
FcϵRI	Receptor de alta afinidad para IgE		
H1	Histamina tipo 1		
ICAM	Molécula de adhesión intercelular		
Ig	Inmunoglobulina		
IgE	Inmunoglobulina tipo E		
IL	Interleucina		
INF-γ	Interferón gama		
IP3	Trifosfato de inositol		
Kd	Kilodalton		
Kg	Kilogramo		
LT	Leucotrieno		
M³	Metro cúbico		
MBP	Proteína básica principal		
MCP	Proteína quimioatrayente de monocitos		
mg	Miligramo		
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad		
MIP	Proteína inflamatoria de macrófagos		
mL	Mililitro		
mm	Milímetro		
MPM	Marcador de peso molecular		
ng	Nanogramo		
°C	Grado centígrado		
P/P	Porcentaje peso / peso		
P/V	Porcentaje peso / volumen		
PAF	Factor activador de plaquetas		
RANTES	Nuevo regulador y sobreestimulador expresado y secretado por linfocitos T		
VCAM	Molécula de adhesión de la célula vascular		
ECF-A	Factores quimiotácticos eosinofílicos de la anafilaxia		

LISTA DE GRAFICOS

Grafico 1.	Pacientes sensibilizados al polen de abedul, prueba realizada <i>in vitro</i>	32
Grafico 2.	Porcentaje de pacientes con alergia a pólenes de árboles alergénicos (130 pacientes).....	33
Grafico 3.	Prevalencia de enfermedades alérgicas con respecto al sexo.....	33
Grafico 4.	Reporte estadístico del promedio de las ronchas y eritemas del control positivo (fosfato de histamina).....	34
Grafico 5.	Medición y comparación del promedio de las ronchas y eritemas producidas por cada extracto alergénico de las tres especies de abedul (Betula occidentalis, B. lenta y Verrucosa).....	35
Grafico 6.	Medición y comparación en el promedio del diámetro de las ronchas y eritemas producidas por cada extracto alergénico de las tres especies de abedul (Betula occidentalis, B. lenta y Verrucosa).....	36
Grafico 7.	Pruebas cutáneas positivas para Betula occidentalis y las otras dos especies de abedul (Betula occidentalis, B. lenta y B. verrucosa).....	37
Grafico 8	Distribución porcentual de pacientes sensibilizados a pólenes de árboles en el área metropolitana.....	37

LISTA DE IMÁGENES

Figura 1.	Fuente de enfermedades de origen no infeccioso (pólenes, ácaros, animales, etc.	1
Figura 2.	a)Paúl Portier; zoólogo b)Charles Robert Richet. Fisiólogo c) Clements Von Pirquet. d) Instituto Oceanográfico del Principado de Mónaco.....	2
Figura 3.	Estructura de una molécula de anticuerpo. a) Representación esquemática de cadenas y dominios b) diagrama de cintas basado en la estructura de rayos X. c) Kimishige Ishizaka y Teruko Ishizaka descubridores de la IgE.....	5
Figura 4.	Diagrama esquemático de los sucesos desencadenantes de la actividad humoral que ocurre durante la interacción de células presentadoras de antígeno, linfocitos T y Linfocitos B.....	10
Figura 5.	Modelo esquemático del papel de RANTES en la generación de un infiltrado inflamatorio.....	12
Figura 6.	Esquema que representa las fases de la respuesta alérgica, mostrando las células, citocinas, quimiocinas y fenómenos involucrados.....	13
Figura 7.	Forma de la hoja del árbol de abedul a) Bl, b) Bo y c) Bv.....	15
Figura 8.	Árbol de abedul a) Bl, b) Bo y c) Bv.....	15
Figura 9.	Polen de abedul.....	16
Figura 10.	Estructura del polen de abedul.....	17
Figura 11.	a)Patrón electroforético de las tres especies del Género <i>Betula</i> (<i>B. verrucosa</i> , <i>B. occidentalis</i> y <i>B. lenta</i> .(SDS–PAGE 15%) b)Peso molecular (Kd) de las proteínas del patrón electroforético.....	18
Figura 12.	Asepsia previa con torundas impregnadas con alcohol al 70% en la parte superior de la espalda.....	29
Figura 13.	Enumerar con pluma del 1 al 43, incluyendo ambos controles y los alergenosen de abedul. Frente a cada punto se procederá a puncionar la piel.....	29
Figura 14.	Punción de la piel y aplicación del extracto alérgico.....	29
Figura 15.	Lectura de las pruebas cutáneas, 15 minutos después de su aplicación (roncha (R) y eritema (E) en mm).....	30
Figura16.	Panel de extractos alérgicos (aeroalergenosen) utilizados para pruebas cutáneas.....	30
Figura 17.	Histología de la piel. 1) Epidermis, 2) Dermis y 3) Hipodermis.....	31
Figura 18.	IgE–Específica <i>In vitro</i>	32

RESUMEN

En nuestro país, las enfermedades alérgicas han aumentado de forma considerable en los últimos años, cifras dadas a conocer por la Secretaría de Salud, reporta que en México existe un elevado número de casos que oscilan entre un 25 a 30 % de la población.

Los pólenes de malezas, pastos y árboles son considerados como uno de los agentes causales más importantes de las enfermedades alérgicas (asma y rinitis alérgica principalmente), el polen del árbol de abedul resulta ser altamente alergénico, esto puede explicarse en gran medida por la capacidad de este árbol para inducir alergosis, ya que las cantidades de polen recolectado es de 80 mg/M³ de aire.

El género *Betula sp.* comprende alrededor de 120 especies, de las cuales la CONABIO reporta como especies predominantes en nuestro país a la *Betula lenta* y *B. verrucosa*. las que se encuentran ampliamente distribuidas en el territorio nacional (20 estados de la República Mexicana).

Para establecer la incidencia de sensibilización de las tres especies del género *Betula sp.* se realizaron pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas por punción) a 130 personas diagnosticadas clínicamente con alguna patología alérgica (Rinitis y/o Asma alérgica), de estas, se observó con mayor frecuencia en hombre (67%) que en mujeres (33%). 65 pacientes (50%) presentaron prueba cutánea positiva a alguna especie de abedul, siendo la más frecuente *Betula occidentalis*. 30 pacientes presentaron prueba cutánea positiva a las 3 especies de abedul (*Betula occidentalis*, *B. lenta* y *B. verrucosa*). De este grupo de 30 pacientes se obtuvieron los promedios de la sumatoria de las ronchas y eritemas de cada extracto alergénico de cada especie de abedul, dando como resultado que el mayor diámetro alcanzado de entre las tres especies fue para *Betula lenta*. El hecho que el mayor número de paciente haya presentado positividad a la *Betula occidentalis* es debido a que es la especie de distribución más frecuente, sin embargo, se tiene que considerar que *Betula verrucosa* genera casi el mismo tamaño de roncha, solo que es probable que su distribución sea limitada, es decir que haya menos árboles de *Betula verrucosa*. como de *Betula lenta*

En base a los resultados obtenidos, se propone que se incluya en el panel de extractos alergénicos para pruebas cutáneas de rutina a la *Betula lenta*, ya que se ampliaría el diagnóstico de alergias respiratorias y la hiposensibilización o inmunoterapia específica sería más específica.

INTRODUCCION

Las enfermedades respiratorias son uno de los principales problemas de la salud pública en nuestro país. Estos padecimientos pueden dividirse en dos grandes grupos: los de orden infeccioso y los no infecciosos. Entre los primeros destacan, con una alta incidencia, infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *virus Sicial respiratorio*, algunos rinovirus (resfriado común), y en años recientes el protozoario oportunista *Pneumocystis jiroveci* (estrechamente ligado a la pandemia del SIDA), que afectan a la población mexicana provocando desde infecciones leves hasta la muerte ^(47,52).

Entre los de naturaleza no infecciosa, sobresalen los padecimientos alérgicos: rinitis y asma, los cuales han aumentado alarmantemente en los últimos años. Ambas enfermedades son provocadas por una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad contra pólenes de vegetación, desechos de animales (ácaros, caspas, desechos biológicos de perro, gato y cucaracha), conidios y micelios de hongos microscópicos, aire contaminado con diversas partículas y gases químicos que son inocuos para la población en general, pero en individuos con predisposición genética provocan dichos padecimientos ^(47,52).



Figura 1. Fuente de enfermedades de origen no infeccioso (Pólenes, Ácaros, Animales. Etc.).

Los alérgenos que con mayor frecuencia causan alergia en México son los ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, saliva y escamas de gato y perro, detritus de cucaracha, pólenes de pastos como *Cynodon dactylon* (pata de gallo), pólenes de árboles como *Fraxinus uhdei* (fresno) ó *Shinus molle* (pirul), entre otros. Sin embargo en el grupo de extractos alérgénicos que se utilizan para el diagnóstico de alergias respiratorias mediante pruebas cutáneas no se utilizan otras especies de géneros que posiblemente generen alergias, debido a que no existen estudios nacionales que apoyen su uso. Esto ocurre con el árbol conocido como abedul (*Betula sp.*) que contiene más de 120 especies y al menos dos se encuentran en nuestro país, *Betula lenta* (abedul dulce) y *Betula verrucosa* (abedul blanco) ^(45,50,52).

Es por ello que en este trabajo pretendemos estudiar la frecuencia de sensibilización de tres especies de éste género, en pacientes con alergias respiratorias.

BASES INMUNOLÓGICAS

Se ha establecido que los efectos de la respuesta inmunitaria pueden ser benéficos en el caso de la eliminación de microorganismos o nocivos en el caso de la *alergia* y el rechazo de trasplantes, así lo demostraron Charles R. Richet y Paúl Portier; al estudiar la tolerancia al veneno de la *Physalia physalis* (medusa que inyecta neurotoxinas por medio de sus tentáculos), pero al no disponer de la *Physalia*, utilizaron a la anémona sulcata (ortiga de mar). Ellos querían probar que cantidades pequeñas no mortales del veneno, podrían conferir protección aplicando dosis crecientes, sin embargo, al aplicar una dosis de 0.1 ml de un extracto glicerinado a perros de experimentación y repetir esta dosis a los 21 días, inmediatamente los perros presentaban síntomas de asfixia, parálisis, vómito con sangre e inconciencia, para fallecer minutos más tarde. A este fenómeno inducido por inyección de una sustancia extraña (antígeno), se le dio el nombre de *anafilaxia* (sin protección) opuesto al de la *profilaxia* (con protección).^(4,5,6,7,8,9,10,12)



Figura 2. a) Paúl Portier; zoólogo (1866-1920). b) Charles Robert Richet. Fisiólogo (1850-1945), Richet galardonado con el Premio Nóbel de Medicina que le fue otorgado el 11 de Diciembre de 1913. c) Clements Von Pirquet. Acuño el término alérgia en 1906. d) El Instituto oceanográfico del Principado de Mónaco, ordenó la emisión de una estampilla postal alusiva al descubrimiento de la Anafilaxia en 1901.

En 1906 el barón austriaco *Clements Von Pirquet* acuñó los términos “alergia” [*allos* = otro, *ergos* = respuesta], “alergénico” y “alergenos”, dejando debidamente aclarado que sólo debían ser aplicados a reacciones inmunitarias.⁽¹²⁾

Robert Cooke en 1905, indica que para que se genere una enfermedad alérgica debe existir predisposición genética.⁽¹⁶⁾

Adolf Windaus en 1907 identifica la estructura de la histamina, en ese mismo año Henry H. Dale relaciona la Histamina con la patogenia de las enfermedades alérgicas. ^(27,30)

Noon y Freeman en 1911, inician el tratamiento de las alergias respiratorias con extractos alergénicos de pólenes de pastos, (con la pata de gallo *Cynodon dactylon*), iniciando con ello la inmunoterapia antialérgica específica. ^(27,30)

Prauznitz y Kűzner en 1921 demuestran la transferencia del factor reagínico presente en el suero de un paciente alérgico (la primera vez que se transfiere la inmunidad humoral.) ^(4,27,30,50)

Coca y Cooke en 1923, introducen el término de **ATOPIA** para designar a la predisposición heredada de responder inmunitariamente a muchos alergenos comunes de presencia natural inhalados o ingeridos con la producción continua y sostenida de reaginas, (hasta esa fecha no se sabía que ese factor reagínico es ahora el anticuerpo IgE). ^(2,4,7,27,30,31,50)

Hasta los años sesentas las primeras cuatro clases de anticuerpos ya habían sido reconocidos, mientras que la composición de la reagina seguía siendo un misterio. Para 1965 Kimishige Ishizaka y Teruko Ishizaka aislaron, purificaron e identificaron que esta reagina tiene características moleculares y comportamiento de una globulina. Posteriormente se estableció que se trata de un anticuerpo al cual se le denominó IgE (inmunoglobulina E). Ahora se considera que la IgE se sintetiza normalmente pero en personas que sufren de enfermedades alérgicas y de algunas parasitosis tiende a presentarse en concentraciones elevadas. ^(2,4,7,13,27,30 y 50)

A) Introducción

Los mecanismos a través de los cuales los organismos vivos se defienden de una infección son de suma importancia, destacan de primera instancia los inespecíficos como las barreras físicas: piel y mucosas; mecánicas: diarrea, vómito, tos; químicos: lisozima, ácido undecilénico, ácidos biliares y el sistema del complemento, entre otros; los biológicos como la fagocitosis. ⁽¹⁾ Esta última es determinante para que se genere la inmunidad específica la cual esta mediada por anticuerpos y linfocitos "T" y "B", ambas respuestas se complementan en los mecanismos de defensa. Los mecanismos específicos inmunitarios tienen la particularidad de poseer memoria, ser inducibles y ser transferibles, se puede obtener de forma activa o pasiva, por métodos naturales o artificiales, dura años y declinan con el tiempo. ^(1,3)

Actualmente se ha demostrado que en la inmunidad humoral y celular no solo se activan los mecanismos de protección sino también en los de daño tisular como en los procesos alérgicos y en la autoinmunidad. La alergia esta considerada como una inmunidad activa natural, en la que el paciente alérgico esta expuesto de forma natural a las partículas alergénicas que se encuentran en el medio ambiente, estas contienen antígenos potencialmente alergénicos. ^(3,4)

B) Alergenos

Los alergenos son antígenos (Ags), que poseen la capacidad de inducir un estado de hipersensibilidad, esto se refiere a toda aquella respuesta inmunitaria aumentada del individuo frente a determinadas moléculas extrañas o propias. Estas moléculas para actuar como Ags dependen de su tamaño (mayor a 6.5 Kd), solubilidad, cantidad, vía de entrada, dosis, frecuencia de exposición, así como su origen: virus, bacterias, hongos, parásitos, pólenes, heces de ácaros, caspas, epitelios, salivas de animales, *detritus* de polvo de casa, cucarachas, aire contaminado con diversas partículas y gases químicos ^(1,2,4,14,27,30,38,50).

Por lo tanto, los alergenicos deben cumplir con las características fundamentales de los Ags:

- 1.- Extrañas al organismo humano.
- 2.- Peso molecular (PM), mayor de 10,000 Daltones (Da).
- 3.- Moléculas de conformación espacial globular, de estructura terciaria o cuaternaria, pero no lineal.
- 4.- En caso de proteínas deben presentar cantidades apreciables de aminoácidos aromáticos.
- 5.- Hidrosoluble: para ser fácilmente fagocitada. (Existen pequeñas moléculas denominadas haptenos, que por si solas no pueden ser inmunogénicas, sólo cuando se unen a proteínas acarreadoras, pueden producir alguna respuesta (los haptenos son considerados inmunógenos incompletos).

Su naturaleza química es diversa, pueden ser proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, lipoproteínas o ácidos nucleicos. No se sabe que es lo que les haga especialmente idóneos o que permita predecir con seguridad que estas moléculas se puedan comportar como alergenicos, y de esta manera inducir una respuesta de hipersensibilidad de tipo I. ^(3,12,13,14,38)

Clasificación:

a) Por su vía de entrada al organismo: pueden ser *exógenos o extrínsecos* y *endógenos o intrínsecos*.

Cuadro 1. Vía de entrada del alergenico al organismo, (Ref. 50)

EXÓGENOS	ENDÓGENOS
Inhalables (aeroalergenicos) Ingeribles (trofoalergenicos) Inyectables Contactantes (dermoalergenicos)	Autoantígenos

De éstos los más sensibilizantes en las alergias respiratorias son los aeroalergenicos (llamados también neumoalergenicos o alergenicos inhalables).

b) Por su presencia en el habitat:

- *estacionales* (en cada estación del año).
- *perennes* (continua, o bien, todo el año).

c) Por su origen:

POLÍNICOS:

- ☉ Pastos
- ☉ Árboles
- ☉ Malezas

FÚNGICOS:

- ☉ Conidios
- ☉ Esporas
- ☉ Micelio

ANIMALES:

- ☉ Cucarachas
- ☉ Ácaros
- ☉ Gato
- ☉ Perro
- ☉ Conejo
- ☉ Caballo

OTROS:

- ☉ Polvo de la casa
- ☉ Lana
- ☉ Tabaco
- ☉ Tamos

Se han identificado más de 5000 partículas alérgicas, que son los factores desencadenantes de los procesos alérgicos respiratorios, siempre y cuando exista el factor predisponente, la Atopia. ^(53,54,57)

INMUNOGLOBULINA E (IgE).

La IgE es una glicoproteína de 196 Kd de peso molecular, con carácter de γ -1-globulina electroforéticamente rápida, consta de dos cadenas ligeras (tipo Kappa o Lambda), y dos cadenas pesadas de tipo ϵ . La cadena pesada consiste en una región variable y cuatro dominios constantes. Existen 15 medias cistinas, 10 de las cuales forman enlace disulfuro intercadena en cada uno de los 5 dominios. La IgE tiene seis oligosacáridos en forma de cadenas laterales de función desconocida: tres en el dominio $C\epsilon$ -1, uno en dominio $C\epsilon$ -2 y dos en dominio $C\epsilon$ -3. Presenta un coeficiente de sedimentación de 8.2 S y contiene un 12 % de carbohidratos. No fija complemento por la vía clásica y no atraviesa la placenta. La actividad homocitotrópica sobre las células cebadas reside en los dominios $C\epsilon$ 3 ó $C\epsilon$ 4 y la capacidad de fijación en piel involucra estas dos regiones. Esta se ve afectada por la reducción de los enlaces disulfuro. ^(2,4,15,21,27,30,32,36)

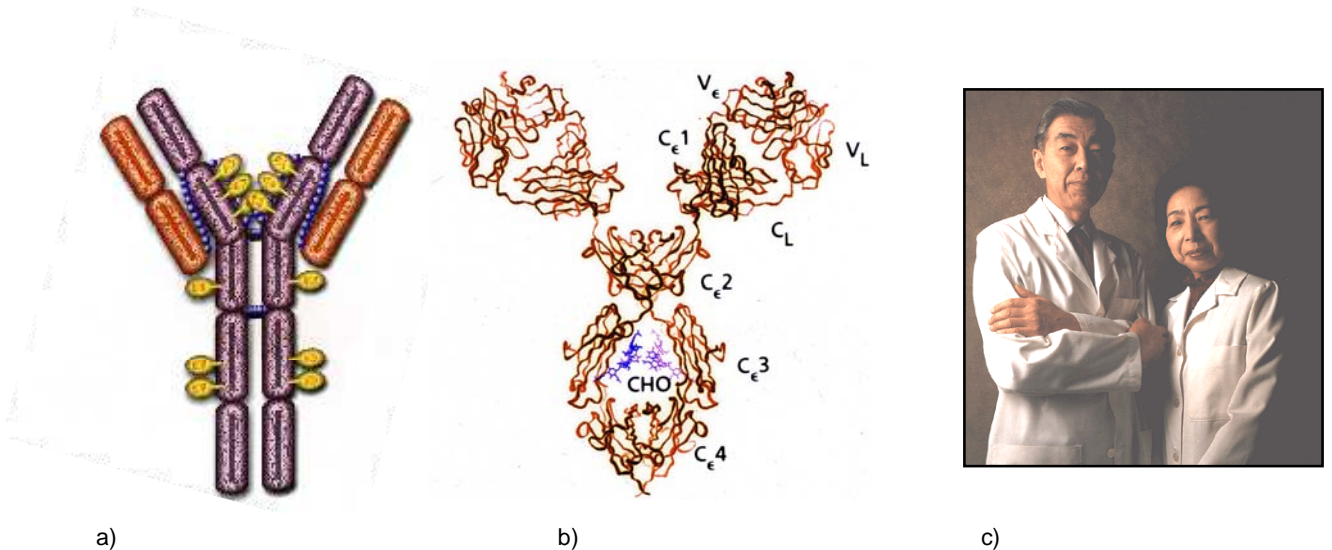


Figura 3. Estructura de una molécula de anticuerpo. a) Representación esquemática de cadenas y dominios b) diagrama de cintas basado en la estructura de rayos X. c) Kimishige Ishizaka y Teruko Ishizaka descubridores de la IgE.

El sitio de reconocimiento primario para los receptores de superficie de las células cebadas, parece estar localizadas en la región $C\epsilon$ 4. El enlace secundario puede estar localizado en $C\epsilon$ 3 ó $C\epsilon$ 4. La estructura terciaria del fragmento Fc, es responsable de la capacidad de fijación sobre mastocitos y basófilos, esta propiedad desaparece por el calentamiento a 56°C durante media hora, conservando la capacidad de unión al antígeno la cual reside en la porción Fab, lo que le da por un lado termolabilidad y por otro capacidad para enlazarse a los mastocitos y basófilos. Tiene una vida media muy corta, con una supervivencia de solo 2 a 3 días y un ritmo de producción de 2.3 μ g Kg/día, cada día se reemplaza un tercio del total. La vida media sérica es de solo 2 ½ días, resulta notable que los mastocitos permanezcan sensibilizados hasta 16 semanas después de la sensibilización pasiva con suero de pacientes atópicos. ^(2,4,15,21,27,30,32,36)

La concentración sérica de IgE se expresa generalmente en unidades internacionales (UI) por mililitro. De acuerdo a la OMS: 1.0 UI = 2.4ng. Las concentraciones normales para la población mexicana son de 20 a 200 UI / mL. Los niveles varían con la edad del individuo, observándose el pico máximo alrededor de los catorce años de edad. Estos suelen ser altos en enfermedades alérgicas (aproximadamente 305 UI/mL), y en infecciones parasitarias por helmintos alrededor de 1913 UI/mL. Los niveles elevados sirven de apoyo diagnóstico en enfermedades alérgicas, aunque un valor normal no excluye la atopia. ^(2,4,15,21,27,30,32,36,50)

Otras entidades en donde la IgE se encuentra elevada son: quemaduras generalizadas, padecimientos ampollosos. Mielomas, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad de Hodgkin, síndromes de: hiper-IgE, Wiskott–Aldrich (gen WASP defectuoso (ligado X), anticuerpos anti-polisacárido defectuosos, activación T reducida susceptible a bacterias extracelulares encapsuladas), Di George (aplasia tímica, números variables de células T y B), deficiencia selectiva de IgA, hepatopatías crónicas, cirrosis alcohólica, hemosiderosis pulmonar, nefritis intersticiales producidas por drogas, síndrome nefrótico idiopático, SIDA y en personas fumadoras de más de 30 cigarrillos al día. ^(17,27,30,41)

En 1981 Marsch, propuso que la concentración de IgE total esta directa y genéticamente relacionada con la atopia. Sin embargo, se ha demostrado que niños recién nacidos hijos de padres atópicos con niveles elevados de IgE total en cordón umbilical, son mucho más propensos a desarrollar enfermedades alérgicas que niños con valores normales. ^(17,27,30,41)

El 60 % de pacientes alérgicos tienen IgE total elevada mientras que el 40 % esta normal o baja debido a que se encuentra unida a mastocitos. Una simple determinación de IgE total sérica no predice estado alérgico, ya que factores de tipo genético y ambiental desempeñan un papel importante en la producción de síntomas clínicos. ^(14,19,27,30,32,36,50)

Cuadro 2. Reacciones alérgicas mediadas por IgE. La respuesta mediada por IgE involucra la degranulación de los mastocitos, pero los síntomas experimentados por el paciente pueden ser muy diferentes dependiendo de si el alérgeno está inyectado, inhalado, o ingerido, y que depende también de la dosis del alérgeno. (Ref. 26)

SINDROME	ALERGENOS COMUNES	ROUTA DE ENTRADA	RESPUESTA
Anafilaxia sistémica	Drogas, Suero, Venenos Cacahuates	Intravenosa (directamente o después de la absorción oral en la sangre)	Edema, Incremento de la permeabilidad vascular, Obstrucción traqueal, Colapso circulatorio, Muerte
Urticaria crónica	Pelo de animal, Mordeduras de insectos, Pruebas de alergia	A través de la piel	Incremento local en sangre y Permeabilidad vascular
Rinitis alérgica	Pólenes, Polvo, Heces de Ácaros	Inhalación	Edema de la mucosa nasal o irritación de la mucosa nasal
Asma	Caspas (gato), Pólenes, Polvo, Heces de Ácaros,	Inhalación	Constricción bronquial Incremento en la producción de moco Inflamación de la vía aérea
Alergia a alimentos	Nueces, Cacahuates, Leche Huevo, Pescado, Crustáceos	Oral	Vómito, Diarrea, Prurito, Urticaria, Anafilaxia

HIPERSENSIBILIDAD

La hipersensibilidad es una respuesta por un exceso de la inmunidad humoral y/o celular. Esta se encuentra aumentada frente a moléculas inofensivas (propias o extrañas) que en condiciones normales no deberían de causar ninguna reacción inmunitaria, es un respuesta individual que se manifiesta en personas sensibilizadas al estar en contacto constante y subsecuente con el mismo antígeno para generar finalmente daño tisular. ^(1,2,4,6,7,12,13,27,30,32,50)

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en inmediatas o tardías, pero la principal diferencia entre ellas radica en la naturaleza de la respuesta inmunitaria frente al antígeno. Teniendo en cuenta este hecho, en 1963, **Peter Gell y Robert Coombs** desarrollaron un sistema de clasificación que correlaciona los síntomas clínicos y los sucesos inmunitarios que tienen lugar

durante tales reacciones, la clasificación de **Gell y Coombs** divide a la hipersensibilidad en cuatro tipos:

- ⦿ Hipersensibilidad tipo I. (Anafiláctica)
- ⦿ Hipersensibilidad tipo II. (Citotóxica)
- ⦿ Hipersensibilidad tipo III. (Mediada por complejos Ag-Ac)
- ⦿ Hipersensibilidad tipo IV. (Celular)

Los tres primeros tipos están mediados por anticuerpos (inmunidad humoral); mientras que en las de tipo IV intervienen células (linfocitos Th₁ y macrófagos)

- ⦿ La **Hipersensibilidad tipo I** se debe a Acs IgE ó IgG₄ adsorbidos sobre mastocitos (también conocidos como células cebadas) o basófilos, cuando estas moléculas IgE se unen a su Ag específico (alergeno), estimulan la liberación de aminas vasoactivas y otros mediadores que a su vez alteran la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso de distintos órganos. ^(1,2,4,7,13)
- ⦿ La **Hipersensibilidad tipo II** es consecuencia de Acs humorales que se unen a Acs fijos sobre tejidos o sobre la superficie celular y así causar un proceso patológico al predisponer a las células a la fagocitosis o a la lisis mediada por el complemento (C1q) y citolisis celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y ADCC-C. ^(1,2,4,7,13)
- ⦿ La **Hipersensibilidad tipo III** ocurre tras la producción de IgG contra antígenos solubles, lo que origina la deposición de inmunocomplejos en ciertos tejidos. Se denomina inmunocomplejo a la unión de un Ag con el Ac específico. La eliminación de los inmunocomplejos que se forman en el torrente circulatorio dependen en gran medida a su tamaño. Los de mayor tamaño fijan el complemento y son transportados por los eritrocitos hasta el hígado y el bazo, donde son rápidamente eliminados por fagocitos. Los inmunocomplejos de menor tamaño son difíciles de eliminar de la circulación, tendiendo a depositarse y generar reacciones inflamatorias sobre los glomérulos renales (donde se filtra la sangre) y en pequeños vasos sanguíneos donde el flujo sanguíneo es menos intenso. Los inmunocomplejos y los fragmentos de la activación del complemento (C3a y C5a) atraen a los neutrófilos. Activando la liberación de enzimas proteolíticas y otras moléculas tóxicas (mieloperoxidasa, óxido nítrico, superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo) de los neutrófilos que son los responsables de la lesión tisular. ^(1,2,4,7,13)
- ⦿ La **Hipersensibilidad tipo IV** también llamada hipersensibilidad tardía, son respuestas mediadas por células en las que los linfocitos TH-1 específicos para Acs son la causa de lesión celular. ^(1,2,4,7,13)

Cabe mencionar que en el presente trabajo, únicamente nos referiremos a la reacción de Hipersensibilidad tipo I.

En 1923 **Coca y Cooke** emplean el término **ATOPIA**, al encontrar que los individuos con antecedentes familiares de alergia (hipersensibilidad tipo I) con pruebas cutáneas inmediatas positivas de roncha más eritema, frente a extractos alérgicos comunes que son inocuos para la población en general, tienden a desarrollar algún estado alérgico, que las personas sin estos antecedentes. Esto puede ocurrir en aproximadamente el 30% de la población mundial. Con respecto al fondo genético se sabe que si ambos progenitores son atópicos, hay un 75% de

posibilidad de que los hijos tengan síntomas de alérgia; con un solo progenitor afectado hay un 50% de posibilidad y si no existen antecedentes heredo-familiares ocurre en un 38%. Por lo tanto, la atopia no es un pre-requisito para el desarrollo de enfermedad alérgica. Las enfermedades alérgicas no se heredan como tal, sin embargo, la predisposición a desarrollar una condición de alergia si esta determinada genéticamente. Constantemente personas sanas inhalan ciertos alergen^{os} ambientales por exposición natural sin que se produzca una respuesta inmunitaria de daño. ^(2,7,16,23,25,27,30,32,50)

Sin embargo, las personas atópicas tienen una tendencia genética a desarrollar niveles muy altos de IgE contra estos alergen^{os} y desarrollar enfermedad alérgica, mientras que los sujetos normales suelen sintetizar otra clase de anticuerpos, como la IgM, IgG e IgA y solo producir pequeñas cantidades de IgE. ^(2,7,16,23,25,27,30,32,50)

Factores en la alergia:

a).-Primarios:

- Predisponente, genético: Atopia.
- desencadenante: alergen^{os} en el entorno del paciente.

b).- Secundarios:

- Ablactación temprana.
- Ingesta de alergen^{os} potenciales en los tres primeros meses de vida.
- Infecciones recurrentes respiratorias o intestinales en los tres primeros meses de vida.
- Contaminación ambiental (intra y extradomiciliaria). ⁽⁵²⁾

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I: INMEDIATA O ANAFILÁCTICA.

La **Hipersensibilidad de tipo I** también conocida como alergia atópica, hipersensibilidad inmediata, hipersensibilidad dependiente de la reagina, hipersensibilidad anafiláctica o simplemente alergia, es una respuesta inmunitaria individual que se produce de manera aumentada al estar en contacto constante y subsecuentemente con una misma partícula alérgica teniendo como consecuencia final daño severo sobre los tejidos del órgano de choque. Las reacciones alérgicas inmediatas causadas por la degranulación de los mastocitos es seguido de una inflamación sostenida, conocida como fase tardía. Esta respuesta tardía involucra el reclutamiento de otras células efectoras como los linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos. Es la única hipersensibilidad reversible mientras no sobrevenga la muerte, o estén involucrados mecanismos de hipersensibilidad celular. ^(2,4,7,13,19,21,26,27,30,35,50)

La exposición de un individuo atópico a una partícula alérgica desencadena la producción de anticuerpos de clase IgE, debido a un condicionante genético. Por eso es importante tener los antecedentes familiares del paciente alérgico (parte materna y paterna), los linfocitos "T" tienen una marcada tendencia a la respuesta tipo Th2, con algunas citocinas específicas, como las interleucinas 4, 5, 6, 10 y 13. La IL-4 es muy importante, porque no sólo participa en el fenómeno de la alergia, sino también induce por sí misma una respuesta de tipo Th2 en los linfocitos "T" vírgenes o Th0. En la alergia no sólo se producen fenómenos rápidos mediados por la histamina y sus derivados; también hay infiltración celular de los tejidos. Ante una nueva exposición al mismo antígeno, entrecruza a dos moléculas de IgE, unidas a receptores de alta afinidad (FcεRI) sobre

mastocitos de piel y mucosas (también sobre basófilos en circulación sanguínea). Esta interacción Alergeno-IgE activa la degranulación del mastocito para liberar sus mediadores, de los cuales el más conocido es la histamina, que tendrá efectos de vasodilatación sobre pequeños vasos sanguíneos (piel) y vasoconstricción en bronquios. Dependiendo de la vía de entrada, estas reacciones pueden ser locales (rinitis alérgica) o graves (asma) e incluso sistémicas como en el choque anafiláctico que pone en peligro la vida del paciente. Muchas reacciones de tipo I constan de dos fases bien definidas: 1) reacción de fase temprana, caracterizada por vasodilatación, extravasación de plasma y espasmo del músculo liso, generalmente evidentes entre 5 y 30 minutos después de la exposición al alérgeno y que cede al cabo de 60 minutos, y 2) reacción de fase tardía, que comienza de 2 a 8 horas más tarde y dura varios días. Esta última se caracteriza por la infiltración más intensa del tejido por eosinófilos y otras células inflamatorias agudas, crónicas y por destrucción tisular, en forma de lesión de las células epiteliales de la mucosa. ⁽⁵⁹⁾

La administración sistémica (parenteral) de proteínas o fármacos (veneno de abeja o penicilina) provoca una *anafilaxia generalizada*. A los pocos minutos de la exposición, una persona sensibilizada presenta prurito, urticaria y eritema cutáneo, seguidos en breve plazo de una dificultad respiratoria grave secundaria a la broncoconstricción pulmonar y acentuada por la hipersecreción de moco. El edema laríngeo puede agravar el cuadro al causar una obstrucción de las vías respiratorias superiores. Además, puede afectarse el músculo de todo el aparato digestivo, con vómitos, dolor cólico abdominal y diarrea. Sin una intervención inmediata, puede aparecer vasodilatación sistémica (*choque anafiláctico*) y evolucionar hacia el colapso respiratorio y la muerte al cabo de algunos minutos. ⁽⁵⁹⁾

Las reacciones suelen ser locales como la piel (contacto, con urticaria), el aparato digestivo (ingestión, con diarrea) o el pulmón (inhalación, con broncoconstricción). Los pacientes con alergia nasobronquial, que incluye la RA y algunas formas de asma, suelen tener antecedentes familiares de procesos similares. ⁽⁵⁹⁾

En los pacientes atópicos que se están exponiendo continuamente frente a partículas alérgicas (ejem. pólenes), los mecanismos de sensibilización se inicia cuando los pólenes llegan y recubren la mucosa nasal, por efecto de las sales y el agua de evaporación estos se expanden y las moléculas alérgicas se solubilizan para difundirse y llegar a las capas de la submucosa. En este sitio estas moléculas son fagocitadas, metabolizadas, expresadas y presentadas junto con las moléculas MHC-II sobre la superficie de células presentadoras de antígeno (APC, células de Langerhans, células dendríticas y macrófagos) presentan los epítopos alérgicos a los linfocitos "TH-0", (con la coestimulación de la IL-1 e IL-4), este linfocito se estimulará y diferenciará en linfocitos TH-2. ^(2,4,7,13,19,21,27,30,34,35,37,50)

Estos presentan los fragmentos antigénicos a los linfocitos B junto con el receptor CD40, que son estimulados a diferenciarse en células plasmáticas para cambiar de isotipo de IgD a IgM y finalmente a IgE específica (en el primer contacto), con la colaboración de la IL-4 (producida por el LTH-2). Paralelamente los th2 producen IL-5 que activa y atrae a los eosinófilos al sitio donde ocurre la respuesta alérgica para liberar el contenido de sus gránulos (EDP, MBP, LTB-4, IL-1 α , IL-13, MIP-1 α , TGF, MB-EGF, TX-B2, PDGF-B, 15-HETE, IL-2, IL-4, especies de O₂, IL-6, PAF, IL-10, TNF- α , LT-C4, IL-8, MCP-3, IL-5, GM-CSF, ECP, INF- γ , RANTES, IL-3 y EDN) generando lesión e inflamación en el tejido afectado. Asimismo, las IL-6, IL-10 e IL-13 perpetúan la respuesta alérgica. En contactos subsecuentes la respuesta de IgE secundaria una vez producida es predominantemente independiente de IL-4, ya que es producida por linfocitos B de memoria que ya han cambiando previamente a la expresión de IgE de superficie que reconocen directamente al

alergeno en pacientes presensibilizados. Las células TH1 y TH2 regulan la función celular. La IL-2 e INF- γ específicas del fenotipo TH1 promueven la proliferación y diferenciación de TH1. Estas citocinas actúan para inhibir la diferenciación y la función efectora del fenotipo TH2 y sus citocinas. El INF- γ inhibe selectivamente la proliferación del fenotipo TH2, mientras que la IL-10 (citocina TH2) inhibe la producción de IL-2 e INF- γ de TH1. A través de todo el cuerpo los linfocitos TH1/TH2 interaccionan para suprimirse unas a otras. En otras palabras un incremento de IL-4 reprime al fenotipo de linfocitos TH1, con un incremento en la síntesis de IgE, inversamente un incremento en la síntesis de INF- γ e IL-2 suprime la actividad de linfocitos TH-2, inhibiendo la síntesis de IgE. (2,4,7,13,19,21,27,30,34,35,37,50,60, 61)

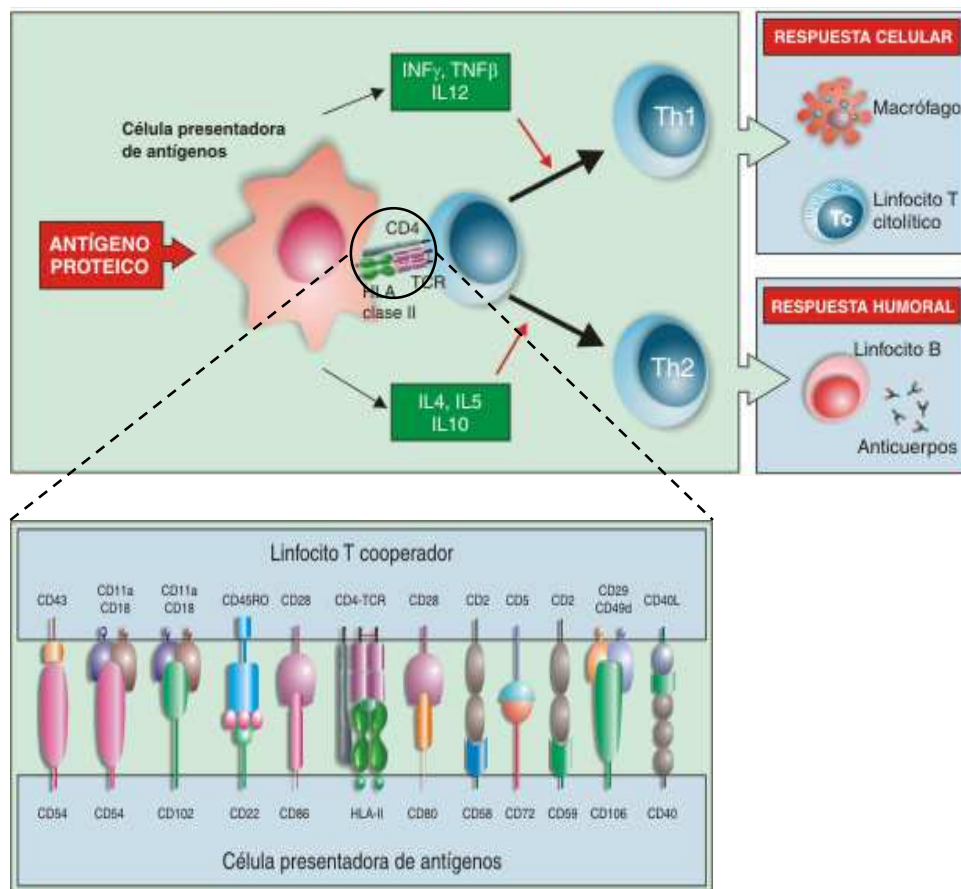


Figura 4. Diagrama esquemático de los sucesos desencadenantes de la actividad humoral que ocurre durante la interacción de células presentadoras de antígeno, linfocitos T y Linfocitos B, así como los receptores implicados en la presentación de antígeno.

Es importante considerar que la IgE es sintetizada localmente y por lo tanto sensibilizará a los mastocitos sobre sus receptores de alta afinidad Fc ϵ RI de las mucosas, después a los del tejido conectivo y el excedente pasa a circulación sanguínea. Los mastocitos pueden saturarse con 150,000 hasta 350,000 IgEs. Exposiciones subsecuentes con el mismo alérgeno conllevan a múltiples entrecruzamientos de IgE–Alérgeno-específico. Este evento da origen a cambios bioquímicos en las membranas celulares de mastocitos. (2,4,7,13,19,21,24,27,30,35,37,50)

En primer lugar ocurre agregación de los receptores **Fcε R1α** de alta afinidad (constante de disociación: 1×10^{-10} M) que activan a las proteínas tirosincinasas Lyn y Sky unidas, estas a su vez activan y fosforilan a la cinasa P1, a la tirosincinasa de Bruton (Btk) y a la proteína del adaptador de membranas LAT que a su vez recluta a la fosfolipasa Cy1, esta genera diacilglicerol (DAG) el cual se dirige a la protein cinasa C mientras que el inositol (IP3), eleva el AMP cíclico y calcio intracelular (segundos mensajeros) el que finalmente produce la exocitosis de los gránulos. La liberación de mediadores lipídicos inflamatorios, citocinas y quimiocinas en lo sitios de liberación de la IgE interaccionan reclutando eosinófilos y basófilos al aumentar una respuesta de hipersensibilidad de tipo I, esto ocasiona el reclutamiento de otro tipo de células efectoras, como son los linfocitos T, que pueden mediar de forma local una respuesta de tipo IV. (2,4,7,13,19,21,26,27,24,30,28,29,50)

- Liberación de mediadores preformados del mastocito:

Las moléculas preformadas contenidas en los gránulos son histamina-1 (H1), heparina, triptasa, serotonina y factores quimiotácticos para eosinófilos (ECF-A), para monocitos y para neutrófilos PMN (IL-8, FQN y CxC). El efecto de estos mediadores es inmediato de 30 segundos a 15 minutos, la H1 se une a sus receptores específicos presentes en el endotelio de pequeños vasos para generar vasodilatación mientras que en los bronquios causan broncoconstricción, además induce un incremento de la permeabilidad vascular a nivel de las mucosas. El ECF-A junto con la IL-5 (producida por los TH-2 activados), atraen a más eosinófilos al lugar de la reacción alérgico-IgE para liberar proteína básica principal, arilsulfatasa, factor de agregación plaquetaria (PAF), entre otros, para generar daño tisular en el sitio de reacción. Esta parte se conoce como fase inmediata de la respuesta alérgica. (2,4,7,13,19,21,27,28,29,30,50)

-Liberación de mediadores formados de *Novo*:

A partir de las membranas celulares de los mastocitos degranulados, la fosfolipasa A2 es activada para escindir los fosfolípidos y generar ácido araquidónico, el cual puede ser metabolizado por la vía de la lipooxigenasa o por la vía de la ciclooxigenasa. Por la vía de la ciclooxigenasa (COX) se sintetizan las prostaglandinas (PG) por dos rutas, la COX1 y la COX2 y a partir de la PG-G2 y por acción de la PG sintetasa se obtienen la PG-D2, PG-F2α y PG-E2, mientras que por acción de la sintetasa se tienen tromboxanos (TX-A2, TX-B2). Por la vía de la lipooxigenasa se sintetizan los leucotrienos LT-A4, LT-B4, LT-C4, LT-D4 y LT-E4, todas estas moléculas ejercen potentes efectos de vasodilatación, espasmos y contracción del músculo bronquial, agregación plaquetaria y producción de moco. (2,4,7,13,19,21,26,27,28,29,30,35,50)

Los eosinófilos poseen gránulos, los cuales contienen enzimas (peroxidasa del eosinófilo, colagenasa del eosinófilo), proteínas tóxicas (proteína básica principal, proteína catiónica del eosinófilo, neurotoxina derivada del eosinófilo), citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF), quimiocinas (CCL11, CCL24 y CCL26) y mediadores lipídicos (leucotrienos C4, D4, E4) y factor activador de plaquetas. La amplificación de la respuesta inflamatoria activa a las células epiteliales, reclutando y activando más eosinófilos y leucocitos, las moléculas dominantes son las quimiocinas, la mayoría de estas causa quimiotaxis a diferentes tipos de leucocitos, pero tres son particularmente importantes para la quimiotaxis de los eosinófilos y han sido nombrados como eotaxina 1 (CCL11), eotaxina 2 (CCL24) y eotaxina 3 (CCL26). Los eosinófilos migran desde el torrente sanguíneo mediante un intrincado proceso de adhesión intercelular por acción de los RANTES, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e integrinas hacia el sitio donde ocurre la respuesta alérgica para generar más inflamación y daño tisular. A esta etapa se le conoce como fase tardía, la cual ocurre de 2 a 24 horas después de la exposición a los alérgenos. Actualmente se le involucra a la hipersensibilidad tipo IV en esta fase de la enfermedad alérgica crónica. (2,4,7,13,19,21,26,27,28,29,30,35,50)

Las consecuencias patológicas debido a una respuesta de hipersensibilidad tipo I, pueden manifestarse como una reacción localizada en vías respiratorias: rinitis y/o asma alérgicas además de otras complicaciones asociadas como conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinosinusitis y otitis alérgicas; en piel la dermatitis atópica, prurigo por insectos, urticaria y angioedema o como una enfermedad generalizada, la anafilaxia. ^(2,4,7,13,19,21,26,27,30,50)

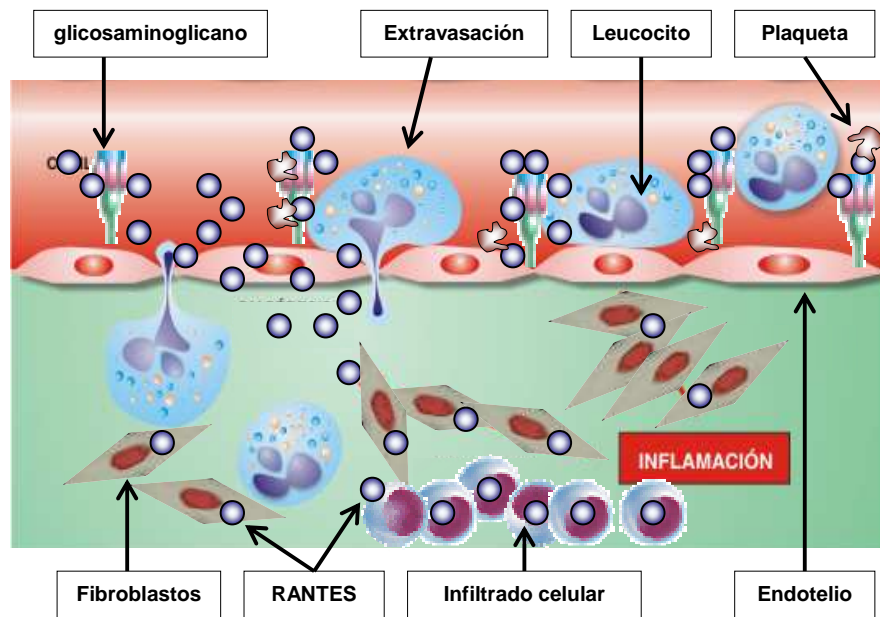


Figura 5. Modelo esquemático del papel de RANTES en la generación de un infiltrado inflamatorio.

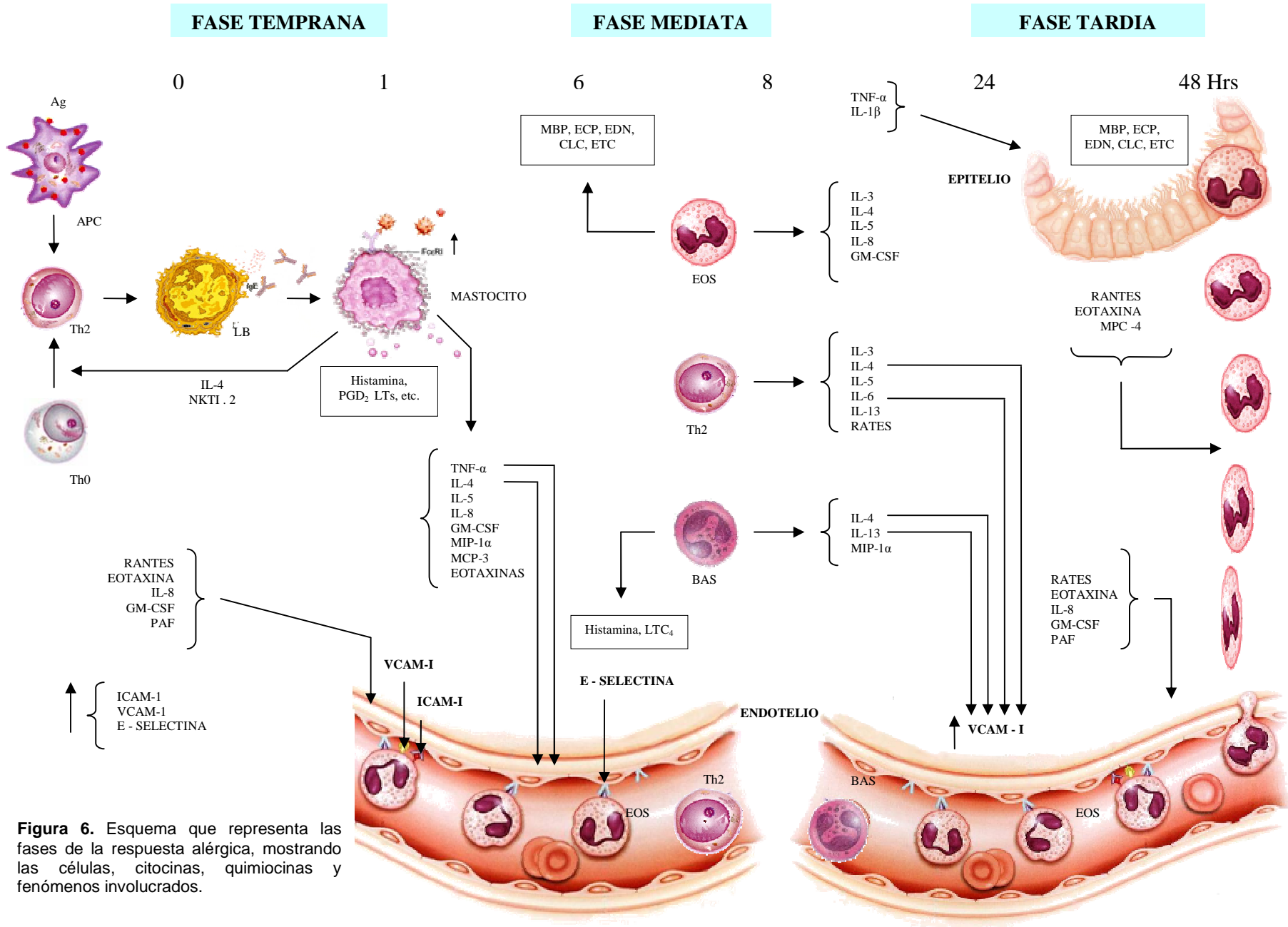


Figura 6. Esquema que representa las fases de la respuesta alérgica, mostrando las células, citocinas, quimiocinas y fenómenos involucrados.

ABEDUL

El abedul es un árbol alergénico que pertenece a la familia *Betulaceae*, la cual esta integrada por cinco géneros:

- Ⓢ *Alnus sp.*
- Ⓢ ***Betula sp.***
- Ⓢ *Cerpinus sp.*
- Ⓢ *Corylus sp.*
- Ⓢ *Ostrya virginiana.*

El género ***Betula sp.*** comprende alrededor de 120 especies distintas de abedules, que habitan por todo el hemisferio norte desde hace 70 millones de años. Abunda en las riveras montañosas y en cualquier lugar que sea húmedo, fresco y luminoso, hasta más allá de los 2000 metros de altitud. Forma pequeños bosques abiertos, mezclándose con otras formaciones arbóreas, en especial hayedos, robledales y abetares. ^(48,50,55,53,57)

- Distribución

En nuestro continente se le ubica como una especie originaria de México y Centroamérica. Se extiende desde el noroeste de México hasta el norte de Argentina, los Andes del Perú y Bolivia. Se ha reportado su distribución en casi toda la república mexicana. Se ubica en una altitud promedio que va de los 1300 m a los 2800 m sobre el nivel del mar, principalmente en los estados de:

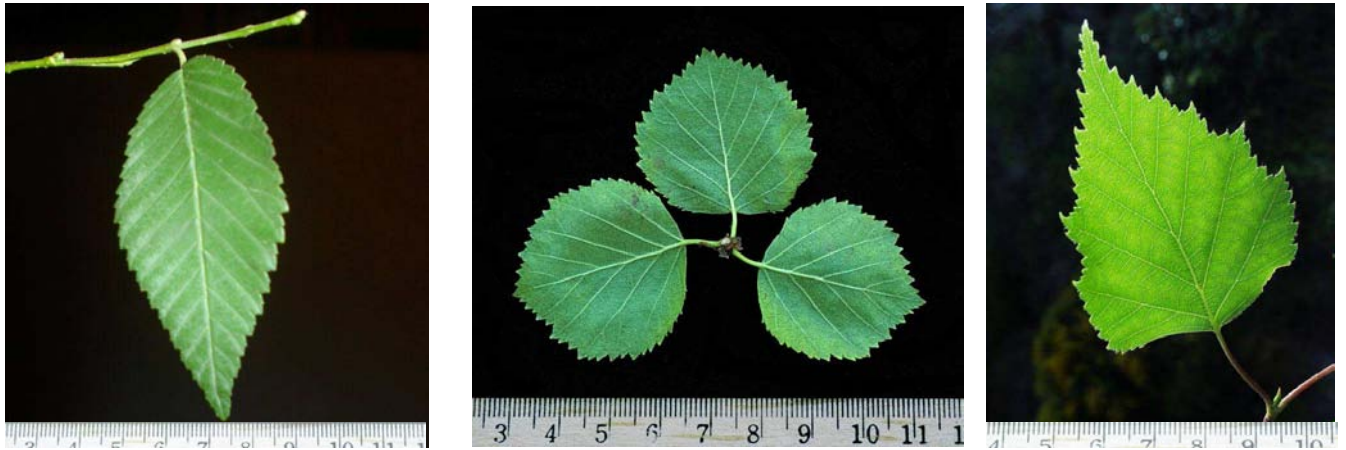
- | | | |
|--------------------|-------------|-------------------|
| Ⓢ Chiapas | Ⓢ Hidalgo | Ⓢ Morelos |
| Ⓢ Chihuahua | Ⓢ Jalisco | Ⓢ Sinaloa |
| Ⓢ Distrito Federal | Ⓢ Nayarit | Ⓢ San Luis Potosí |
| Ⓢ Durango | Ⓢ Oaxaca | Ⓢ Sonora |
| Ⓢ Edo. México | Ⓢ Puebla | Ⓢ Tlaxcala |
| Ⓢ Guerrero | Ⓢ Querétaro | Ⓢ Veracruz |
| Ⓢ Guanajuato | Ⓢ Michoacán | |

El hábitat de este género se encuentra en laderas de montañas muy inclinadas con condiciones secas; prospera en las riberas de los ríos y en pendientes húmedas. Se desarrolla en áreas de nubosidad con un rango de temperatura de 4° a 27°C. Desde el punto de vista ecológico es importante en etapas sucesionales tempranas de los bosques de pino, pino – encino y en bosque mesófilo de montaña. Es invasor de sitios expuestos además de ser un árbol importante en procesos de reforestación. ^(48,46,50,55,53,57)

El tronco del abedul común está cubierto con una suave corteza de color blanco niveo, con estrías horizontales más oscuras; las ramas son de color pardo y ásperas al tacto, porque están cubiertas por glándulas secretoras de una resina que da el aspecto granujiento. Las ramas principales son ascendentes y las secundarias levemente penduladas, dando todo el árbol un aspecto liviano y frágil, que contrasta fuertemente con el duro clima borrascoso de las montañas o el de la terrible estepa siberiana, donde se afianza y los primeros años tiene un crecimiento rápido, haciéndose más lento después, hasta poder alcanzar los 20 metros de altura y 2 metros de perímetro. Sus hojas, en infusión son un gran diurético. ^(45,46,50,56)

El abedul poliniza durante el periodo de abril a julio, sus granos de polen son de subachatados a esferoidales, isopolares, trizonoporados, con cúpula prominente en torno a las aberturas y poros vestibulares sobresalientes de 20 a 25 µm. de tamaño. Las 3 especies presentes en nuestro país son *Betula occidentales*, *B. lenta* y *B. verrucosa*. ^(46,50,53,54,55)

- Macromorfología del Abedul



a)

b)

c)

Figura 7. Forma de la hoja del árbol de abedul. a) *Betula lenta*. b) *Betula occidentales* y c) *Betula verrucosa*.



a)



b)



c)

Figura 8. Árbol de abedul. a) *Betula lenta*. b) *Betula occidentales* y c) *Betula verrucosa*.

- Micromorfología del polen del Abedul.

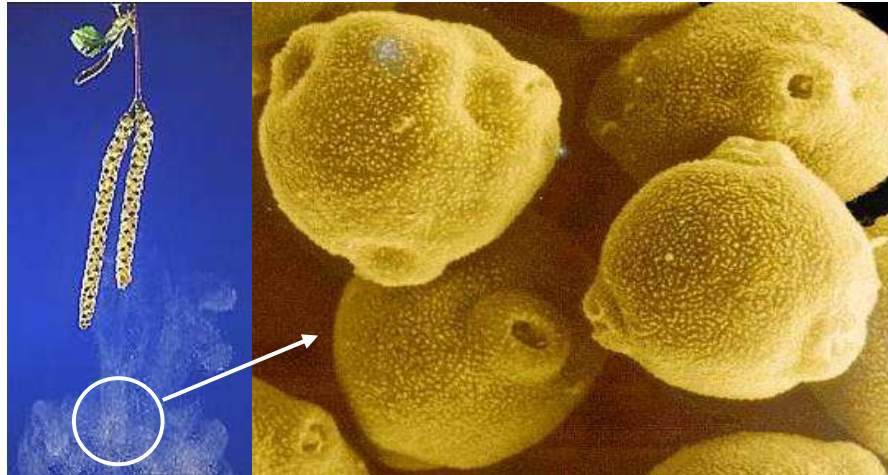


Figura 9. Polen de Abedul.

Los pólenes son las formas de reproducción sexual de las fanerógamas. Los alergen^{os} polínicos son producidos en las siguientes temporadas:

- 1 Los pastos y gramíneas polinizan todo el año y generan alergias perennes.
- 2 Las malezas polinizan después de la época de lluvias principalmente de septiembre a noviembre, generando alergias estacionales.
- 3 Los árboles alergénicos polinizan en diferentes meses del año y generan alergias de tipo estacional. (27,30,45,55,50,57)

La mayor parte de los granos del polen transportados en el aire son amarillentos, de cuerpo más o menos esférico de 25 μ m y con frecuencia poseen glóbulos lipídicos en su superficie. (27,30,39,45,55,50,57)

- Anatomía del polen

Varias capas estructurales bien definidas contribuyen al aspecto característico del polen fresco en la microscopia óptica. La cubierta más externa o exina está compuesta por esporopolenina, un polímero biogénico muy resistente. Presenta además rasgos de una capa intermedia rica en celulosa denominada intima, y un protoplasto interno que contiene material genético, gránulos de almidón y otros organelos. (27,30,45,55,50,57)

- Postulados de Thomen y Vaughan

Es de importancia reconocer que estos pólenes potencialmente alergénicos deben de cumplir con los postulados de A.A. Thomen y Vaughan (1931): (27,30,38,45,55,50,57)

- 1.- El polen debe ser alergénico e inducir enfermedad alérgica
- 2.- El polen debe de ser ligero en su peso y de tamaño pequeño en un rango de 15 –58 μ m. para que pueda flotar y ser arrastrado a grandes distancias (hasta 300 Km. Desde donde es producido). Ser anemofílico.

- 3.- El polen debe de ser producido en grandes cantidades (esta es una característica de las plantas polinizadas por el aire).
- 4.- La planta productora debe estar ampliamente distribuida en la zona donde resida el paciente alérgico.

Corolorio: Estos postulados se cumplen siempre y cuando exista el factor predisponente: Atopia.

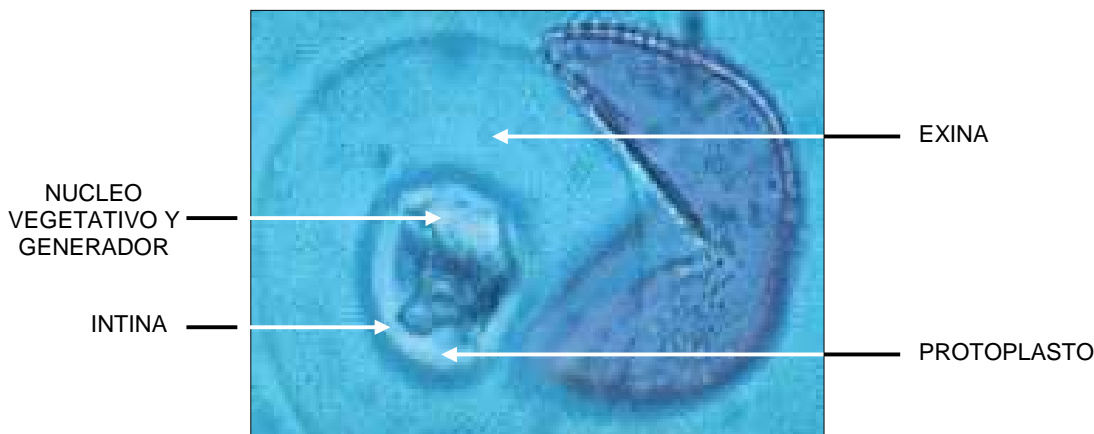


Figura 10. Estructura del polen de Abedul.

Existe una correlación directa entre los recuentos de pólenes alérgicos y los síntomas de alergia polínica. Aunque el umbral de respuesta es variable de un paciente a otro (dependiendo del grado de sensibilización), y puede disminuir en un mismo paciente a medida que avanza la estación (efecto priming), se estima como concentraciones altas (capaces de producir síntomas casi al 100% de los pacientes clínicamente sensibles) a 50 mgrs de polen / m³ de aire. En el caso de la *Ambrosia* se estima en 20, para la *Parietaria* en 30 y *Betula* en 80 mgrs / m³. (27,30,39,50)

- Inmunoquímica del polen de abedul

Todos los alérgenos caracterizados hasta el momento son de naturaleza protéica y gracias a las metodologías experimentales en la actualidad, se ha podido obtener la secuencia de a.a. que conforman a la estructura primaria de estas proteínas. Debido a su naturaleza química, es común que muchos alérgenos compartan secuencias de a.a. en sus estructuras. Estas homologías de secuencia provocan que el sistema inmune de un paciente alérgico reconozca éstas de forma indistinta, es decir, que no distinga si la secuencia pertenezca a uno u otro alérgeno e inicie una respuesta frente a ellas, esto es, que reaccione de manera cruzada frente a los alérgenos que comparten las secuencias homólogas. (27,30,39,49,50)

Este fenómeno se presenta entre diversas fuentes alérgicas, pero tiene mayor presencia en los alérgenos de origen vegetal, debido a que estos organismos poseen proteínas que desempeñan múltiples funciones biológicas relevantes para ellos como son: enzimas, sistemas de defensa, proteínas estructurales, etc. y que a su vez son compartidas por una gran variedad de especies a pesar de estar filogenéticamente alejadas. (27,30,39,49,50)

En la actualidad solo se han caracterizado algunos alérgenos pertenecientes al polen de *Betula verrucosa*: hasta el momento se han descrito siete. (27,30,33,39,40,49,50)

El alergeno mayor denominado **Bet v 1** es un proteína de 17 Kd y con un punto isoeléctrico de 5.2, frente a la cual se produce la mayor parte de IgE alergeno específica en pacientes atópicos. La secuencia de a.a. que dan estructura al alergeno proteico **Bet v 1** se encuentra también en otras proteínas presentes en algunos frutos y vegetales, es por esto que existe reactividad cruzada entre el polen del abedul y la familia *Rosaceae*, que abarca frutas como la manzana, durazno, melocotón, albaricoque, pera, ciruela y capulín. ^(33,39,40,49,50)

Otra molécula caracterizada y considerada como alergeno secundario es la profilina **Bet v 2** responsable de la reactividad cruzada entre el polen del abedul con algunos alimentos y que se ha caracterizado como una isoforma del alergeno **Bet v 1**; tiene un peso molecular de 14 Kd. Dos alergenos se han considerado como menores el **Bet v 3** y **Bet v 4**, ambos se comportan como proteínas enlazadoras de calcio (Ca^{2+}) con dos dominios cada uno. Estos alergenos tienen un peso molecular de 37 Kd y 9.3 Kd respectivamente y son reconocidos en un bajo porcentaje por el suero de pacientes alérgicos al polen del abedul.^o Los alergenos **Bet v 5** y **Bet v 6** se han caracterizado como otros alergenos menores pertenecientes a una familia de proteínas relacionadas con isoflavona – reductasas. Pesan 33 y 35 Kd, respectivamente. ^(33,39,40,49,50)

También se ha logrado identificar otro alergeno perteneciente al grupo de las ciclofilinas, el **Bet v 7**, que es una proteína con un peso de 18 Kd con un punto isoeléctrico que oscila en el rango de 9.0 a 9.3. Este es responsable de la reactividad cruzada entre el polen del abedul y alimentos como jitomates, habas, ejotes y cebollas. ^(33,39,40,49,50)

Investigaciones recientes han demostrado que *B. occidentalis* tiene las mismas proteínas que *B verrucosa* excepto tres. *B. lenta* comparte diez proteínas con *B. verrucosa* y siete proteínas con *B. occidentalis*, pero *B. lenta* posee seis proteínas que los otros dos no presentan. ^(33,39,40,49,50)

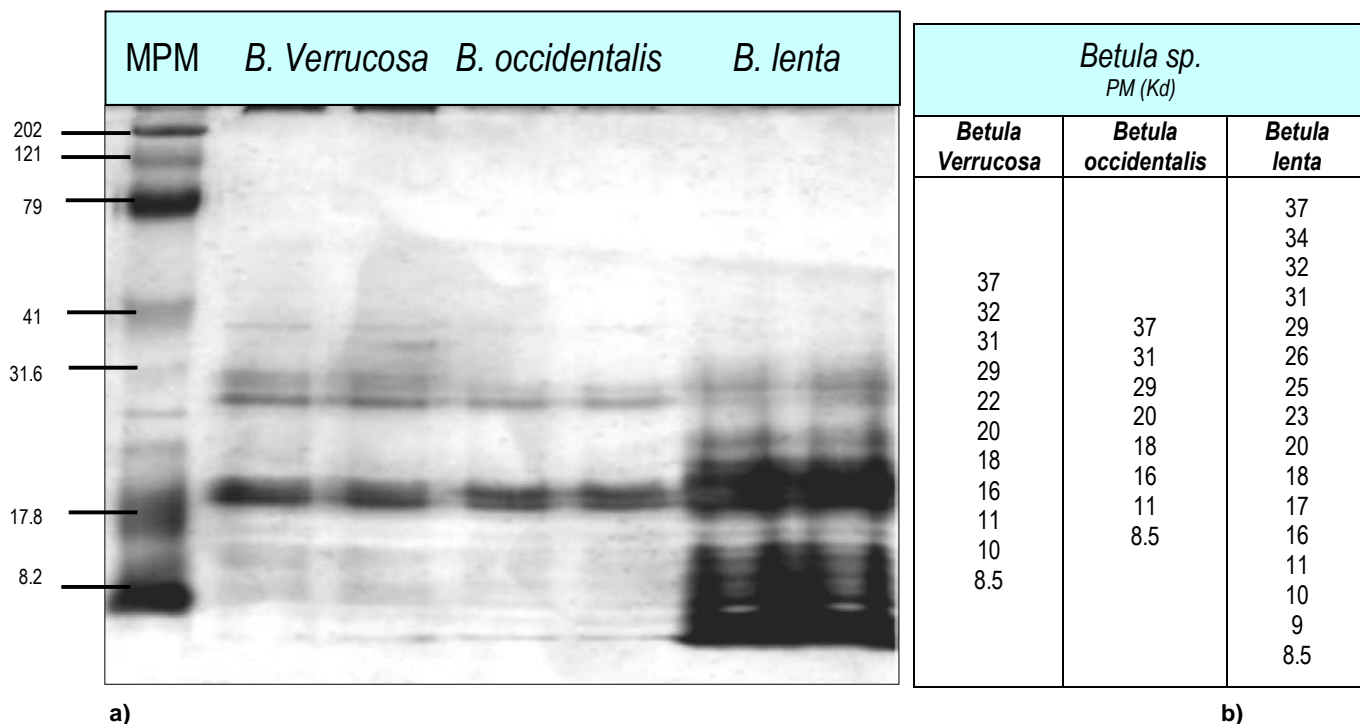


Figura 11. a) Patrón electroforético de las tres especies del Género *Betula* (*B. verrucosa*, *B. occidentalis* y *B. lenta*. (SDS–PAGE 15%) b) Peso molecular (Kd) de las proteínas del patrón electroforético.

La reactividad alérgica cruzada ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a que determina la relación inmunoquímica Inter-especie, ayudando a establecer diagnósticos precisos al reconocer exactamente las fuentes alérgicas para cada paciente y podría llegar a sugerir nuevas estrategias en la inmunoterapia específica para los padecimientos alérgicos. (33,39,40,49,50)

Actualmente es de suma importancia clínica que los pacientes con rinitis y asma alérgicas inducidas por el polen del abedul, cuando ingieren frutas como: pera, manzana, durazno, ciruela o capulín; pueden manifestar úlceras o aftas en la boca, generando finalmente el síndrome de alergia oral (SAO), e incluso urticaria, angioedema y/o choque anafiláctico. (33,39,40,49,50)

Cuadro 3. Reactividad alérgica cruzada entre abedul, aile y avellana con manzana, (Ref. 50)

ESPECIE	ALERGENO	PM
<i>Betula verrucosa</i>	Bet v1	17 kd
<i>Alnus glutinosa</i>	Aln g1	17 kd
<i>Corylus avellana</i>	Cor a1	18 kd
<i>Pronus malus</i> (manzana)	Pru m1	13 kd
<i>Pronus domesticus</i> (ciruela)	Pru d1	13 kd
Secuencia de 12 aminoácidos guardan homología entre ambos.		

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes pues a nivel mundial se presentan en un 20 a 33 % de la población. Según reportes de la Secretaría de Salud, en nuestro país esa cifra oscila entre un 25 a 30 %.⁽¹⁰⁾ Son mas frecuentes entre los 3 meses hasta los 45 años de edad, disminuyendo notablemente después de los 50 años. Cuadro 4.^(45,47 y 50)

Cuadro 4. Frecuencia de Enfermedades alérgicas en México hasta el año 2005. (Ref. 47,50)

EDAD	%
De 3 meses – 14 años	56.40
De 15 – 30 años	33.50
De 31 – 45 años	6.60
Mayores de 46 años	1.50

Las enfermedades alérgicas se presentan de acuerdo al órgano de choque. En vías respiratorias altas: la rinitis, rinoconjuntivitis, en vías respiratorias bajas el asma. En piel, la dermatitis atópica, urticaria, angioedema y prurigo por insectos, a nivel sistémico, el choque anafiláctico. Cuadro 5.^(20,45,47 y 50)

Cuadro 5. Órganos de choque en la respuesta alérgica. (Ref. 26)

ENFERMEDAD ALÉRGICA	ORGANO DE CHOQUE
Conjuntivitis Rinitis alérgica Asma Dermatitis atópica Urticaria, angioedema y gastroenteropatías Choque anafiláctico	Conjuntiva ocular Mucosa nasal Tracto respiratorio superior Piel Mucosa gástrica Generalizado

RINITIS ALÉRGICA (RA):

Es un síndrome caracterizado por inflamación de la mucosa nasal, el cual se manifiesta por hiperemia, obstrucción, prurito nasal, estornudos en salva e hipersecreción (rinorrea anterior y posterior) además de presentar líneas de Dennie–Morgan. La RA puede manifestarse durante todo el año (RA perenne) durante ciertas estaciones de polinización (polinosis o RA estacional). Esta puede iniciar en la infancia con obstrucción nasal perenne exacerbándose durante otoño, invierno y comienzo de la primavera. Los niños mayores pueden tener rinitis estacional. En las células cebadas degranuladas tanto de la nariz como del pulmón nunca se observan gránulos intactos. En un lapso de 3 a 10 minutos estas células descargan el contenido solubilizado de 1000 gránulos secretorios dentro de líquido intersticial que las rodea. Los eventos tempranos después de la estimulación mediada por IgE incluyen gránulos hinchados con pérdida de la matriz e incremento en la proporción de gránulos electrodensos; dichos gránulos son progresivamente menos compactos, con eventual solubilización del contenido granular.^(27,30,32,43,45,47,50)

Las células cebadas (CC) se localizan cerca de las venulas postcapilares (las que responden aumentando la permeabilidad capilar), cerca de los nervios sensitivos (que responden al inicio con una sensación de picazón induciendo el reflejo de estornudos, y cerca de las glándulas que responden con secreción), estas respuestas son inducidas por los mediadores químicos de la alergia. ^(27,30,32,43,45,47,50)

La respuesta alérgica en la mucosa nasal se manifiesta como uno de dos síndromes:

-Estornudos en salva, prurito y rinorrea acuosa y hialina o bien solo congestión nasal. Los dos síndromes pueden sobreponerse, aunque algunos pacientes describen predominio de uno u otro como el principal problema. ^(27,30,32,43,45,47,50)

La sintomatología de la RA esta ocasionada por el siguiente proceso:

-Aumento de la permeabilidad vascular que genera edema en la mucosa y es la causa de la congestión nasal. La permeabilidad es causada por la acción de la Histamina-1 (H1), a través de sus receptores H1, prostaglandinas, leucotrienos, bradiginina, factor activador plaquetario y secundariamente por la liberación de neuropéptidos sobre las células endoteliales en las venulas postcapilares. ^(27,30,32,43,45,47,50)

-Aumento en la secreción de moco producido por glándulas estimuladas directamente por prostaglandinas y por vía refleja por H1, la cual actúa induciendo rinorrea a través de los nervios vía acetilcolina y varios neuropéptidos. ^(27,30,32,43,45,47,50)

-Prurito y estornudos generados por la H1 la cual estimula los reflejos nerviosos.

-El edema y la hiperreactividad nasal son debido a una reacción de fase tardía causada por factores quimiotácticos, factor de agregación plaquetaria, leucotrienos y un número importante de citocinas inflamatorias (que también son sintetizadas y liberadas por linfocitos). Estos factores activan la expresión de moléculas de adhesión, la atracción de células inflamatorias, y a la infiltración dentro de la mucosa de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y basófilos. Esta respuesta inflamatoria es determinante en la hiperreactividad nasal durante los periodos estacionales. ^(27,30,32,43,45,47,50)

El espectro de síntomas a nivel local se presenta como obstrucción nasal, uni o bilateral o en balanza; secreción nasal abundante paroxística, acuosa o cristalina, estornudos numerosos en forma violenta o en forma de salva matutinos, prurito nasal, en párpados, velo del paladar, lengua, hiperemia conjuntival, epífora y fotofobia, cefalea a la mitad de la cabeza y dolor nasal en senos paranasales. También puede presentarse sensación de plenitud ótica, prurito faríngeo, sensación de presión sobre la frente. La mayoría de los pacientes presenta "saludo alérgico", que consiste en el intento de limpieza nasal con la palma de la mano cuando la rinorrea acuosa o el prurito son muy marcados. En ocasiones lo anterior conduce a la aparición de un pliegue transversal en la piel del tercio inferior de la nariz. La sintomatología general se manifiesta como astenia, adinamia, apatía, irritabilidad, malestar abdominal, cefalea, palidez facial, ojeras y dolor músculo esquelético. ⁽⁴²⁾ El 50% de los pacientes con RA tienen síntomas por lo menos 4 meses al año y 20% los tienen aproximadamente 9 meses al año. Estos eventos pueden ser agudos o crónicos. Algunos pacientes con RA pueden desarrollar asma. ^(27,30,32,43,45,47,50)

La RA puede ser inducida por aeroalergenos diversos como pólenes, epitelios y salivas de animales, ácaros (Der p-1), cucarachas (Bla g-1) y hongos microscópicos (Alternaria Alt a-1 y Aspergillus Asp f-1), que son los factores desencadenantes. Sin embargo, además del factor predisponente determinante de atopia, otros factores de riesgo pueden condicionar a una mayor predisposición para padecer esta patología y deben ser descritos en la historia clínica del paciente. ^(27,30,32,43,45,47,50)

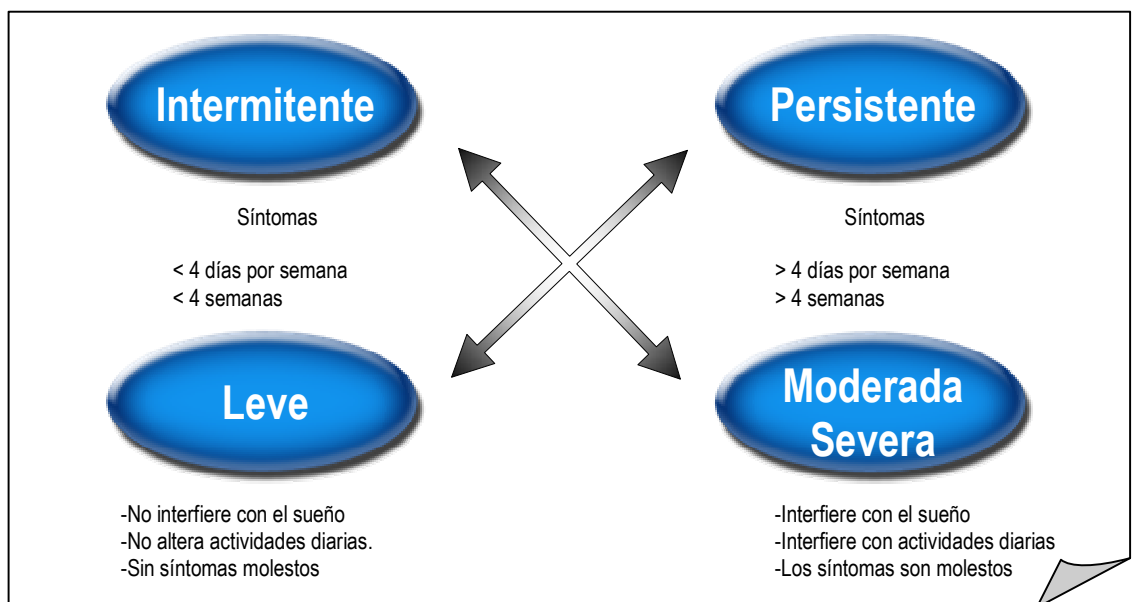
Factores de riesgo para la RA:

- a.- Historia familiar de atopia.
- b.- IgE total sérica mayor a 100 UI/mL. antes de los 6 años de edad.
- c.- Alimentación temprana con alimentos potencialmente alergénicos.
- d.- Ablactación temprana.
- e.- Infección recurrente en mucosa respiratoria o intestinal en los tres primeros meses de vida.
- f.- Contaminación intrafamiliar (tabaquismo dentro del hogar).
- g.- Exposición crónica frente a aeroalergenos intradomiciliarios.

Aunque la RA se clasifica como estacional o perenne, las nuevas guías de la OMS la clasifican como intermitente o persistente, con graduaciones leve, moderada y severa (basada en los criterios internacionales del ARIA (Allergic Rhinitis Impact in Asthma)). ⁽⁴³⁾

Clasificación actual de la RA.

Cuadro 6. Clasificación de la rinitis alérgica estacional y perenne. (Ref. 43)



Diagnóstico diferencial de la RA:

-Rinitis infecciosa aguda o crónica, idiopática o vasomotora, no alérgica con eosinofilia (Nares), ocupacional, hormonal, inducida por medicamentos y rinitis asociada a alimentos.

ASMA:

Todo padecimiento pulmonar que genera disnea paroxística, tos y sibilancias es considerado como asma, sin embargo, la definición mejor aceptada es: enfermedad pulmonar crónica, reversible que se caracteriza por grados variables de broncoconstricción e inflamación, manifestándose con tos, sibilancias, expectoración, dificultad respiratoria, disnea paroxística, una fase respiratoria prolongada y que remite con tratamiento o espontáneamente. ^(11,22,42,44,45,47,50,51)

El asma se clasifica en:

- Ⓢ Extrínseco (AE): Mediado por IgE, manifestándose después de la exposición a aeroalergenos específicos. Frecuente en niños y en jóvenes, generalmente acompañado de rinitis o dermatitis atópica. ^(11, 22,42,44,45,47,50,51)
- Ⓢ Intrínseco: (AI): Se presenta generalmente en adultos, sin antecedentes de atopia con pruebas cutáneas negativas, e IgE normal. Esta puede ser inducida por infecciones pulmonares, ejercicio, estímulos psicológicos, alteraciones climáticas o ambientales, medicamentos o autoinmunidad. ^(11,22,42,44,45,47,50,51)

El AE se presenta en la infancia con un 30% de frecuencia, principalmente en niños (más grave), que en niñas. Después de la pubertad la distribución es mayor en el sexo femenino. Se presenta principalmente en lugares de clima frío o en ciudades industrializadas. ^(11,22,42,44,45,47,50,51)

En el asma se asocian tres factores fundamentales: inflamación, broncoespasmo e hipersecreción mucosa. Es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas ocasionando en la mayoría de los casos por aeroalergenos ambientales, que conduce a la aparición de hiperreactividad bronquial frente a distintos estímulos, como el ejercicio, el aire frío, irritantes inespecíficos e infecciones respiratorias entre otros. Entre el 70 y 80 % de los pacientes asmáticos su etiología es de orden alérgico. ^(11,22,42,44,45,47,50,51)

- Fisiopatología:

Es característico del asma la reducción del diámetro de las vías respiratorias por la contracción del músculo liso, la congestión vascular, el edema de la pared y las secreciones bronquiales espesas, eso produce un incremento de la resistencia de las vías respiratorias, disminución de los volúmenes expiratorios forzados y de la velocidad del flujo, hiperinsuflación pulmonar y torácica, aumento del trabajo de la respiración alteración de las funciones de los músculos respiratorios, cambios de la retracción elástica, distribución anormal de la ventilación así como del flujo sanguíneo pulmonar y alteraciones de los gases arteriales (hipoxemia en la crisis asmática con hipocapnia y alcalosis respiratoria en la mayoría de los casos). ^(11,22,42,44,45,47,50,51)

- El asma típico cursa con los siguientes síntomas:

-Opresión torácica: es el síntoma más frecuente, donde el paciente refiere una sensación de incapacidad para realizar una inspiración completa.

-Tos: cuando esta se desencadena con el ejercicio físico o la risa es sugestiva de asma. Los accesos de tos seca aparecen en fases iniciales de la enfermedad, siendo en algunos pacientes

el único síntoma (tos como equivalente de asma). La tos productiva caracteriza a la fase de resolución de la enfermedad y consiste en la expulsión de tapones de moco como forma cilíndrica (espirales de Cursch-Mann), que al microscopio muestran eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden. (11,22,42,44,45,47,50,51)

-Disnea: es la sensación de falta de aire que se ve característicamente aumentada en las primeras horas de la noche y en la madrugada debido a las modificaciones de la función respiratoria secundarias al ciclo circadiano. (11,22,42,44,45,47,50,51)

-Sibilancias: estas se originan por el paso de aire a través de la vía aérea estrechada a una velocidad e flujo mayor de lo normal. Su ausencia no excluye el diagnóstico de asma. (11,22,42,44,45,47,50,51)

En la crisis asmática grave o prolongada puede existir una completa desaparición del murmullo vesicular, sin auscultación de sibilancias, silencio auscultatorio, con intervención de la musculatura accesoria, taquicardia, taquipnea, hipercapnia con acidosis metabólica. Ocasionalmente se producen atelectasias por las secreciones y menos frecuente otras complicaciones como neumotórax espontáneo y neumomediastino. (11,22,42,44,45,47,50,51)

-Diagnóstico diferencial: obstrucción mecánica de las vías aéreas, disfunción laríngea, bronquitis crónica y enfisema pulmonar, asma cardíaco, tromboembolia pulmonar, alveolitis alérgica extrínseca, tumor carcinóide e infiltrados pulmonares mas eosinofilia. (11,22,42,44,45,47,50,51)

- Complicaciones en el asma:

Choque anafiláctico, cuyos signos clínicos en un individuo incluyen mareos, hinchazón de labios, lengua y laringe lo que causa sofocamiento, contracción de las vías respiratorias bajas (traquea y bronquios), que genera signos de tipo asmático, caída de la presión sanguínea como alteraciones cardíacas (arritmias), náusea, vómito, diarrea y urticaria. Todo ello combinado puede desencadenar la muerte del paciente. (11,22,42,44,45,47,50,51)

- Síndrome de alergia oral (SAO)

Está considerado como una forma de urticaria de contacto confinada casi exclusivamente a la orofaringe. Los síntomas típicos comprenden prurito y angioedema de los labios, lengua, paladar y garganta. Los síntomas por lo general se resuelven con rapidez. Estos se asocian a menudo con la ingesta de diferentes frutas y hortalizas. (11,22,42,44,45,47,50,51)

Los pacientes con una rinitis alérgica secundaria a gramíneas pueden desarrollar síntomas secundarios después de ingerir melones y plátanos. De forma análoga, los pacientes sensibles al polen de pino y abedul pueden desarrollar síntomas orales después de la ingesta de papas, zanahorias, apio, manzanas y avellanas, todos estos sin cocinar. (11,22,42,44,45,47,50,51)

- Clasificación del asma:

Cuadro 7. Clasificación del asma por rasgos clínicos, (Ref. 44 y 51)

GINA 2002 (Global Initiatives for Asthma)	Actualización EPR-2 2002	VEF, o PEF % variabilidad predicha
Intermitente		
-Síntomas menos de 1 vez a la semana -Exacerbaciones breves -Síntomas nocturnos no más de dos veces al mes	Síntomas Día ≤ 2 días / semana Noche ≤ noches / mes	≥ 80 % < 20 %
Leve persistente		
-Síntomas más de una vez a la semana por lo menos una vez al día -Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño -Síntomas nocturnos más de dos veces al mes	Síntomas Día > 2 / semana Noche > noches / mes	≥ 80 % 20 – 30 %
Moderada persistente		
-Síntomas todos los días -Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño -Síntomas nocturnos más de una vez a la semana	Síntomas Día: todos los días Noche > 1 noche / semana	60 -80 % > 30%
Grave persistente		
-Síntomas todos los días -Exacerbaciones frecuentes -Síntomas nocturnos frecuentes del asma -limitaciones de la actividad física	Síntomas Día continuos Noche frecuentes	≤ 60 % > 30%

JUSTIFICACIÓN

Por estudios previos realizados en el laboratorio de Inmunoalergología y Micología Médica del Hospital Juárez de México, O.P.D. A través del método *in vivo* por pruebas cutáneas frente a el extracto alergénico de ***Betula occidentalis*** (abedul de montaña), en pacientes con rinitis alérgica y asma, quienes han presentado respuesta cutánea fuertemente positiva frente a este, se ha demostrado la presencia de niveles elevados de IgE-específica contra abedul unidos a mastocitos de la piel de estos pacientes. Debido a la alta frecuencia de positividad cutánea, se tiene la certeza que desde el punto de vista clínico e inmunológico, el polen de este árbol es fuertemente sensibilizante en la población mexicana. ^(45,47,50)

Sin embargo, en México predominan otras especies de este árbol como ***Betula lenta*** (abedul dulce) y ***B. verrucosa*** (abedul de blanco), que junto con la ***B. occidentalis*** pueden sensibilizar a los pacientes con alergia respiratoria en nuestro país. A pesar de esto, no existen reportes en la literatura nacional de trabajos en donde se analice desde un punto de vista alergológico la especie que sea más sensibilizante. ^(45,46,47,50)

Debido a estos antecedentes, se pretende estudiar a las otras dos especies de abedul: ***Betula lenta*** y ***B. verrucosa*** aplicando el método inmunoalergológico *in vivo*: prueba cutánea, para poder determinar su relevancia como agentes sensibilizantes en pacientes con rinitis y asma, alérgicos.

OBJETIVOS

GENERAL

- Establecer la incidencia de sensibilización de las tres especies de abedul existentes en México: ***Betula lenta***, ***B. occidentalis*** y ***B. verrucosa***, a través de estudios *in vivo* (pruebas cutáneas por punción).

PARTICULAR

- 1.- Demostrar a través de pruebas cutáneas por punción la presencia de IgE alergenoespecífica unida a la membrana de células cebadas (Mastocitos) vs. las proteínas alergénicas presentes en los extractos alergénicos de los abedules: ***Betula verrucosa*** (abedul blanco), ***B. lenta*** (abedul dulce) y ***B. occidentalis*** (abedul de montaña), en pacientes con rinitis y asma, alérgicos.
- 2.-Determinar del Género ***Betula sp.***, que especie: ***Betula verrucosa***, ***B. lenta*** o ***B. occidentales***, genera mayor roncha + eritema.
- 3.-Reportar que especie de abedul: ***Betula verrucosa***, ***B. lenta*** o ***B. occidentalis***, es mas frecuente como sensibilizante en pacientes alérgicos del área metropolitana

METODOLOGÍA

- PACIENTES

Los sujetos de estudio fueron seleccionados de los pacientes que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Juárez de México (HJM), O.P.D. de la Ciudad de México.

Los pacientes que refirieron síntomas clínicos consistentes con alergias estacionales fueron seleccionados entre noviembre del 2004 hasta Agosto del 2006. El diagnóstico de rinitis, rinusinusitis así como de asma fue establecido con base a los criterios clínicos descriptivos generados por el médico inmunológico más los resultados de las pruebas cutáneas. Paralelamente, se estudio un grupo control de individuos sanos sin antecedentes alérgicos, sin signos y síntomas compatibles con proceso alérgico.

CRITERIOS PARA EL ESTUDIO:

INCLUSIÓN:

1. Pacientes mexicanos del sexo masculino y/o femenino, entre 18 a 60 años de edad
2. Residentes del valle de México y área metropolitana
3. Con historia clínica de alergia respiratoria (rinitis alérgica / asma)
4. Con pruebas cutáneas positivas a extractos alérgicos de pólenes de árboles

EXCLUSIÓN:

Pacientes:

1. Tratados con antihistamínicos
2. Que no hayan presentado alta reactividad cutánea a extractos alérgicos de árboles
3. Altamente sensibilizados a pólenes de árboles alérgicos
4. Tratados con esteroides sistémicos
5. Con dermatitis atópica
6. Con dermatografismo positivo
7. Con padecimientos digestivos o dermatológicos alérgicos
8. Con neoplasias
9. Con padecimientos autoinmunes
10. Con deficiencias congénitas o adquiridas
11. Con síndrome alérgico oral
12. Mujeres embarazadas, mujeres lactantes

ELIMINACIÓN: No existen

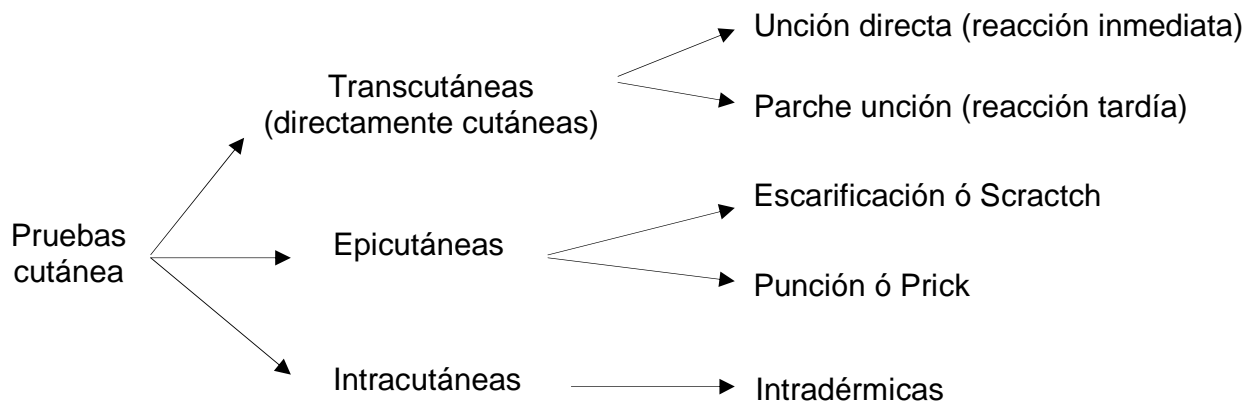
- MÉTODOS

Las pruebas cutáneas se realizaron por el método de la punción (prick), con escarificador de plástico Duo tip test (Lincoln Diagnostics, USA), aplicando un extracto alergénico glicerinado y estandarizado fisicoquímicamente en 1:20 v/v. (Estéril y despirogenizado) de ***Betula verrucosa***, ***B. lenta*** y ***B. occidentales***, donados por laboratorios Allerstand, S.A. de C.V. (México, D.F.), con No. de registro 0028R99SSA. Para el control de respuesta cutánea se aplicó; como control positivo una solución glicerizada de difosfato de histamina a una concentración de 1.0 mg/mL (estéril y despirogenizada, Reg. No. 0027R99SSA), como control negativo una solución glicero-salina (estéril y despirogenizada, Reg. No. 0027R99SSA), ambas de AllerstandTM, México D.F.

- PRUEBAS CUTÁNEAS

CLASIFICACIÓN

Las pruebas cutáneas son métodos ***in vivo***, aplicadas directamente en pacientes, para determinar semicuantitativamente anticuerpos o linfocitos "Th-1" Para la valoración de la hipersensibilidad inmediata (tipo-I, mediada por anticuerpos de la clase IgE, según Gell y Combs), se efectúan en pacientes con sospecha de enfermedad alérgica para determinar el grado de sensibilización de un individuo a diversos alérgenos. Estas se pueden clasificar de la siguiente manera:



Los extractos alergénicos serán aplicados sobre la parte superior de la espalda del paciente alérgico (previamente asepsia con torundas impregnadas con alcohol al 70%) dejando 3 cm. de distancia entre cada punción. Previamente se realiza un marcaje con marcador de agua, del 1 al 43, posteriormente se realiza una punción frente a cada numero, aplicando una gota de cada extracto alergénico de aeroalergenos comunes (pólenes, ácaros, hongos) y diferentes *detritus* de animales. Aplicando paralelamente el control positivo y el control negativo.

Después de 15 a 18 minutos, se procederá a la lectura de las pruebas cutáneas. Todas las respuestas en la piel, serán reportadas con la suma o promedio del diámetro de roncha + eritema en milímetros y se registrara en la hoja de resultados del laboratorio de inmunología y Micología Médica del Hospital Juárez de México. O.P.D.

Primero se interpretará la respuesta frente al fosfato de histamina (control positivo), el cual genera una roncha o edema de 6 – 7 mm con un eritema de 25 – 35 mm. Según la respuesta de cada paciente, a esta respuesta se le dará una interpretación de (+++).

Cada respuesta obtenida de cada extracto alergénico se compara con el control positivo (3+), las respuestas consideradas como positivas deberán ser igual o mayor que el control positivo (+). Si la respuesta es mayor entonces se aplicará el criterio de la tabla anterior. El control negativo, no genera respuesta en la piel.

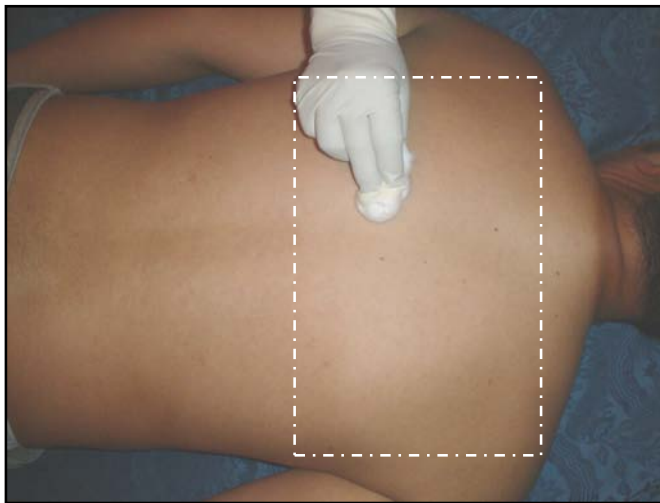


Figura 12. Asepsia previa con torundas impregnadas con alcohol al 70% en la parte superior de la espalda.



Figura 13. Enumerar con pluma del 1 al 43, incluyendo ambos controles y los alérgenos de abedul. Frente a cada punto se procederá a puncionar la piel.

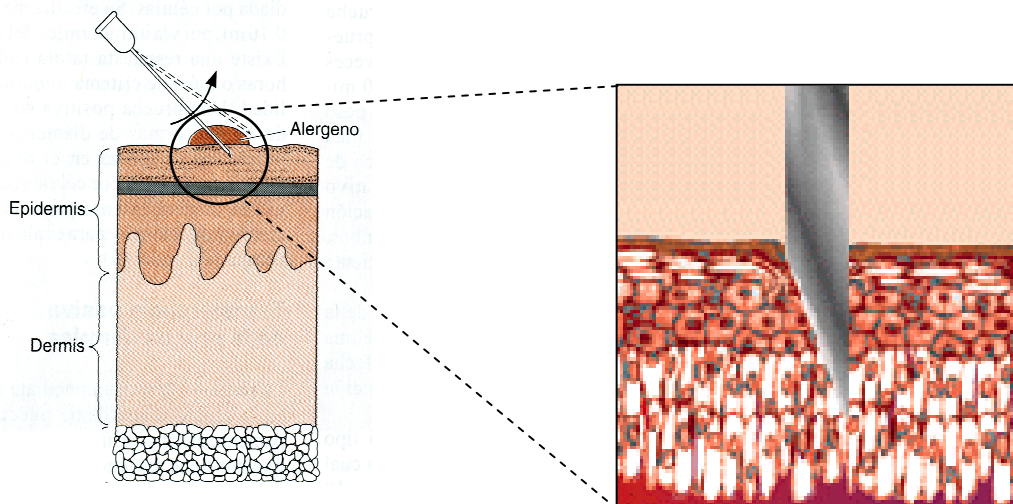


Figura 14. Punción de la piel y aplicación del extracto alergénico.

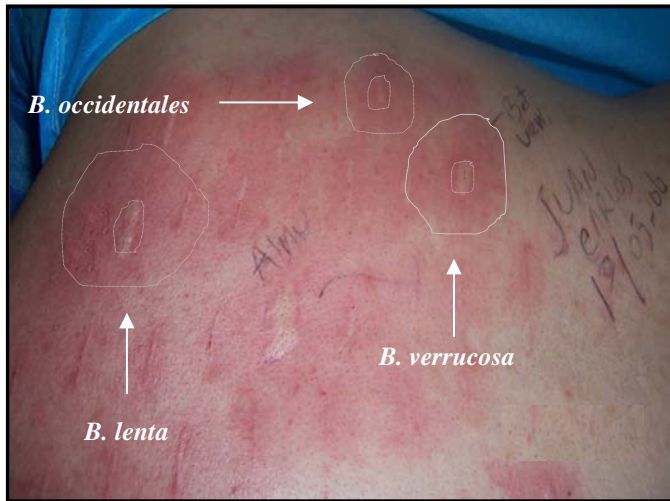


Figura 15 Lectura de las pruebas cutáneas, 15 minutos después de su aplicación (roncha (R) y eritema (E) en mm).



Figura 16. Panel de extractos alérgicos (aeroalérgenos) utilizados para pruebas cutáneas.

Hasta 1998, se han reportado tres esquemas de interpretación según el grupo de investigadores que los han publicado. En esta tesis utilizaremos el esquema semicuantitativo que se presenta a continuación:

Cuadro 8. Esquema de interpretación para pruebas cutáneas, (Ref. 45 y 50)

GRADO	ERITEMA	RONCHA
0	Menor a 5 mm	Menor a 5 mm
+/-	5-10mm	5-10
1+	11-20mm	5-10
2+	21-30mm	5-10
3+	31-40mm	5-10 mm ó pseudópodos
4+	Mayor a 40 mm	Mayor a 15 mm o pseudópodos

Los resultados obtenidos de las pruebas cutáneas se reportarán en la hoja del laboratorio de inmunología y Micología Médica del Hospital Juárez de México. O.P.D., en la parte final de la hoja se anexa ***Betula occidentalis***, ***B. lenta*** y ***B. verrucosa***.

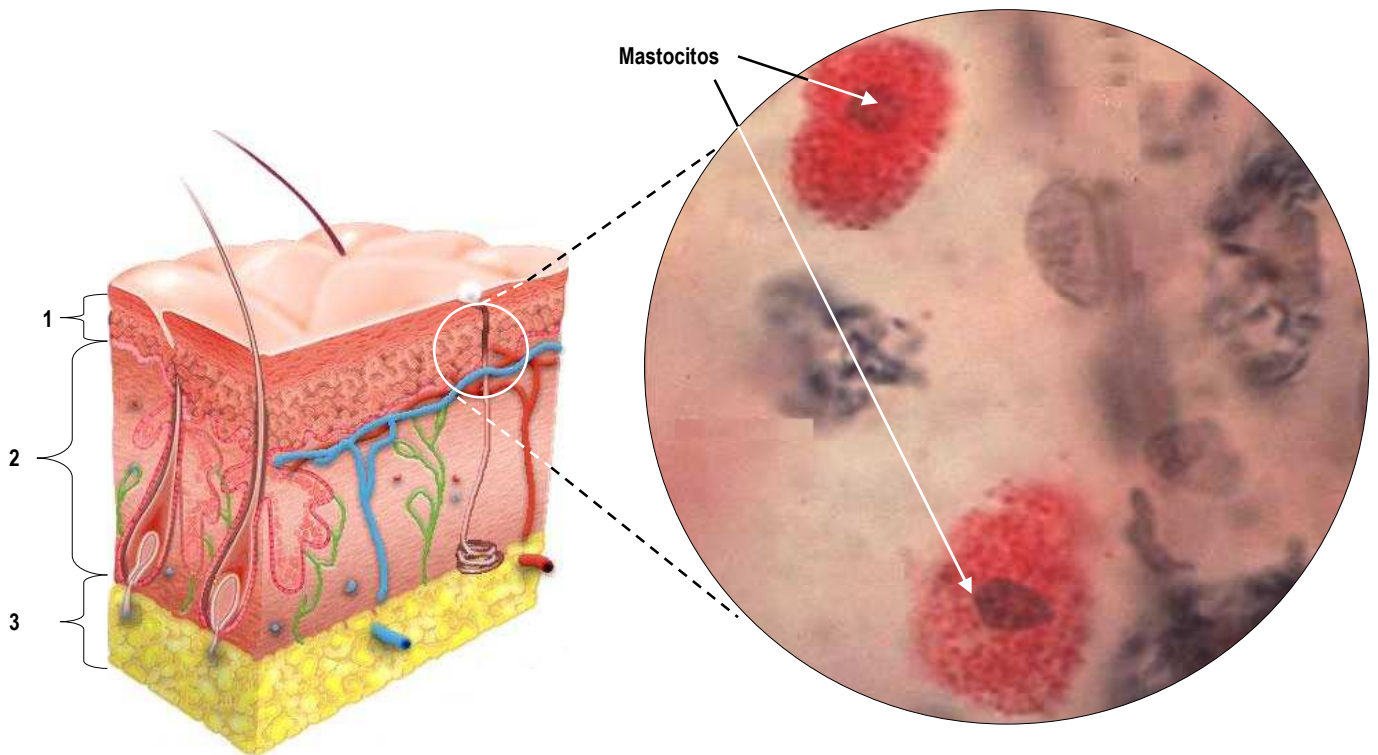


Figura 17. Histología de la piel. 1) Epidermis, 2) Dermis y 3) tejido subcutáneo ó hipodermis.

- DERMIS:

La dermis esta constituida por una armazón de tejido conectivo en el cual se asientan los nervios, vasos y los anexos de la piel. Presenta tres tipos de fibras: la más abundante es la colágena, las fibras reticulares y las elásticas son las menos abundantes. También está constituida por una sustancia fundamental formada por mucopolisacárido. En conjunto las fibras y sustancias dan resistencia, cohesión y elasticidad de la piel. ⁽¹⁸⁾

Las células que se encuentran en la dermis son de varios tipos: los fibroblastos con su forma fusiforme, núcleo redondo y que son los productores de las fibras de colágena, reticulares y elastina, así como de la misma sustancia fundamental. Los histocitos que corresponden a los monocitos tisulares derivados del sistema retículoendotelial, que tienen gran movilidad y poder fagocítico. Los mastocitos células muy basófilas con gránulos en su interior que contienen histamina, heparina y factores quimiotácticos para eosinófilos y otras sustancias. Además existen otras células como polimorfonucleares, eosinófilos y plasmocitos. ⁽¹⁸⁾

- LUGAR Y DURACION

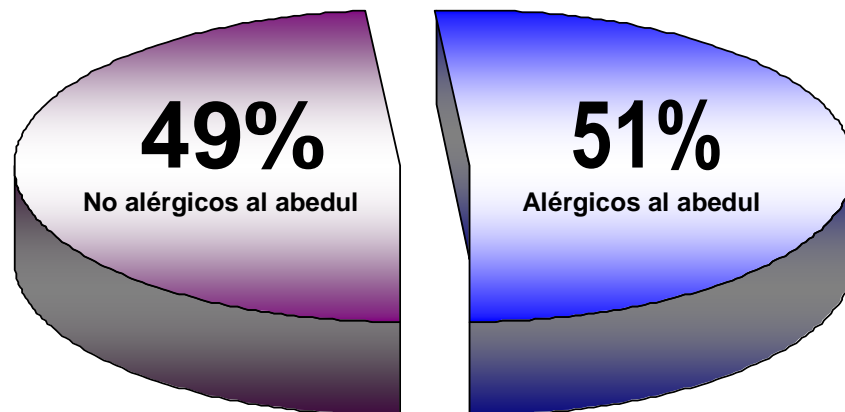
La realización de las pruebas cutáneas se llevaran a cabo los días lunes y martes, con un número de 16 pacientes citados por día. Con un horario de 8:00 a 12:00 horas, en el consultorio 28, con una duración aproximada de 18 a 20 minutos por cada paciente. Estas serán aplicadas por el tesista principal, bajo supervisión del asesor de tesis y el jefe del servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital Juárez de México. O.P.D.

RESULTADOS

FRECUENCIA CLINICA IN VITRO DEL ABEDUL

Las alergias respiratorias causadas por el polen de diferentes árboles, son muy comunes entre la población alérgica que acude al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Juárez de México (HJM), O. P. D. de la Ciudad de México. Estudios realizados *in vitro*, desde abril de 1999 hasta agosto del 2006, por la técnica de quimioluminiscencia para la determinación de IgE-alergeno-específica (aeroalergenos), reportan que más del 50% de los pacientes alérgicos se encuentran sensibilizados al polen de abedul (*Betula occidentalis*), presentando una respuesta de hipersensibilidad inmediata tipo I (según Gell y combs), mediada por anticuerpos de la clase IgE, muy marcada. ⁽⁴⁵⁾

IgE específica *in vitro*.



Grafica 1. Pacientes sensibilizados al polen de Abedul, prueba realizada *in vitro*

Cabe mencionar que el kit comercial utilizado para aeroalergenos cuenta con 38 alérgenos, de los cuales, únicamente utiliza la especie *Betula occidentalis*.

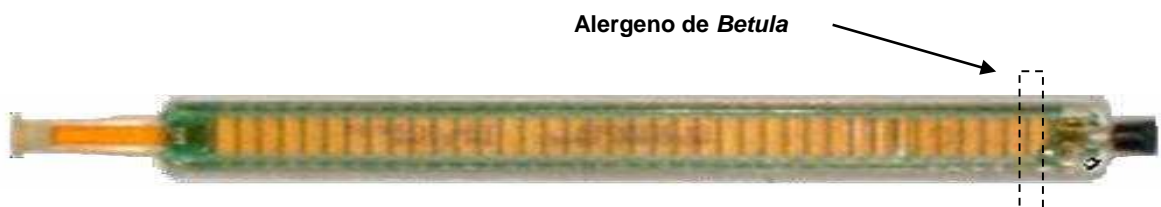


Figura 18. IgE –Específica In vitro.

En este trabajo se incluyeron 130 pacientes diagnosticados clínicamente con rinitis, rinoconjuntivitis y asma alérgicos, así como un caso de síndrome de alergia oral por el médico especialista en Inmunoalergología. Este grupo presentó prueba cutánea positiva a algún extracto alergénico de pólenes de árboles. De estos, 50 pacientes presentaron prueba cutánea positiva frente al extracto alergénico de *Betula occidentalis* (abedul de montaña). De estos 50 pacientes sólo se tomaron en cuenta 30 (Cuadro 9), los cuales presentaron prueba cutánea positiva para las otras dos especies; *Betula lenta* y *Betula verrucosa*, con la finalidad de medir y comparar el diámetro de las ronchas producidas por cada uno de los tres extractos (gráfica 2). La evolución de su padecimiento fue desde 6 meses hasta 8 años. De estos, 11 fueron mujeres (33%) y 19 hombres (67%), con edades de 18 a 55 años, edad promedio 33 años. (gráfica 3).

Cuadro 9. Distribución de enfermedades alérgicas causadas por el polen de las 3 especies del género *Betula sp.*

ENFERMEDAD ALÉRGICA	No. DE CASOS	%
RA (rinitis alérgica)	19	64
RCA (rinoconjuntivitis alérgica)	3	10
RCA + SAO (Sx. de alergia oral)	1	3
RA + ASMA	7	23
TOTAL	30	100

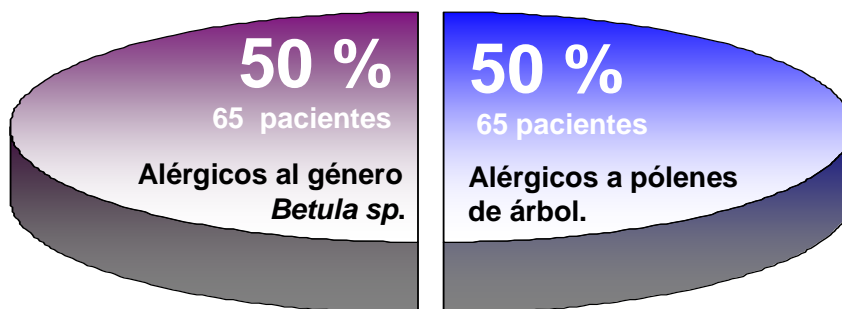


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con alergia a pólenes de árboles alérgicos (130 pacientes).

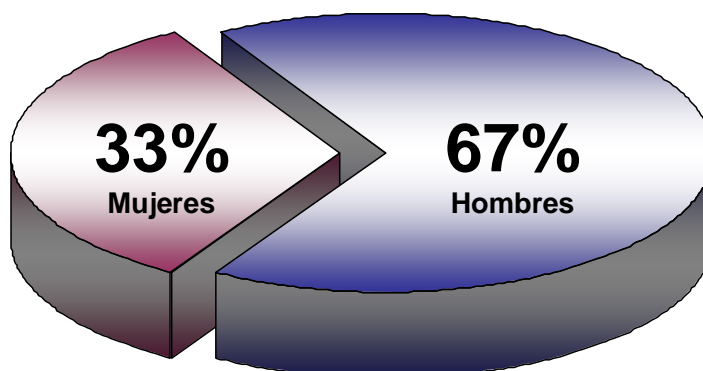
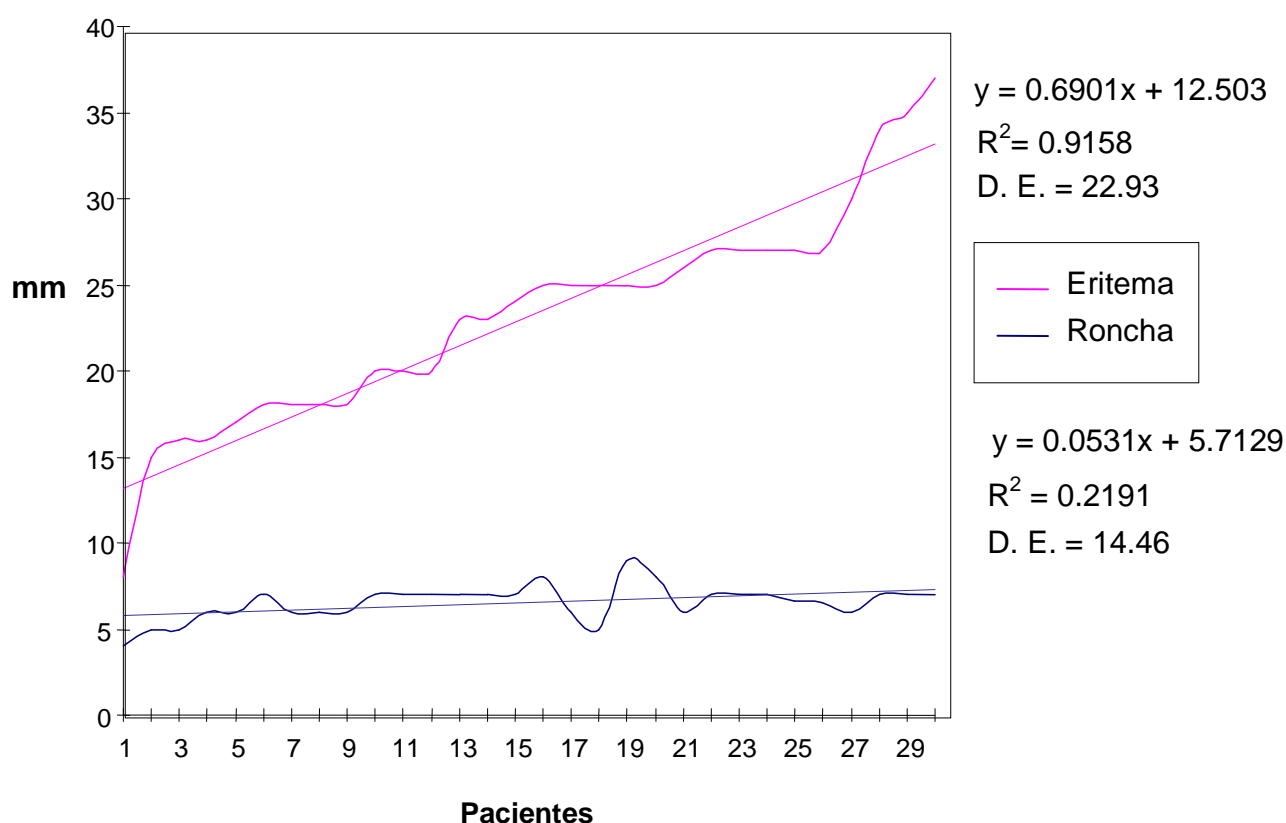


Gráfico 3. Prevalencia de enfermedades alérgicas con respecto al sexo.

El control de calidad cutánea fue estricto, a cada paciente se le aplicó un control positivo de fosfato de histamina 1.0 mg/mL, así como con un control negativo de solución glicero-salina. Se tomó la lectura de la roncha más el eritema del sitio donde se aplicó cada extracto alergénico problema, así como de los controles, 18 minutos después de su aplicación.

De primera instancia se interpretó el control positivo, seguido del control negativo y al final los extractos alergénicos, tomando como referencia los criterios mencionados en la tabla 8.

A continuación se muestran los resultados del promedio de las ronchas y eritemas generados con 0.05 ml. de 1.0 mg/mL. de fosfato de histamina glicerinado (estéril y despirogenizado). (grafica 4).



Grafica 4. Reporte estadístico del promedio de las ronchas y eritemas del control positivo (fosfato de histamina)

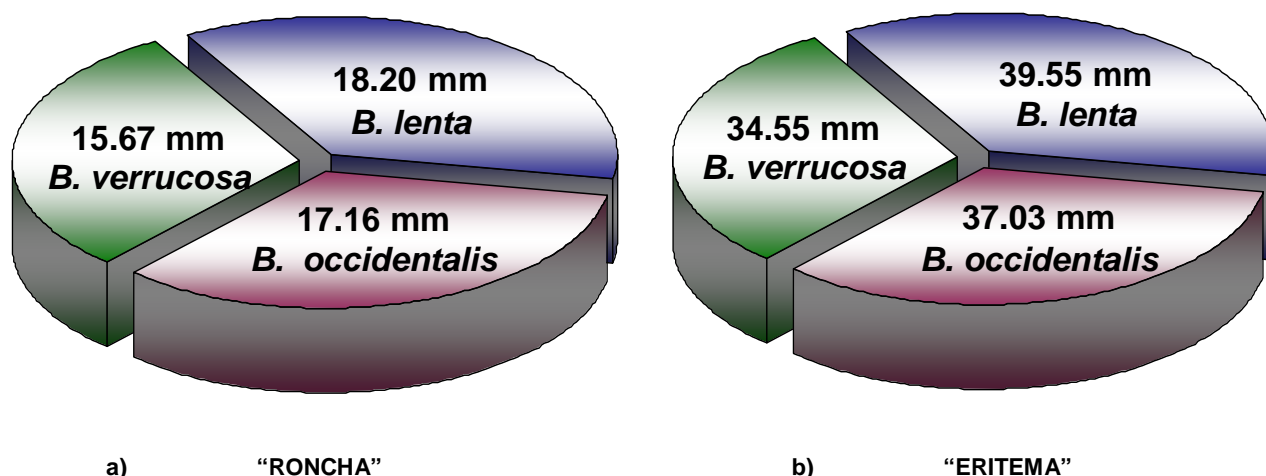
En esta gráfica se observa que el promedio de los diámetros de la ronchas generadas por el fosfato de histamina es de 6.53 mm, mientras que el de los eritemas fue de 23.2 mm. Ambos se encuentran dentro de los rangos normales reportados en la literatura.

Los resultados de los promedios de las ronchas y eritemas generados por 0.05 ml. de cada extracto alergénico de *Betula occidentalis* (abedul de montaña), *Betula verrucosa* (abedul blanco) y *Betula lenta* (abedul dulce), glicerizados y concentrados 1:20 peso/volumen, se presentan en el siguiente cuadro:

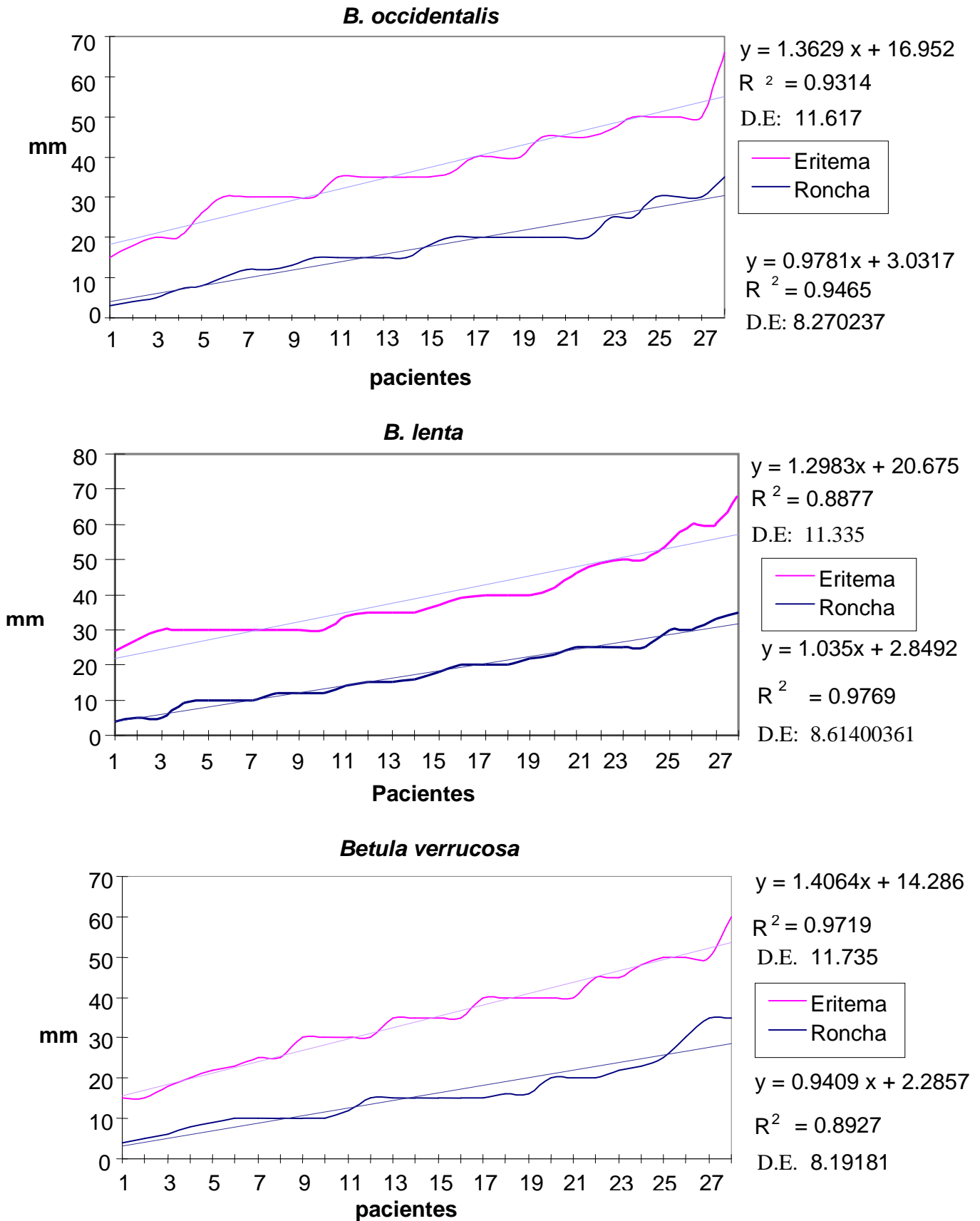
Tabla 10. Resultados promedio de las ronchas y eritemas producidos por las tres especies de abedul y sus controles respectivos.

ALERGENO	PROMEDIO EN EL DIAMETRO DE LA RONCHA (mm)	PROMEDIO EN EL DIAMETRO DEL ERITEMA (mm)
<i>Betula verrucosa</i>	15.92	34.679
<i>Betula occidentalis</i>	17.21	36.714
<i>Betula lenta</i>	17.85	39.5
Control Positivo (+)	6.53	23.2
Control Negativo (-)	0.0	0.0

Los diámetros de las ronchas y eritemas más grandes fueron obtenidos con el alergeno de la *B. lenta*, 17.85 mm y 39.5 mm. respectivamente. En tamaño le siguen la *B. occidentalis* 17.21 mm y 36.7 mm, y finalmente con el menor tamaño de roncha y eritema la *B. verrucosa* con 15.9 mm. y 34.6 mm, respectivamente (grafica 5 y 6).

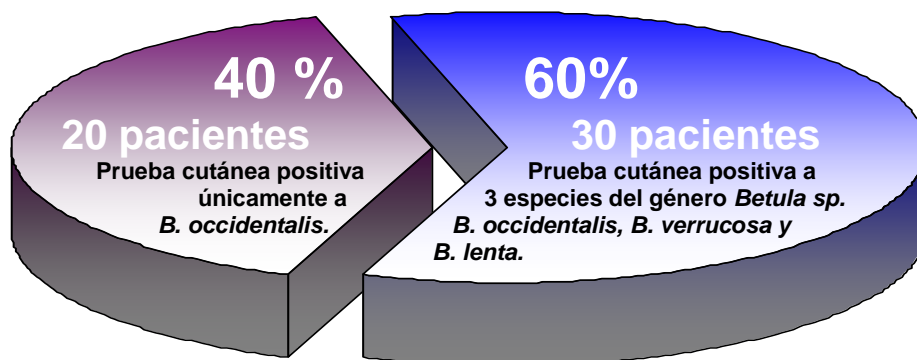


Grafica 5. Medición y comparación en el promedio del diámetro de las ronchas (a) y eritemas (b) producidas por cada extracto alergénico de las tres especies de abedul (*Betula occidentalis*, *B. lenta* y *B. verrucosa*).

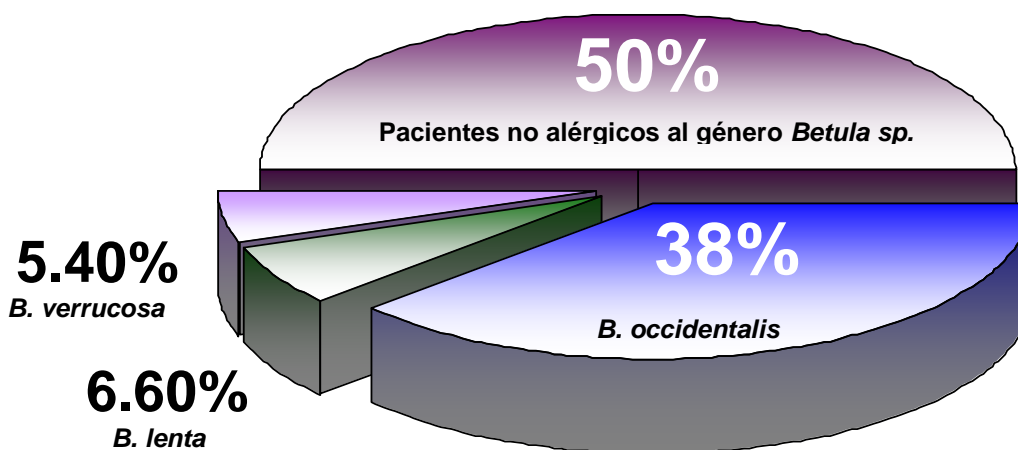


Grafica 6. Medición y comparación en el promedio del diámetro de las ronchas y eritemas producidas por cada extracto alergénico de las tres especies de abedul (*Betula occidentalis*, *B. lenta* y *B. verrucosa*).

Con respecto al número de pacientes que presentaron respuesta de hipersensibilidad inmediata *in vivo* para cada uno de las tres especies de abedul se muestra en la siguiente grafica:



Grafica 7. Pruebas cutáneas positivas para *Betula occidentalis* y las otras dos especies de abedul: *B. lenta* y *B. verrucosa*.



Grafica 8. Distribución porcentual de pacientes sensibilizados a pólenes de árboles en el área metropolitana.

La literatura internacional reporta que el abedul *Betula verrucosa* que tiene distribución mundial, e incluso es el más estudiado inmunológicamente. Se conoce su alérgeno mayor el Bet v-1 (sobre el que se produce arriba del 60% de la IgE-alérgeno-específica), una glicoproteína de 18 Kd. Sin embargo, en nuestro estudio es el que sensibiliza al menor número de pacientes (grafica 8).

En los kits de extractos alérgicos utilizados para el diagnóstico de rutina en la pruebas cutáneas se incluye a la *Betula occidentalis* debido a que se considera la especie predominante en el área metropolitana, esto es cierto debido a que en estos resultados se observa que sensibiliza al mayor número de pacientes. Sin embargo, las otras dos especies también generan “ronchas” menores (*B. verrucosa*) o mayores (*B. lenta*), aunque en un menor número de pacientes, esto debido a la reactividad alérgica cruzada que existe inter-especies de este género.

Más del 60% de los pacientes que presentan pruebas cutáneas positivas a los abedules, presentan prueba cutánea positiva a *Quercus vellutina* (árbol del encino ó quebracho), consideramos pertinente estudiar desde el punto de vista inmunológico la reactividad alérgica cruzada con este árbol ya que hasta donde se sabe no presentan alérgenos comunes. El género *Betula* pertenece a la familia *Betulaceae*, mientras que el género *Quercus* pertenece a la familia *Fagaceae*, no debería existir cruce antigénico.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La frecuencia de enfermedades alérgicas respiratorias como la rinitis y el asma en nuestro país, se reportan entre un 15 a un 22 % (fuente: Secretaria de Salud) ⁽⁴⁷⁾, de estas, es bien conocido que para que se expresen clínicamente se requiere del factor predisponente o fondo genético, Atopia y el factor desencadenante que es la presencia de partículas alérgicas en el hábitat del paciente, además se conoce casi en su totalidad el mecanismo inmunitario de daño tisular, en los que destaca niveles altos de IgE – alérgico – específica, IL-4 e IL-5, así como eosinofilia.

Los alérgenos que sensibilizan más frecuentemente a pacientes mexicanos son los ácaros del polvo de casa y de los granos y harinas almacenadas: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae* respectivamente, le siguen la saliva de gato, los detritus de las cucarachas: *Periplaneta americana* y *Blattella germanica*, además de las proteínas de pólenes de pastos, malas hierbas y árboles. De este último grupo existen al menos una docena potencialmente alérgicos encontrándose distribuidos ampliamente en el centro del país:

Ⓢ	<i>Fraxinus udhei</i>	(fresno)
Ⓢ	<i>Quercus vellutina</i>	(encino)
Ⓢ	<i>Populus alba</i>	(álamo)
Ⓢ	<i>Prosopis juniflora</i>	(mezquite)
Ⓢ	<i>Juniperus ashei</i>	(sabino)
Ⓢ	<i>Cupressus arizonica</i>	(ciprés)
Ⓢ	<i>Schinus molle</i>	(pirul)
Ⓢ	<i>Ligustrum lucidum</i>	(trueno)
Ⓢ	<i>Alnus sinuata</i>	(aliso)
Ⓢ	<i>Olea europea</i>	(olivo)
Ⓢ	<i>Salix discolor</i>	(sauce)
Ⓢ	<i>Betula occidentalis</i>	(abedul de montaña)

Algunos géneros de árboles como *Juniperus sp.* (sabino) del que existen 10 especies, el *Quercus sp.* (encinos y robles) con 32 especies, *Fraxinus sp.* (fresno) con 8 especies, *Pinus sp.* (pino) con 22 especies, *Populus sp.* (álamo) con 12 especies y *Betula sp.* (abedul) con 120 especies, de las cuales solo 8 se han reportado como muy frecuentes y potencialmente alérgicas. De este género se utiliza en las pruebas cutáneas la especie *B. occidentalis* que tienen una amplia distribución en ciertos estados de la república, sin embargo los cambios climáticos y la reforestación principalmente, hacen que predominen otras especies de este género que pueden estar sensibilizando también a estos pacientes.

La distribución de los árboles del Abedul en territorio nacional es amplia, ya que se encuentran en 20 estados de la república mexicana. La CONABIO reporta otras especies predominantes, la *Betula lenta* (abedul dulce) y *Betula verrucosa* (abedul blanco) ⁽⁴⁶⁾.

El periodo de polinización de los abedules es de abril a julio, tiempo durante el cual el incremento del polen exacerba los cuadros alérgicos en los pacientes ya sensibilizados, o inicia cuadros alérgicos en pacientes atópicos.

En este trabajo estudiamos a 130 pacientes, con sintomatología marcada de alergia respiratoria: rinitis, rinoconjuntivitis y/o asma, alérgicos, diagnosticados clínicamente por los médicos especialistas en Alergología apoyados por estudios inmunoalergológicos *in vivo* e *in vitro*. La evolución de su proceso alérgico era de 6 meses a 8 años. Este grupo de pacientes presentaron pruebas cutáneas positivas de tipo inmediato a las proteínas alergénicas de árboles. Sesenta y cinco pacientes (50 %) presentaron prueba cutánea positiva a alguna de las 3 especies de abedul. (50 a la *B. occidentalis*, 8 a la *B. lenta* y 7 a la *B. verrucosa*). En este primer grupo de pacientes alérgicos al abedul, se observa mayor frecuencia de respuesta a la *B. occidentalis*, sin embargo, *B. lenta* o *B. verrucosa*, pueden causar respuesta alérgica sin que exista respuesta frente a la *B. occidentalis*.

De los 50 pacientes alérgicos a la *B. occidentalis*, sólo se incluyeron 30, los cuales presentaron prueba cutánea positiva inmediata a las otras dos especies de abedul: *Betula lenta* y *Betula verrucosa*. Estas enfermedades alérgicas se presentaron con mayor frecuencia en hombres (67%) y menor en mujeres (33%). El 76.6% presentaban rinitis, el 23.4 % asma y sólo un caso de síndrome de alergia oral (SAO). Todo el grupo estudiado se encontraba en edades desde la segunda hasta la cuarta década de la vida. La presencia de anticuerpos IgE-alergeno específicos detectados a través de la prueba cutánea por punción, que es semicuantitativa, nos permitió comparar el tamaño de la roncha + eritema obtenido con cada extracto alergénico y así determinar que especie generó el mayor diámetro de roncha + eritema, para determinar cual de los tres abedules es el más sensibilizante.

Para el médico inmunoalergólogo, el parámetro fundamental para indicar la inmunoterapia alergeno específica es el tamaño del diámetro de la roncha o edema más el eritema, pues dependiendo de este, se decidirá con que dilución del extracto alergénico iniciará la hiposensibilización.

Esta bien fundamentado que si los mastocitos de la dermis están saturados de IgE-específica para las proteínas alergénicas del abedul, cuando es incorporado cada extracto alergénico a través de la prueba cutánea, se liberaran altas concentraciones de histamina-1 (H-1).

Esta H-1 se acopla a sus receptores específicos de alta afinidad presentes en el endotelio de los pequeños vasos capilares, ejerciendo un efecto de vasodilatación que conlleva a la extravasación de plasma, electrolitos y eritrocitos, lo que genera la triada de Lewis: edema (roncha), eritema y prurito. Entre mayor sea el diámetro de la roncha más sensibilizado se encuentra el paciente y más diluido se aplicará el extracto alergénico en la inmunoterapia específica, de esta manera se pretende incorporar al grupo de alergenos la especie de abedul que genere mayor tamaño de roncha.

Los resultados obtenidos de los promedios de las sumatorias de los diámetros de las ronchas y de los eritemas con cada uno de los extractos alergénicos de las tres especies de abedul, indican que el menor diámetro se obtuvo con la *B. verrucosa* (15.9 mm), seguida de la *B. occidentalis* (17.2 mm), siendo mucho mayor para la *B. lenta* (17.8 mm). (tabla 10). Cabe mencionar que estos resultados son altamente confiables, pues siempre se comparó con la roncha obtenida con el fosfato de histamina.

La situación de los alergenos del abedul utilizados en nuestro país, no esta totalmente asegurada, ya que se aplica la *B. occidentalis*, que efectivamente es la que con mayor frecuencia es responsable de alergias respiratorias al abedul, aunque no se han reportado todos los

alergenos que la componen. En este mismo rubro, se conocen los alergenos de la *B. verrucosa*, el Bet v-1 (17 Kd) alergeno mayor, Bet v-2, Bet v-3 y Bet v-4 (14, 37 y 9.3 Kd. de peso molecular)

respectivamente, denominados alergenos intermedios, así como: Bet v-5 Bet v-6 Bet v-7 (33, 35 y 18 Kd. de peso molecular) respectivamente, conocidos como alergenos menores. De *B. lenta* tampoco se conocen todos sus alergenos.

Sin embargo, se realizó un estudio inmunoquímico en México, donde se estudiaron las proteínas alergénicas de *B. occidentalis* (*Bo*), *B. lenta* (*Bl*) y *B. verrucosa* (*Bv*). En este, se reportan la presencia de la proteína de 37 Kd, presente en las 3 especies de abedul, responsable de la reactividad alergénica cruzada en los 30 pacientes que presentaron positividad a los 3 extractos alergénicos.

La respuesta cutánea que se obtuvo únicamente con el extracto alergénico de una especie, probablemente es debido a los alergenos mayores que son específicos de especie y por exposición repetida a ese tipo de abedul.

El hecho que el mayor número de pacientes haya presentado positividad a la *Bo* es debido a que es la especie de distribución mas frecuente, sin embargo, tenemos que considerar que *Bv* la cual comparte las proteínas 29, 20, 18, 16, 11 y 8.5 con *Bo*, generan casi el mismo tamaño de roncha debido a estas proteínas, sólo que es probable que su distribución sea limitada; es decir que haya menos árboles de *Bv* que *Bo*.

Por lo que concierne a la *Bl*, esta comparte 5 proteínas con *Bo* y 9 con *Bv*, pero contiene 6 proteínas que no están presentes en *Bo* ni en *Bv*, como la 34, 26, 25, 23, 17 y 9 Kd, respectivamente. Con esta información, podemos sugerir que estas proteínas son las responsables del mayor tamaño de roncha + eritema generados por el extracto alergénico de *Bl*, aunque exista un menor número de árboles de esta especie que *Bo*.

Con respecto a la reactividad cruzada del abedul con frutos de la familia *Rosaceae*, se ha reportado que el alergeno mayor de la *Bv* el Bet v-1 (17 Kd), presenta una secuencia de aminoácidos que comparte con la proteína de 13 Kd presente en manzanas y duraznos, responsable del síndrome de alergia oral.

Con estos resultados proponemos que se incluya en el kit de extractos alergénicos para pruebas cutáneas de rutina a la *Betula lenta*, ya que se ampliaría el diagnóstico de alergias respiratorias y la hiposensibilización o inmunoterapia específica sería más específica.

CONCLUSIONES

1. Estudios *In Vivo* (pruebas cutáneas por punción o prick) muestran que el 50% de la población alérgica se encuentra sensibilizada al género *Betula sp.*, al generar una prueba cutánea positiva inmediata frente a los extractos alergénicos del género *Betula sp.* (*Betula occidentalis*, *Betula lenta* y *Betula verrucosa*); es decir, que existe presencia de anticuerpos IgE alérgico - específica en la membrana de los mastocitos vs. proteínas alergénicas de estos árboles.
2. La *Betula occidentalis* es la especie de abedul que genera alergia respiratoria con mayor frecuencia, sin embargo, la *Betula lenta* es la especie más sensibilizante al generar mayor roncha y eritema que *Betula occidentalis* y *Betula verrucosa* en pacientes alérgicos.
3. Tanto *Betula occidentalis* como *Betula lenta* y *Betula verrucosa* presentan reactividad alérgica cruzada entre los pacientes con rinitis y asma alérgica, esto es debido a la presencia de proteínas que tienen en común las tres especies.

ANEXO

- MATERIAL:

- ☉ Alcohol
- ☉ Torundas de algodón
- ☉ Agujas de insulina (0.50 mm X 16 mm)
- ☉ Batas
- ☉ Mesa de exploración
- ☉ Sabanas
- ☉ Regla milimétrica
- ☉ Hojas de registro
- ☉ Plumón a base de agua
- ☉ Guantes de látex
- ☉ Cubrebocas
- ☉ Cámara fotográfica
- ☉ Toallas desechables de papel



- BIOLÓGICOS Y SOLUCIONES

- ☉ Extractos alérgicos de ***Betula verrucosa***, ***Betula lenta*** y ***Betula occidentalis*** estandarizados fisicoquímicamente en 1:20 v/v (estéril y despirogenizado). (Allerstand™, México D.F., México).
- ☉ Solución de fosfato de histamina 1.0 mg/mL (estéril y despirogenizado). (Allerstand™, México D.F., México).
- ☉ Solución glicero-salina (estéril y despirogenizado). (Allerstand™, México D.F., México).
- ☉ Panel de aeroalérgenos (43 extractos estandarizados fisicoquímicamente en 1:20 v/v (estériles y despirogenizados)

- MEDICAMENTOS:

- ☉ Antihistamínicos:
 - Allegra, fexofenadina, Cloruro de. Comprimidos.
 - Avapena, Clorpiramina. Solución. Inyectable.
 - Clarityne, Loratadina. Tabletas y/o jarabe.
 - Evastel, Evastina. Jarabe.
 - Flurinol, epinastina, Clorhidrato de. Tableta y/o jarabe.
 - Tinset, Oxotomida. Gel.
- ☉ Corticosteroides:
 - Elica, Mometasona. Ungüento.
 - Elomet, Mometasona. Ungüento.
 - Lobevat, Clobetasol. Ungüento.

HOJA DE RESULTADOS

	SERVICIO DE INMUNOALERGOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA	
---	---	---

Laboratorio del servicio de Inmunología y Micología Médica

**“FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN AL POLEN DE TRES ESPECIES DEL GÉNERO *Betula sp.*
(*Betula lenta*, *B. occidentales* y *B. verrucosa*)
EN PACIENTES CON ALERGI A RESPIRATORIA DEL ÁREA METROPOLITANA”**

Nombre del paciente: _____
 No. de expediente: _____ Edad: _____
 Diagnóstico: _____ Fecha: _____

Resultados de las pruebas cutáneas con extractos alérgicos glicerizados

ALERGENO	DIÁMETRO RONCHA (mm)	DIÁMETRO ERITEMA (mm)
<i>Betula lenta</i>		
<i>Betula occidentales</i>		
<i>Betula verrucosa</i>		
Control positivo (+)		
Control Negativo (-)		

Persona que realizó las pruebas cutáneas: _____

p. QFB. JUAN CARLOS BLANQUET MARTINEZ

QFB. MISAEL GONZALEZ IBARRA

NOMBRE _____ EDAD _____
SEXO _____ DX _____ EXPEDIENTE _____ FECHA _____

PRUEBAS CUTANEAS POR ESCARIFICACION

1.- ACACIA LONGIFOLIA	25.- LOLIUM PERENNE
2.- AGROSTI ALBA	26.- MUCOR MUCEDO
3.- ALTERNARIA TENUIS	27.- DERM. PTERONYSSINUS
4.- AMARANTHUS PALMERI	28.- PENICILLIUM NOTATUM
5.- AMBROSIA ELATIOR	29.- PERIPLANETA AMERICANA
6.- AMBROSIA CONFERTIFLORA	30.- PERRO
7.- ARTEMISA LUDOVICIANA	31.- PHLEUM PRATENSE
8.- ASPERGILLUS FUMIGATUS	32.- PLANTAGO LANCEOLATA
9.- ATRIPLEX BRACTEOSA	33.- PLUMAS
10.- AVENA SATIVA	34.- POLVO CASERO (FORTIFICADO)
11.- BETULA OCCIDENTALIS	35.- POPULUS ALBA
12.- BLATELLA GERMANICA	36.- PROSOPIS JUNIFLORA
13.- CANDIDA ALBICANS	37.- QUERCUS VELLUTINA
14.- CHENOPODIUM ALBUM	38.- RHIZOPUS NIGRICANS
15.- CLADOSPORIUM CLADOSPOROIDES	39.- RUMEX CRISPUS
16.- COSMOS BIPINNATUS	40.- SALSOLA KALI
17.- CYNODON DACTYLON	41.- SHINUS MOLLE
18.- DERM. FARINAE	42.- SORGHUM HALAPENSE
19.- FRAXINUS AMERICANA	43.- ZEA MAYS
20.- GATO (CAT 1)	44.- CONTROL POSITIVO
21.- HELIANTHUS ANNUS	45.- CONTROL NEGATIVO
22.- HELMINTOSPORIUM SATIVUM	
23.- LIGUSTRUM LUCIDUM	
24.- LIQUIDAMBAR STYRACIFLUA	

ELABORO _____

REFERENCIAS

1. J. A. Montaraz. 1997. INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA. 1^{er} edición. Ed. UNAM. Edo. de México. pp. 1-30.
2. Abdul K. Abbas. 2004. INMUNOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR. 5^{ta} edición. Ed. Elsevier. Madrid, España. pp. 3-15.
3. Lansing M. Prescott. 1999. MICROBIOLOGÍA. 4^{ta} edición. Ed. Mc. Graw-Hill. Interamericana. Madrid, España. pp. 2-16.
4. Oscar Rojas Espino. 2001. INMUNOLOGÍA DE MEMORIA. 2^{da} edición. Ed. Panamericana. D.F. México. pp. 1-10.
5. Philip L. Carpenter. 1982. INMUNOLOGÍA Y SEROLOGÍA. 2^{da} edición. Ed. La prensa médica mexicana, S.A. D.F. México. pp. 397-408.
6. Jean-Francois Bach. 1984. INMUNOLOGÍA. 1^{er} edición. Ed. Limusa. D.F. México. pp. 11-17.
7. Ivan M. Roitt. 2003. INMUNOLOGÍA, FUNDAMENTOS. 10^{ma} edición. Ed. Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina. pp. 367-373.
8. Mazana J. Aviano. 1991. MR. CHARLES ROBERT RICHELIEU AND SOME MILESTONES IN THE HISTORY OF ALLERGIES. J. Investig Allergol Clin Immunol. 1: 93-100.
9. G. Mario Rojido. 2001. CIENTO AÑOS DE ANAFILAXIA. Alergol. Immunol Clin. 16: 364-368.
10. May Ch. D. 1985 THE ANCESTOR OF ALLERGY: BEING AN ACCOUNT OF THE ORIGINAL EXPERIMENTAL INDUCTION OF HYPERSENSITIVITY RECOGNIZING THE CONTRIBUTION OF PAUL PORTIER. J. Allergy Clin. Immunol.. 75: 485-495.
11. Becker E. 1999. ELEMENTS OF THE HISTORY OF OUR PRESENT CONCEPTS OF ANAPHYLAXIS, HAY FEVER AND ASTHMA. Review Clinical and experimental allergy. 29: 878-895.
12. Ivan Roitt. 2000. INMUNOLOGÍA. 5^{ta} edición. Ed. Harcourt. Madrid, España. pp. 301-317.
13. J. R. Regueiro González. 2003. INMUNOLOGÍA, BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE. 3^{ra} edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España. pp. 147-155.
14. A. Oehling. 1995. ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA. 1^{er} edición. Ed. Mc. Graw-Hill. Interamericana. Madrid, España. pp. 3-12.
15. Ivan M. Roitt. 1998. INMUNOLOGÍA. 2da edición. Ed. Salvat. D.F. México. pp. 19.1-19.20.
16. P, G. H. Gell; R, R. A. Combs y P. J. Lanchman. 1980. CLÍNICA INMUNOLÓGICA. 2^{da} edición. Ed. Salvat editores, S.A. Barcelona, España. pp. 40-55, 513-528 y 597-613.

17. Holgate, S.T. y Church, M. K. 1993. ALLERGY. Gower Medical Pubs. London. UK. pp. 5-29.
18. Cotran, R. S.; Kumar, V. y Collins, T. Robbins. 2000. PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. 6^{ta} edición. Ed. Mc. Graw-Hill Interamericana. Madrid, España. pp. 98-115.
19. Janeway, J. A.; Travers P. Walport, y M. Shlomchik M. J. 2001. IMMUNOBIOLOGY, THE IMMUNE SYSTEM IN HEALTH AND DISEASE. 5ta ed. Garland publishing. USA. pp. 113-137.
20. Kay A. B. 2001. ALLERGY AND ALLERGIC DISEASES. N. Eng J. Med. 344 (1): 30-37.
21. Tristram, G; Daniel D. y Abba I. 2002. INMUNOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 10^{ma} edición. Ed. Manuel moderno. D.F. México. pp. 411-413.
22. Boris L. 1999. ANN ALLERGY ASTHMA. Immunol. 82: 413.
23. Hopkin J. M. 1989. GENETICS OF ATOPY. Clin Exp Allergy. 19: 263.
24. Ishizaka K. 1988. IgE-BINDING FACTOR AND REGULATION OF THE IgE ANTIBODY RESPONSE. Ann Rev Immunol. 6: 513.
25. Marsh Dgetal. 1981. THE EPIDEMIOLOGY AND GENETICS OF ATOPIC ALLERGY. N Engl J. Med. 305: 1551.
26. Janeway, Charles A.; Travers, Jr Paul, y Mark, Walpor. 2005. ALLERGY AND HYPERSENSITIVITY. Garland science Pub. New York, USA. pp. 1001-2299.
27. Middlenton, E. 1992. ALERGIA, PRINCIPIOS Y PRÁCTICAS. MECANISMOS DE LA HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR IgE, BIOLOGÍA DE LOS MASTOCITOS Y LOS BASÓFILOS. Tomo I. Ed. Salvat Editores, S.A. Madrid, España. pp. 68-128.
28. Romagnanai, S. Parronchi. 1997. THE "Th2 HYPOTESIS" IN ALERGY, Main Symposium I, Progress in Allergy and Clinical Immunology, volume 4, Cancún, Méx.: proceeding of the XVI th international congress of Allergology and Clinical Immunology, October 19-24, pp. 12-16.
29. Canonica, G. y Passalacqua, G. 1997. ADHESION MOLECULES IN ALLERGIC INFLAMATION; THERAPEUTICAL PERSPECTIVES OF ITS MODULATION. Main Symposium I, Progress in Allergy and Clinical Immunology, volume 4, Cancún, Méx: proceeding of the XVI th international congress of Allergology and Clinical Immunology, October 19-24, pp. 17-21.
30. Middlenton, E. 1992. ALERGIA, PRINCIPIOS Y PRÁCTICAS. MECANISMOS DE LA HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR IgE, BIOLOGÍA DE LOS MASTOCITOS Y LOS BASÓFILOS. Tomo II. Ed. Salvat Editores, S.A. Madrid, España. pp. 68-128.
31. Paul W. 1999. FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY. Lippincott – Raven Publisher. Fourth edition. USA. pp. 1589-1599.
32. Salazar Mallèn, M. 1958. LA ALERGIA EN LA TEORÍA Y LA PRÁCTICA. Ed. Méndez Oteo. D.F. México,

33. Jarolim, E. y Rumpold, H. 1984. IgE AND IgG ANTIBODIES OF PATIENTS WITH ALLERGY TO BIRCH POLLEN AS TOOLS TO DEFINE THE ALLERGEN PROFILE OF *Betula verrucosa*. *Allergy*, 44(6): 385-395.
34. Movérare, R. 2000, STUDY OF THE Th1/Th2 BALANCE, INCLUDING IL-10 PRODUCTION, IN CULTURES OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS FROM BIRCH-POLLEN-ALLERGIC PATIENTS. *Allergy*; 55: 171-175.
35. Ebisawa, M. y Tachimoto, H. 1997. ROLE OF CYTOKINES AND CHEMOKINES IN LATE PHASE ALLERGI A REACTION. Main Symposium I, Progress in Allergy and Clinical Immunology, volume 4, Cancún (México): proceeding of the XVI th international congress of Allergology and Clinical Immunology, October 19–24, pp. 1-6.
36. Norma, SP. 1976. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA IgE. *Tribuna Médica*. 9-19.
37. Krensky, A. 1997. THE BIOLOGY OF THE CHEMOKINE RATES. Main Symposium I, Progress in Allergy and Clinical Immunology, volume 4, Cancún, Méx.: proceeding of the XVI th international congress of Allergology and Clinical Immunology, October 19–24, pp. 7-11.
38. Fradkin, VA. 1980. ALERGENOS. Ed. MIR. Moscú, URSS.
39. Spieksma F. Th. M. y Nikkels. A.H. 1999. SIMILARITY IN SEASONAL APPEARANCE BETWEEN ATMOSPHERIC BIRCH-POLLEN GRAINS AND ALLERGEN IN PAUCIMICROMIC, SIZE-FRACTIONATED AMBIENT AEROSOL. *Allergy*; 54: 235-241.
40. Winther, L. 2000. ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN BIRCH AND GRASS-POLLEN RHINITIS I. EFFICACY ESTIMATED BY A MODEL REDUCING THE BIAS OF ANNUAL DIFFERENCES IN POLLEN COUNTS. *Allergy* 55: 818-826.
41. Terr, AL. 1980. ALERGY DISEASED. In fudenberg, HH., Sitites. DP. Calwell, JV. Eds, Basic and Clinical Immunology. 3^{ed}. Los Altos Cal. Lange Medical. Pubs. USA 515-529.
42. Freedman, SO, 1976. ASTHA AND ALLERGIC RHINITIS ASPECTS. In: Freedman, SO. Gold, P. Eds. *Clin. Immunol.* 2nd Ed. Hogertstown Md. Harper & Row, USA. 131-142.
43. Germán F. D. 2003. RINITIS. 1^{ra} Edición. Ed. Intersistemas SA. de CV. DF. México, pp. 1-11.
44. José R. R. 2004. MANUAL DEL ASMA. 1^{ra}. Edición. Ed. Science Publishing Brasil-Latin America Ltda. Sao Paulo Brazil. pp. 1-84.
45. Laboratorio de Inmunología y Micología Médica de la división de investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México. OPD. BITACORAS DE REGISTRO DE ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS ESPECIALIZADOS. 1999-2006.
46. Comisión nacional para el Conocimiento y uso de biodiversidad. Archivos reportados en su página de Internet. 2006.
<http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/infoespecies/arboles/doctos/>

47. Secretaria de salud y asistencia. Centro Nacional de Referencia Epidemiológicas. Estadísticas anuales 2005. <http://www.salud.gob.mx>
48. Halse, R. 1984. ALLERGENIC PLANTS NOMENCLATURE. Ann Allergy. 53: 291-309.
49. V. Cadet P. y Díaz JF, 2000. PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF AN 18.KD ALLERGEN OF BIRCH (*Betula verrucosa*) POLLEN: IDENTIFICATION AS A CYCLOPHILIN. J. All Clin. Immunol; 105; 286-291.
50. Samuel Nieto Garcia. 2003. REACTIVIDAD ALERGÉNICA CRUZADA DE 3 ESPECIES DE *Betula* sp: EN PACIENTES CON RINITIS Y ASMA ALERGICA. Tesis de licenciatura. UNAM. F.Q.
51. Global Initiatives for Asthma. National Institutes of Health, National Institute of Heart, Lung and Blood, Rev 2002. www.Ginasthma.com
52. Meza M.; Espinoza S. y Orozco S. 1999 CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD A ALERGENOS INTRADOMICILIARIOS: ESTUDIO DE 2000 NIÑOS A LO LARGO DE 10 AÑOS. Alergia, asma e inmunología pediátrica. Vol. 8: No. 6 pp. 160-164.
53. Orozco SA.; y Zamacona G. 1991 ESTUDIO DE LA FLORA ALERGENICA DEL VALLE DE MEXICO. Rev. Alergia Méx. 38(3). pp. 88-94.
54. González C.; y Salazar L. 1993 ESTUDIO COMPARATIVO DEL POLEN DE LA ATMOSFERA DE LAS DELEGACIONES GUSTAVO A. MADERO E IZTAPALAPA DE LA CIUDAD DE MEXICO. Instituto Mexicano del petróleo. pp. 34-36
55. Salazar MM. 1940 ESTUDIO DE LOS POLENES DE LA ATMOSFERA DE LA CIUDAD DE MEXICO. Rev. SOC. Méx. Nat. 1(3): pp. 147-154.
56. Rzedowki J.; Guzmán G.; Hernández A. y Muñiz R. 1964 CARTOGRAFIA DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE VEGETACION DE LA MITAD SEPTENTRIONAL DEL VALLE DE MEXICO. An Esc Nac. Biol. Méx. 13(1-4): pp. 31-37.
57. Ramírez A. y Rodríguez B. 1980 ESTUDIO ILUSTRADO DE LOS POLENES DEL AIRE DE MÉXICO MÁS COMUNES. Alergia Vol. III. Editado por el Servicio de Alergia, Hospital General, D.F. México pp. 187-218.
58. Marc, E.; & Simon, P. Hogan. 2006. THE EOSINOPHIL. 24:147-74 Annu. Rev. Immunol.
59. Robbins, Stanley L. MD. 2004. PATOLOGÍA HUMANA 7ª Edición, Ed. Elsevier. Madrid España. pp. 103-121.
60. Zendejas Buitrón V. M. 1993. MECANISMO DE REGULACIÓN DE LA IgE. Tesis Doctoral, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.
61. Adelman D. C; Casele T. B; & Corren J. 2005. ALERGIA E INMUNOLOGÍA. Ed. Marbán, Madrid, España. pp.13-17.