

Asma alérgica: mecanismos inmunológicos, fisiopatología y tratamientos actuales

Allergic asthma: immunological mechanisms, pathophysiology and current treatments

Nuria Renata Roldán Bretón¹, Mariela Jiménez Vargas¹, Eva Salinas Miralles¹

Roldán Bretón, N. R., Jiménez Vargas, M., Salinas Miralles, E. Asma alérgica: mecanismos inmunológicos, fisiopatología y tratamientos actuales. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. Número 65: 66-72, mayo-agosto 2015.

RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, generando aproximadamente 250,000 muertes anuales. El asma alérgica es el fenotipo clínico más común de la enfermedad. En su etiología influyen múltiples factores genéticos y medioambientales y en su desarrollo participan muchas células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T y células epiteliales. Los mediadores inflamatorios liberados por estas células generan y mantienen un estado de inflamación crónica que induce broncoconstricción, hiperreactividad bronquial y cambios estructurales en las vías aéreas. Descifrar y entender los mecanismos inmunológicos exactos involucrados en el desarrollo de asma alérgica es de crucial importancia para el desarrollo de nuevos tratamientos. El propósito de este trabajo es revisar la información más reciente sobre los elementos moleculares y celulares relacionados con el asma alérgica, así como su fisiopatología y los tratamientos actuales.

Palabras clave: incidencia de asma, fenotipos de asma, asma alérgica, citocinas TH2, remodelación de las vías aéreas, tratamientos.

Keywords: asthma prevalence, asthma phenotypes, allergic asthma, TH2-cytokines, airway remodeling, treatments.

Recibido: 3 de julio de 2014, aceptado: 7 de abril de 2015

¹ Departamento de Microbiología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

* Autor para correspondencia: emsalin@correo.uaa.mx

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory lung disease that affects more than 300 million persons all over the world, resulting in approximately 250,000 annual deaths. Allergic asthma is the most common clinical phenotype of the disease. Its etiology involves multiple genetic and environmental factors. Many inflammatory cells, including mast cells, eosinophils, neutrophils, T lymphocytes and epithelial cells, play crucial roles in its development. Inflammatory mediators released by these cells cause sustained chronic inflammation, triggering bronchoconstriction and structural changes in the airways. Understanding the exact immunological mechanisms involved in the development of allergic asthma is crucial to generate new treatments. The aim of this work is to review the most recent information on molecular and cellular elements associated with allergic asthma, its pathophysiology and current treatments.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad compleja que involucra diferentes factores genéticos y medioambientales. Sus tres características cardinales son inflamación crónica, obstrucción variable del flujo de aire e hiperreactividad de las vías aéreas. Sus manifestaciones clínicas varían en nivel de gravedad, pero comúnmente incluyen sibilancias, dificultad respiratoria y tos. Pese a su alta prevalencia y la enorme carga económica que genera en el sector salud, las características fisiopatológicas exactas que conducen a la expresión de un fenotipo clínico u otro no son comprendidas en su totalidad.

Sin embargo, estudios estadísticos sugieren que en la mayoría de los casos, el asma está fuertemente vinculada a atopia y alergia, con predominio de perfil TH2 e inflamación eosinofílica (Kim et al., 2010). El objetivo de este artículo es analizar los datos epidemiológicos y las clasificaciones fenotípicas más recientes del asma, además de revisar los mecanismos inmunológicos, las características fisiopatológicas y los tratamientos manejados en su fenotipo clínico más representativo: el asma alérgica.

Epidemiología

El asma afecta del 5%-10% de la población en los países desarrollados (Wenzel, 2012). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta 2011 el asma afectó a 235 millones de personas a nivel mundial y aunque la tasa de letalidad es baja comparada con otras enfermedades crónicas, se prevé que en 10 años aumente 20% si no se realizan el diagnóstico y seguimiento adecuados. Además, más de 80% de las muertes por asma tienen lugar en países con ingresos de nivel bajo a medio. También es importante considerar que el asma genera un alto ausentismo laboral y sobretodo escolar (OMS, 2014). El 95% de los pacientes con asma tiene su primer episodio antes de los 6 años de edad (de Nijs et al., 2013) y al tratarse de una enfermedad crónica genera un elevado costo económico al sector salud.

En México, la prevalencia de asma es de 5% a 10% (INER, 2014), llegando a 4,000 muertes al año por esta causa (GINA, 2014). Según datos de la Secretaría de Salud (2014) los niños conforman 58% de los casos reportados entre 2003 y 2013 (Figura 1) y de ellos 22% están en edad escolar (5 a 14 años).

Fenotipos de asma

Los fenotipos describen características clínicas de la enfermedad junto con respuestas específicas a los tratamientos (Agache et al., 2012). Sin embargo, por la gran heterogeneidad del asma y la falta de marcadores específicos y validados, se han ido generando diferentes clasificaciones fenotípicas a lo largo del tiempo. Desde 1940, Rackemann distinguió dos tipos de asma, extrínseca e intrínseca, denominados más tarde por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica como asma alérgica y no alérgica. Las personas con asma extrínseca desarrollan la enfermedad a edad temprana a partir de desencadenantes alérgicos, producen inmunoglobulinas (Ig) E específicas, manifiestan normalmente otras

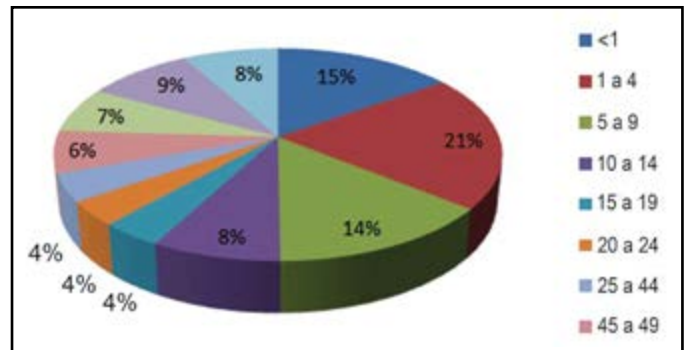


Figura 1. Incidencia (%) de casos de asma por grupos de edad en México de 2003 a 2013.

enfermedades alérgicas y presentan historial familiar alérgico (atopia). En el asma intrínseca el primer episodio se presenta en edad adulta y se asocia con la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (de Nijs et al., 2013).

Estudios estadísticos posteriores en los que se analizó una gama más amplia de variables vinculadas al asma, mostraron la edad de inicio de la enfermedad como un factor clave de diferenciación. El asma de inicio temprano está fuertemente asociada con una condición alérgica y el de inicio tardío con inflamación eosinofílica y obesidad, siendo menos alérgica y más común en mujeres (Miranda et al., 2004). Recientemente, con base en el análisis de la enfermedad a través de un enfoque tanto clínico como molecular (Wenzel, 2012), el asma se ha clasificado en fenotipo TH2-alto, que engloba al de inicio temprano, al eosinofílico persistente tardío y al inducido por ejercicio; o en fenotipo TH2-bajo, como el asociado a obesidad y el neutrofílico (Tabla 1).

El asma alérgica

Constituye la forma más común de la enfermedad y se presenta principalmente en la infancia, con episodios de leves a graves y se asocia con otras enfermedades atópicas, incluyendo la rinitis y la dermatitis (Kim et al., 2010). Estudios del historial familiar, así como de casos de asma entre gemelos, han permitido establecer una relación entre los factores genéticos y el asma. Se estima que la tasa de heredabilidad del asma es de 70%. Un estudio realizado con 21,135 pares de gemelos ha demostrado que el riesgo de padecer asma en gemelos monocigóticos o dicigóticos aumenta seis o tres veces más que el de la población general si su hermano gemelo la padece (Thomsen et al., 2010).

Tabla 1. Fenotipos de asma

	Historia natural	Características clínicas y fisiológicas	Biomarcadores y fisiopatología	Respuesta a terapia
Fenotipo TH2-alto				
Asma alérgica de inicio temprano	Inicia en infancia, leve a grave	Síntomas alérgicos y presenta otras enfermedades alérgicas	Engrosamiento de la membrana basamental subepitelial, IgE específica, citocinas TH2	Corticosteroides
Asma eosinofílica persistente de inicio tardío	Inicia en edad adulta, frecuentemente grave	Síntomas menos alérgicos, asociado con sinusitis	Eosinofilia, IL-5	Ac anti IL-5 y antagonistas de los receptores de los cis-L. No responde a corticosteroides
Asma inducida por ejercicio	Leve y posterior al ejercicio		Activación de mastocitos, citocinas TH2 y cis-L	Antagonistas de los receptores de los cis-L, beta-agonistas y Ac anti IL-9
Fenotipo TH2-bajo				
Asma asociada a obesidad	Inicia en edad adulta y adolescencia	Principalmente afecta mujeres, muy sintomático hiperrespuesta aérea menos clara	Pérdida de marcadores TH2, estrés oxidativo	Pérdida de peso, antioxidantes, y posiblemente a terapia hormonal
Asma neutrofílica	Inicia en edad adulta	Bajo FEV ₁	Neutrofilia en esputo, marcadores TH17, IL-8	Posiblemente a antibióticos macrólidos

Abreviaturas. Ac, anticuerpos; cis-L, cisteinil-leucotrienos; FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1s; Ig, inmunoglobulinas, IL, interleucina; TH, linfocitos T cooperadores.

Por otro lado, polimorfismos en determinados cromosomas se asocian con el fenotipo alérgico. Entre ellos, C-589 en el promotor del gen de la interleucina (IL)-4 (cromosoma 5q31) (Burchard et al., 1999); I75V/Q576R en la cadena α del receptor de IL-4 (cromosoma 16p12.1) (Risma et al., 2002); así como distintos polimorfismos de la quimasa de mastocitos (cromosoma 14q11.2) (Sharma et al., 2005).

Además, existen diferentes factores medioambientales que pueden ser importantes detonadores de la manifestación del asma. Entre ellos: las infecciones respiratorias virales, como la del virus sincitial respiratorio en la infancia que incrementa la relación IL-4/INF- γ en los lavados nasales de los infantes induciendo una respuesta inmunológica del perfil TH2 (Legg et al., 2003); la sensibilización alérgica, como exposiciones a ambientes con niveles elevados de pólenes en la infancia (Erbas et al., 2012); contaminantes ambientales como el humo de tabaco; y la presencia de determinadas bacterias en las vías aéreas de los neonatos (de Nijs et al., 2013). Por último, es importante resaltar la importancia que los factores epigenéticos están adquiriendo en la inducción del asma alérgica (Bégin y Nadeau, 2014).

Mecanismos inmunológicos en el asma alérgica

En individuos susceptibles, tal y como se muestra en la Figura 2, el inicio de la sensibilización al alérgeno se produce en las superficies de las mucosas de las vías aéreas. Las peptidasas liberadas por diferentes tipos de pólenes generan daño en los epitelios, aumentando su permeabilidad y permitiendo el acceso de los alérgenos y su captura por las células dendríticas (CD). Señales químicas generadas por las células epiteliales de las vías respiratorias en respuesta a los estímulos alérgicos, como la linfopoyetina estromal tímica, IL-25 e IL-33, influyen en el estado de activación/maduración de las CD, que tras alcanzar los tejidos linfáticos de drenaje activan y diferencian a los linfocitos T en células TH2 secretoras de IL-4, IL-5 e IL-13 (Lambrecht y Hammad, 2013).

Recientemente se ha demostrado que en respuesta a IL-25 e IL-33 células linfoides innatas de tipo 2 producen grandes cantidades de IL-5 e IL-13 en el tracto respiratorio de animales asmáticos (Klein Wolterink et al., 2012). Este microambiente de citocinas favorece la producción de IgEs alérgeno-específicas por los linfocitos B, mismas que se adhieren a los receptores de alta afinidad (Fc ϵ R1) de mastocitos y

basófilos, sensibilizando al paciente frente al alérgeno pero sin desarrollo de sintomatología (Figura 2A) (Galli y Tsai, 2012). Las células plasmáticas productoras de IgE también pueden generarse en la mucosa respiratoria (Takhar et al., 2007).

Es hasta una segunda exposición al alérgeno en vías aéreas (Figura 2B), en donde su unión al complejo IgE-FcεRI de los mastocitos induce la activación de estas células y la secreción de mediadores preformados (histamina, proteasas) y lipídicos de nueva síntesis (leucotrienos y prostaglandinas) que conjuntamente conducen al aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso de las vías aéreas y a la secreción exacerbada de moco. Esto provoca que el flujo de aire disminuya y los pacientes presenten tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, manifestaciones de la respuesta asmática temprana (Galli y Tsai, 2012).

Mientras que en algunos pacientes esta respuesta temprana puede resolverse en unas horas, en otros puede desarrollarse una segunda fase denominada tardía (Figura 2C). Las citocinas, quimiocinas y

factores de crecimiento liberados por el mastocito estimulan el reclutamiento de células inflamatorias como eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. Los productos liberados por estos leucocitos activos asientan las bases de la hiperreactividad y remodelación de las vías aéreas al causar daño en las capas epiteliales, favorecer la broncoconstricción y la deposición de matriz extracelular. Así, niveles elevados de IL-5 en tejido bronquial causan eosinofilia en las vías aéreas, mientras que un aumento de IL-4 e IL-13 inducen metaplasia de células calciformes e hiperreactividad (Ishmael, 2011).

La persistencia del proceso inflamatorio y la continua estimulación con el alérgeno generan cambios persistentes en la estructura de las vías aéreas, como hiperplasia de células calciformes, fibrosis subepitelial y deposición de colágeno en el músculo liso, lo que lleva al paciente a la fase crónica del asma (Figura 2D) (Grainge et al., 2011; Ishmael, 2011). Además, células TH1, TH17 y T citotóxicas también contribuyen a la inflamación pulmonar al liberar diversas citocinas como INF-γ, IL-17 e IL-22 e inducir la apoptosis de células del epitelio aéreo, aunque se ha demostra-

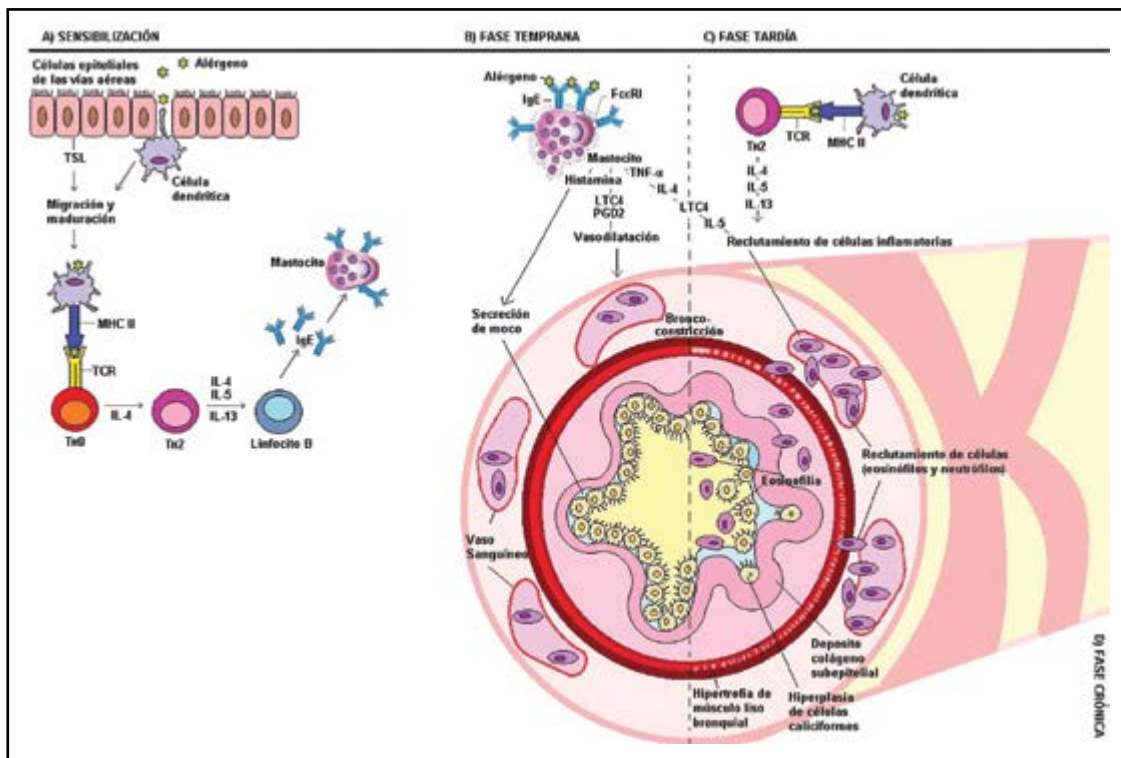


Figura 2. Esquema de los mecanismos inmunológicos involucrados en las diferentes fases del asma alérgica. Abreviaturas. FcεRI, receptor de alta afinidad para la IgE; IgE, inmunoglobulina E; LT, leucotrienos; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad clase II; PG, prostaglandinas; TH, Linfocito cooperador; TNF-α, factor de necrosis tumoral-α; TCR, receptor de linfocito T; TSL, Linfopoyetina estromal tímica.

do que IL-22 puede proteger al epitelio pulmonar, ya que antagoniza las funciones del INF- γ (Pennino et al., 2013).

Fisiopatología en el asma alérgica

La obstrucción reversible del flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial y la inflamación crónica de las vías aéreas se acompañan de cambios estructurales en el tejido pulmonar o remodelación tisular que contribuyen a una disfunción respiratoria o disminución de la función pulmonar en los pacientes asmáticos (Kudo et al., 2013). La remodelación de las vías aéreas incluye:

- **Alteración de la integridad del epitelio**, debido a la descamación de las células epiteliales dañadas, destrucción de células ciliadas e hiperplasia de células caliciformes (Ordoñez et al., 2000; Bergeron et al., 2010). Cambios que parecen ser causados por la atracción de células inflamatorias al tejido intersticial y por la congestión y el exudado vascular (Kudo et al., 2013).
- **Fibrosis subepitelial en la lámina reticularis** justo debajo de la membrana basal, lo que resulta en el engrosamiento de la membrana basal por debajo del epitelio (Roche et al., 1989; Karjalainen, 2003). La fibrosis se desencadena por un desequilibrio entre la producción y degradación de proteínas de matriz extracelular por los fibroblastos en el que predomina la fibrosis. Además, el nivel de proteasas y antiproteasas (producidas por células intersticiales, macrófagos y neutrófilos) puede favorecer el equilibrio profibrótico (Bergeron et al., 2010).
- **Hiperplasia de las células caliciformes y de las glándulas de la submucosa** responsables de un aumento en la producción de moco y esputo, y un estrechamiento de las vías aéreas por la generación en algunas ocasiones de un tapón de moco en los pacientes asmáticos (Aikawa et al., 1992; Carroll et al., 1993).
- **Aumento de la masa del músculo liso**, el cual rodea circunferencialmente la vía respiratoria provocando la reducción del diámetro luminal durante su contracción. Esto causa obstrucción aguda del flujo de aire, falta de aliento y respiración sibilante (Bergeron et al., 2010; Doeing y Solway, 2013).
- **Pérdida de la integridad del cartílago**, por disminución en su volumen y aumento en la degradación

de proteoglicanos (Haraguchi et al., 1999), lo que resulta en una broncoconstricción más intensa (Noble et al., 2002).

- **Aumento de la vascularización de las vías respiratorias**, conocido como angiogénesis. Este proceso se ha observado por debajo de la lámina basal en el espacio entre la capa muscular y el parénquima circundante de las vías respiratorias de pacientes asmáticos (Tanaka et al., 2003). Este cambio se traduce en una mayor área vascular, aumento del flujo sanguíneo y de permeabilidad microvascular, lo cual predispone a la formación de edema (Bergeron et al., 2010).

Tratamientos en el asma alérgica

Los tratamientos más empleados en el asma alérgica siguen siendo los corticosteroides y los broncodilatadores inhalados. Los corticosteroides inhalados son los antiinflamatorios más efectivos empleados en la actualidad para el tratamiento del asma crónica. Se ha demostrado que reducen los síntomas y exacerbaciones del asma alérgica, aunque no modifican el curso normal de la enfermedad (Bisgaard et al., 2006). Debido a que los pacientes con asma grave necesitan altas dosis de corticoides inhalados, se están desarrollando nuevas moléculas que posean menos efectos secundarios, como la ciclesonida, un esteroide de reciente autorización (Nave, 2009). Además, se están buscando ligandos de receptores de glucocorticoides (como ZX 216348) que preferentemente inducen transrepresión génica mediante su unión a factores reguladores de la transcripción, pero con poca o ninguna actividad de unión al DNA o transactivación, lo que mantiene los efectos antiinflamatorios del corticoide disminuyendo sus efectos adversos (Schäcke et al., 2004).

Otros antiinflamatorios, como los antagonistas de los receptores de cisteinil leucotrienos (montelukast entre ellos) pueden ser empleados como monoterapia en el tratamiento del asma moderado a leve, sobretodo en niños; sin embargo, su uso principal es como terapia suplementaria a los corticosteroides inhalados (Polosa, 2007). Por otro lado, los broncodilatadores disponibles en la actualidad más efectivos para el alivio de los síntomas alérgicos son los agonistas de los β_2 -adrenoreceptores inhalados de corta y larga duración, como el salbutamol o la turbutalina entre los primeros y el formoterol o el salmeterol entre los segundos. Mientras que los de corta duración producen un alivio rápido de los síntomas

asmáticos, los de larga duración generan broncodilatación por al menos 12 horas (Palmqvist et al., 1997) y se utilizan como terapia suplementaria en el asma no controlada por corticosteroides inhalados (Greening et al., 1994).

Las terapias biológicas permiten modificar específicamente aquellas rutas moleculares directamente implicadas en el avance natural de la enfermedad. La única aprobada hasta ahora en el asma es el omalizumab, un anticuerpo anti-IgE monoclonal que se empezó a utilizar en USA y Europa desde 2003 y 2005, respectivamente. Este anticuerpo se une a la IgE libre previniendo su unión a receptores de mastocitos, basófilos y CD4 y, por tanto, la activación de estas células por el alérgeno y la liberación de mediadores vinculados a las reacciones alérgicas (Bice et al., 2014). Ensayos clínicos han confirmado la eficacia de omalizumab en la reducción de las dosis de esteroides orales o inhalados, así como de las exacerbaciones clínicas en pacientes tanto adultos como pediátricos con asma grave (Soler, 2001).

Las reacciones adversas del omalizumab pueden ir desde dolor, hinchamiento, picor o enrojecimiento en el sitio de la inyección hasta dolor de cabeza y fiebre. De forma menos frecuente se pueden generar reacciones alérgicas graves y llegar a la anafilaxia. Otras terapias biológicas, como anticuerpos frente a IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α o antagonistas de receptores de prostaglandinas, así como agonistas de los receptores

tipo toll 7 y 9, están siendo investigadas para su posible uso en el asma alérgica (Bice et al., 2014).

Finalmente, la inmunoterapia alérgeno-específica o administración subcutánea o sublingual repetida de extractos de alérgenos particulares a pacientes con enfermedad de etiología alérgica ha mostrado ser efectiva en algunos tipos de asma alérgica (Yukselen y Kendirli, 2014). La inmunoterapia induce tolerancia inmunológica y es la única capaz de modificar el curso de la enfermedad, aunque puede presentar como efecto secundario el desarrollo de anafilaxia de diferente gravedad (Larché, 2007).

CONCLUSIONES

El asma alérgica es una enfermedad crónica que se desarrolla principalmente en edades tempranas. Su alta prevalencia, el aumento vertiginoso de su incidencia y el gran costo económico que supone para el sector salud han llevado a buscar tratamientos que no solo controlen la enfermedad, sino que impacten en su curso natural. El conocimiento de los elementos moleculares y celulares involucrados en el desarrollo de la enfermedad y su participación en la remodelación de las vías aéreas constituye un área crucial de investigación que permitirá abrir nuevas puertas para el desarrollo de tratamientos alternativos a los ya existentes.

LITERATURA CITADA

- AGACHE, I. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, 67(7): 835-846, 2012.
- AIKAWA, T. et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest*, 101(4): 916-921, 1992.
- BÉGIN, P. y NADEAU, K. C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 10(1): 27-39, 2014.
- BERGERON, C. et al. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Canadian Respiratory Journal*, 17(4): 85-94, 2010.
- BICE, J. B. et al. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(2): 108-115, 2014.
- BISGAARD, H. et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *The New England Journal of Medicine*, 354(19): 1998-2005, 2006.
- BURCHARD, E. G. et al. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV1 in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(3): 919-922, 1999.
- CARROLL, N. et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 147(2): 405-410, 1993.
- DE NIJS, S. B. et al. Adult-onset asthma: is it really different? *European Respiratory Review*, 22(127): 44-52, 2013.
- DOEING, D. C. y SOLWAY, J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *Journal of Applied Physiology*, 114(7): 834-843, 2013.
- ERBAS, B. et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clinical Et Experimental Allergy*, 43(3): 337-343, 2012.

- GALLI, S. J. y TSAI, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*, 18(5): 693-704, 2012.
 - GRAINGE, C. L. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England Journal of Medicine*, 2011(364): 2006-2015, 2011.
 - GREENING, A. P. et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet*, 344(8917): 219-224, 1994.
 - HARAGUCHI, M. et al. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(3): 1005-1013, 1999.
 - ISHMAEL, F. T. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 111(11): 11-17, 2011.
 - KARJALAINEN, E. M. et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma. *Respiratory Medicine*, 97(9): 1045-1051, 2003.
 - KIM, H. Y. et al. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature Immunology*, 11, 577-584, 2010.
 - KLEIN WOLTERINK, R. G. J. et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *European Journal of Immunology*, 42(5): 1106-1116, 2012.
 - KUDO, M. et al. Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology*, 2013(4): 1-16, 2013.
 - LAMBRECHT, B. N. y HAMMAD, H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *European Journal of Immunology*, 43(12): 3125-3137, 2013.
 - LARCHÉ, M. Update on the current status of peptide immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(4): 906-909, 2007.
 - LEGG, J. P. et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(6): 633-639, 2003.
 - MIRANDA, C. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1): 101-108, 2004.
 - NAVE, R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clinical Pharmacokinetics*, 48(4): 243-252, 2009.
 - NOBLE, P. B. et al. Relationship of airway narrowing, compliance, and cartilage in isolated bronchial segments. *Journal of Applied Physiology*, 92(3): 1119-1124, 2002.
 - ORDOÑEZ, C. et al. Epithelial desquamation in asthma: artifact or pathology? *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(6): 2324-2329, 2000.
 - PALMQVIST, M. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *European Respiratory Journal*, 10(11): 2484-2489, 1997.
 - PENNINO, D. et al. IL-22 suppresses IFN- γ -mediated lung inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy Clinical and Immunology*, 131(2): 562-570, 2013.
 - POLOSA, R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 13(1): 24-30, 2007.
 - RISMA, K. A. et al. V75R576 IL-4 Receptor α is associated with allergic asthma and enhanced IL-4 receptor function. *The Journal of Immunology*, 169(3): 1604-1610, 2002.
 - ROCHE, W. et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *The Lancet*, 333(8637): 520-524, 1989.
 - SCHÄCKE, H. et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, 101(1): 227-232, 2004.
 - SHARMA, S. et al. A novel (TG) n (GA) m repeat polymorphism 254 bp downstream of the mast cell chymase (CMA1) gene is associated with atopic asthma and total serum IgE levels. *Journal of Human Genetics*, 50(2005): 276-282, 2005.
 - SOLER, M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal*, 18(2): 254-261, 2001.
 - TAKHAR, P. et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1): 213-218, 2007.
 - TANAKA, H. et al. Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high-magnification bronchovideoscope. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(12): 1495-1499, 2003.
 - THOMSEN, S. F. et al. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clinical and Experimental Allergy*, 40(7): 1054-1061, 2010.
 - WENZEL, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5): 716-725, 2012.
 - YUKSELEN, A. y KENDIRLI, S. G. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *World Journal of Clinical Cases*, 2(12): 859-865, 2014.
- De páginas electrónicas**
- GINA (GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA). Recuperado el 5 de mayo de 2014, de <http://www.ginasthma.org/>
 - INER (INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS). Recuperado el 2 de abril de 2014, de <http://www.iner.salud.gob.mx/>
 - OMS (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD). Recuperado el 1 de mayo de 2014, de <http://www.who.int/es/>
 - SSA (SECRETARÍA DE SALUD) DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA. Recuperado el 9 de junio de 2014, de <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/>