

Desarrollo del sistema inmunológico

¿naturaleza o crianza?

Immune system development: Nature or breeding?

Yaquelin Torres, MD¹, Valmore Bermúdez, MD, MPH, MSc, PhD^{1,2}, Carlos Garicano, MD², Nelson Villasmil, BSc¹, Jordan Bautista, BSc¹, María Sofía Martínez, MD¹, Joselyn Rojas-Quintero, MD, MSc^{1,3}

¹Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera. Universidad Simón Bolívar, Colombia.

³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

*Corresponding Author: Dr. María Sofía Martínez, Endocrine and Metabolic Diseases Research Center, School of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela. ZIP Code 15165. E-mail: mmartinez@fmed.luz.edu.ve

Recibido: 20/05/2017

Aceptado: 20/08/2017

Resumen

Los mecanismos celulares y moleculares que integran el sistema inmunológico funcionan de manera íntegra para conservar la salud; sin embargo para alcanzar este punto de equilibrio que ha permitido preservar y adaptar a diferentes especies a lo largo del tiempo, la evolución ha inducido la especialización de los mecanismos de defensa hasta obtener dos clases de inmunidad encontradas en el ser humano y otras especies: una primera línea de defensa caracterizada por ser inmediata, limitada y de baja discriminación, la innata y una segunda línea de defensa caracterizada por ser tardía, específica y de alta discriminación, la adaptativa. Sin embargo, debido a su alta complejidad estas respuestas pueden alterarse en algunos individuos por la influencia de ciertos factores como el genético, y los factores ambientales que incluye desde la naturaleza del nacimiento de un individuo y su exposición a microorganismos y antibióticos hasta su alimentación; provocando la presencia de estos factores respuestas inadecuadas del sistema inmunológico que conllevan al avance en el mundo de entidades patológicas como la atopia, las alergias y las enfermedades autoinmunes

Palabras claves: Sistema inmunológico, factores ambientales, atopia, alergias, enfermedades autoinmunes

Introducción

Dando una mirada hacia la historia, es sorprendente cómo el ser humano ha sido capaz de sobrevivir a las condiciones inhóspitas presentadas en la Tierra a lo largo de su evolución¹. La explicación a este hecho fue realizada por Darwin y Wallace² a través de la teoría de la "Selección Natural", donde explican que la especie humana sufrió una serie de modificaciones biológicas que le permitieron adaptarse a los continuos cambios del medio y de esta manera garantizar su supervivencia. Sin embargo, la "selección" del hombre por la naturaleza no fue basada únicamente por su capacidad de adaptación a los cambios climáticos, predadores o su capacidad de obtener alimento, sino al desarrollo de mecanismos intrínsecos capaces de contrarrestar al sinnúmero de patógenos presentes en el

Abstract

The cellular and molecular mechanisms that intervene in the immune system work as a whole to maintain health. However, in order to reach this balance that has allowed the adaptation and preservation of many species throughout time, evolution has forced an improvement in the defense mechanisms that resulted in the two types of immunity found in the human being and other species: a first line of defense, characterized by being immediate, limited and with low discrimination (innate response); and a second line of defense, which is late, specific and with high discrimination (adaptive response). However, due to their great complexity these responses may be altered in some individuals by the influence of certain factors like genetics or those concerning the environment, which include a broad spectrum of elements such as type of birth, exposure to microorganisms or antibiotics and even diet. These factors may induce inadequate immune responses that have led to the rise in atopy, allergies and autoimmune diseases around the world.

Key words: immune system, environment factors, atopy, allergies, autoimmune diseases.

medio^{3,4}. La co-evolución del ser humano con estos microorganismos patógenos ha llevado a una constante adaptación mutua entre las especies, donde la presión selectiva ejercida en regiones específicas del genoma humano asociadas a la inmunidad, ha permitido la aparición de mecanismos de defensa cada vez más sofisticados⁵.

Posterior a millones de años de evolución, el hombre especializó sus mecanismos de defensa hasta obtener el sistema inmunológico conocido hoy en día; innato y adaptativo⁶, los cuales están conectados entre sí por una red de citoquinas y hormonas. La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a los microorganismos patógenos. Se

caracteriza por ser una respuesta inmediata e inespecífica, y genéticamente programada para detectar elementos invasores de los microbios a través de una gama limitada de receptores^{7,8}. Por otro lado, la inmunidad adaptativa representa una respuesta tardía, específica al antígeno, que confiere memoria inmunológica y que depende de la recombinación somática de los genes que codifican sus receptores para el reconocimiento específico e individual de los patógenos^{9,10}.

Esta discriminación por parte del sistema inmunitario es esencial, ya que le permite eliminar cualquier amenaza sin generar daño a los tejidos propios¹¹; debido a su alta complejidad, no es sorpresa que en ciertas circunstancias algunas fallas puedan generarse. En este sentido, determinados factores genéticos y epigenéticos, pueden condicionar a que determinadas células del sistema inmune pierdan su capacidad de reconocimiento y respuesta, conllevando a estados patológicos que incluyen alergias, enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias¹².

Sin embargo, la distribución geográfica desigual de la prevalencia e incidencia de estas enfermedades¹³ ha llevado a que el sistema inmune sea objeto de numerosas investigaciones con el fin de determinar los diferentes factores que conllevan a una disrupción de los mecanismos reguladores del sistema inmunitario, con el fin de dilucidar la etiopatogenia de las numerosas enfermedades asociadas y utilizar estos factores como nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento y prevención de este tipo de enfermedades.

Desarrollo y maduración del sistema inmunológico

En el ser humano, al igual que en el resto de los mamíferos, el establecimiento de un sistema inmunológico funcional requiere de una secuencia específica y coordinada de eventos durante su desarrollo, que inician en la vida embrionaria temprana y continúan después del nacimiento¹⁴. Este desarrollo inicia en la región aorta-gónada-mesonefros (AGM) del embrión, donde a partir de la cuarta semana de gestación se originan las células troncales hematopoyéticas (HSC) a partir del endotelio de la aorta dorsal^{15,16}. Estas células pluripotentes poseen la capacidad de diferenciarse en cada una de las células del sistema inmunológico, así como la habilidad de autorenovarse, perpetuando así la reserva de células troncales a lo largo de la vida¹⁷.

Alrededor de la quinta semana, como consecuencia del inicio de la contracción cardíaca las HSC migran hacia el hígado, donde inician su proliferación¹⁸. Entre la quinta y la décima semana, este órgano aumenta drásticamente de tamaño y se convierte en el principal órgano hematopoyético del embrión¹⁹, donde las células troncales se diferencian en los precursores mieloides y linfoides que dan origen a las células del sistema inmunológico²⁰.

Los precursores de los linfocitos T generados en el hígado fetal se diferencian en el timo, los cuales son atraídos a este órgano mediante factores quimiotácticos, tales como la quimiocina expresada por Timo (TECK)²¹ y el factor derivado de células estromales – 1 (SDF-1)²², secretados por células epiteliales tímicas a partir de la décima semana²³. Durante la semana 12, los linfocitos T maduros comienzan a ser detectados en la sangre periférica, colonizando también tejidos

timodependientes de los ganglios linfáticos y del bazo, así como el tejido conectivo. Por otro lado, los precursores de los linfocitos B, también generados en el hígado fetal a partir de la séptima semana, se diferencian en la médula ósea. De esta manera, los linfocitos B maduros son detectables a partir de la semana 12. Por último, las células de la línea monocitaria están presentes en los órganos linfoides secundarios a partir de la octava semana²⁴.

Ya para la décimo primera semana, se localizan células troncales en la médula ósea¹⁸ momento a partir del cual, el potencial hematopoyético del hígado va disminuyendo hasta que desaparece poco después del nacimiento¹⁹.

Al momento del nacimiento, se inicia un momento crucial para la maduración del sistema inmunológico del feto, dado a que ocurre una transición desde el ambiente estéril intrauterino hacia el exterior, donde se encontrará expuesto a la gran carga microbiana del ambiente. A partir de este momento se inicia una colonización masiva de todas las mucosas del feto, en especial de la gastrointestinal²⁵. Esto comienza en el canal de parto, donde el feto ingiere un bolo con la microbiota vaginal y fecal de la madre, convirtiéndose estos microorganismos en los primeros colonizadores de la mucosa intestinal; entre ellos resaltan los *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y *Prevotella*, lo cual constituye el principal estímulo para la maduración postnatal del sistema²⁶. Sin embargo, la diversidad de esta microbiota puede variar debido a varios factores como son la naturaleza del proceso de parto, la constitución genética del feto, la dieta, la lactancia materna, la deficiencia de vitamina D, y el uso de antibióticos en el período perinatal^{27,28,29}.

Microbiota y regulación del sistema inmunitario del neonato

El primer contacto de la mucosa intestinal con los microorganismos del ambiente constituye un evento sumamente importante en el desarrollo del neonato, ya que sus efectos además de reflejarse en los primeros años de vida, ejercen su influencia hasta la vida adulta. Esta colonización temprana durante los primeros días y semanas de vida determina en gran medida la composición de la microbiota en la adultez, e igualmente moldea el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmunológico³⁰. De esta manera, ciertos factores ambientales pueden modificar la heterogeneidad de la microbiota, provocando la presencia o ausencia de ciertas cepas bacterianas y predisponer al desarrollo de enfermedades como la obesidad, las alergias alimentarias y la enfermedad inflamatoria intestinal³¹.

Los cambios instaurados por estos microorganismos inician a nivel intestinal, cuando bacterias anaerobias facultativas como *Escherichia* y *Enterococcus* modifican el ambiente aerobio del intestino del neonato, convirtiéndolo en anaerobio y permitiendo así la colonización por bacterias de los phyla Firmicutes (*Clostridia*) y Bacteroidetes, así como por bifidobacterias²⁸, aumentando de esta manera la diversidad de la microbiota la cual regula muchos aspectos de la biología del hospedero, y entre ellos resalta el desarrollo del sistema inmunológico³². Dichas bacterias interactúan con el tejido lin-

foide asociado al intestino (GALT), induciendo respuestas de tolerancia inmunológica.

Sin embargo, no todas las respuestas inmunológicas del GALT son de naturaleza tolerogénica, ya que en ocasiones este tejido debe responder a microorganismos de naturaleza patógena que existen en el lumen intestinal. Esto requiere de una sofisticada discriminación entre los agentes nocivos y la flora comensal, que permita desencadenar respuestas inmunes apropiadas según sea el estímulo³³. Estas funciones protectoras del intestino contrastan con sus funciones de absorción de nutrientes, ya que su amplia área de superficie, su delgado epitelio y su permeabilidad selectiva son factores que aumentan la exposición a las bacterias lumbinales de las cuales debe protegerse. De esta manera, es importante que se mantenga un balance entre agentes pro y antiinflamatorios³⁴.

El mantenimiento de este equilibrio se debe al sistema inmunológico intestinal, el cual se encuentra adyacente a las superficies mucosas y en contacto directo con los antígenos externos. Se estima que el GALT contiene más células linfoides y produce más anticuerpos que cualquier otro órgano del cuerpo. Puede ser subdividido de acuerdo a sus características anatómicas y funcionales en GALT organizado y difuso³⁵. El GALT organizado está constituido por folículos intramucosos, responsables de la fase de inducción de la respuesta inmune e incluyen a las placas de Peyer (PP) del íleon y los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN)³⁶.

Las placas de Peyer (PP) son agregados linfoides macroscópicos que se encuentran a lo largo del intestino delgado en número de 100 a 200 en humanos. Se organizan en tres regiones: una serie de folículos de linfocitos B, el epitelio cilíndrico asociado al folículo (FAE) y entre ambos el domo subepitelial (SED). Igualmente, existen pequeños regiones de linfocitos T entre los folículos de linfocitos B. Entre sus características resalta la presencia de abundantes vasos linfáticos que funcionan como puertas de salida para linfocitos y células plasmáticas^{37,38}. Las PP siempre están expuestas a antígenos derivados de la mucosa, los cuales son captados por enterocitos diferenciados llamados células Microfold (Células M), caracterizados por presentar un ribete en cepillo poco desarrollado y un glucocálix muy delgado, y cuya función es la captación de antígenos lumbinales y su transporte transepitelial^{39,40}. Por otro lado, los ganglios linfáticos mesentéricos constituyen una conexión entre las vías de recirculación antigénica local y sistémica

El GALT difuso está constituido por linfocitos intraepiteliales y leucocitos distribuidos a través de todo el epitelio y la lámina propia de la mucosa y constituye el epicentro de la fase efectora de la respuesta inmune. En él se encuentran las células mononucleares de la lámina propia, que incluyen a los linfocitos T y B, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, otros granulocitos y los mastocitos. Entre estas células resaltan las células plasmáticas productoras de Inmunoglobulina A (IgA), ya que esta molécula constituye uno de los mecanismos de defensa antiinflamatoria del tejido linfoide, a través de la exclusión inmunitaria de ciertos antígenos al evitar el contacto de los mismos con el epitelio intestinal^{41,42}.

Una de las principales células involucradas en la etapa inicial del proceso de regulación del sistema inmune a través de la colonización temprana son las células Microfold o células M del epitelio asociado a folículo que reviste los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT) como las placas de Peyer. Estas células son enterocitos especializados en censar las macromoléculas y microorganismos del lumen intestinal, donde a través de transporte transepitelial son llevados de manera intacta al tejido linfoide subyacente para inducir respuestas inmunes o tolerancia³⁹. Los antígenos de estas bacterias probióticas son captadas por células dendríticas inmaduras de la lámina propia, las cuales por acción de la PGE₂, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) producido por las células epiteliales y posiblemente la IL-10 maduran y migran a los ganglios linfáticos mesentéricos o a las placas de Peyer⁴³. En ellos presentan los antígenos a linfocitos TCD4 vírgenes que se pueden diferenciar en linfocitos T reguladores, productores de IL-10 e interferon- γ (IFN- γ) o en linfocitos Th3, productores factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Las consecuencias inmunológicas de este hecho incluyen la producción local de IgA, la tolerancia sistémica y la homeostasis inmunológica local³⁵.

Actualmente se conoce que existen varios mecanismos de tolerancia oral y que su principal determinante es la dosis del inóculo. Dosis bajas de antígeno favorecen la inducción de linfocitos T reguladores (Tregs), los cuales producen citocinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la interleucina 10 (IL-10). Por otro lado, la exposición a dosis altas del antígeno involucran mecanismos como la anergia y la delección^{44,45}.

Factores ambientales

Exposición limitada a microorganismos

En 1989, David Strachan propuso por primera vez la teoría de la higiene después de estudiar la relación inversa que existía entre la prevalencia de fiebre del heno y el número de hermanos mayores en más de 17.000 niños británicos nacidos en 1958. Strachan propuso que las infecciones en la infancia temprana, transmitidas por contacto con hermanos mayores, podrían prevenir las enfermedades alérgicas. Por lo tanto factores como la reducción del tamaño de las familias, los estándares más altos de higiene personal y la mejora de servicios públicos habían reducido las oportunidades de infecciones cruzadas dentro de la familia, resultando de esta manera una alteración en la colonización temprana de los microorganismos y por ende una mayor prevalencia de la atopía⁴⁶.

El auge de la autoinmunidad y la atopía no ha sido uniforme a nivel mundial, sino que ha seguido un patrón desigual donde los países desarrollados, con mayores ingresos son los más afectados. Esto en parte se asocia a cambios en los hábitos y el estilo de vida como la del suministro de agua potable, la pasteurización y esterilización de la leche y otros productos animales, la vacunación contra infecciones comunes de la infancia y el uso de antibióticos han limitado la diseminación de diferentes enfermedades infecciosas. El descenso en la tasa de infecciones es particularmente acentuado para la

hepatitis A (HAV), la diarrea infantil, así como también para las enfermedades parasitarias como la filariasis, oncocercosis, esquistosomiasis y otras helmintiasis transmitidas por contacto con el suelo. En contraparte, países de medianos y bajos recursos, donde no existen estos estándares de salubridad, las poblaciones padecen infecciones crónicas por diversos patógenos pero mantienen una baja prevalencia de enfermedades alérgicas y autoinmunitarias¹².

Este patrón desigual en la distribución geográfica de la atopía y la autoinmunidad se ilustra de manera particular en la frontera entre Finlandia y la República de Karelia (Rusia). Ambos países, a pesar de pertenecer a la misma región geográfica, difieren marcadamente en su cultura, economía y estilo de vida, siendo Finlandia un país mucho más próspero con un PNB per cápita casi 10 veces mayor que el de Karelia (US\$ 32790 contra US\$ 3410). En Finlandia, la población está expuesta a una menor carga microbiana que la de Karelia, con una marcada diferencia en la presencia de anticuerpos contra Coxsackievirus B4, HAV, *H. pylori* y *Toxoplasma gondii*, microorganismos que se consideran marcadores de la mala higiene. Además de este gradiente en las tasas de infección, los niveles de IgE específicos a alérgenos como el polen, los gatos y la ovoalbúmina fueron mayores en la población finlandesa, sirviendo este caso como evidencia de la veracidad de la teoría de la higiene hoy en día⁴⁷.

En los países en desarrollo las enfermedades inflamatorias han aumentado en forma brusca; esto en parte puede deberse a la industrialización y occidentalización de estas regiones. Tal es el ejemplo de varias partes de Asia, donde la incidencia de tuberculosis, la cual es una infección asociada a un bajo estatus socioeconómico, ha disminuido mientras que la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha aumentado⁴⁹. Igualmente, en Brasil la incidencia y prevalencia de EII ha aumentado desde los años 90 a un ritmo mayor que las enfermedades cardiovasculares, especialmente en las regiones del sudeste del país, que corresponden a las de mayor riqueza, demostrado por los altos o bajos niveles de lepra, una infección muy relacionada al estatus socioeconómico bajo. Por el contrario, las regiones con mayor prevalencia de lepra presentaron tasas más bajas de EII⁵⁰.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos en los que se basa la teoría de la higiene es el paradigma Th1/Th2. Como se ha explicado anteriormente, durante el embarazo existe una preferencia de respuestas Th2 y una evasión de respuestas Th1. Esta polarización de la respuesta inmune es revertida después del nacimiento, cuando la presión microbiana del ambiente induce una respuesta Th1 lo suficientemente fuerte como para inhibir a Th2 y mantener una respuesta inmune equilibrada. Sin embargo, cuando la carga microbiana del ambiente ha disminuido o ha cambiado como es el caso de los países desarrollados, esta inducción de la subpoblación Th1 no ocurre, por lo cual hay un predominio exacerbado de las respuestas mediadas por Th2 con la consecuente aparición de la atopía¹². En el 50% de los recién nacidos se presenta el llamado “eritema tóxico neonatal”, el cual consiste en la colonización de los folículos pilosos por bacterias como *Staphylococcus aureus*. Esto induce una respuesta Th1 ro-

busta, con producción de IL-6 y se asocia con una protección contra la atopía⁵¹.

La otra explicación de la teoría es la competencia antigénica, la cual se fundamenta en el hecho de que dos respuestas inmunes a antígenos diferentes tienden a inhibirse entre ellas. De esta manera, propone la existencia de antígenos “fuertes” como los microorganismos patógenos y antígenos “débiles” como los alérgenos y los antígenos propios. Ambos tipos de antígenos, al presentarse al mismo tiempo al sistema inmunológico deben competir por la respuesta inmune. La exposición a antígenos fuertes centraría la respuesta inmune sobre los mismos. Sin embargo, ante su ausencia, la respuesta inmune se desvía hacia los antígenos débiles apareciendo de esta manera la atopía y la autoinmunidad¹².

Lactancia materna

La leche humana constituye el pilar fundamental de la alimentación infantil. Tanto la OMS como la academia americana de pediatría recomiendan su consumo exclusivo durante los primeros 6 meses de vida. Su importancia no radica exclusivamente en su aporte nutricional, sino además en los innumerables beneficios que brinda, que van desde la maduración y protección del tracto gastrointestinal y el desarrollo neurológico hasta la protección contra microorganismos patógenos^{52,53}. Igualmente, algunos autores afirman que su consumo confiere protección contra enfermedades atópicas como el asma^{54,55,56}. Todas estas propiedades se deben a la gran variedad de moléculas bioactivas y componentes prebióticos y probióticos que contiene.

Entre sus componentes prebióticos resalta el gran contenido de oligosacáridos (HMO), los cuales actúan como sustrato metabólico para las bacterias del género *Bifidobacterium* de la microbiota intestinal, promoviendo de esta manera su crecimiento. Así mismo, son agentes antimicrobianos con propiedades antiadhesivas que actúan contra virus, bacterias, hongos y parásitos como *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*⁵⁷, *Candida albicans*⁵⁸ y *Entamoeba histolytica*⁵⁹, reduciendo las infecciones por microorganismos patógenos. Los HMO de la leche humana también se han detectado en la orina de recién nacidos alimentados con leche materna y se ha demostrado su acción protectora contra la infección y citotoxicidad de las células del epitelio vesical por *E. coli* uropatógena⁶⁰.

Por otra parte, la leche humana contiene diversas moléculas como la IgA, citocinas (TGF- β , IL-10, IL-4, IL-5) y sCD14. El aporte de IgA en particular es muy importante, ya que el recién nacido presenta una deficiencia de esta inmunoglobulina, que solo puede ser compensada a través de la lactancia materna. La misma ofrece protección contra alérgenos ambientales y patógenos, ya que evita la absorción excesiva de antígenos extraños a través de la mucosa, disminuyendo así el riesgo de sensibilización alérgica⁶¹.

De igual manera, la leche humana es el primer alimento probiótico, ya que constituye un vehículo para la transmisión de bacterias y virus de la madre al infante. Su microbiota contiene una gama de microorganismos muy diversa que incluye a bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*,

Enterococcus, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁶². La diversidad de esta microbiota no es constante, sino que por el contrario se modifica con el tiempo de lactancia. De esta manera, pasa de ser muy diversa en el calostro, a contener en su mayoría bacterias de la cavidad oral del infante en la leche madura. La microbiota de la leche materna posee diversas funciones como son promover el desarrollo del sistema inmunológico a través de la exposición a ligandos microbianos, contribuir al metabolismo y síntesis de nutrientes en el tracto intestinal, promover la maduración de la mucosa intestinal a través de la upregulation de los complejos de unión apicales de los enterocitos y estimular el eje cerebro-intestinal⁶³.

Deficiencia de Vitamina D

Se ha demostrado la relación de la Vitamina D con diferentes células del sistema inmunológico, específicamente las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T y B, aunado al hecho de que estas células también expresan el receptor de Vitamina D ha llevado a estudiar los efectos que esta tiene sobre el sistema inmunitario⁶⁴.

Esta actúa tanto en las células de la inmunidad innata como de la adaptativa. En cuanto a los linfocitos T, bloquea la inducción de citocinas Th1 e inhibe las respuestas Th17. Así mismo, induce la diferenciación de los linfocitos Treg(CD4+CD25+FOXP3+) y promueve las respuestas Th2. Sin embargo esto no resulta en una inducción de la respuesta humoral, ya que la vitamina D disminuye la proliferación de los linfocitos B, la diferenciación de la célula plasmática y la producción de IgG. En cuanto a los efectos que tiene sobre las células de la inmunidad innata, resalta la inhibición de la diferenciación, maduración y capacidad inmunoestimuladora de las células dendríticas, ya que disminuye la expresión de las moléculas del MHC-II. Además inhibe la producción de IL-12 e induce la liberación de IL-10. Esto se traduce a la disminución de las respuestas Th1 y una posible inducción de las células Tr1 productoras de IL-10. A pesar de que la vitamina D principalmente tiene efectos inhibidores de la inmunidad adaptativa, algunos de sus efectos en la inmunidad innata son estimuladores. De esta manera, estimula la proliferación de monocitos y aumenta la producción de IL-10 y catelicidina por monocitos y macrófagos⁶⁵.

La suma de todos estos efectos demuestra el rol inmunomodulador de la vitamina D, por lo cual una deficiencia de la misma significa la pérdida de un mecanismo regulador de la respuesta inmune, que podría conllevar a la progresión de enfermedades como la esclerosis múltiple (EM) prácticamente inexistente en países del trópico como Ecuador, pero cuya prevalencia ha aumentado en otras latitudes, principalmente en países con inviernos largos debido a una menor exposición a la radiación UV y por ende menores niveles de vitamina D^{66,67,68}. En un estudio con 187.000 pacientes entre 10 y 20 años se observó una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el número de casos de EM, hasta un 40% menos en los pacientes con niveles de Vitamina D adecuados⁶⁹. También se ha observado esta relación con la DM1 por ejemplo, Mohr et al.⁷⁰ realizaron un estudio multicéntrico durante 4 años en 51 regiones, comprobando mayor incidencia de DM1 en personas con niveles de Vitamina D deficientes,

este hallazgo permitió considerar la administración de 2.000 IU/día de vitamina D como terapéutica preventiva y complementaria⁷¹. De igual manera, otro estudio en murinos afirma que la suplementación con vitamina D3 en altas dosis reduce el riesgo de diabetes en ratones NOD cuando se administra temprano y a largo plazo⁷².

Otros estudios en murinos señalan la administración de 1,25(OH)2D3 en la fase inicial de artritis reumatoide podría reducir el inicio y progresión de la enfermedad⁷³. Esta asociación entre la deficiencia de Vitamina D y la incidencia de enfermedades alérgicas y autoinmunitarias ha llevado a considerar su suplementación, buscando a través de la compensación de esta deficiencia la mejoría de los síntomas. Este ha sido el caso en pacientes con urticaria crónica⁷⁴ y dermatitis atópica⁷⁵ los cuales han demostrado una mejoría clínica tras la suplementación con vitamina D al compararlos con el grupo control.

Naturaleza del proceso de parto

Como ya se ha discutido, la colonización temprana de la mucosa intestinal es de suma importancia para la maduración del sistema inmunológico y el desarrollo de la tolerancia oral⁷⁶. Al nacer, los intestinos son estériles, a las pocas horas las bacterias comienzan a colonizar la mucosa, en primer lugar por bacterias aerobias facultativas como *Escherichia coli* y *Enterococcus*, poco a poco el consumo de oxígeno cambia el medio ambiente intestinal favoreciendo el crecimiento de las bacterias anaerobias estrictas que conforma la microbiota intestinal⁷⁷. Esta colonización no sucede de igual manera en todos los recién nacidos, se ha demostrado que el tipo de parto modifica y determina la diversidad de la microbiota intestinal del individuo⁷⁸.

En los nacidos por parto vía natural o vaginal son colonizados en un principio por bacterias propias de la microbiota vaginal y fecal como *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*, mientras que los nacidos a través de parto por vía cesárea son expuestos inicialmente a las bacterias del ambiente hospitalario, de la piel de los padres e incluso del personal médico como *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium difficile* y *Propionibacterium* predisponiendo a estos individuos al desarrollo de patologías inmunes^{76,78,79}. Penders et al.⁸⁰ en su estudio KOALA realizado en Países Bajos estudiaron las muestras de heces de 1032 recién nacidos entre las 3 y 6 semanas de vida, 10% de los nacidos por cesárea presentaron una colonización menor de *Bifidobacterium* y *Bacteroides fragilis*. mientras que de *C. difficile* y *E. coli* fue más alta; Gronlund et al.⁸¹ reportaron de igual forma una reducción significativa de la colonización por *B. fragilis* en nacidos por cesárea. Asimismo, Turnbaugh et al. (82) evaluaron la microbiota presente en 31 pares de gemelos monocigotos y 23 pares dicigotos, donde reportan la presencia de microorganismos similares en ambos grupos, recalcando así el predominio de factores ambientales sobre los genéticos en el tipo de microbiota presente en los individuos.

Sevelsted et al.⁸³ analizó los registros daneses en un periodo de 35 años (1977-2012) donde se evaluaron los efectos del nacimiento por cesárea en comparación con el parto por vía

vaginal en las edades comprendidas entre 0 a 14 años. Entre los principales hallazgos se encontró un riesgo compartido entre el parto por vía cesárea y enfermedades del sistema inmune, principalmente el asma, trastornos del sistema conectivo, artritis juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, deficiencias inmunitarias y leucemia.

Conclusiones

Teniendo en cuenta cómo estos factores ambientales pueden intervenir en el proceso de desarrollo y maduración del sistema inmunológico, resulta importante tomar medidas para controlar el auge de las enfermedades alérgicas y autoinmunes. De esta manera, quizás el factor más relevante y más estudiado es la higiene. Sin embargo, tomar medidas para modificar la misma es complicado, ya que es un concepto difícil de medir. Tradicionalmente, uno de los marcadores de higiene más estudiado es el estatus socioeconómico del país o región de residencia, el cual puede ser cuantificado por cifras como el producto interno bruto. Se considera que a mayor industrialización, mayor riqueza y por tanto un mayor nivel de higiene. Sin embargo, este no es el único factor del cual depende la higiene, ya que existen otros marcadores en la esfera individual que resultan un poco más difícil de determinar con exactitud debido a un posible "recall bias" por parte del entrevistado, entre los que resaltan el salario, el nivel de educación, la dieta, el uso de antibióticos y vacunas durante la infancia, número de hermanos, cuartos compartidos durante la infancia, mascotas y el acceso a servicios médicos y odontológicos. De igual manera, no resultaría ventajoso modificar el nivel de higiene en sociedades desarrolladas, ya que si bien esta se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas y autoinmunes, también es la razón de la disminución en la morbimortalidad infantil por enfermedades infecciosas que constituyen un flagelo a los países subdesarrollados.

Por otro lado, otros factores modificables como son la naturaleza del proceso de parto, la lactancia materna y el déficit de vitamina D si constituyen posibles blancos en la prevención de las enfermedades alérgicas y autoinmunes. En primer lugar, es importante que la mayor cantidad posible de nacimientos sean por vía vaginal, con el fin de asegurar el establecimiento de una microbiota saludable en el recién nacido. Igualmente, la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida debe ser incentivada por el personal de salud, así como la vigilancia de la inclusión de alimentos biológicamente seguros a la dieta del lactante. Por último, la suplementación con vitamina D ha sido estudiada como tratamiento para enfermedades alérgicas y autoinmunes, con resultados prometedores. Sin embargo, aún no existen guías con respecto a la dosis que debe ser administrada.

Referencias

- Sabeti P, Schaffner S, Fry B, Lohmueller J, Varilly P, Shamovsky O et al. Positive Natural Selection in the Human Lineage. *Science*. 2006;312(5780):1614-1620.
- Darwin C, Wallace A. On the Tendency of Species to form Varieties; and on the Perpetuation of Varieties and Species by Natural Means of Selection. *Journal of the Proceedings of the Linnean Society of London Zoology*. 1858;3(9):45-62.
- Casanova J, Abel L, Quintana-Murci L. Immunology Taught by Human Genetics. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2013;78(0):157-172.
- Nielsen R, Hellmann I, Hubisz M, Bustamante C, Clark A. Recent and ongoing selection in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2007;8(11):857-868.
- Barreiro L, Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. *Nat Rev Genet*. 2009;11(1):17-30.
- Novembre J, Han E. Human population structure and the adaptive response to pathogen-induced selection pressures. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012;367(1590):878-886.
- Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of Adaptive Immunity by the Innate Immune System. *Science*. 2010;327(5963):291-295.
- Janeway C, Medzhitov R. Innate Immune Recognition. *Annual Review of Immunology*. 2002;20(1):197-216.
- Cooper M, Alder M. The Evolution of Adaptive Immune Systems. *Cell*. 2006;124(4):815-822.
- Chaplin D. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S3-S23.
- Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS*. 2012;121(6):478-493.
- Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;160(1):1-9.
- Bach J. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(12):911-920.
- Holsapple M, West L, Landreth K. Species comparison of anatomical and functional immune system development. *Birth Defect Res B*. 2003;68(4):321-334.
- Ivanovs A, Rytsov S, Welch L, Anderson R, Turner M, Medvinsky A. Highly potent human hematopoietic stem cells first emerge in the intraembryonic aorta-gonad-mesonephros region. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208(12):2417-2427.
- Clapp D. Developmental Regulation of the Immune System. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(2):69-72.
- Samokhvalov I. Deconvoluting the ontogeny of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci*. 2013;71(6):957-978.
- Tavian M, Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol*. 2005;49(2-3):243-250.
- Holt P, Jones C. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000;55(8):688-697.
- Cumano A, Godin I. Ontogeny of the Hematopoietic System. *Annual Review of Immunology*. 2007;25(1):745-785.
- Uehara S, Song K, Farber J, Love P. Characterization of CCR9 Expression and CCL25/Thymus-Expressed Chemokine Responsiveness During T Cell Development: CD3^{high}CD69⁺ Thymocytes and TCR⁺ Thymocytes Preferentially Respond to CCL25. *The Journal of Immunology*. 2002;168(1):134-142.
- Annunziato F, Romagnani P, Cosmi L, Lazzari E, Romagnani S. Chemokines and lymphopoiesis in human thymus. *Trends in Immunology*. 2001;22(5):277-281.
- Haynes B. Early events in human T cell ontogeny. Phenotypic characterization and immunohistologic localization of T cell precursors in early human fetal tissues [published erratum appears in *J Exp Med* 1989 Feb 1;169(2):603]. *Journal of Experimental Medicine*. 1988;168(3):1061-1080.

- 24- Durandy A. Développement de l'immunité spécifique au cours de la vie prénatale. Archives de Pédiatrie. 2001;8(9):979-985.
- 25- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D, Brown P. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. PLoS Biology. 2007;5(7):e177.
- 26- Weng M, Walker W. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2013;4(03):203-214.
- 27- Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(26):11971-11975.
- 28- Rodríguez J, Murphy K, Stanton C, Ross R, Kober O, Juge N et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microbial Ecology in Health & Disease. 2015;26(0).
- 29- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma F, Snijders B, Kummeling I et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. PEDIATRICS. 2006;118(2):511-521.
- 30- West C, Jenmalm M, Prescott S. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. Clinical & Experimental Allergy. 2014;45(1):43-53.
- 31- Houghteling P, Walker W. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health?. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015;60(3):294-307.
- 32- Ferreira C, Vieira A, Vinolo M, Oliveira F, Curi R, Martins F. The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases. Journal of Immunology Research. 2014;2014:1-12.
- 33- Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeier J, Kraehenbuhl JP. Molecular and Cellular Basis of Microflora-Host Interactions. J Nutr. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):756S-72S
- 34- Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. Microbes and Infection. 2005;7(7-8):997-1004.
- 35- Mowat A. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003 Apr;3(4):331-41
- 36- Ramiro-Puig E., Pérez-Cano F. J., Castellote C., Franch A., Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2008 Ene; 100(1):29-34.
- 37- Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, Méresse S, Gorvel J. Peyer's Patch Dendritic Cells Sample Antigens by Extending Dendrites Through M Cell-Specific Transcellular Pores. Gastroenterology. 2012;142(3):592-601.e3.
- 38- Jung C, Hugot J, Barreau F. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. International Journal of Inflammation. 2010;2010:1-12.
- 39- Mabbott N, Donaldson D, Ohno H, Williams I, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. Mucosal Immunology. 2013;6(4):666-677.
- 40- Wang M, Gao Z, Zhang Z, Pan L, Zhang Y. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014;10(12):3544-3551.
- 41- Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT. Advances in Immunology. 2010;:153-185.
- 42- Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. Current Opinion in Immunology. 2008;20(2):170-177.
- 43- Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005;115(1):3-12.
- 44- Faria A, Weiner H. Oral Tolerance: Therapeutic Implications for Autoimmune Diseases. Clinical and Developmental Immunology. 2006;13(2-4):143-157.
- 45- Ilan Y. Oral immune therapy: targeting the systemic immune system via the gut immune system for the treatment of inflammatory bowel disease. Clinical & Translational Immunology. 2016;5(1):e60.
- 46- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ. 1989 Nov; 299(6710): 1259-60
- 47- Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H, Kaila M, Haapala AM, Aittoniemi J y col. Allergic sensitization and microbial load – a comparison between Finland and Russian Karelia. Clin Exp Immunol. 2007 Apr;148(1): 47-52
- 48- Bloomfield S, Stanwell-Smith R, Crevel R, Pickup J. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. Clinical Experimental Allergy. 2006;36(4):402-425.
- 49- Das K, Ghoshal U, Dhali G, Benjamin J, Ahuja V, Makharia G. Crohn's Disease in India: A Multicenter Study from a Country Where Tuberculosis Is Endemic. Digestive Diseases and Sciences. 2008;54(5):1099-1107.
- 50- Victoria C, Sassak L, Nunes H. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arquivos de Gastroenterologia. 2009;46(1):20-25.
- 51- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007; 7:379-90.
- 52- Holscher H, Davis S, Tappenden K. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Caco-2Bbe and HT-29 cell lines. J Nutr. 2014 May; 144(5): 586-91
- 53- Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012; 129(3): e827-41.
- 54- Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non affluent countries during the first year of life. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Aug; 21(5): 878-88.
- 55- Kull I, Melen E, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, Pershagen G y col. Breast-feeding in relation to asthma, lung function and sensitization in young schoolchildren. J Allergy Clin Immunol. 2010 May; 125(5): 1013-9.
- 56- Demir AU, Celikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children from 1992 to 2007 with incidence data. J Asthma. 2010 Dec; 47(10): 1128-35.
- 57- Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. Glycobiology. 2012 Sep; 22(9): 1147-62
- 58- Gonia S, Tuepker M, Heisel T, Autran C, Bode L, Gale C. Human Milk Oligosaccharides Inhibit Candida albicans Invasion of Human Premature Intestinal Epithelial Cells. Journal of Nutrition. 2015;145(9):1992-1998.
- 59- Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss L, Reed S, Gillin F, Bode L. Human milk oligosaccharides reduce *Entamoeba histolytica* attachment and cytotoxicity *in vitro*. Br J Nutr. 2012 Nov; 108(10): 1839-1846
- 60- Lin A, Autran C, Espanola S, Bode L, Nizet V. Human milk oligosaccharides protect bladder epithelial cells against uropathogenic *Escherichia coli* invasion and cytotoxicity. J Infect Dis. 2014 Feb; 209(3): 389-98
- 61- Minniti F, Comberiat P, Munblit D, Placentini GL, Antoniazzi E, Zannoni y col. Breast-milk characteristics protecting against allergy. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014 Mar; 14(1): 9-15
- 62- McGuire MK, McGuire MA. Human Milk: Mother Natures Prototypical Probiotic Food?. Adv Nutr. 2015 Jan; 6(1): 112-23
- 63- Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of Microbiota in breast milk. Semin Reprod Med. 2014 Jan; 32(1): 68-73
- 64- Cantorna M, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells. Nutrients 2015 Apr; 7(4): 3011-21
- 65- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008 Sep; 8(9): 685-98
- 66- Hayes C. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. Proc Nutr Soc. 2000;59:531-5.
- 67- Smolders J. Vitamin d and multiple sclerosis: correlation, causality, and controversy. Autoimmune Dis. 2011:629538.
- 68- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J.M, Figueroa F.L, Román de Gabriel J, Nagore E. et al La vitamina D: evidencias y controversias. Actas Dermosifilico

- gr. 2011;102(8):572---588
- 69- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832---8.
- 70- Mohr S, Garland C, Gorham E, Garland F. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008;51:1391---8.
- 71- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500---3.
- 72- Takiishi T, Ding L, Baeke F, Spagnuolo I, Sebastiani G, Laurelys J y col. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes*. 2014 Jun; 63(6): 2026-36
- 73- Cantorna M, Hayes C, De Luca H. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*. 1998;128:68---72.
- 74- Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr; 112(4):376-82
- 75- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct; 134(4): 831-835.
- 76- Azad M, Kozyrskyj Anita. Perinatal Programming of Asthma: The Role of Gut Microbiota. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:932072.
- 77- Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. et al The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res*. 2014 Jul;76(1):2-10
- 78- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2012 Jul; 86(1): 13-15.
- 79- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015 Feb; 21(2): 109-117.
- 80- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma F, Snijders B, Jummeling I. et al Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *PEDIATRICS* Volume 118, Number 2, August 2006
- 81- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:19 –25.
- 82- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480–4
- 83- Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. et al. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *PEDIATRICS* Volume 135, number 1, January 2015

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)


SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)


CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



 cdch-ucv.net

 publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve