

Asma: lo nuevo, lo viejo y medidas de prevención “Asma: nuevos avances en prevención”*

Dra. Doris Perdomo de Ponce**

Miembro Correspondiente

RESUMEN

Es evidente a través del conocimiento del desarrollo de la respuesta inmune, que estrategias de prevención a futuro se van a concentrar en los períodos pre y perinatales. Un número de factores se han reportado como causales estimulando o disminuyendo el grado de sensibilización fetal hacia diferentes alérgenos, dependiendo de la edad gestacional. Un vez que la sensibilización se ha producido, se puede prevenir el desarrollo del asma. Observaciones sugieren que el evitar precozmente la exposición hacia alérgenos sensibilizantes es muy efectivo en la disminución de síntomas ante futuras exposiciones hacia los mismos. Cuando una variedad de agentes estimulan el asma, la denominada prevención terciaria controla los síntomas y reduce la necesidad de medicamentos.

La prevención sin educación es inefectiva. El aprender a reconocer los síntomas del asma, permite acudir rápidamente al médico e incorporarse al programa terapéutico adecuado. Esta revisión permite analizar las medidas de prevención actuales y futuras basadas en los períodos de desarrollo de los pacientes y en su aplicación en las diferentes vías moleculares del proceso inflamatorio a nivel del tracto respiratorio bronquial.

Palabras clave: Asma. Prevención.

SUMMARY

It is evident from the development of immune responsiveness that future strategies for primary prevention of asthma will concentrate on the pre and perinatal periods. A number of factors have been shown to increase or

decrease fetal sensitization to allergens in relation to gestational age. Once allergic sensitization has occurred, we can prevent the development of asthma. Observations suggest that early prevention to offending allergen is high effective in symptoms resolution to continue exposure. The named tertiary prevention, can reduce symptoms and medication needs, when a variety of factors induce asthma.

Prevention without education is ineffective. A public education about asthma symptoms allow the patient and family go earlier to a medical attention, and follow their asthma therapeutic management program. This review lets analyze new and future prevention guides based on patient development periods, and their applications by molecular ways of the chronic inflammatory process involving the bronchial respiratory airway.

Key words: Asthma. Prevention.

INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, y se distingue principalmente por presentar inflamación bronquial, caracterizada por obstrucción intermitente de las vías aéreas y síntomas respiratorios. La hiperreactividad bronquial (HRB) y los niveles de IgE total, encontrados en el asma, tienen un componente genético muy fuerte (1). Numerosas publicaciones, reportan el aumento dramático de incidencia y prevalencia del asma en las últimas tres décadas a nivel internacional y nacional respectivamente (2,3). La interrelación entre el factor genético y los agentes medio ambientales juegan un papel central en el inicio y desarrollo del asma.

*Trabajo presentado en el Congreso Centenario 2004 “Dr. José Ignacio Baldó”, el día 26 de mayo de 2004.

**dorisdeponce@hotmail.com

La inflamación crónica alérgica de la mucosa bronquial está relacionada a una respuesta Th2 hacia alérgenos. El control de la exposición hacia factores desencadenantes del asma disminuye la sintomatología, por lo que la educación del paciente y su familia resulta en la estrategia principal de la terapéutica preventiva. El éxito actual en la misma, se basa en identificar y evitar la exposición hacia el o los agentes causales de la inflamación bronquial, con el fin de alterar el progreso de la enfermedad atópica (4).

La revisión de estudios recientes relacionados al factor exposición y sus medidas preventivas previas y actuales basadas en los mecanismos moleculares del desarrollo de la inflamación bronquial, son presentados con el fin de favorecer nuevas estrategias en el tratamiento preventivo presente y a futuro del paciente activo y de riesgo a desarrollar la enfermedad.

Factor genético

Los agentes patógenos que resisten a los mecanismos de defensa fisiológicos del ser humano, se ocultan a nivel de los anticuerpos, células fagocíticas y complemento, en el interior de nuestras células. Las moléculas de histocompatibilidad están diseñadas para delatar su presencia hacia células más especializadas, como son los linajes de linfocitos T_{H2}. La función más importante de estas moléculas, es la de presentar en la superficie celular péptidos derivados de las proteínas intracelulares hacia los linfocitos T. Hoy día, sabemos que se puede generar una respuesta de tolerancia, principalmente cuando los péptidos presentados son derivados de proteínas propias, por lo que son eliminados o inactivados en una etapa precoz de su desarrollo, no generándose respuesta alguna (5). Por el contrario, la presentación de péptidos extraños, estimulará el inicio de la respuesta inmunológica.

Es bien conocido que el asma no es una enfermedad mendeliana, sino poligénica en su naturaleza. Esto significa que existen diferentes versiones en cada célula para cada clase de moléculas de histocompatibilidad (HLA), en un mismo individuo. En humanos las versiones de las moléculas clase I se denominan HLA-A, HLA-B y HLA-C y las de clase II, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Las moléculas de HLA tienen un gran polimorfismo (numerosos alotipos) en la población. Se establece la importancia fenotípica de la respuesta alérgica. La definición del fenotipo asmático es el

punto central, identifica los genes comprometidos en la interrelación entre el componente genético y las influencias del medio ambiente. Para los fenotipos alérgicos y asmáticos, hay medidas objetivas que pueden ser estudiadas y asociadas a los mismos, lo que orienta hacia un potencial inmunoprofiláctico con una nueva modalidad terapéutica, tomando como blanco las vías moleculares y celulares que conducen a la expresión de la respuesta alérgica (6).

Múltiples genes interactúan con el medio ambiente, por ejemplo, niveles elevados de IgE se relacionan con la expresión clínica de alergia e HRB, un componente importante en el fenotipo del asma (7,8). Numerosos pacientes con asma tienen evidencias clínicas y serológicas de atopia. Aun en niños asintomáticos, la HRB se encuentra muy relacionada a la alergia, además de observarse una asociación entre los niveles séricos e IgE total con HRB y asma (9). A pesar de reportarse esa relación, la mayoría de los asmáticos presentan HRB, pero no todos los sujetos con HRB tienen asma. La HRB puede preceder la expresión de asma, y constituirse en un factor de riesgo. Debido a que no existe un fenotipo uniforme y único que defina asma o alergia, los investigadores han usado un fenotipo relacionado con la enfermedad asociándolo a un conjunto de subfenotipos. Cuadro 1.

Cuadro 1
Subfenotipos de asma

Característica	Determinación
Inmunoglobulina E (IgE) específica	Niveles de IgE total PRICK/RAST
Reactividad bronquial	Metacolina, histamina
Eosinofilia	Sangre/esputo

En el valle de Caracas, se ha encontrado un porcentaje significativo de individuos con HRB, los cuales no reúnen el criterio de asma, lo cual constituye un motivo primordial de alerta hacia la comunidad médica en relación con la más precisa diferenciación diagnóstica, lo que favorece la aplicación de medidas preventivas específicas para los que verdaderamente cumplen con los criterios

diagnósticos de la misma, primordialmente a su interrelación con el medio ambiente (10).

Se han realizado progresos muy significativos en la identificación de regiones del genoma que están ligados al asma y asociados a subfenotipos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los genes no sólo reflejan el riesgo de desarrollar asma, sino que además controlan la expresión o progresión de la misma (11). Es importante resaltar, que la susceptibilidad genética para desarrollar asma puede requerir de exposiciones ambientales específicas que son dependientes del genotipo del paciente. Estudios genéticos han identificado múltiples regiones cromosómicas que contienen genes los cuales contribuyen en el asma, atopia y ambos. La relación con niveles elevados de IgE o atopia, se ha observado en los cromosomas 5q (12,13), 11q (14,15) y 12q (16,17), el cromosoma 6q se asocia a respuestas hacia alérgenos específicos y haplotipos HLA, el cromosoma 11q además de su alta afinidad por el receptor IgE ($R_{c\beta}$ IgE), se relaciona con la inherencia atópica materna, el cromosoma 12q con la producción de interferón gamma ($IT\gamma$), y el cromosoma 14q se relaciona con los genes α y β del receptor de linfocitos T (18).

Factor ambiental

Mundialmente se reconoce que el aumento en la prevalencia e incidencia del asma se debe considerablemente a la industrialización, principalmente en los países orientales a partir de la segunda guerra mundial. Las razones que permiten entender este aumento, se orientan hacia el medio ambiente del individuo. Los resultados de diversos estudios sugieren que factores asociados a la industrialización determinan la aparición de manifestaciones alérgicas (19).

El nivel socioeconómico elevado se ha propuesto en los países europeos y en algunos en vías de desarrollo como un factor de riesgo para la rinitis y el asma, y los de bajo nivel socioeconómico en Estados Unidos y en nuestro país, particularmente para la ciudad de Caracas, a una mayor morbilidad (20,21).

La frecuencia entre el número de hermanos no está clara (22). En relación con la infección, los resultados apuntan más hacia dos vertientes: una, sobre el efecto protector de exposiciones frecuentes hacia ciertos agentes infecciosos en edades tempranas de la vida, principalmente con gérmenes

gramnegativos, micobacteria, hepatitis A y otros virus; y la otra, se relaciona con las variaciones individuales, las cuales se pueden explicar a través de la presencia o ausencia de infecciones respiratorias. En individuos previamente sensibilizados las infecciones pueden desencadenar el asma, además de agravar la misma, aumentando la HRB y posiblemente alterando la respuesta inmune Th2 en ese período inicial de la vida (23).

Se han identificado diversos factores de riesgo, sin embargo, casi todos influyen de una u otra forma en la aparición de las manifestaciones alérgicas, es decir, se observa una combinación de los mismos, por lo que la etiología de la alergia es considerada multifactorial y va a depender de la interrelación genética de los individuos susceptibles, del tiempo de exposición y de la concentración del alérgeno en el medio ambiente, además de la presencia de factores transportadores presentes en los contaminantes del ambiente.

Estudios experimentales, epidemiológicos, y observaciones clínicas, refuerzan el concepto de las condiciones bajo las cuales se sucede el primer encuentro con el alérgeno y su influencia en la respuesta inmune. Existe un período en la vida del niño, principalmente en sus primeros meses, cuando se produce una susceptibilidad muy particular para la sensibilización.

Los alérgenos están presentes a nivel mundial, variando su importancia en los individuos alérgicos, por las condiciones climáticas. Las diferencias se observan de acuerdo a las zonas geográficas y según el desarrollo tecnológico de las mismas, lo que explica que ciertos cuadros alérgicos predominan en una u otra región, pero no aclara en su totalidad la frecuencia global tan elevada.

Medio ambiente intrauterino y posnatal

La reactividad hacia alérgenos específicos es evidente en la circulación periférica del feto hacia la semana 22 de la gestación (24). Se considera que la exposición y reacción primaria de la respuesta inmune puede iniciarse antes de ese momento. El lugar de estos eventos está por determinarse. Se ha postulado que el líquido amniótico puede representar el pasaje de alérgenos desde la madre hacia el feto, lo que influirá posteriormente en el desarrollo de una respuesta inmune local a nivel de piel, intestino o vías aéreas. Sin embargo, se ha reportado una respuesta proliferativa muy modesta con sangre de

cordón, lo cual no permite un análisis estadístico. Es posible que la proliferación o la producción de citoquinas *in vitro*, reflejan una forma de reacción primaria débil relacionada con una respuesta inmune diversa en el feto (25). La sensibilización *in útero* hacia proteínas alimentarias y aeroalergenos, se determina en otro estudio a través de las pruebas dérmicas positivas durante las primeras 48 horas del nacimiento, no observándose una correlación significativa entre los resultados de las pruebas dérmicas paternas positivas y su respectiva prole, lo que orienta hacia una profilaxis alérgeno-específica en recién nacidos de alto riesgo (26).

La expresión fenotípica de la enfermedad alérgica, es el resultado de una interacción entre la constitución genética y el medio ambiente (Figura 1). En la actualidad existen evidencias que demuestran a una gran proporción de niños y adultos con asma y rinitis alérgica sensibilizados hacia ácaros, como principal alérgeno dentro del hogar (27). Se ha reportado el riesgo de presentar *shock* anafiláctico en pacientes sensibilizados posterior a la ingesta de harina contaminada por ácaros en la ciudad de Caracas (28). La sensibilidad elevada hacia *Dermatophagoides pteronnyssinus* y *Cladosporium* obtenida a través de la positividad de las pruebas dérmicas al nacer, en ausencia de exposición al medio ambiente, expresa sensibilización durante el período neonatal hacia estos aeroalergenos, no obteniéndose una correlación significativa entre los resultados obtenidos en los niños y sus respectivos padres. La ingesta de posibles alimentos contaminados por ácaros y esporas de hongos por la madre durante la gestación, debe ser considerada como una posible vía de sensibilización *in útero* (26).

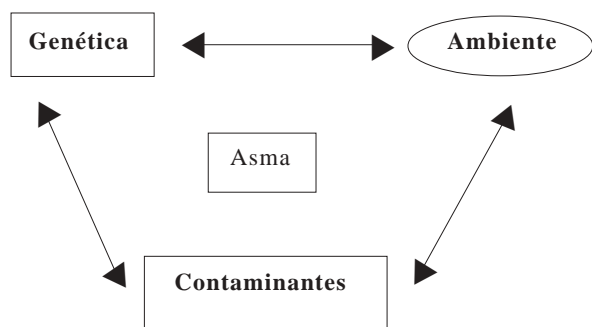


Figura 1. Asociación de componentes del asma.

Con la identificación de los ácaros como la fuente principal de alérgenos intradomiciliarios, se estima que juegan un papel muy importante en la cronicidad del proceso inflamatorio y en la HRB. Una amplia variedad de estudios de diferentes partes del mundo, sugieren a los ácaros como el factor de mayor riesgo para desarrollar asma. La cisteína proteasa derivada de varios alérgenos, tales como Der p1 y Der f 1, pueden activar los eosinófilos provocando una producción de mediadores inflamatorios, dando como resultado la exacerbación del proceso inflamatorio y del daño tisular (29). Esa asociación entre la sensibilización hacia alérgenos dentro del hogar y el asma guarda relación con el número de alérgicos. Sin embargo, sólo una proporción de alérgicos desarrollan asma. El asma puede explicarse por un aumento en el número de individuos alérgicos o por un aumento en las sibilancias de los mismos. En general, los resultados demuestran que la exposición hacia alérgenos puede aumentar los síntomas y la HRB, y la disminución o control de la exposición puede revertir (semanas o meses) la HRB.

La respuesta inmune hacia el epitelio de gato expresa tres grupos de respuestas alérgicas: Los alérgicos que tienen anticuerpos IgE, IgG, e IgG4 hacia el Fel d 1, los individuos no alérgicos que producen anticuerpos IgE e IgG4 hacia el Fel d 1, pero no producen IgE hacia ese antígeno en particular y sin riesgo de asma, y por último los individuos no alérgicos a los cuales no se les determinan anticuerpos. Lo más importante es observar que la respuesta por anticuerpos IgG/IgG4 no se relaciona con el asma (Platt-Mills T 58th Annual Meeting NYC, 2002), concluyendo que la exposición crónica hacia alérgenos es una causa importante de inflamación bronquial e HRB, en individuos donde su respuesta incluye el anticuerpo IgE. La dosis respuesta en relación con la exposición hacia el antígeno de gato no es lineal, por lo que se espera la producción de respuestas inmunes diferentes (30).

La asociación de asma y alergia con infestación por insectos intradomiciliarios como las cucarachas ha sido demostrada. El aumento de la frecuencia de casos de asma en condiciones higiénicas limitadas, se ha visto ante la exposición de alérgenos de las especies *Blatella germanica* y *Periplaneta americana*, ambas especies producen diferentes alérgenos muy potentes incluyendo la Bla g 2 (proteasa aspártica inactiva), Bla g 4 (calicina), Bla g 5 (S transferasa glutation), el grupo 1 da reacción cruzada entre alérgenos Bla g 1 y Per a 1, y tropo

miosina. La homología estructural entre tropomiosinas soportan la hipótesis de reactividad cruzada entre insectos, ácaros, crustáceos, moluscos y parásitos (nemátodos) (31). El asma se ha convertido en un problema de salud pública, donde estos conocimientos permiten abordar a pacientes sensibilizados a través de un tratamiento farmacológico aunado a un estricto control ambiental en relación con la población de insectos. Las medidas educativas van a constituir el avance más importante en la reducción de prevalencia del asma por reactividad hacia estos alérgenos.

Prevención

La madre es el medio ambiente más importante del feto durante el período de gestación, además de suministrar la información genética. Se ha observado una relación muy estrecha entre la madre y el feto, a través de la placenta y luego por la lactancia. La respuesta inmune se inicia durante la vida fetal, siendo protectora o indicadora de sensibilización y alergia a futuro. Esta respuesta al momento del nacimiento, permite predecir el desarrollo de una enfermedad alérgica en el niño o adolescente según los factores genéticos y ambientales (32) y es lo que se denomina riesgo (33).

La importancia de la historia parental de la enfermedad alérgica, se debe principalmente a estudios retrospectivos que han demostrado una incidencia duplicada para cada categoría de paciente con historia de alergia familiar, extendiéndose a un 20 % si es negativa, 50 % si tiene antecedentes positivos unilaterales y 70 % cuando ambos padres son alérgicos (34). Se ha demostrado un riesgo mayor cuando los padres sufren de más de una enfermedad alérgica, sin embargo, este valor asciende a un 72 % cuando ambos padres presentan una historia idéntica de alergia (35). El riesgo se clasifica según los antecedentes familiares en: leve, moderado y elevado. En el riesgo leve uno de los padres sufre de enfermedad atópica (asma bronquial, rinitis alérgica y/o dermatitis atópica); en el moderado uno de los padres y un hermano sufren de enfermedad atópica; y en el elevado, ambos padres sufren de patología atópica. El riesgo es aún mayor si ambos padres padecen la misma enfermedad (ejemplo: asma). En general los antecedentes familiares positivos y las pruebas dérmicas, sirven para orientar el riesgo atópico en nuestro medio, a un bajo costo y con el beneficio de obtener una orientación más específica en la aplicación de las

medidas profilácticas (36).

La prevención del asma mediada por el anticuerpo IgE, puede ser realizada en cualquiera de los tres estadios de desarrollo de la respuesta inmunológica, la primaria inhibe la sensibilización por IgE, la secundaria controla la expresión de la enfermedad posterior a la sensibilización por el anticuerpo IgE, y la denominada terciaria suprime los síntomas.

En general, el conocimiento de los factores que estimulan el desarrollo de los síntomas del asma y sus medidas de prevención, se resume en: el factor genético realizando una orientación adecuada en familias de riesgo; los aeroalérgenos intradomiciliarios (ácaros, animales domésticos, granos de polen, esporas de hongos, cucarachas) deben evitarse de acuerdo al resultado de la evaluación inmunodiagnóstica; la sensibilización hacia proteínas alimentarias, sugiere una lactancia materna exclusiva con orientación nutricional hacia la madre, por medio de una alimentación hipoalérgica específica a la anterior o al niño que no recibe lactancia; la relación evidente entre padres fumadores e hijos con enfermedad respiratoria los convierte en niños fumadores pasivos, por causa de una madre o cuidadora fumadora, deben ser incorporados a campañas anti-tabaco; y los síntomas inducidos por la contaminación atmosférica requieren el seguimiento de medidas de acuerdo a las fuentes de emisión, la región geográfica y sus respectivos cambios atmosféricos.

Las medidas de prevención por ser el asma un problema de salud pública, comprometen a la colectividad médica, a la comunidad de riesgo y a los organismos involucrados en la salud, los cuales requieren de una política a corto, mediano y largo plazo por ser una enfermedad crónica. El Comité de asma de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP) recomienda: estructurar políticas educativas acordes a nuestra realidad cultural, que perduren y sean factibles desde el punto de vista económico y social, fortalecer el papel del médico y personal para-médico, trabajando en equipo como educadores, fomentando un cambio de conducta en la familia de riesgo, y contribuyendo de esta forma al control efectivo de las enfermedades respiratorias. Desarrollar políticas de protección hacia los fumadores pasivos. Propiciar, estructurar, analizar y difundir a través de los medios audiovisuales un programa preventivo-educativo para los pacientes de riesgo a desarrollar asma y otras enfermedades respiratorias, acorde al nivel de alfabetización e

idiosincrasia de la región. Finalmente se considera primordial concientizar al obstetra en relación con la importancia de la educación preventiva hacia parejas atópicas que puedan tener hijos asmáticos, durante el período de gestación de la madre (37).

En conclusión, a la luz de los conocimientos actuales es primordial aplicar un programa uniforme de prevención sobre desencadenantes de asma en el ámbito nacional, unificando los conocimientos procedentes de la actualización científica continua a nivel institucional con proyección hacia la comunidad, estableciendo un verdadero compromiso entre las instituciones científicas y gubernamentales en beneficio del paciente asmático.

REFERENCIAS

- Howard T, Meyers D, Bleecker E. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Suppl):477-481.
- Beasley R, Crane J, Lai C, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Suppl):466-472.
- Aldrey O, De Stefano M, Capriles A. Prevalencia del asma infantil en Caracas, ISAAC 2003. *Rev Venez Asma Alergia Inmunol.* 2003;V(2):33-42.
- Eggleston PA, Bush RK. Environmental allergen avoidance: An overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(Suppl):403-405.
- Schwartz R. A cell culture model for the lymphocyte clonal anergy. *Science.* 1990;248:1349-1356.
- Liggett S. The pharmacogenetics of β_2 -adrenergic receptors: Relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Suppl):487-492.
- Brown G, Halonen M, Kaltenborn W, Barbee R. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:328-335.
- Burrows B, Martinez F, Halonen M, Barbee R, Cline M. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-277.
- Collaborative Study of the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genet.* 1997;15:389-397.
- Ponce P D. Hipersensibilidad vs. tolerancia. *Gac Méd Caracas.* 2004;112:285-310.
- Wiesch D, Meyers D. Strategies for analyzing genotype-phenotype relationships in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Suppl):482-486.
- Meyers D, Postma D, Panhuysen C, Xu J, Amelung P, Levitt R, et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics.* 1994;23:464-470.
- Doull I, Lawrence S, Watson M, Beghivili T, Beasley R, Lampe F, et al. Allelic association of gene markers on chromosome 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med.* 1996;153:1292-1295.
- Cookson WOCM, Sharp P, Faux J, Hopkin J. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet.* 1989;1:1292-1295.
- Nickel R, Wahn U, Hizawa N, Maestri N, Duffy D, Barnes K, et al. Evidence for linkage of chromosome 12q15-q24.1 markers to high total serum IgE concentrations in children of the German Multicenter Allergy Study. *Genomics.* 1997;46:159-162.
- Barnes K, Neely N, Duffy D, Freidhoff L, Breazeale D, Schou C, et al. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. *Genomics.* 1996;37:41-50.
- Jones A, Miles E, Warner J, Colwell B, Bryant T, Warner J. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Paediatric Allergy Immunol.* 1996;7:109-116.
- Platts-Mills T, Woodfolk J. Cord blood proliferative responses to inhaled allergens: Is there a phenomenon? *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:441-443.
- Hsieh H, Tsai Y. Increasing prevalence of childhood allergic disease in Taipei, Taiwan, and the outcome. 1991. En: Miyamoto T, Okuda M, editores. *Progress in Allergology and Clinical immunology*, Kyoto, Japan. Gottingen Germany: Hogrede & Huber Publisher; 1992:223-225.
- Holgate S. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1139-1146.
- Méndez Castellano, Méndez M. Sociedad y estratificación. Método Graffar Méndez Castellano. Caracas. Fundacredesa. 1994-206.
- Ball T, Castro-Rodriguez J, Griffith K, Holberg C, Martinez F, Wright A. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000;343:538-543.
- Martinez F, Holt P. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet.* 1999;354(Suppl)

- 2):1112-1115.
24. Holt P, Yabuhara A, Prescott S, Venaille T, Macaubas C, Holt B, et al. Allergen recognition in the origin of asthma. Rising trends in asthma. Ciba Foundation Symposium 206. Chichester (UK): John Wiley; 1997:36-55.
 25. Prescott S, Macaubas C, Holt B, Smallacombe T, Loh R, Sly O, Holt P. Transplacental priming of the human immune system to an environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol.* 1998;160:4730-4737.
 26. Ponce P D, Benarroch L, González Cerruti R, Barroso R, Carneiro F, Meijomil P. Educación familiar, un modelo de prevención alérgica. *Invest Clín.* 1996;37(4):221-245.
 27. Arlian L, Platts-Mills T. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(Suppl):406-413.
 28. Castillo S, Sanchez-Borges M, Capriles A, Suarez-Chacón R, Caballero F, Fernández Caldas E. Systemic anaphylaxis after ingestion of mite contaminated flour. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(1)Part 2:304.
 29. Miike S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:704-713.
 30. Bollinger M, Wood R, Chen P, Eggleston P. Measurement of cat allergen levels in the home by use of an amplified ELISA. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1):124-125.
 31. Arruda L, Vails L, Ferriani V, Santos A, Pomés A, Chapman M. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:419-428.
 32. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RM, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: A prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992;3:110-127.
 33. Björkstén B, Kjellman N-Im. Risk factors in the development of allergy. En: Schatz M, Zeiger R, Claman H, editores. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy.* New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker; 1997.p.677-702.
 34. Zeiger R. Development and prevention of allergic disease in childhood. En: Middleton E Jr, Reed C, Ellis E, Adkinson N Jr, Yunginger J, Busse W, editores. *Allergy principle and practice.* San Louis: CV Mosby Co.; 1993.p.1137-1171.
 35. Kjellman N, Johansson S. Soy versus cow's milk in infants with biparental history of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy.* 1979;9:347-353.
 36. Ponce P D, Urdaneta R, Villarroel M, Rodriguez M, Capriles A, Sansone D. Asma: Prevención. *Arch Ven Puericult Ped.* 2003;(Suppl 1):38-42.
 37. Sansone D, Ponce P D, Urdaneta R, Villarroel M, Rodriguez M, Capriles A. Asma: Educación. *Arch Ven Puericult Ped.* 2003;(Suppl 1):43-47.