

Alergia y Vías Respiratorias

Número 1

Artículos Originales

Propiedades biológicas de los alérgenos inhalatorios

Wayne Thomas
Perth, Australia. *Pág. 1*

Consecuencias del asma materna sobre el aborto

Lucie Blais
Montreal, Canadá. *Pág. 9*

Factores Relacionados con la Carga de la Enfermedad en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

José Luis Izquierdo Alonso
Guadalajara, España. *Pág. 11*

Propiedades biológicas de los alérgenos inhalatorios

Biological properties of aeroallergens

Wayne Thomas

PhD, University of Western Australia,
Perth, Australia

ABSTRACT

*IgE-binding studies show that many of the common causes of inhalant allergy such as grass, olive, ragweed and birch pollen, house dust mite and some fungi have one or a few principal allergens that can account for most of the allergic response. The IgE binding to allergens from other sources can be more evenly spread amongst different proteins or as indicated in cat allergy varies with clinical presentation. The biological properties of nearly all of the principal allergens can now be predicted from the knowledge of their structures and they point to likely interactions with the innate immune system as well possible interactions with hormonal regulators of immunity. As found for the pectate lyases and the Ole e1-like proteins biologically similar proteins can be principal allergens for many species while the *Dermatophagoides* spp. and *Blomia tropicalis* allergens shows that allergens with the same biological properties show interspecies variation in allergen hierarchy. The properties show that the interactions of allergens with innate immunity and immuno-regulators will be different for different allergens and this concurs with the evidence that immune responses to allergens from the same source are regulated independently as are responses to co-presented allergenic and non-allergenic proteins.*

Key words: allergen, aeroallergen, innate, asthma, biological

RESUMEN

Los estudios de unión con la IgE demostraron que muchas de las causas comunes de alergia inhalatoria, como a las gramíneas, el olivo, la ambrosía, el polen de abedul, los ácaros del polvo doméstico y algunos hongos, tienen uno o unos pocos de los alérgenos principales que pueden representar la mayoría de las respuestas alérgicas. La IgE que se une a los alérgenos de otras fuentes puede diseminarse entre diferentes proteínas o, como indica la alergia al gato, varía con la presentación clínica. Las propiedades biológicas de casi todos los alérgenos principales pueden actualmente predecirse a partir del conocimiento de sus estructuras e indican las interacciones probables con el sistema inmunitario innato, así como las interacciones posibles con los reguladores hormonales de la inmunidad. Como se encontró para las pectato liasas y las proteínas similares a Ole e1, las proteínas biológicamente similares pueden ser los alérgenos principales para muchas especies, mientras que los alérgenos *Dermatophagoides* spp y *Blomia tropicalis* muestran que los alérgenos con las mismas propiedades biológicas tienen variación entre las especies en la jerarquía alérgica. Estas propiedades demuestran que las interacciones de los alérgenos con la inmunidad innata y los inmunorreguladores serían diferentes para los distintos alérgenos, y esto coincide con las pruebas que indican que las respuestas inmunes a los alérgenos de la misma fuente sufren una regulación por aumento (upregulation), independientemente de si son respuestas a las proteínas co-presentadas alérgicas y no alérgicas.

Palabras clave: alérgeno, aeroalérgeno, innato, asma, biológica

Introducción

Los aeroalérgenos tienen diversas estructuras, muchas de las cuales predicen sus propiedades biológicas. Hay alérgenos que inducen respuestas aumentadas de IgE y, en una perspectiva bioinformática, forman los focos de grupos unidos a la IgE, lo cual queda demostrado por el componente determinado por el diagnóstico.¹ También, probablemente controlen la progresión de la alergia dado que conllevan títulos elevados de IgE contra alérgenos que progresan hacia la aparición de enfermedad alérgica

persistente.² Los análisis más cuantitativos de respuestas a los alérgenos miden la unión a la IgE, que es un marcador más riguroso para las respuestas Th2, y si bien no todas las personas con títulos elevados de IgE presentan enfermedad, aproximadamente el 60% de los niños preescolares con títulos elevados a los alérgenos inhalatorios tiene asma, y la probabilidad de manifestar la afección es proporcional al título.³ Para considerar a los

títulos como significativos, históricamente se tomó un valor de corte de 0.35 kUI/l. A este nivel, aproximadamente el 15% de los niños presentará la enfermedad,³ con un incremento en la probabilidad en proporción con el \log_{10} del título de IgE. Los niños con títulos de IgE de 3 kUI/l tienen un 30% de probabilidad de presentar enfermedad, y aquellos con 30 kUI/l, un título elevado, tienen un 40% de probabilidad. En otro enfoque que utilizó criterios clínicos, un estudio enmascarado demostró que los médicos deberían diagnosticar alergia en el 20% de los niños con 0.35 UI/ml de anticuerpos IgE, en el 50% de los niños con 1 UI/ml y casi en el 100% de aquellos con niveles de 3.5 kUI/l.⁴ Las comparaciones con las pruebas cutáneas por punción demostraron que las personas con menos de 0.35 kUI/l de anticuerpos tienen frecuentemente respuestas positivas, de modo que los estudios con prevalencias de pruebas cutáneas positivas pueden ser engañosos.⁵

Alérgenos principales

Alérgenos del polen

Los anticuerpos IgE para los alérgenos del grupo 1 y 5 (inclusive los relacionados con el grupo 6) constituyen aproximadamente el 80% de los títulos al polen de gramíneas.⁶ Los alérgenos del grupo 1 son beta-expansinas que se unen a la matriz celular para aflojar las interacciones no covalentes con el fin de permitir la penetración del tubo polínico. Esto conlleva uniones sólidas a los carbohidratos complejos que los bioquímicos solamente pueden separar con reactivos caotrópicos.⁷ Muchas plantas tienen beta-expansinas en los frutos y las hojas, pero sólo las gramíneas producen grandes cantidades en el polen. Los alérgenos de los grupos 5/6 se encuentran sólo en *Pooideae*, así excluye el polen de gramíneas Bermuda. Su función es desconocida pero la estructura de Phl p 6 ha sido determinada como 4 haces helicoidales arriba y abajo.⁸ El principal alérgeno para el polen de abedul es Bet v 1, que representa aproximadamente el 80% de la unión a IgE. Los alérgenos

relacionados con el principal alérgeno del polen del abedul Bet v 1 están ampliamente distribuidos. La patogénesis está relacionada con las proteínas PR-10 que probablemente funcionen como transporte de las hormonas lipídicas.⁹ Si bien se encuentran en una amplia variedad de plantas y tejidos de plantas, las proteínas del polen PR-10 están restringidas a los árboles Fagales como abedul, roble y aliso. Las proteínas PR-10 se encuentran en otros tejidos, como el fruto del manzano, que son importantes alérgenos alimentarios. Los alérgenos Amb a 1 y 2 del polen de la ambrosía son responsables de hasta el 70% de la unión a IgE del polen de la ambrosía.¹⁰ Hay pectato liasas¹¹ que constituyen el principal grupo 1 de alérgenos de pólenes del cedro, ciprés y enebro.¹² Éstas hidrolizan las uniones de azúcares de la estructura de ácido galacturónico de la pectina, un componente de la matriz extracelular de las plantas. Las plantas tienen un gran número de genes de pectato liasas que son activados cuando se requiere la remodelación o destrucción tisular para el crecimiento y la maduración del fruto.¹³ Se espera así que los alérgenos se unirán a los polisacáridos complejos. Ole e 1 del olivo representa el 90% de la unión de los extractos polínicos a la IgE.¹⁴ Ole e 1 y las proteínas similares a éste cada vez despiertan más interés dado al cultivo diseminado de olivos y debido a que los alérgenos de las plantas comunes tales como Pla l 1 de las plantaciones de plátano inglés, Fra e 1 de los árboles de fresno, Lig v 1 del ligustro y Syr v 1 de la lila¹⁵ son miembros de la familia de proteínas similares a Ole e 1. Los alérgenos emergentes Che a 1 y Sal k 1¹⁶ también pertenecen a esta familia. Che a 1 de *Chenopodium album* o pata de ganso se relaciona con la quinoa, un alimento básico sudamericano que actualmente se cultiva en regiones montañosas de África y Asia. Sal k 1 de *Salsola kali*, conocido como cardo ruso, planta corredora y espinosa, está ganando importancia con la población de las zonas desérticas. Los alérgenos del polen de gramíneas del grupo 11, conocidos inicialmente por la similitud de la secuencia con el inhibidor tripsina de la soja, pertenecen a esta familia. La función de las proteínas similares a Ole e 1 no se ha determinado, pero el miembro de la familia LAT52 del polen del tomate existe como parte de un complejo molecular que interactúa con los receptores quinasa que inician el crecimiento del tubo polínico.¹⁷ También, tienen una similitud en la secuencia con las extensinas, que son proteínas involucradas en las interacciones de la matriz celular, pero las proteínas similares a Ole e 1 no tienen los patrones de hidroxiprolina que son O-glucosiladas en las extensinas. Ole e 1 *per se* tiene una N-glucosilación alta y variable.¹⁸ Ole e 4 y 7 han sido designados alérgenos principales, pero sólo sobre la base de su prevalencia.¹⁸ Ole e 7, junto con los alérgenos de la artemisa y la maleza, es una proteína de transferencia de lípidos. Estas proteínas son de

interés debido a que son importantes alérgenos alimentarios en la fruta. La unión de IgE a los alérgenos del polen es variable y no prevalente y su interés radica en las potenciales reactividades cruzadas con los alimentos.¹⁹

Las respuestas de IgE más altas a la maleza común, artemisa, abundan en defensina Art v 1, la proteína de unión a lípidos Art v 3 y la profilina Art v 4.¹⁰ El homólogo de Amb a 1, Art v 6, no demostró una alta unión a IgE, pero sólo la proteína recombinante se examinó a partir de Amb a 1 y puede no ser estructuralmente auténtica.¹¹ Art v 1 tiene un dominio rico en cisteína N-terminal, característico de todas las defensinas, y un dominio C-terminal rico en prolina O-glucosilada, que se propuso como mediador de la unión a las paredes celulares para crear una barrera defensina o un depósito que puede ser rápidamente movilizado por la escisión proteolítica.²⁰ Par h 1 de *Parthenium hysterophorus*, una maleza y causa principal de rinitis alérgica en la India y en la costa del golfo de los EE.UU., tiene la misma defensina y los dominios de O-glucosilación.²¹ Las defensinas de las plantas tienen unión específica a los esfingolípidos,²² que en los mamíferos interactúan con receptores y enzimas específicas que estimulan las respuestas inflamatorias e inmunes.²³

Alérgenos de los mamíferos

Las lipocalinas son los alérgenos más frecuentemente identificados en los mamíferos tales como perro, gato, vaca, ratón y caballo. Su estructura compartida tiene una característica de barril beta, alfa hélice y un dominio de unión a lípidos, a menudo asociado con el transporte de mediadores lipídicos con una diversidad de funciones. Sin embargo, existen otros alérgenos. La unión de IgE en la alergia del perro es bastante uniformemente compartida por las lipocalinas Can f 1, 2 y 4, Can f 3 albúmina y Can f 5, una calicreína prostática con actividad de arginina estearasa.²⁴ El alérgeno de la proteína urinaria del ratón, Mus m 1, es una lipocalina de la familia de globulinas 2alfa u que se une a los lípidos, por ejemplo para transportar feromonas en la orina.²⁵ A pesar de su frecuente caracterización como un representante de los alérgenos del ratón, la mitad de las personas con alergia a los ratones tienen muy pocos anticuerpos Mus m 1 y producen IgE contra otras proteínas.²⁶ El caballo produce dos lipocalinas como alérgenos, albúmina y Equ c 4 denominadas laterina, una proteína de la superfamilia del paladar, el pulmón y el epitelio nasal (PLUNC), que comprende la proteína de unión (LBP) a lipopolisacáridos (LPS) y las proteínas que aumentan la permeabilidad/bactericidas, ambas se unen a los LPS.²⁷⁻²⁹ También, son surfactantes. La laterina producida en la piel del caballo puede esparcirse por el sudor²⁷ y las PLUNC de pulmón contribuyen a las propiedades surfactantes de las secreciones de la vía aérea.²⁸ La familia BPI/LBP es parte del

sistema inmunitario innato y se demostró que es capaz de ayudar a las células CD14 a transportar LPS hacia los receptores celulares.²⁹ Fel d 8 del gato³⁰ y Der p 7 del ácaro del caballo (HDM)³¹ son parte de esta familia.

Fel d 1 es el alérgeno principal del gato y puede reemplazar a los extractos de gato como reactivo diagnóstico.³² No obstante, puede requerirse alguna calificación en vista del hallazgo de que los adultos con rinoconjuntivitis tienen bajos títulos de anticuerpos IgE contra Fel d 1, aun en aquellos altamente sintomáticos.³³⁻³⁶ Los alérgenos Fel d 4, 7 pueden, como se ha demostrado,^{30,33} ser ligandos predominantes de IgE. Fel d 1 es un heterodímero de 2 cadenas, que se empaquetan juntas para formar un haz de 8 hélices.³⁷ Los heterodímeros posteriormente se dimerizan para formar un tetrámero. Éste es una uteroglobina típica capaz de unirse a lípidos de pequeño a mediano tamaño, como las prostaglandinas. Proteínas similares son producidas por otros animales y los extractos de perro contienen una proteína similar a Fel d 1 capaz de unirse a IgE,³⁸ pero aparentemente no en igual grado.

Alérgenos de cucaracha

Los alérgenos de cucaracha, por grupo, son:

- 1) la proteína de membrana microvillar,
- 2) el ligando similar a la aspartato proteasa,
- 3) la arilforina similar a hemocianina, 4) la calicina, 5) la glutatión-S-transferasa tipo 2,
- 6) la troponina, 7) la tropomiosina, 8) la miosina de cadena liviana, 9) la arginina quinasa y 10) la serina proteasa. Los principales alérgenos para las cucarachas americanas, más importantes en los países asiáticos de Taiwán y Tailandia, pertenecen, según datos de prevalencia, a los grupos 1, 3, 7⁴⁰ y 10.⁴¹ Se informaron estimaciones basadas en la unión a IgE de los alérgenos recombinantes para la cucaracha alemana, que predomina en EE.UU. y Europa. Bla g 5, seguido por Bla g 2 tuvieron los títulos más altos, con algunas respuestas aumentadas a Bla g 4 y bajos títulos para Bla g 1 y Per a 7 que, al ser una tropomiosina, se espera que tenga reacción cruzada con Bla g 7.⁴² Se encontró que Bla g 6 tiene una muy baja prevalencia de unión a IgE.⁴³ Todavía

restan ser evaluadas las serina proteasas y la arginina quinasa de estas especies. Un estudio proteómico de la cucaracha alemana en Taiwán⁴⁴ demostró que Bla g 2, 4, 7, 9 y una vitelogenina parecen ser las proteínas de unión a IgE más importantes, con poca actividad de Bla g 5. Dado que la cucaracha americana es la especie más abundante en esta región, el papel de la reactividad cruzada requiere ser investigado. La vitelogenina es muy interesante dado que es una proteína que se une a los lípidos, y la vitelogenina o su apolipoforina relacionada es un alérgeno de los ácaros del polvo doméstico. Bla g 2 es un miembro de la familia de las glucoproteínas asociadas con el embarazo que tienen una similitud estructural con las aspartato proteasas, sin su función proteolítica. El sustrato de proteasa inactivo partido se espera que pueda unirse a un ligando desconocido.⁴⁵ Bla g 4 es una lipocalina asociada con los órganos reproductores masculinos, que se une a la hormona de crecimiento lipídica juvenil.⁴⁶

Ácaros del polvo doméstico

Los principales alérgenos de *Dermatophagoides* spp son alérgenos cisteína proteasas del grupo 1 y del dominio ML del grupo 2 que, en combinación, representan el 50% al 60% de la unión a IgE. La mayoría de las otras uniones pueden atribuirse a alérgenos de nivel medio de los grupos 4, 5, 7 y 21.^{47,48} La unión a IgE de los alérgenos serina proteasas del grupo 3 es baja, y de igual modo lo son las respuestas a la glutatión transferasa del grupo 8, a la unión a ácidos grasos del grupo 13 y a los grupos 15 y 18 que contienen el dominio de unión a quitina. Es interesante destacar que la unión de IgE a Der p 15 y 18, los alérgenos que no tienen reacción cruzada y tienen secuencias dispares, se correlacionan entre sí, pero no con otros alérgenos de los ácaros del polvo doméstico.^{49,50} En áreas urbanas de temperatura templada de Australia y Europa, las respuestas a la tropomiosina del grupo 10 son infrecuentes.⁵¹ Las personas alérgicas a *Blomia tropicalis*, encontrados en regiones tropicales y subtropicales como las altamente pobladas de Sudamérica y Asia, tienen respuestas menores a los alérgenos de

los grupos 1 y 2 y, en cambio, tienen predominantemente respuestas más significativas a los alérgenos del grupo 5 y los relacionados del grupo 21, y respuestas fuertes a los alérgenos del grupo 7.^{47,48}

Los alérgenos cisteína proteasas del grupo 1 son similares a la papaína y las proteínas del dominio ML del grupo 2 son nombradas por el acrónimo del antígeno 2 de diferenciación mielóide (MD-2) de reconocimiento lipídico.⁴⁷ Todas las proteínas del dominio ML tienen una cavidad hidrófoba para el transporte de lípidos. MD-2 es crucial para la inmunidad innata debido a que transporta LPS hasta los receptores tipo *Toll-4* (TLR) de las células presentadores de antígenos que provocan la señalización intracelular que produce citoquinas inflamatorias. La capacidad de Der p 2 para remedar esta función se describe más abajo. Si bien sus secuencias son dispares en un 60% a 70% entre las especies de alérgenos de los grupos 5 y 21 y dentro de éstas, son proteínas homólogas. Blo t 5 y Der p 5 tienen estructuras similares que consisten de un haz de espirales enrolladas.^{52,53} La estructura cristalina de Der p 5 demostró la capacidad para formar jaulas de multímeros con interiores hidrófobos que indican que transportan moléculas lipídicas. Es esperable que los alérgenos del grupo 7 de la familia de proteínas que se unen a LPS/de la permeabilidad bacteriana^{54,55} se unan a lípidos; esto se demostró para la polimixina lipídica pero no para LPS.⁵⁵ Los alérgenos del grupo 4 son alfa amilasas.

Alérgenos fúngicos

Los hongos más importantes desde una perspectiva global son *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria* y *Cladosporium*.⁵⁶ Es difícil identificar los alérgenos principales en *Penicillium* debido a que no se informaron comparaciones cuantitativas. Sin embargo, los grupos 13 y 18 de serina proteasas alcalinas y vacuolares se unen a IgE en casi todos los pacientes.⁵⁷ La ribotoxina Asp f 1 es el alérgeno principal de *Aspergillus fumigatis*. Se une a IgE en aproximadamente un 75% de los pacientes con el cuadro infeccioso denominado aspergilosis broncopulmonar alérgica. En pacientes asmáticos con alergia a *Aspergillus* hay una buena concordancia de unión a Asp f 1 y a los extractos con anticuerpos contra Asp f 1, que representan del 30% al 100% de las uniones.⁵⁸ Las serina proteasas Asp f 13 y 18, que tienen secuencias muy similares a las enzimas *Penicillium*, se encontró que se unen a IgE con gran frecuencia en Taiwán,⁵⁷ pero dado que hay reactividad cruzada entre las especies, resta identificarse la fuente principal de sensibilización. Excepto para Cla h 8 NADP-deshidrogenasa dependiente del manitol, un componente predominante en los extractos, todos los alérgenos *Cladosporium* tienen especificidades menores, con prevalencias de unión a IgE bajas, del orden del 20%. La unión de Cla h 8 tiene una prevalencia del 57%.⁵⁶ Alt a 1 es

el único con especificidad principal por *Alternaria*. Se une a IgE en un 95% de las personas alérgicas con un promedio de 15 kUI/l, que representa el 60% del valor de unión a IgE para los extractos.⁵⁹ Esta proteína de 14 kDa tiene actividad de esterasa y fosfatasa,⁶⁰ sin similitudes en la secuencia con las enzimas conocidas.

Mecanismos biológicos de aumento de las respuestas

Cisteína proteasa

Los experimentos que inyectaron Der p 1 y Der f 1 con el adyuvante alumbre inductor de Th2 encontraron bajas respuestas de IgE si la actividad proteolítica de los alérgenos se había inactivado de manera irreversible.^{61,62} Los experimentos subsecuentes con papaína, un potente alérgeno ocupacional, demostraron que la actividad de cisteína proteasa tiene una acción adyuvante inductora de Th2 independiente.⁶³⁻⁶⁶ La administración intranasal de dosis bajas de papaína induce alergia crónica e hiperreactividad de las vías aéreas y actividad adyuvante por los antígenos no implicados, los cuales no están relacionados con la respuesta inmune a la cisteína proteasa.⁶⁶ Por lo menos por inyección, las serina proteasas no son activas.⁶⁴ Al igual que las serina proteasas de los ácaros del polvo doméstico, inducen bajas respuestas de anticuerpos IgE.^{47,51,65} Las serina proteasas de *Penicillium* podrían ser importantes, pero esta clase de enzimas no es crítica dado que se informó unión a IgE de la serina proteasa vacuolar en más del 50% de las personas con sensibilización a *Cladosporium* spp en Taiwán, y sólo unión a IgE en el 15% de aquellas sensibilizadas en Europa.⁶⁸

Las cisteína proteasas pueden ayudar a los alérgenos a romper las barreras epiteliales o escindir los receptores extracelulares reguladores como CD23 e interleuquina (IL) 2,⁶⁹ los experimentos con inyecciones con papaína demostraron que los basófilos desempeñan un papel en ello.^{64,65} Sin embargo, las cisteína proteasas en los extractos de ácaros del polvo doméstico son oxidativamente inactivas⁷⁰⁻⁷² y pueden ser todavía más inactivadas por el potencial oxidante redox del líquido extracelular.⁷³ Las fracciones cromatográficas que contienen Der p 1 son enzimáticamente inactivas sin los agentes reductores,⁷⁰ de modo que si se purifican Der p 1 y los extractos de los ácaros del polvo doméstico, no pueden escindir Boc-FSR-MCA y Boc-LLVY-MCA,⁷² los cuales son sustratos excelentes para Der p 1 y Der f 1 activados.⁷⁴

Los endosomas y lisosomas tienen mecanismos especiales para mantener un ambiente reductor. La cisteína del líquido extracelular se reduce en el citoplasma y la cisteína se transloca activamente dentro de las vesículas.⁷³ Esto es crucial para la función de las cisteína proteasas residentes

que median la función nuclear de los lisosomas,⁷⁵ que incluye la escisión de las cadenas invariables y la modificación de los TLR. La cisteína proteasa de los endosomas sometidos a estrés también pueden ingresar al citosol y activar a las caspasas de los inflamasomas⁷⁶ para liberar IL-18 e IL-1 beta, que estimulan preferentemente las respuestas Th2 y Th17.^{77,78} La cisteína proteasa del helminto *Fasciola hepatica*, que desvía la inmunidad del hospedero de respuestas Th1 a las no protectoras Th2, demostró actuar en los endosomas de los macrófagos para escindir TLR-3 y dejar TLR-4 intacto.⁷⁹ Esto interrumpe la producción de mediadores proinflamatorios, especialmente IL-12, al bloquear la vía de señalización de TLR3 y TLR4 restante. El interferón beta inducido por la vía de señalización de TRIF bloquea las respuestas Th2 vía GATA-3⁸⁰ e induce IL-12.⁸¹ En contraste con la acción endosómica, la inducción de TSLP de las células epiteliales por la papaína preactivada fue dependiente de TRIF, lo que indica un mecanismo extracelular diferente.⁶⁵

Receptor de leptina tipo C inducido por respuestas Th2

Las glucoproteínas o los glucanos que se unen a alérgenos pueden inducir respuestas Th2 mediante la activación de los receptores inmunes innatos de leptina tipo C, específicamente proteína de unión a manosa, señal DC y dectina. La unión de estos receptores, demostrada comúnmente en estudios de parásitos, modifica la señalización de TLR para desviar la producción de citoquinas a IL-4 e IL-13,⁸⁰ que constituye una vía de retroalimentación positiva que induce más células dendríticas y macrófagos activados alternativamente, con regulación por aumento de los receptores de leptina tipo C.^{82,83} La curación de heridas⁸⁴ y la IL-33⁸⁵ liberada de las células dañadas puede también incrementar la producción de macrófagos activados alternativamente, lo cual puede explicar algunos factores de riesgo para la sensibilización.

Se realizó la descripción de Der f 186, Fel d 1 37, Phl p 1 6, Ole e 1 18, Bla g 2 87 y Alt a 1 60 que son glucoproteínas que pueden interactuar con lectinas y captar

eficientemente Der p 1 por los receptores de manosa de las células.⁸⁸ Se demostró que el silenciamiento genético inhibe la captación de Der p 1, Der p 2, Ara h 1, Bla g 2 y Can f 1 por las células humanas con depleción de los receptores de manosa^{89,90} y las células dendríticas con depleción de los receptores de manosa sobreproducidas por el regulador inmune indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) después de la incubación con LPS y Der p 1.⁸⁹ Los ratones con inactivación genética del receptor de manosa inyectado con Fel d 1 en alumbre también demostró ser incapaz de producir anticuerpos contra IgE,⁹⁰ pero dado que las proteínas no glucosiladas Bet v 1⁹¹ beta-lactoglobulina⁹² inyectadas con alumbre inducen rápidamente IgE^{93,94} la significación es poco clara. Los aeroalérgenos importantes que no están glucosilados son Der p 2 95, Bet v 1 91, alérgenos de las gramíneas del grupo 5⁶ y Amb a 1.⁹⁶ Las respuestas disminuidas a Der p 2 encontradas después de la represión del receptor de manosa podrían deberse al glucolípido asociado.

Mimetismo MD-2

El descubrimiento de que MD-2 transporta LPS hacia TLR-4 para activar las respuestas inflamatorias indica que Der p 2 relacionado puede remedar esto. De hecho, Der p 2 puede restaurar la respuesta de las células deficientes en MD-2 a LPS⁹⁷ y aumentar las respuestas en las células MD-2 con depleción de MD-2. Notablemente, la administración intranasal de Der p 2 y LPS podría sensibilizar a los ratones a la hipersensibilidad pulmonar eosinofílica, de manera dependiente de TLR-4 pero independiente de MD-2.⁹⁷ Estas observaciones provocativas actualmente necesitan reconciliarse con aquellas que demuestran que los LPS aumentan la hipersensibilidad a ovoalbúmina unida a estructuras no lipídicas⁹⁸ y para demostrar que la sensibilización inducida no es una sensibilización transitoria que precede la tolerancia a la inhalación.⁹⁹ Der f 2 se une a LPS con estequiometría univalente¹⁰⁰ y cambia la posición de los aminoácidos que podría, por analogía con MD-2,¹⁰¹ crear una segunda región de unión a TLR-4 para la dimerización del receptor. La comparación de Der f 2 con MD-2 por

Ichikawa y colaboradores¹⁰⁰ mostró que conservaron tres residuos básicos utilizados por MD-2 para unir, en principio, TLR4 y los residuos aromáticos hidrófobos utilizados por MD-2 para unir LPS. La comparación con Blo t 2, que sólo tiene un 30% de identidad aminoácida con Der f 2, muestra que carece del residuo clave básico de unión a TLR-4 equivalente a Der f 2-K77; el residuo F75 que se une a LPS aromáticos fue la histidina. Esto puede explicar las escasas respuestas de IgE a Blo t 2 y ofrece una vía para la experimentación.

Interacciones hormonales

Las proteínas homólogas a las lipocalinas¹⁰² y el alérgeno uteroglobina Fel d 1 38 transportan y secuestran inmunomoduladores lipídicos, tales como esteroides y retinoides, e inhiben sus receptores. Los alérgenos inhalatorios de estas familias pueden, por ende, afectar las respuestas inmunes, especialmente la uteroglobina Fel d 1, que inducen respuestas muy elevadas de IgE en algunas personas y es muy abundante en el aire.¹⁰³ El ratón con inactivación genética de uteroglobina demostró exacerbación de la eosinofilia pulmonar inducida por alérgenos, que se encontró asociada con un incremento de PGD2 y, además, demostró que la administración de uteroglobina revirtió la inflamación y la hiperproducción de PGD2.¹⁰⁴ Sin embargo, los estudios subsecuentes demostraron efectos pleomórficos de la uteroglobina sobre la activación de células Th2,⁶⁸ de modo que pueden producirse interacciones complejas. De hecho, la señalización por medio del receptor CRTH2 puede activar las células Th2 y, si bien la señalización vía DP puede activar la inflamación, suprime la activación y migración de células dendríticas e inhibe las respuestas inflamatorias Th2 en el pulmón del ratón.¹⁰⁵ Así, el secuestro de PGD2 por la proteína uteroglobina podría estimular el inicio de la sensibilización alérgica. Los pólenes también contienen eicosanoides estimulantes de alergia,¹⁰⁶ pero se desconoce si están asociadas con proteínas particulares. Las defensinas similares a Art v 1 se unen a esfingolípidos. Como se revisó en un estudio,¹⁰⁷ constituyen una clase amplia de mediadores que se unen a los receptores acoplados a la proteína G y son quimiotácticos para la mayoría de las células inflamatorias, como mastocitos, eosinófilos y linfocitos. De importancia en la sensibilización, también pueden regular la migración de retorno y la salida de linfocitos hacia y desde los órganos linfoides. La administración del esfingolípido S1P produce IL-4 e IL-13 y puede, también, dirigir la respuesta inmune hacia las respuestas Th17. Como se demostró para la alfa-sarcina, que tiene un 88% de identidad aminoácida con Asp f 1, las ribotoxinas inducen IL-8 por la activación de las quinasas de estrés en concentraciones micromolares¹⁰⁸ y se espera que se encuentren en la exposición ambiental.

Ligandos de los patrones moleculares asociados con patógenos

Las estructuras de Bet v 1, Der p 2 y Der f 2, Fel d 1, las lipocalinas de los mamíferos, Bla g 4, Der p 5 y Der p 7 demostraron que podrían complejizarse con ligandos de lípidos y glucolípidos y, así, estar bien posicionadas para unirse a TLR, lectina tipo C y otros receptores de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP). Los alérgenos también tienen estructuras para la unión de carbohidratos. Como se demostró para los alérgenos del maíz del grupo 1 de gramíneas, Zea m 1, en concordancia con ser una expansina, pertenece a una familia que tiene un módulo de unión a carbohidratos III.¹⁰⁹ Este módulo fue propuesto para Der p 2¹¹⁰, pero Der p 2 carece de los residuos aromáticos de superficie necesarios y es claramente una proteína del dominio ML. Las pectato liasas de la ambrosía, cedro y ciprés se unen a carbohidratos complejos y la función de proteínas relacionadas a Ole e 1 es desconocida, pero son miembros de una familia más grande que se cree que tienen actividades de ligandos diversas para las proteínas y los carbohidratos. Se demostró que el homólogo del tomate LAT52 es parte de un complejo molecular y el homólogo Sn20n se encuentra en zonas de escisión tisular, lo cual indica interacciones con la matriz celular.¹¹¹

Regulación específica de los alérgenos

El primer paso inmunológico para la sensibilización alérgica podría ser una interacción entre el alérgeno y el sistema inmunitario innato. Con algunas pruebas al respecto, se demuestra que muchos de los alérgenos principales tienen propiedades que podrían generar estas interacciones, y no son las mismas para todos los alérgenos. También, hay un potencial para la modulación inmunohormonal específica de los alérgenos. Además de la regulación específica de los alérgenos, es probable que haya mayores órdenes de control, tales como los factores genéticos y del desarrollo, que podrían guiar la susceptibilidad a la sensibilización en general y adjuntas, entre las fuentes de alérgenos, como los eicosanoides en el polen, que podrían aumentar la sensibilización a los alérgenos co-presentados. Mientras tales mecanismos pueden ser puntos de control, las pruebas disponibles demuestran que las respuestas a los alérgenos individuales y los antígenos co-presentados son regulados de modo diferente y, de este modo, las propiedades específicas de los alérgenos son importantes.

Se demostró muy claramente la regulación específica de los alérgenos para la alergia al polen de gramíneas. Los grupos 1 y 11 de alérgenos inducen respuestas Th2 puras, mientras que los grupos 4 y 5 inducen una mezcla amplia de citoquinas Th1, Th2 y Th17.¹¹² Esto fue determinado mediante el examen de

las respuestas a los péptidos que contienen epitopes de células T que representan el espectro completo de los alérgenos de las gramíneas. La veracidad de las observaciones fue avalada por el hecho de que diferentes péptidos del mismo alérgeno tuvieron perfiles de citoquinas concordantes, y dado que los péptidos fueron utilizados para la liberación de citoquinas, no sería debido a los sesgos inducidos *in vitro* por las propiedades de los alérgenos. La regulación de IgE específica de los alérgenos también fue demostrada por la unión a IgE de los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico. La magnitud de los títulos de anticuerpos de las personas alérgicas a Der p 15 y 18 que contienen el dominio de unión a quitina y similar a quitina están altamente correlacionadas,^{49,50} pero no para los títulos a los alérgenos principales Der p 1 y 2 o Der p 5 y 7 que se correlacionan entre sí.^{49,67} Der p 15 y 18 sólo tienen un 29% de secuencias idénticas y se espera que no tengan reactividad cruzada.⁴⁹ Sin embargo, es aparente un control superior debido a que los anticuerpos contra Der p 15 y 18 sólo se encontraron en personas con anticuerpos frente a los alérgenos principales. Especulativamente, las respuestas a Der p 15 y 17 podrían estar reguladas en forma separada por una asociación con la quitina. Las respuestas a los antígenos inhalatorios no alérgicos raramente fueron estudiados, pero estos estudios parecen ser necesarios para determinar las diferencias entre las respuestas alérgicas y no alérgicas. Las respuestas a la ferritina de los ácaros del polvo doméstico abundantes pero no alérgicas¹¹³ son altamente esclarecedoras; la ferritina induce grandes respuestas proliferativas de células T que son de similar magnitud a las respuestas Der p 2 y se correlacionan altamente con la magnitud de la respuesta a Der p 2.¹¹⁴ La liberación de citoquinas Th1 inducida por Der p 2 y ferritina es similar tanto para los sujetos alérgicos como para los no alérgicos. Para estos últimos, las respuestas de citoquinas Th2 a la ferritina son, de hecho, superiores a las de Der p 2. Sin embargo, para los pacientes alérgicos, la producción de citoquinas Th2 a la ferritina no se modificó, mientras que las respuestas Th2 a Der p 2

se incrementó por encima de los niveles encontrados para la ferritina y, de manera característica, por encima de los sujetos no alérgicos. Las respuestas a estas proteínas de los ácaros del polvo doméstico son, por ende, claramente afectadas por diferentes mecanismos regulatorios.

La comprensión de la interacción de los alérgenos con la inmunidad innata y la regulación hormonal inmunomoduladora de la alergia pueden probar ser fundamentales para el entendimiento de cómo las personas alérgicas se sensibilizan y cómo los sujetos

no alérgicos presentan resistencia a la sensibilización. Los datos demuestran que hay una regulación específica de los alérgenos y esto puede deberse a las propiedades biológicas de los alérgenos y ser diferente para los distintos alérgenos. En lo inmediato, esto demuestra la necesidad de estudiar las respuestas inmunes a los alérgenos y no a los extractos. Se espera que el uso de microarreglos de alérgenos para los estudios de anticuerpos pueda revelar datos que amplíen las observaciones descritas arriba para la regulación específica de los alérgenos en la alergia a los ácaros del polvo doméstico; esto debería concordar con los hallazgos de los estudios comparativos similares llevados a cabo con células T.

► **El autor no manifiesta conflictos de interés.**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Bibliografía

- Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 40(6):911-921, 2010.
- Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 39(10):1551-1557, 2009.
- Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 116(4): 744-749, 2005.
- Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 58(9):921-928, 2003.
- Haahtela T, Jaakonmäki I. Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy* 36(4):251-256, 1981.
- Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 130 (2) :87-107, 2003.
- Tabuchi A, Li LC, Cosgrove DJ. Matrix solubilization and cell wall weakening by β -expansin (group-1 allergen) from maize pollen. *Plant J* 68(3):546-559, 2011.
- Vrtala S, Focke M, Koepke J, et al. Genetic engineering of the major timothy grass pollen allergen, Phl p 6, to reduce allergenic activity and preserve immunogenicity. *J Immunol* 179(3):1730-1739, 2007.
- Radauer C, Lackner P, Breiteneder H. The Bet v 1 fold: an ancient, versatile scaffold for binding of large, hydrophobic ligands. *BMC Evol Biol* 8:286, 2008.
- Gadermaier G, Wopfner N, Wallner M, et al. Array-based profiling of ragweed and mugwort pollen allergens. *Allergy* 63(11):1543-1549, 2008.
- Wopfner N, Jahn-Schmid B, Schmidt G, et al. The alpha and beta subchain of Amb a 1, the major ragweed-pollen allergen show divergent reactivity at the IgE and T-cell level. *Mol Immunol* 46(10):2090-2097, 2009.
- Midoro-Horiuti T, Schein CH, Mathura V, et al. Structural basis for epitope sharing between group 1 allergens of cedar pollen. *Mol Immunol* 43(6):509-518, 2006.
- Sun L, van Nocker S. Analysis of promoter activity of members of the peclate lyase-like (PLL) gene family in cell separation in Arabidopsis. *BMC Plant Biol* 10:152, 2010.



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

El primer alérgeno clonado y secuenciado fue Der p 1 del ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y se demostró que es una cisteína proteasa.

¿Cuáles de las siguientes enzimas se comportan frecuentemente como alérgenos inhalatorios?

A, Las proteasas son a menudo alérgenos importantes; B, Las cisteína proteasas son a menudo alérgenos importantes; C, Las serina proteasas son alérgenos importantes; D, Las cisteína proteasas son alérgenos inhalatorios importantes para los ácaros del polvo doméstico de *Dermatophagoides* spp.

Verifique su respuesta en

siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129033



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Thomas W. Propiedades biológicas de los alérgenos inhalatorios. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 1(1):1-8, Ene 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Thomas W. *Biological properties of aeroallergens*. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 1(1):1-8, Ene 2017.



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

Thomas Wayne, University of Western Australia, 6009, Perth, Australia
wayne@icr.uwa.edu.au



Consulte en: www.siicsalud.com

Versión en inglés, especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales del autor.

Consecuencias del asma materna sobre el aborto

The impact of maternal asthma on abortion

Lucie Blais

Full Professor, Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal, Montreal,
Canadá

Fatima-Zohra Kettani

MSc, Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal, Montreal,
Canadá

Amélie Forget

MSc, Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal, Montreal,
Canadá

El asma materna, especialmente cuando está mal controlada, puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo. Este hecho pone de manifiesto la importancia del mantenimiento del control óptimo del asma antes de la gestación y durante ésta.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

El asma durante la gestación, especialmente cuando está mal controlada, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, según los resultados de un estudio canadiense publicado en la revista *Human Reproduction*, en 2013.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte en embarazadas con asma y sin asma, con la finalidad de determinar si el asma materna, y específicamente si el nivel de control y gravedad, podrían influir en el riesgo de aborto tanto espontáneo como inducido (terapéutico), ya que se dispone de muy poca información acerca de este importante aspecto. De hecho, según los autores, sólo en un trabajo previo, realizado por Tata y col., se evaluó la asociación entre el asma materna y los abortos espontáneos e inducidos, por separado. Dicha investigación sugirió un incremento moderado del riesgo de abortos espontáneos, especialmente en las mujeres con asma más grave y en aquellas con antecedentes de exacerbaciones asmáticas, y una disminución leve en el riesgo de abortos inducidos. Con el objetivo de analizar esta asociación, de máxima relevancia clínica, entre 1990 y 2002 se identificaron 15 107 embarazadas con asma y 34 331 embarazadas sin asma, con una edad de entre 13 y 50 años, a partir de los datos de tres bases administrativas de salud en Quebec. Estos registros aportaron información sobre las prestaciones clínicas (incluso los diagnósticos), las internaciones por cuadros clínicos agudos, los fármacos prescritos y proporcionados a los residentes con cobertura pública (alrededor del 43% de la población) en las farmacias de la comunidad y todos los nacimientos de niños vivos y muertos en Quebec.

Se consideró que las mujeres presentaban asma cuando tuvieron, al menos, un diagnóstico de la enfermedad y una prescripción de medicación antiastmática en los dos años previos al embarazo o durante la gestación. Para conocer la gravedad del asma y el control de esta alteración por parte de las pacientes en el año previo a la semana 20 de gestación o a la interrupción del embarazo, se utilizó un índice validado, creado previamente por los autores. Este índice se basa en el uso de fármacos que controlan el asma (para la gravedad de la enfermedad) y en la incidencia de exacerbaciones asmáticas que motivaron internaciones, consultas de urgencia o la prescripción de corticoides por vía oral o de fármacos de rescate en dosis elevadas (para el control del asma). Los abortos espontáneos e inducidos se identificaron a partir de los diagnósticos clínicos correspondientes en las bases administrativas de datos. Se comparó la prevalencia de abortos espontáneos e inducidos entre las pacientes con asma y las mujeres sin asma.

Globalmente, el 15.9% y el 29.5% de los 49 438 embarazos culminaron en abortos espontáneos o inducidos, respectivamente. La presencia de asma se asoció con un 41% más riesgo de aborto espontáneo y con una probabilidad un 8% más baja de

aborto inducido. La gravedad del asma no se asoció con ningún tipo de aborto, en tanto que el asma no controlada aumentó las probabilidades de aborto espontáneo en un 26% y de abortos inducidos en un 11%. También, la menor edad y la mayor edad, el estado socioeconómico bajo, el antecedente de abortos y el uso de drogas teratogénicas representaron factores importantes de riesgo para los dos tipos de abortos. Con la finalidad de conocer la influencia de algunas variables adicionales que no están registradas en las bases de datos, pero que pueden constituir factores de confusión (como el consumo de alcohol y tabaco y el índice elevado de masa corporal), se efectuaron análisis de sensibilidad. Con ellos se confirmó que es improbable que dichos factores expliquen el riesgo aumentado observado de abortos espontáneos.

Se sugiere que la hipoxia asociada con la enfermedad en sí misma (asma), y especialmente la hipoxia durante las

exacerbaciones agudas de asma (ataques de asma), o bien los fármacos utilizados para el tratamiento de esta afección respiratoria podrían contribuir al riesgo incrementado de abortos detectado en el estudio. El posible mecanismo involucrado en el riesgo reducido de abortos inducidos, en cambio, fue menos comprendido. Así, los abortos inducidos podrían obedecer a motivos terapéuticos o personales. Por lo tanto, es posible que una paciente con asma que desea tener un hijo tenga mayor supervisión clínica, con lo cual se reduciría el riesgo de abortos terapéuticos, sin mencionar los abortos voluntarios en este caso también.

La investigación tuvo importantes ventajas, sobre todo las relacionadas con la utilización de una amplia cohorte de embarazos y el acceso a datos validados, como para responder el interrogante del estudio. Sin embargo, los resultados podrían ser más aplicables a las pacientes que pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, un factor que limita la generalización de los hallazgos.

En resumen, esta investigación identificó un factor predictivo modificable de riesgo de abortos espontáneos, un fenómeno que aporta información adicional sobre la importancia del control óptimo del asma, tanto antes de la gestación como durante ésta.

► **Las autoras no manifiestan conflictos de interés.**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Blais L, Kettani FZ, Forget A. Consecuencias del asma materna sobre el aborto. Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias 1:9-10, Ene 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Blais L, Kettani FZ, Forget A. *The impact of maternal asthma on abortion.* Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias 1:9-10, Ene 2017.



Consulte en: www.siicsalud.com
Versión en inglés, especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales de las autoras.



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

El asma durante la gestación, especialmente cuando está mal controlada, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo.

Indique los factores de riesgo tanto para el aborto inducido como para el espontáneo:

A, Asma no controlada; B, Antecedente de abortos; C, Uso de fármacos teratogénicos; D, Estado socioeconómico bajo; E, Todas son ciertas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136448



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

L. Blais, Université de Montréal, Montreal, Canadá
lucie.blais@umontreal.ca

Factores relacionados con la carga de la enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Related factors with the burden of disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease

José Luis Izquierdo Alonso

Médico, Jefe del Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

La disnea y el grado de obstrucción al flujo aéreo son las variables clínicas que más se asocian con la carga de la enfermedad desde el punto de vista del paciente.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

El objetivo de este estudio fue evaluar, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la carga de la enfermedad en condiciones de la práctica clínica habitual, y analizar su relación con factores clínicos y funcionales vinculados con la gravedad de la afección y con los factores culturales y socioeconómicos. En esta investigación se utilizó por primera vez el *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) en la práctica clínica, fuera del contexto de un ensayo clínico, en nuestro medio y en lengua castellana.

Se incluyeron 3935 pacientes con EPOC (74% varones, media de edad de 67 años), de los cuales fueron excluidos 316 por no cumplir los criterios establecidos.

Los datos más relevantes del estudio son que la enfermedad afecta fundamentalmente a varones en edad adulta (más del 50% por encima de los 65 años) y no activos (23% son trabajadores activos). El 22.7% continúa fumando, especialmente los varones (24.4% vs. 18.1%). La mayoría de los pacientes (54%) tienen un diagnóstico de EPOC moderada en estadio II. La gravedad de la EPOC fue menor en las mujeres. El 29.6% de los varones presentan EPOC grave, frente al 13.7% de las mujeres. El 65.1% presentó al menos una reagudización en el último año y un 36.6% fue hospitalizado por EPOC

en ese mismo período. No se encontró una asociación entre el índice de masa corporal y el estadio de la EPOC.

La variable que más influyó en la carga de la enfermedad fue la escala de disnea, ya que al pasar de grado 1 a grado 5 la carga de la enfermedad aumenta en 1.78 puntos en el apartado de síntomas, 2.43 en el apartado de estado funcional y 1.53 en el emocional. La clasificación funcional de la EPOC también influyó significativamente en la carga de la enfermedad.

Las principales conclusiones del estudio son: a) en nuestro medio, la disnea y el grado de obstrucción al flujo aéreo son las variables clínicas que más se asocian con la carga de la enfermedad desde el punto de vista del paciente; b) a diferencia de lo que ocurre con los cuestionarios específicos de calidad de vida, su monitorización mediante el cuestionario CCQ permite evaluar al paciente de forma rápida, con la ventaja de que nos informa sobre su situación real.

► **El autor no manifiesta conflictos de interés.**



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CCQ, *Clinical COPD Questionnaire*



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Izquierdo Alonso JL. Factores relacionados con la carga de la enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 1(1):11-2, Ene 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Izquierdo Alonso JL. *Related factors with the burden of disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 1(1):11-2, Ene 2017.



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relaciona con importantes repercusiones para la salud pública.

¿Cuál de estos grupos poblacionales se ve particularmente afectado por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

A, Los varones adultos; B, Las mujeres jóvenes; C, Los adolescentes; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/102542



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

J. L. Alonso Izquierdo, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España
jlizquierdoa@gmail.com



Consulte en: www.siicsalud.com
Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.