

Las bacterias y la modulación del sistema inmune en Alergología

Bacteria and the modulation of the immune system in Allergology

Daniel Ramón Gutierrez Rodriguez¹

¹ Investigador independiente, Ecuador

*danielgr0205@gmail.com



Recibido: 10 de mayo de 2021

Aceptado: 25 de junio de 2021

Resumen

El empleo de los extractos bacterianos en Alergología son hechos reales; elaboradas de especies bacterianas, que involucran las vías aéreas superiores, inferiores y/o las infecciones del tracto urinario. Los antígenos bacterianos se obtienen de suspensiones de bacterias muertas. Las estructuras bacterianas proporcionen la fuente principal de inmuno-adyuvantes, quizás porque otorgan señales de peligros de infección, y no es accidental que pueda ser tan efectiva la incorporación del "transportador" del gen que codifica un inmunógeno dado. Y no solo se administran los lisados bacterianos, también entran en el juego las toxinas bacterianas, que pierden su toxicidad y mantienen su antigenicidad, al ser tratadas se convierten en toxoides, los que estimulan la producción de anticuerpos. La administración de endotoxinas demostró un aumento precoz, pero transitorio, de la resistencia a infecciones después de su administración sistemática. Gérmenes viables y partes no viables de organismos microbianos son ubicados en la naturaleza y se encuentran en concentraciones variables en ambientes tanto externos como dentro del hogar. Estas sustancias microbianas son reconocidas por el sistema inmunitario innato en ausencia de infección e inducen una potente respuesta inflamatoria. Es particularmente interesante la exposición a las endotoxinas, fragmentos de lipopolisacáridos que rodean la membrana externa de las bacterias gram-negativas. Las endotoxinas están en el ambiente y producen un gran espectro de manifestaciones agudas y crónicas de las vías respiratorias. Sin embargo existen pruebas de que la exposición durante épocas precoces de la vida a las endotoxinas ambientales puede proteger del desarrollo de alergia o asma.

Palabras clave: antígenos bacterianos, inmunógeno, adyuvante.

Abstract

The use of bacterial extracts in Allergology are real facts; made from bacterial species, involving upper and lower airways and / or urinary tract infections. Bacterial antigens are obtained from suspensions of dead bacteria. Bacterial structures provide the main source of immuno-adjuvants, perhaps because they signal infection dangers, and it is no accident that incorporation of the "carrier" of the gene encoding a given immunogen can be so effective. And not only are bacterial lysates administered, bacterial toxins also come into play, which lose their toxicity and maintain their antigenicity, when treated they become toxoids, which stimulate the production of antibodies. The administration of endotoxins demonstrated an early but transitory increase in resistance to infections after their systematic administration. Viable germs and non-viable parts of microbial organisms are found in nature and are found in variable concentrations in both outdoor and indoor environments. These microbial substances are recognized by the innate immune system in the absence of infection and induce a powerful inflammatory response. Exposure to endotoxins, lipopolysaccharide fragments that surround the outer membrane of gram-negative bacteria, is particularly interesting. Endotoxins are in the environment and produce a wide spectrum of acute and chronic respiratory tract manifestations. However, there is evidence that early life exposure to environmental endotoxins can protect against allergy or asthma development.

Key words: bacterial antigens, immunogen, adjuvant .

1 Desarrollo

El empleo de los extractos bacterianos en Alergología son hechos reales; elaboradas de especies bacterianas, que involucran las vías aéreas superiores, inferiores y/o las infecciones del tracto urinario, con millones de bacterias de especie/ml. Estos preparados de bacterias muertas al ser incorporadas al adyuvante incompleto de Freud, le confiere

al mismo las características inmunopotenciadoras de la respuesta inmune, convirtiéndose entonces en el adyuvante completo de Freud. En la mayoría de los casos los antígenos bacterianos se obtienen de suspensiones de bacterias muertas, libres, de medios de cultivos del cual han sido separadas por centrifugación.

Es un hecho interesante que las estructuras bacterianas proporcionen la fuente principal de inmuno-adyuvantes, quizás porque otorgan señales de peligros de infección y no es accidental que pueda ser tan efectiva la incorporación del “transportador” del gen que codifica un inmunógeno en una salmonella atenuada y BCG. En cierto sentido, la base de la capacidad del adyuvante a menudo es el reconocimiento de estas señales por los receptores filogenéticamente ancestrales en la células accesorias. Estudios han usado lisados bacterianos o las proteínas de la pared de la superficie bacteriana, mientras se administran de forma subcutánea o sublingual. La composición de la pared celular es distinta en las bacterias gram-positivas y en las gram-negativas y tiene una estructura que por su antigenicidad les confiere especificidad en cada caso. En consideración con el efecto de la aplicación de inmunoterapia, se ha observado, que las mismas, vía sublingual indujeron un aumento de las concentraciones de IFN- α , IgA, e IL-2 en el lavado broncoalveolar, aumentado los niveles en el suero de IgG totales y disminuido la IgE total, estos lisados bacterianos indujeron la presencia en células de las amígdalas productoras de anticuerpos específicos para los antígenos contenidos en el propio lisado.¹ El uso de los extractos bacterianos vía sublingual contra las alergias, se han propuesto principalmente como moduladores en la organización de la respuesta inmune local. Se cree que aumentan la resistencia de la mucosa del tracto respiratorio a las infecciones bacterianas y por consiguiente previenen y curan las infecciones bacterianas.

En consideración con la eficacia clínica, se ha visto que los extractos bacterianos probaron la eficacia contra las enfermedades infecciosas respiratorias. La reducción de los síntomas se confirmó en el 75 % de pacientes asmáticos, tratados durante 3 años con la inmunoterapia bacteriana vía oral;² además se describió una respuesta favorable a la inmunoterapia bacteriana oral en 86 % de los niños entre 2–10 años de edad, y para tratar las enfermedades alérgicas se ha prescrito ampliamente durante décadas,³ dando buenos resultados en situaciones muy concretas en que otras formas terapéuticas han fracasado.⁴

En esta dirección, no solo se administran los lisados bacterianos, también entran en el juego las toxinas bacterianas, las cuales pierden su toxicidad y mantienen su antigenicidad al ser tratadas con formol 6 en mil convirtiéndose entonces en toxoides, los que estimulan la producción de anticuerpos, sobre todo en vacunas bacterianas mixtas. La administración de endotoxinas demostró también un aumento precoz, pero transitorio (días), de la resistencia a infecciones después de su administración sistemática.¹ Las endotoxinas bacterianas son lipopolisacáridos complejos de las paredes celulares de bacterias gram-negativas, compuestos de tres porciones química principales: un polisacárido específico (O), un polisacárido central y un lípido A. Los polisacáridos son antigénicos, y el polisacárido O aporta a la molécula la mayor especificidad antigénica. El lípido A es responsable de todos los demás efectos biológicos de la

endotoxina incluido la toxicidad principal, los efectos mitógenos y los adyuvantes. Entre los mecanismos de acción está la estimulación directa de los linfocitos B, así como la activación de macrófagos secundaria al efecto sobre las células B, inhibiendo la retroalimentación negativa de estas células, aumentando la producción de anticuerpos, además puede aumentar de manera transitoria la resistencia a la infección. El efecto adyuvante requiere de células T, al menos para muchos antígenos dependientes del timo, e induce la formación del factor de necrosis tumoral (TNF).⁵ Son muchos los componentes celulares desencadenarían una respuesta inmune, pero son los componentes de superficies de la membrana los que parecen tener más importancia como antígenos.⁶

Teniendo en cuenta que los extractos de lisados bacterianos son rápidamente identificados y procesados por los mecanismos de los fagocitos, (neutrófilos, monocitos y macrófagos hísticos), expresando su especificidad como células presentadoras de antígenos de carácter profesional, favorece entonces una cascada de activación de células hacia la producción de anticuerpos específicos. Hay un pequeño número de sustancias, conocidas como antígenos T-independientes, que son capaces de inducir la respuesta de anticuerpos sin necesidad de la cooperación de los linfocitos T, entre ellos están.

- Lipopolisacárido (LPS) de la endotoxina bacteriana de Gram (-).
- Flagelina polimérica microbiana.
- Polisacáridos: dextrano, levano, etc.
- Polímeros de D-aminoácidos.

Se caracterizan por ser estructuras poliméricas en las que los determinantes antigénicos se repiten muchas veces y por ser resistentes a la degradación metabólica.⁷

Es posible incrementar la inmunogenicidad de los antígenos polisacáridos conjugándose con un carrier proteico de modo que se consiga una respuesta T-dependiente, esta estrategia es la que siguen las nuevas vacunas actuales. Frente a estos antígenos, la respuesta siempre tiene características de respuesta primaria, aunque se hayan tenido contactos previos con el antígeno: se producen sólo anticuerpos IgM y no existe memoria inmune. La mayor parte de los linfocitos B productores de anticuerpos contra antígenos T independientes se encuentran en el bazo, tras una esplenectomía se producen respuestas deficientes frente a ese tipo de antígenos.⁸

La resistencia de las bacterias a la fagocitosis y a la destrucción dentro de los macrófagos es un importante determinante de virulencia. La activación del sistema del complemento, en ausencia de anticuerpos, desempeña también un importante papel en la eliminación de estas bacterias. Las bacterias grampositivas contienen un peptidoglicano en su pared celular, que activa la vía alterna del complemento, promoviendo la formación de la C3 convertasa. Los LPS de la pared de los gram-negativos fueron las primeras sustancias que demostraron capacidad para la activación de la vía alterna del complemento en ausencia

de anticuerpos. Las bacterias que expresan manosa en su superficie pueden unirse a proteínas homólogas a C1q; esta unión puede activar el complemento por la vía clásica, sin la participación de anticuerpos.⁹

Uno de los resultados de la activación del complemento es la generación de C3b, que actúa como opsonina, facilitando la fagocitosis de las bacterias. Estas citoquinas incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y las quimoquinas. La función principal de las citoquinas derivadas de los macrófagos es estimular la inflamación. Inducen, además, la adhesión de los neutrófilos y monocitos al endotelio vascular en el sitio de la infección, la que es seguida por la migración, acumulación local y activación de las células inflamatorias. El daño histico adyacente es un efecto patológico colateral de este mecanismo de defensa. Las citoquinas, a su vez, inducen fiebre y estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda. Algunas de estas citoquinas pueden, también, estimular los linfocitos T y B, propiciando la amplificación de la respuesta, con la incorporación de los mecanismos inmunes específicos.¹⁰

En relación con la respuesta inmune específica la inmunidad humoral es la principal respuesta protectora contra bacterias extracelulares. Algunos de los componentes más inmunogénicos de las paredes celulares de las bacterias y de sus cápsulas son polisacáridos, los cuales son prototipos de antígenos timo-independientes. Estos antígenos estimulan de forma directa las células B, y dan lugar a una fuerte respuesta de IgM, pudiendo producirse, además, otros isotipos de inmunoglobulinas, probablemente como resultado de la producción de citoquinas que promueven el cambio o sustitución entre isotipos de cadenas pesadas.

El ejemplo mejor documentado, quizás, es la respuesta inmune humoral contra el polisacárido capsular de neumococo, que está predominantemente caracterizada por la producción de anticuerpos IgG-2. La principal respuesta de células T frente a bacterias extracelulares consiste en la producción de células T cooperadoras CD4+, que son estimuladas por inmunógenos proteicos, asociados con moléculas del sistema o complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II.

Como se conoce, los microorganismos extracelulares y los antígenos solubles son fagocitados por las células presentadoras de antígenos (CPAs); los antígenos son procesados y los fragmentos de las proteínas se asocian, principalmente, con las moléculas de MHC clase II.¹¹

Las células presentadoras de antígenos (CPAs) más definidas son los fagocitos mononucleares, linfocitos B, células dendríticas, células de Langerhans de la piel y células endoteliales. La presentación antigénica de las células B a las células T-CD4+ y la liberación de citoquinas estimula tres tipos de mecanismos efectoras:

- 1) Producción de anticuerpos de clase IgG, que opsonizan las bacterias y favorecen la fagocitosis, mediante unión a los receptores Fc- γ de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Ambos anticuerpos, IgM e IgG, activan el

complemento, generando C3b e iC3b que se unen a los receptores tipos 1 y 3, promoviendo la fagocitosis.

- 2) Anticuerpos IgM e IgG, que neutralizan las toxinas bacterianas y evitan su unión a las células diana o blanco. Los anticuerpos IgA presentes en varias secreciones (tractos gastrointestinal y respiratorio) son muy importantes para neutralizar las toxinas bacterianas y prevenir la colonización en órganos extraluminales. La IgA tiene poca importancia en la inmunidad humoral sistémica, pero desempeña un papel clave en la inmunidad de la mucosa, debido a que puede ser selectivamente transportada a través de esta y neutralizar diferentes gérmenes y toxinas.
- 3) Anticuerpos IgM e IgG, que activan el complemento y llevan a la producción del complejo de ataque a la membrana (CAM), de acción microbicida, y a la liberación de productos que son mediadores en la inflamación aguda (C3a, C4a, C5a) y de opsoninas (C3b). Sin embargo, la función lítica del CAM es más importante en algunas bacterias. Por ejemplo, las deficiencias en los últimos componentes del complemento, C5 al C8 (que forman parte del CAM), están asociadas a una alta susceptibilidad a las infecciones por *Neisseria*, pero no a otras infecciones bacterianas.

La función efectora de los linfocitos T-CD4+ está mediada por citoquinas que estimulan la secreción de anticuerpos, inducen inflamación local e incrementan la actividad fagocítica y microbicida de los macrófagos. El interferón- γ y el TNF son las principales citoquinas responsables de la activación de los macrófagos y el proceso inflamatorio. Otras citoquinas son importantes para la secreción y el cambio de clase de anticuerpos.¹²

Recientemente, se han descrito algunas toxinas bacterianas que pueden estimular la activación de grandes cantidades de T-CD4+. Cualquiera de esas toxinas puede estimular todas las células T en un individuo que expresen un "juego" particular de genes relacionados con los receptores de células T. Dichas toxinas han sido denominadas superantígenos. Su importancia radica en la capacidad para estimular la producción de grandes cantidades de células T, con la consecuente cantidad de citoquinas y la subsiguiente aparición de anomalías clínico-patológicas, que pueden semejar un shock séptico.

Una complicación tardía de la respuesta humoral frente a las infecciones bacterianas puede ser la generación de anticuerpos productores de enfermedad por mecanismos de hipersensibilidad. Los ejemplos mejor estudiados son las manifestaciones tardías de infecciones estreptocócicas (fiebre reumática y glomerulonefritis). En el primer caso, ciertos serotipos de estreptococo β -hemolítico inducen la producción de anticuerpos contra la proteína M de la pared de la bacteria. Algunos de estos anticuerpos reaccionan cruzadamente con las proteínas del sarcolema del miocardio y la miosina, conduciendo a la deposición de anticuerpos con la consecuente inflamación (carditis).¹³

En consideración con la inmunidad frente a bacterias intracelulares se puede decir que muchas bacterias y hongos, así como todos los virus, sobreviven y se replican dentro de las células del hospedero. Entre las bacterias más patogénicas se encuentran aquellas que resisten la degradación dentro de los macrófagos y son, por tanto, capaces de sobrevivir dentro de estos fagocitos. Dos de las mejor conocidas son las micobacterias y *Listeria monocytogenes*. Teniendo en cuenta que estos microorganismos han sido capaces de hallar un nicho donde se hacen inaccesibles a los anticuerpos circulantes, su eliminación requiere de mecanismos inmunes bien diferentes a los utilizados contra bacterias extracelulares.

Cuando se enfoca desde la respuesta inmune específica, se puede decir que la principal respuesta inmune protectora contra bacterias intracelulares es la inmunidad mediada por células. Los individuos con deficiencias en la inmunidad mediada por células (como los pacientes con SI-DA), son extremadamente susceptibles a las infecciones por microorganismos intracelulares. Esta forma de inmunidad, identificada en los años 50, puede transferirse en animales mediante células linfoides, pero no a través del suero de animales infectados.⁷ La inmunidad mediada por células consiste en dos tipos de reacciones:

- 1) Activación de los macrófagos por las citoquinas producidas por las células T, sobre todo IFN- γ , con la consiguiente muerte de los microorganismos fagocitados.
- 2) Lisis de las células infectadas por los linfocitos T citolíticos CD8+.

Los inmunógenos proteicos de las bacterias intracelulares estimulan los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+. Los CD4+ responden a los antígenos presentados por las células presentadoras en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II.

Un ejemplo de estos antígenos es el derivado proteico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis*. Estos microorganismos son potentes inductores de la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4+ en el fenotipo Th1, debido a que estimulan la producción de IFN- γ por las células NK, así como la producción de IL-12 por los macrófagos.

Las células Th1 secretan IFN- γ , el cual activa los macrófagos estimulando la lisis dependiente de oxígeno y enzimas que matan a las bacterias fagocitadas. El IFN- γ estimula también el cambio de isotipo de anticuerpos que activan el complemento y opsonizan bacterias para la fagocitosis, de modo que ayuda a las funciones efectoras de los macrófagos. Los linfocitos Th1 también producen factor de necrosis tumoral (TNF), que induce inflamación local. La importancia de estas citoquinas en la inmunidad frente a bacterias intracelulares ha sido demostrada en varios modelos experimentales.¹⁰

Si la bacteria sobrevive dentro de las células y libera sus antígenos en el citoplasma, estos son procesados y presentados en asociación con moléculas clase I del sistema

o complejo mayor de histocompatibilidad a las poblaciones linfocitarias citolíticas CD8-.

Estos linfocitos se activan, lisan las células infectadas y producen interferón γ . Los dos mecanismos efectores de la inmunidad mediada por células (activación macrofágica y citotoxicidad linfocitaria) se complementan entre sí y actúan juntos. Se ha demostrado que se requiere de los linfocitos T-CD4+ y T-CD8+ para eliminar la infección. Por ejemplo, la *Listeria monocytogenes* produce una proteína llamada hemolisina, que le permite escapar de los fagolisosomas hacia el citoplasma, donde se protege de los mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno; sin embargo, las células T-CD8+ son capaces de matar cualquier macrófago que aloje esta bacteria en su citoplasma. La activación de los macrófagos, que ocurre como respuesta a la presencia de bacterias intracelulares, es también capaz de causar daño hístico. Este se manifiesta como reacciones de hipersensibilidad de tipo retardada contra las proteínas del microorganismo. Las bacterias intracelulares han evolucionado hacia la resistencia a la fagocitosis, y a menudo persisten largos períodos dentro de los fagocitos, provocando la estimulación antigénica crónica y la activación de las células T y macrófagos. Esto puede resultar en la formación de granulomas alrededor de los microorganismos. La lesión histológica típica de bacterias y hongos intracelulares es la inflamación granulomatosa. Este tipo de reacción inflamatoria puede servir para localizar y prevenir la diseminación de los microorganismos, aunque está también asociada con daño funcional severo, debido a necrosis y fibrosis de los tejidos. De este modo, la respuesta inmune del hospedero es la principal causa del daño hístico y la enfermedad en las infecciones por bacterias intracelulares. La inmunidad protectora y la hipersensibilidad patológica pueden coexistir, ya que son manifestaciones de una misma respuesta inmune específica frente a determinados patógenos.¹²

En cuanto a las endotoxinas y la exposición ambiental, se sabe que las exposiciones microbianas también ocurren en ausencia de infección. Gérmenes viables y partes no viables de organismos microbianos son ubicados en la naturaleza y se encuentran en concentraciones variables en ambientes tanto externos como dentro del hogar. Estas sustancias microbianas son reconocidas por el sistema inmunitario innato en ausencia de infección e inducen una potente respuesta inflamatoria. En este contexto, es particularmente interesante la exposición a las endotoxinas, fragmentos de LPS (lipopolisacáridos) que rodean la membrana externa de las bacterias gram-negativas. Las endotoxinas están en el ambiente y producen un gran espectro de manifestaciones agudas y crónicas de las vías respiratorias. Sin embargo existen pruebas de que la exposición durante épocas precoces de la vida a las endotoxinas ambientales puede proteger del desarrollo de alergia o asma. Esta heterogeneidad de la respuesta a la endotoxina ha desarrollado importantes retos en el estudio de la interacción huésped-ambiente. Estos productos microbianos son especialmente abundantes en los ambientes donde existen animales como

por ejemplo en las granjas, en los ácaros y en el aire de ambiente domésticos y ocupacionales, como los almacenes de grano y textiles, donde se ha descubierto cantidades altamente variables y significativas de endotoxinas, si bien también existen concentraciones significativas en las casas que tiene animales domésticos, alfombras, sistemas de aires acondicionados, también se han encontrado endotoxinas en el humo del tabaco y partículas aerocontaminantes. En los establos se encuentra una gran variedad de gérmenes gram-positivos y gram-negativos al igual que esporas de hongos. Además, en el interior de las casas, se encuentran también de forma abundante partes no viables de microbios, tales como endotoxinas y ácido murámico (un componente de los peptidoglucanos). Se ha demostrado que los niños que crecen en estos ambientes tienen una prevalencia menor de sensibilización atípica, fiebre del heno y asma, comparados con niños otros niños del mismo ambiente que conviven con animales. Recientes artículos han publicado que la exposición a las endotoxinas, determinada como niveles de ácaros, disminuye de forma significativa el riesgo de padecer rinitis, sensibilización atópica y asma atópica en los niños. Otros estudios difieren de esto, exponen que la mayor exposición a las endotoxinas bacterianas en edades tempranas de la vida puede incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas.¹⁴

2 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

3 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

4 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

1. Matricardi B, Bjorksten S, Bonini J, Bousquet R, Djukanovic S, Dreborg J. Wold EAACI Task Force 7, 2003
2. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. NIH, NHLBI, Publication no. 95-3659, 1995.
3. Malling HJ, Weeke B (eds). Immunotherapy. EAACI position paper. Allergy 1993;48(Suppl 14):9-45.
4. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ (editors). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO position paper. Allergy 1998;53(Suppl 44):1-42.
5. Infecciones. En: Wesley Alexander J, Good RA. Principios de la inmunología clínica. Editors; Editorial REVERTÉ, S.A., 1980. p.203-13.
6. Finlay B, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell [Internet]. 2009[citado nov. 2011];124(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497587?dopt=Abstract>
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). Chapter sixteen. Immunity to Microbes. In: Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1994:319-36.
8. Fainboim L, Satz ML(eds). Capítulo 1. Conceptos generales de inmunidad. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:1-14.
9. Fainboim L, Satz ML(eds). Capítulo 11. Células efectoras de la respuesta inmune. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:185-222.
10. Fainboim L, Satz ML(eds). Capítulo 13. Inmunidad frente a agentes microbianos. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:233-48.
11. Young D. Vaccine Challenges: Tuberculosis. In: Mérieux Foundation (eds.). Proceedings of the Advanced Vaccinology Course. Session VIII Challenges for Control of Specific Diseases. France:Annecy 2000.
12. Poolman J. Neisseria meningitidis B. Current Medical Need and Rationales for Prevention of Meningitis and Meningococemia Via Vaccination. In: Mérieux Foundation (eds.). Proceedings of the Advanced Vaccinology Course. Session VIII Challenges for Control
13. Rolando F. Ochoa A, Teresita A. Leiva Sánchez. Mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas. Microbiología y Parasitología Médicas; 2009.
14. Sanz Larruga ML. Martines Quesada J, Escudero R, Garcia Figueroa BE. Anticuerpos. Inmunología. Síntesis y regulación de la IgE. En: Tratado de Alergología SEICAC, 2010 Cap 2. p.45.



