

Universidad de Ciencias Médicas

Pinar del Río



**CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA EN
PINAR DEL RÍO**

Trabajo para optar por el grado científico de Doctora en Ciencias Médicas

Autora: Dra. Odalys Orraca Castillo

Pinar del Río

2021

Universidad de Ciencias Médicas

Pinar del Río



**CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA EN
PINAR DEL RÍO**

Trabajo para optar por el grado científico de Doctora en Ciencias Médicas

Autora:

Dra. Odalys Orraca Castillo

Especialista de primer y segundo grado en Inmunología. Profesora e investigadora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río

Tutor:

DrC. Roberto Lardoeyt Ferrer

Especialista de primer y segundo grado en Genética Clínica. Profesor e investigador Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Pinar del Río

2021

Agradecimientos

Toda obra, por sencilla que sea, es fruto del amor y del esfuerzo de muchas personas que durante años han brindado en el momento oportuno su ayuda incondicional. Me complace citar:

Al grupo provincial de Inmunología de Pinar del Río.

A los trabajadores del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Pinar del Río, lugar donde se gestó esta investigación.

A los colectivos de Genética provincial y nacional, que respaldaron la realización de este trabajo como continuación de la tesis de maestría en Genética Médica.

A mi tutor: El DrC. Roberto Lardoeyt Ferrer, eminente científico cubano, activo constructor de las ideas científicas en la población médica, quien edificó sólidamente mis sueños hasta hacerlos realidad.

A mis compañeros de trabajo que contribuyeron a la culminación de esta investigación; en especial a Odalis Padrón y Carlos Alfredo Miló, que trabajaron intensamente en la revisión del documento. A la DraC. Santa y el relevo de inmunólogos pinareños por el apoyo incondicional en el procesamiento de datos. A todos los cuadros y compañeros del centro que respaldaron mis funciones para culminar el informe escrito.

A la DraC. María Amparo León Sánchez quien completó con su sabiduría el trabajo estadístico.

A los excelentes Doctores en Ciencia, revisores del documento: Ana Beatriz, Aixa, Ferro, Edelsys y Olguita. Especial agradecimiento a Inesita, Alberto y Daniel que me acompañaron en la revisión minuciosa del documento.

A toda mi familia: Orraca-Castillo, Sánchez y Rodríguez-Martínez por el apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.

A todos mis amigos, pendientes del trabajo de investigación.

A Ana Miriam y sus hijos por acogerme como parte de su familia y ser fieles veladores y exigentes de mis sueños y metas.

A Anita y Jesús, mis hijos, que se empinaron para hacer realidad este proyecto.

Dedicatoria

- ◆ A mi familia, en especial a mis padres, a quienes se los debo todo, con el dolor de que mi madre no disfrute este resultado. A mis bellos hijos Ana Beatriz, Jesús Alejandro, Anabel y Beatriz, que pensando en ellos ofrezco mi corazón a los pacientes. A mi hermana que espera con ansias y mucha exigencia los resultados de esta investigación

- ◆ A todos los niños, en particular a los más de 30 000 pacientes atendidos en la consulta de Inmunología en Pinar del Río

- ◆ A mi país, a la Revolución Cubana que me dio la posibilidad de hacer realidad nuestros sueños. En especial a Fidel, artífice del desarrollo profesional de las Ciencias Médicas, que vislumbró un 15 de enero de 1960 que “el futuro de nuestra Patria tiene que ser necesariamente un futuro de hombres de ciencia, (...)”

SIGLAS UTILIZADAS EN EL INFORME ESCRITO

Sigla	Significado
ADAM33	Gen codificante para la proteína 33 contenedora de desintegrina y metaloproteinasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
CXCL	Ligando con motivo de quimiocina C-X-C
DZ	Dicigótico
FEV	Volumen espiratorio forzado, del inglés <u>forced expiratory volume</u>
FOXP3	<u>Forkhead</u> Box P3, escurfina; Controlador maestro de células reguladoras
GSDM	Gen de gasdermina
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo, del inglés <u>Genome Wide Association Study</u>
HPRT	Gen codificante para hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa, del inglés <u>hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase</u>
IFN	Interferón
Ig(s)	Inmunoglobulina(s)
IKZF3	Gen del receptor de dedo de cinc de la familia ikaros 3, del inglés <u>ikaros family zinc finger receptor 3</u>
IL	Interleucina
ILC	Célula linfoide innata, del inglés <u>innate lymphoid cell</u>
IMC	Índice de masa corporal
M-CSF	Factor estimulador de colonias de macrófagos, del inglés <u>macrophage colony stimulating factor</u>

miRs	microARN, mecanismo de regulación epigenético
MZ	Monocigótico
NETosis	Mecanismo de muerte celular en la trampa extracelular del neutrófilo
NK	Célula asesina natural, del inglés <u>natural killer</u>
NO	Óxido nítrico
OR	<u>Odds ratio</u> , razón de momios, razón de oportunidades, razón de probabilidades
ORMDL	Gen tipo orosomucoide
OX40, CD134 o TNFRSF4	Miembro 4, receptor de la superfamilia del factor de necrosis tumoral. Coestimulador presente en linfocitos T CD4 y CD8 positivos activados, NK, NKT y neutrófilos
PHA	Fitohemaglutinina, del inglés <u>phytohematoglutinin</u>
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido, del inglés <u>single nucleotide polymorphism</u>
STAT6	Transductor de señal y activador de transcripción 6
TGF-β	Factor de crecimiento transformador beta, del inglés <u>transforming growth factor</u>
Th2	Linfocitos T auxiliares del inglés " <u>T helper</u> " 2
TLR	Receptor tipo <u>toll</u> del inglés " <u>toll-like receptor</u> "
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa, del inglés <u>tumor necrosis factor alpha</u>
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica, del inglés <u>thymic stromal lymphopoietin</u>
WES	Secuenciación completa del exoma, del inglés <u>whole exome sequencing</u>
ZPBP2	Gen codificante de la proteína de unión a zona pelúcida, del inglés <u>zona pellucida binding protein 2</u>

SÍNTESIS

Introducción: el asma es una clásica enfermedad dentro de las alergias, con un modo de herencia complejo, donde intervienen factores genéticos y ambientales. Se desconoce cuánto tributan estos factores y su interacción en la aparición de la enfermedad en Pinar del Río. **Objetivo:** analizar la contribución de la interacción de factores genéticos y ambientales a la aparición del asma en la provincia. **Método:** investigación básica de epidemiología genética, analítica de caso-control, con 2205 niños de 5 a 18 años de edad de la provincia Pinar del Río, Cuba. Se exploraron antecedentes familiares de asma como representación de la información del genoma, factores infecciosos y ambientales. Se midieron concentraciones de inmunoglobulinas séricas; y en 18 sujetos adultos se determinó la expresión de genes de citocinas no-Th2 y factor de transcripción FoxP3. **Resultados:** Los antecedentes de asma en familiares de primero, segundo y tercer grado constituyeron factor de riesgo, con mayor contribución de la línea materna. Se evidenció agregación del asma de causa genética con mayor proporción en familias con respecto a la población. Se demostró mayor correlación entre parientes y de concordantes en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, con alta heredabilidad. En los asmáticos, las concentraciones de inmunoglobulinas fueron mayores y la expresión de genes de citocinas no-Th2 resultaron menores. Se corroboró asociación entre procesos infecciosos y ambientales con asma. El modelo de interacción genoma-ambiente caso-control tuvo más interacciones significativas que el diseño caso-caso, ello refuerza la influencia genética en familiares con mayor proporción de genes a compartir. Se realizó un estudio multivariado que permitió la confección de un modelo excelente para el cálculo de la probabilidad de desarrollar asma, a partir de las variables significativas estudiadas sobre los antecedentes familiares, factores ambientales e infecciosos. **Conclusiones:** existen evidencias epidemiológicas que fundamentan la herencia multifactorial del asma, donde factores genéticos en interacción con factores ambientales incrementan el riesgo de aparición, en comparación con el riesgo atribuible a factores genéticos y ambientales de forma independiente.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Objetivos.....	4
Fundamento metodológico general de la tesis	4
Novedad científica. Valor teórico, práctico, social y económico:.....	6
Publicaciones, eventos y tesis tutoradas	7
I. GENÉTICA E INTERACCIÓN GENOMA-AMBIENTE EN EL ASMA	9
I.1 Antecedentes y concepto.....	9
I.2 Fisiopatología y endotipos en el asma.....	11
I.3 Factores genéticos en asma.....	20
I.4 Factores ambientales e infecciosos en el asma	22
I.5 Interacción genoma-ambiente en el asma	24
I.6 Epigenética en el asma.....	26
I.7 Epidemiología genética.....	31
II: METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA EN PINAR DEL RÍO	34
II.1. Clasificación de la investigación:	34
II.2. Contexto espacio-temporal.....	34
II.3. Definición de universo, población y muestra de estudio	34
II.4. Métodos.....	38
II.5. Variables. Definición y clasificación	40
II.6. Procedimientos	42
II.7. Métodos de procesamiento de la información	49

II.8. Aspectos éticos.....	49
III: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL EN LA APARICIÓN DEL ASMA EN PINAR DEL RÍO	50
III.1. Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma	50
III.2. Estudios de agregación familiar	56
III.3. Análisis de las causas genéticas de la agregación familiar	60
III.4. Análisis de marcadores de la respuesta inmune en el asma	68
III.5. Análisis de factores ambientales e infecciosos en el asma	75
III.6. Análisis de la interacción genoma-ambiente.....	82
III.7. Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma	90
III.8. Análisis multivariado en el asma.....	94
III.9. Discusión integrada	96
CONCLUSIONES.....	99
RECOMENDACIONES.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

A diferencia de la mayoría de las especialidades médicas, la Inmunología Clínica abre sus horizontes para incluir, además de las inmunodeficiencias primarias, otras áreas que se relacionan, tales como: enfermedades del colágeno, las alergias y el cáncer.(1) Las alergias son las enfermedades más frecuentes y constituyen una de las epidemias “no infecciosas” del siglo XXI.(2)

El asma es una enfermedad clásica dentro de las afecciones alérgicas y tiene gran impacto en la salud mundial. Es una enfermedad compleja tanto genética como fenotípicamente, y las interacciones genético-ambientales la complejizan aún más.(3) Por tanto, en estos pacientes el epigenoma puede ser en gran parte modificado.(4) Sus síntomas y signos se deben a la obstrucción del flujo de aire en las vías aéreas(3,5) y frecuentemente se asocia con atopía.(5)

Esta enfermedad afecta al 5 % de la población a nivel mundial, con un estimado de 358 millones de personas.(6) La prevalencia del asma varía entre países con desarrollo similar, e incluso entre diferentes regiones de un mismo país.(5,7,8) En Cuba, en el 2019 se reportó una prevalencia de 89,3 asmáticos por cada mil habitantes, mientras que en Pinar del Río se mostraron valores de 92,6 para la población general y de 158,0 para el grupo de 5 a 18 años de edad.(9) Aunque la mortalidad por asma disminuye desde 1980,(10) la prevalencia de la misma se incrementa.(5)

Las investigaciones de asociación de genes únicos o múltiples en el asma muestran un grupo de genes candidatos con un significativo potencial biológico para el desarrollo de enfermedades alérgicas y del asma.(4,11) Sin embargo, la predisposición genética puede explicar sólo una modesta proporción de variantes fenotípicas, fenómeno conocido como «herencia perdida o escondida». En este contexto la evidencia sugiere que la epigenética, como mecanismo de interacción entre el genoma y el ambiente, desempeña un papel importante en la regulación de la expresión de genes involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria a mediano y a largo plazo.(4,12)

El asma se ha considerado durante mucho tiempo una prototípica enfermedad mediada por células T “helper” 2 (Th2). Sin embargo, tan pronto las tecnologías “ómicas” fueron utilizadas para estudiar la

enfermedad, se observaron y analizaron productos biológicos de células no-Th2. Creció entonces la noción de que el asma es un síndrome mucho más complejo con mecanismos fisiopatológicos o endotipos, que conducen a varias formas clínicas de presentación y que requieren terapia específica.(13–15) Además de las células Th2, se encuentran otras células innatas de la respuesta inmune como basófilos, mastocitos y las células linfoides innatas (ILC, del inglés innate lymphoid cells) tipo 2 que pueden producir citocinas del patrón Th2 en el asma.(16–18) Resulta entonces que las características fisiopatológicas presentes en el asma dependen de las citocinas que conducen el proceso, y se observan independientemente de la variante predominante.(13,19,20)

Justificación

En la estrategia global para el manejo y prevención del asma se establece que el diagnóstico debe ser confirmado por espirometría, lo cual debería hacerse preferiblemente antes de iniciar el tratamiento controlador del asma, debido a que resulta más difícil la confirmación diagnóstica una vez comenzado el tratamiento médico.(5)

No obstante, la dinámica de concepción en el tratamiento médico ha cambiado desde la medicina curativa (diagnóstico y tratamiento), a la medicina preventiva (intervención para evitar o retrasar la aparición de la enfermedad) y finalmente a la medicina predictiva (identificación del perfil genético para un tratamiento personalizado).(12) Se trata de un cambio de paradigma, un ejemplo de medicina personalizada centrada en el paciente, donde se utiliza la información sobre genes, proteínas y otras características clínicas a fin de determinar el diagnóstico y el tratamiento adecuado, en el momento correcto y a la persona que lo requiera.(2)

Emprender una investigación sobre la contribución genética y ambiental en la aparición del asma es de suma importancia para la sociedad médica y para la inmunogenética; puesto que los trastornos inmunitarios por asma son enfermedades complejas cuya base genética, por sí sola, no explica la severidad y expresividad de los casos en la descendencia.(4) Ésta -al igual que otros trastornos alérgicos- tiene una enorme repercusión social y económica.(5)

En general, las enfermedades y síntomas que se manifiestan, como resultado de la interacción entre el genoma y el ambiente, no se corresponden con el cuadro clásico de la enfermedad en todos los pacientes y en todas las crisis. Se presentan síntomas como consecuencia de la complicación y descompensación de la misma, los cuales no siempre son percibidos por el paciente o por el personal médico.(4)

Persisten escasas explicaciones médicas en cuanto a la contribución genética del asma y su origen parental, dada la complejidad de su herencia. A ello se suma el desconocimiento por parte de los pacientes sobre su padecimiento, lo que condujo a la búsqueda e identificación de la enfermedad de base a partir de la historia de la enfermedad actual y los antecedentes patológicos personales y familiares. Por tanto, en el presente estudio se consideraron otros miembros afectados dentro de la misma familia, cuya dolencia no había sido atendida hasta el momento o permanecía inadvertida.

En virtud de que el país no cuenta con un estudio de la contribución genética-ambiental del asma como base para encauzar otras investigaciones, se propone la presente investigación en la provincia de Pinar del Río, que contribuirá a mejorar la atención de estos pacientes y a realizar un análisis con la base científica necesaria para la prevención de estos trastornos e intervención efectiva en el territorio de la provincia. Estos elementos, junto a la vulnerabilidad de los pacientes desde el punto de vista psicológico, social, económico y cultural permiten plantear el siguiente **problema científico** para desarrollar la presente investigación.

¿Cómo contribuye la interacción de los factores genéticos y ambientales a la aparición del asma en la provincia de Pinar del Río?

A partir de la formulación del problema se presenta la siguiente **hipótesis científica**:

En la provincia Pinar del Río, el riesgo de aparición del asma se incrementa como consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales, y no al efecto individual de estos factores.

Objetivos

General:

Analizar la contribución de la interacción de factores genéticos y ambientales en la aparición del asma en Pinar del Río.

Específicos:

1. Identificar la contribución genética al asma en la población de la provincia Pinar del Río.
2. Identificar los factores ambientales e infecciosos relacionados con la aparición del asma en niños de la provincia Pinar del Río.
3. Determinar el riesgo en la contribución de la interacción genética y ambiental al asma.
4. Demostrar la contribución diferencial del genoma parental en la aparición del asma en Pinar del Río.

Fundamento metodológico general de la tesis

Se realizó una investigación del nivel explicativo que forma parte del paradigma cuantitativo o positivista, resultado de la ejecución de un proyecto de investigación básica. Se aplicaron herramientas de la epidemiología genética y de la tradicional.

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en niños de 5 a 18 años de edad en la provincia de Pinar del Río. La investigación se ejecutó en la cabecera de los 11 municipios de la provincia.

Los 13 diseños de estudios que se aplicaron corresponden a las tareas y objetivos propuestos y se resumen en la **figura 1**.

Se aplicó un cuestionario validado (**anexo 1**) que recoge los datos generales de los casos y controles, los antecedentes patológicos personales de enfermedades no transmisibles, de infecciones, el examen físico y algunos complementarios. Continúan los datos que exploran genotipo/fenotipo, los factores genéticos, los factores ambientales y factores que exploran los elementos de epigenética. La determinación de Igs G, M y A se realizó a casos y controles. Para la determinación de expresión de genes de citocinas se realizó otro estudio caso-control en asmáticos adultos con una selección de los casos por muestreo aleatorio.

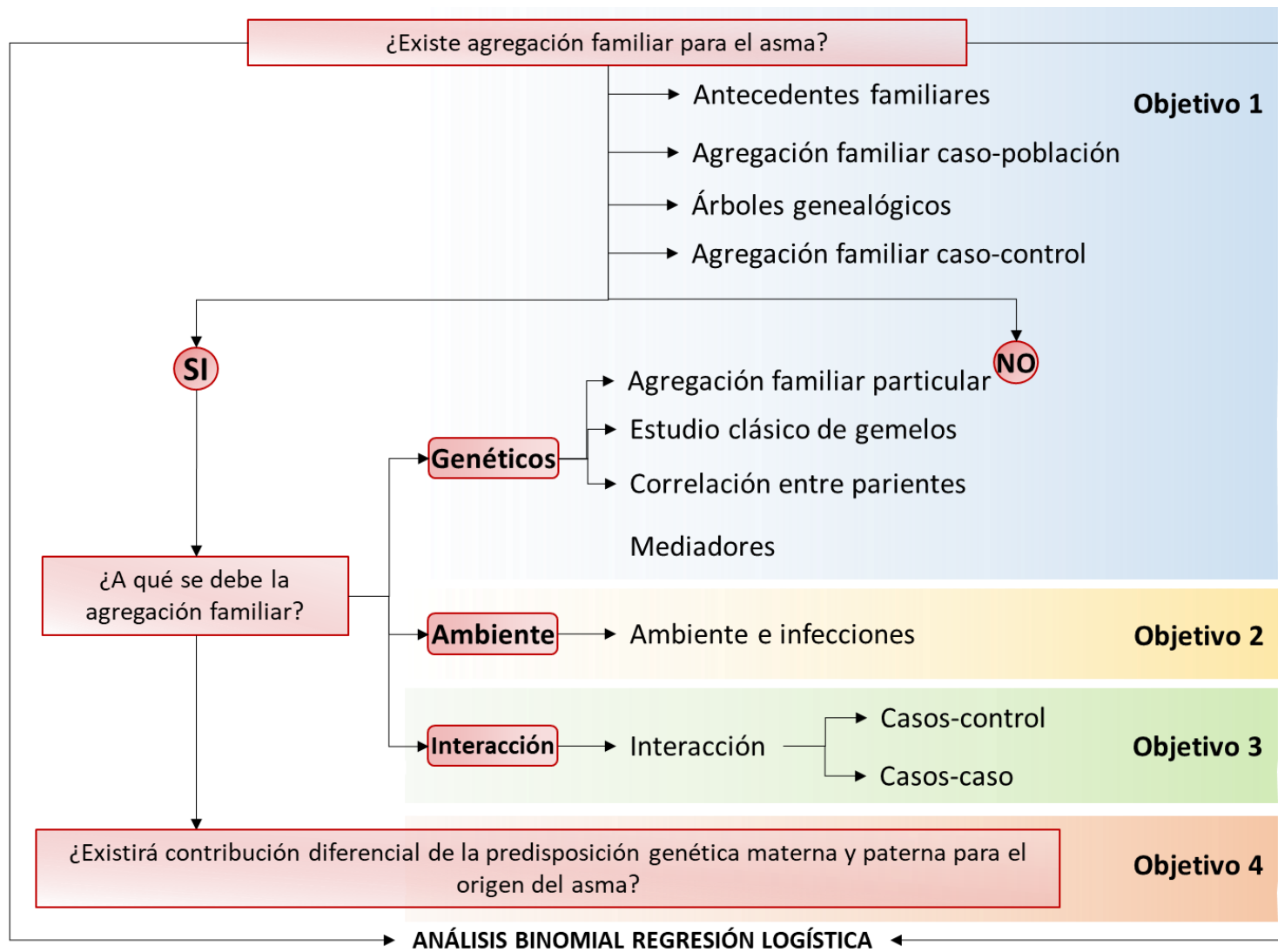


Figura 1. Diseños de estudios de la contribución genético-ambiental a la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Novedad científica. Valor teórico, práctico, social y económico:

Constituye el primer estudio en Cuba de naturaleza exploratoria para la contribución genético-ambiental a la aparición del asma y el propósito preventivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes desde la atención primaria de salud.

Destaca la utilización de los antecedentes familiares de asma en representación del genoma.

Brinda herramientas para el desarrollo de investigaciones que permitan el cálculo de riesgo de las enfermedades multifactoriales.

Valor teórico:

- Ofrece varios diseños metodológicos dentro de la ciencia de la epidemiología genética para expandir este tipo de estudio en Pinar del Río, relacionada con ésta y otras enfermedades.
- Demuestra el papel de citocinas proinflamatorias, factor de transcripción e inmunoglobulinas en el asma.
- Brinda la actualización del conocimiento teórico sobre las bases genéticas y epigenéticas del asma, que posibilita se convierta en una herramienta de consulta docente a residentes y profesionales que se encuentran involucrados en la atención médica a pacientes asmáticos.

Valor práctico:

- Por primera vez se emiten tablas de riesgo para el cálculo de la probabilidad de asma, lo cual garantiza el asesoramiento genético personalizado a pacientes y familiares, como primera herramienta de prevención genética que desarrolla un enfoque novedoso en el asesoramiento genético en la atención primaria y secundaria de salud.
- Brinda herramientas epidemiológicas para el desarrollo de investigaciones sobre enfermedades multifactoriales en el país.

Valor social y económico:

- Permite la intervención en familiares sanos de asmáticos para la prevención de la enfermedad, con el consiguiente ahorro de recursos que deriva del tratamiento.

- Se profundiza en la atención diferenciada de los pacientes alérgicos, y en especial con asma en la consulta de Inmunología, con la posterior remisión a su área de salud.
- Repercute en la formación de recursos humanos, pues eleva el acervo cultural y científico de los profesionales del grupo provincial de Inmunología, Alergia, Genética, Pediatría y otras especialidades.

Publicaciones, eventos y tesis tutoradas

Publicaciones científicas donde han sido presentados los resultados de la tesis:

1. Orraca, O; Lardoeyt, R; Orraca, M. Validación de cuestionario sobre interacción de factores genéticos y ambientales en la aparición del asma bronquial. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2020; 24(4).
2. Orraca, O; Navarro, E; Quintero, W; Blanco, TM; Rodríguez, LR. Frecuencia de infecciones respiratorias agudas en niños y adolescentes con asma de la provincia de Pinar del Río. MEDISAN. 2018; 22(1).
3. Orraca, O; Orraca, M; Lardoeyt, R; Quintero, W. Factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2017; 21(3).
4. Orraca, O; González, LM; Casanova, MC; Marimón, ER; Rodríguez, LR. Factores peri y postnatales relacionados con el asma bronquial en niños. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2014; 18(3):375-387.

Tesis que se relacionan con la investigación:

1. Caracterización del asma bronquial en niños/adolescentes del Peñón, Las Pepitonas, Sucre, Venezuela". Tesis de especialidad. Autor: Dra. Yailín Roque Díaz, 2018.
2. Infecciones respiratorias agudas y factores genéticos en niños/adolescentes asmáticos hospital pediátrico docente Pepe Portilla" 2014-2015. Tesis de especialidad. Autor: Dr. Jorge Emilio Navarro Palmera, 2016.

3. Percepción del riesgo sobre asma bronquial en madres o tutoras de niños enfermos. Tesis de especialidad. Autor: Dra. Sandra Pérez Sánchez, 2015.
4. Factores genético-ambientales en niños con asma bronquial. Tesis de maestría en Genética Médica. Autora: Dra. Odalys Orraca Castillo, 2012.
5. Caracterización epidemiológica del asma bronquial en edades pediátricas en Mantua Pinar del Río. Tesis de especialidad. Autor: Niury Camps Rodríguez, 2011.
6. Estrategia educativa para diagnóstico y tratamiento de niños asmáticos. Tesis de maestría en urgencias médicas. Autora: Dra. Odalys Orraca Castillo, 2011.

Eventos científicos donde se han expuesto los resultados de la tesis:

1. Congreso Internacional de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica 2019
2. XX Jornada Científico profesoral y profesionales de la Salud 2018
3. Concurso Provincial del Premio Anual de la Salud 2018
4. Congreso de Hematología e Inmunología 2018
5. XIX Jornada Científica Profesoral 2015
6. X Congreso Latinoamericano de la Asociación de Inmunología InmunoPerú 2012
7. VII Congreso de Inmunología 2011

Para la exposición de las ideas científicas se elaboró un informe que consta de tres capítulos, además del índice, síntesis, introducción, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. El primer capítulo corresponde al marco teórico del objeto de estudio de la investigación: genética e interacción genoma ambiente en el asma.

En el segundo capítulo se aborda lo referente al método de estudio, y el tercer capítulo recoge los resultados y discusión de las diferentes etapas de la investigación.

I. GENÉTICA E INTERACCIÓN GENOMA-AMBIENTE EN EL ASMA

I.1 Antecedentes y concepto

El asma es tan antigua como la medicina misma. Desde la escritura del código de Hammurabi en 1792 a.C. ha sido, de todas las enfermedades alérgicas, la más comentada por los médicos de la antigüedad. De igual manera se referenció por el papiro de Ebers, del año 1550 a.C., Hipócrates, médico griego (460-373 a.C.), Galeno (131-210), médico y filósofo griego que ejerció en Roma, Avicena (980-1037) entre los árabes, y Maimónides (1139-1209).(21)

La primera evidencia sobre la historia familiar de alergia data de Augusto, el primer emperador romano, que padecía de catarro y dificultad respiratoria en primavera (típicas enfermedades alérgicas), al igual que otros miembros de su familia.(21)

El primer artículo que cita la relación entre el asma y un factor causal (ambiental) se remonta al año 1552, de Girolamo Cardano, famoso médico de la Universidad de Pavía.(21) Se cree que los primeros tratados sobre asma fueron escritos precisamente por médicos que sufrían la enfermedad: John Floyer (1648-1734), Laennec (1781-1826), Salter (1823-1871) y Trousseau (1801-1867).(21)

De hecho, la palabra asma deriva del griego y significa respiración corta. Por ello, cualquier paciente que presentara falta de aire se consideró asmático. El término fue refinado a finales del siglo XIX, con la publicación del tratado *On Asthma and its Treatment* de Henry Hyde Salter.(22) Posteriormente, Sir William Osler (uno de los tres fundadores de la John Hopkins Medical School en Baltimore, EE. UU) describió el asma en la primera edición de su libro *Principles and Practice of Medicine* (1892).(22)

Según el *International Consensus (ICON) on Pediatric Asthma* (2012), ninguna de las guías y normativas de asma con que se cuenta en la actualidad propone una diferenciación en la definición de asma en la infancia y en la adultez.(23)

El reporte de 2019 de la *Iniciativa Global para el Asma* establece que el asma es una enfermedad heterogénea,(24) crónica o común y potencialmente grave que impone una carga sustancial sobre

los pacientes, sus familias y la comunidad.(5) Causa síntomas respiratorios, limitación de actividad y brotes (ataques) que en ocasiones requieren atención médica urgente y pueden ser fatales.(5)

La inflamación alérgica puede conducir a varias enfermedades, como el asma, la rinoconjuntivitis alérgica, la anafilaxia, la urticaria y la dermatitis atópica; todas ellas son enfermedades complejas con variantes clínicas causadas por diferentes mecanismos celulares y moleculares.(13,18)

Desde hace más de 30 años la definición de asma ha sido clínico-fisiopatológica: “historia de síntomas respiratorios como tos, sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho que varían con el tiempo y en intensidad, junto con limitación variable al flujo aéreo espiratorio”.(5,25) Esta definición ha llevado a asumir que el asma es una sola, a pesar del aforismo “no todo lo que silba en el tórax es asma, pero la mayoría de las veces sí lo es”.(25,26) Existen dificultades para identificar los fenotipos de los pacientes que la presentan, lo que conduce en muchas ocasiones a un tratamiento no efectivo por un diagnóstico equívoco.(5)

Conforme al enfoque genético de clasificación de las enfermedades, se define el asma como una enfermedad compleja o multifactorial, ya que puede deberse a varios problemas o al efecto combinado de los genes, en donde pueden existir dos o más mutaciones.(27) En ella, el estilo de vida y el entorno juegan un papel significativo. Es difícil, por tanto, predecir la herencia en esta enfermedad.(28) La complejidad de la definición de asma se ha modificado al tener en cuenta los fenotipos y endotipos,(29) y evidencia una heterogeneidad significativa en la enfermedad.(30)

Se puede discutir entonces que la combinación heterogénea de la inflamación, remodelamiento, e hiperrespuesta definen la complejidad del asma.(31–34)

La evidencia de que el asma es una enfermedad compleja lo avalan las diferentes expresiones o fenotipos de la enfermedad que se describen.(5,24,32) Los fenotipos difieren en su clasificación de los endotipos. Así, cada endotipo puede abarcar varios fenotipos, como ciertos fenotipos están presentes en varios endotipos. Por ello, uno de los argumentos de la comunidad científica es que el diagnóstico debe basarse en la función, por lo que debería implementarse el uso de biomarcadores

del tipo de inflamación que se puedan medir, y de esta manera categorizar los fenotipos y endotipos de los pacientes asmáticos para realizar tratamientos personalizados.(25)

I.2 Fisiopatología y endotipos en el asma

La inflamación de la vía aérea es la característica inmunológica más importante en la patogenia del asma.(25,27,29,32,35) Las células implicadas en la cascada inflamatoria del asma atópica son: células epiteliales de la vía aérea, las diferentes subpoblaciones de células T y B, mastocitos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, macrófagos, células linfoides innatas y plaquetas, además de la red de citocinas, quimiocinas y señales coestimuladoras y regulatorias correspondientes a cada una de las subpoblaciones celulares que orquestan este proceso.(24,25,35)

En los últimos años se ha dado gran importancia al epitelio, tanto como centinela o barrera física, como en su papel en la respuesta frente a virus, a contaminantes ambientales, humo de cigarrillo y a alérgenos que pueden exacerbar y perpetuar el asma.(3,13,36,37)

El epitelio asmático es defectuoso en su función de barrera física, pues muestra formación incompleta de las uniones estrechas, ello facilita la penetración de los alérgenos inhalados en el tejido de las vías respiratorias. Se relaciona con este defecto, una proporción de alérgenos con propiedades biológicas intrínsecas, que aumentan su capacidad para penetrar en la barrera epitelial y desencadenar una señal inflamatoria en células y tejidos de la submucosa.(3,32)

El epitelio bronquial expresa receptores de reconocimiento tipo Toll (TLR) como TLR4 y receptores activados frente a proteasas (PAR2). Estos receptores, responden a diferentes estímulos y cuando se activan estimulan la producción de IL-1, IL-33, linfopoyetina estromal tímica (TSLP, del inglés thymic stromal lymphopoietin, citocina similar a IL-7), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, del inglés granulocyte macrophage colony stimulating factor), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β , del inglés transforming growth factor).(19,38–40) Dichas citocinas pueden activar células dendríticas

y promover la respuesta inmune innata y adaptativa. A su vez, las ILC2, basófilos, mastocitos y eosinófilos producen más citocinas y mediadores que contribuyen al proceso inflamatorio y al daño en el asma.(3,25,32)

Durante muchos años esta entidad ha sido considerada el prototipo de enfermedad mediada por células T *helper* 2 (Th2). De hecho, ocurre con frecuencia en pacientes con atopia; ésta, es la tendencia genética a producir inmunoglobulina E (IgE) a alérgenos comunes, debido al cambio de clase de linfocitos B, por acción que dirige la interleucina 4 (IL-4).(13,18,24,25,41)

El concepto de que la inmunidad mediada por células Th2 contra alérgenos direcciona la patogénesis del asma en ratones y en humanos, dominó el pensamiento científico por más de 30 años. Sin embargo, con la utilización de las tecnologías ómicas se ha demostrado la presencia de células no-Th2 en el asma. A partir de entonces crece la noción de que el asma es un síndrome mucho más complejo con varios mecanismos fisiopatológicos o endotipos, que dan lugar a varias formas de presentaciones clínicas (fenotipos) que requieren terapias específicas.(15,16,25,42)

Se conoce que células de la respuesta innata, como basófilos, mastocitos y células linfoides innatas tipo 2 pueden producir citocinas asociadas a células Th2 en el asma. Por ello, la terminología cambió de asma “de células Th2 alta” a asma “tipo 2 alto”.(12,18,29)

La diferenciación y especialización funcional de las células inmunológicas, especialmente de los linfocitos T CD4+, depende del patrón de citocinas. El estímulo antigénico inicia la estimulación celular, y otras condiciones como la edad, la presencia de inflamación de bajo grado, infecciones, entre otros, influyen en este proceso.(43–45)

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular (<30kDa) que participan en la activación, proliferación, diferenciación y maduración de las células del sistema inmune, así como en su control y/o regulación. Su pleiotropismo permite que actúen en diferentes tipos celulares. Además, se caracterizan por su redundancia, sinergismo y antagonismo. Se necesitan pequeñas cantidades para saturar sus receptores de alta afinidad en dichas células. Las citocinas cumplen funciones autocrinas,

paracrinas y endocrinas. De acuerdo al patrón de citocinas que secretan los subgrupos funcionales de linfocitos T CD4+ se pueden clasificar como Th1 (IL-1 α / β , IL-12, IL-18, interferones (IFN) α , β y γ ; y factor de necrosis tumoral (TNF α , del inglés tumor necrosis factor), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-6 y IL-10), Th17 (IL-22, IL-17, IL-23, IL-6 y IL-1), Treg (IL-10 y TGF β) y Tfh (IL-4 y IL-21).(45,46)

La distinción entre el fenotipo asmático eosinofílico y el no eosinofílico dio lugar a un esquema de clasificación que dicotomiza la inflamación de la vía aérea en dos endotipos: 2 alto y 2 bajo.(35)

1.2.a Endotipo de asma tipo 2 alto

El endotipo de asma “2 alto” es el mejor conocido y ocurre con frecuencia por sensibilización alérgica y exposición a alérgenos inhalados.(13,19,24)

Inmunidad innata tipo 2 en asma.

El influjo de células de la inmunidad innata en las vías aéreas se conoce hace más de 15 años. La inmunidad innata se representa por las células linfoides innatas tipo 2,(19,35) basófilos y mastocitos. Los basófilos son reclutados a los pulmones por alérgenos naturales como los ácaros del polvo doméstico, y constituyen junto a los mastocitos y las ILC2, una importante e inmediata fuente de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. De hecho, el mayor avance que devino del uso de los alérgenos naturales es el concepto de que las citocinas efectoras tipo 2 pueden producirse por ILC2.(47,48)

Las ILC2 controlan el número de eosinófilos, células mononucleares, granulocíticas y la hiperreactividad bronquial mediante la producción de citocinas tipo 2 y permiten a las células dendríticas re-estimular la respuesta de memoria adaptativa de las células Th2. Además, pueden actuar como células presentadoras de antígenos a los linfocitos TCD4+ con la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHCII) y del ligando de OX40 (OX40L o CD252).(13,47)

Las ILC2 se activan por interleucinas que producen las células epiteliales: IL-1, IL-25, IL-33 y TSLP(49). Dichas células presentan receptores para prostaglandina D2 (PGD2) que se denominan

CRTH2 (molécula quimioatrayente homóloga a receptor expresado en células Th2) y producen IL-9, que junto a la IL-13 inducen metaplasia de células caliciformes.(13,19,25,47,49,50)

En individuos genéticamente predispuestos, los alérgenos se toman por las células dendríticas de las vías respiratorias, se procesan y se presentan a linfocitos T.(24,25,35)

Inmunidad adaptativa tipo 2 en asma: se observa la presencia de IgE específica en el suero, como consecuencia de la presentación de alérgenos por células dendríticas presentadoras de éstos (antígenos) a las células Th2, que al activarse producen citocinas tipo 2 como las interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, por activación de los factores de transcripción STAT6 (transductor de señal y activador de transcripción 6) y la proteína de unión a GATA 3 (GATA3).(35) Por tanto, la producción de citocinas Th2 por células T CD4+ está bajo control genético y epigenético.(13) Estas citocinas son responsables de la inflamación eosinofílica, que se caracteriza por eosinofilia en las vías aéreas y en sangre, y por la presencia de biomarcadores tales como la periostina en el suero y el óxido nítrico (NO) que se producen por las células epiteliales en el pulmón exhalado.(13,19,25,43,51) Las células epiteliales expresan receptores alfa para la interleucina 4 (IL-4R α), de esta manera responden a la IL-4 y/o a la IL-13.(12,29) Los fenotipos de asma que presentan estas características, generalmente se observan en pacientes pediátricos y en alrededor de un 60 % de los adultos.(16,18,25,48)

Las citocinas de la respuesta Th2 promueven la formación de anticuerpos específicos de la clase IgE que posteriormente se adhieren a los receptores de la superficie de mastocitos y basófilos. Los mastocitos, que son muy abundantes en las vías respiratorias, y los basófilos, que se reclutan desde la sangre capilar de la mucosa bronquial, están sujetos a una activación rápida y masiva después que los alérgenos inhalados se unen a una porción específica de la IgE.(24,25)

La degranulación de mastocitos y basófilos conlleva a la liberación de mediadores broncoconstrictores muy potentes tales como la histamina, cisteinil leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas. En cuestión de minutos después de la inhalación de alérgenos estos mediadores inducen una fuerte constricción de las vías respiratorias, lo cual genera edema de las paredes bronquiales e

incrementa la producción de moco,(25,52) que en su compactación juega un papel importante los cristales de Charcot-Leyden.(53)

Además de estas respuestas agudas, las citocinas que producen los linfocitos Th2, mastocitos y los basófilos inducen el reclutamiento de eosinófilos desde la sangre. La infiltración de eosinófilos en la mucosa bronquial es un sello distintivo del asma alérgica y persiste incluso cuando los síntomas del asma no están presentes. Mientras éstos son considerados los primeros mecanismos de la alergia en el asma en la mayoría de los asmáticos, también se activan otros mecanismos que promueven la inflamación de las vías respiratorias en subconjuntos específicos de pacientes.(24,25,35)

1.2.b Endotipo 2 bajo

Otro fenotipo que se describe es el asma neutrofílica, dada por aumento de neutrófilos en la vía aérea. El aumento de neutrófilos a nivel bronquial caracteriza el asma severa y estos pacientes generalmente son resistentes al tratamiento de esteroides. Recientemente se identificó un determinante genético asociado a dicha resistencia.(54–56) En este mecanismo, que se caracteriza por inflamación neutrofílica(57) o paucigranulocítica,(35,58,59) hay múltiples mediadores que incluyen citocinas y quimiocinas, humo de cigarrillo y comorbilidades como reflujo gastroesofágico y obesidad.(18,25,35,40,48,60)

La inflamación neutrofílica ocurre con el incremento de citocinas del microambiente. Los neutrófilos activados producen una explosión oxidativa, liberan múltiples proteinasas y secretan citocinas que facilitan el contacto con las células inmunes. La activación de los neutrófilos puede producir NETosis (muerte celular en una trampa extracelular de neutrófilos), un proceso que libera ADN a la trampa y genera neutrófilos anucleados (citoplastos).(35,38,61)

La NETosis promueve la inflamación en la vía aérea del asmático, con niveles entre 40 y 70 % de neutrófilos en el esputo. Los niveles de ADN y la carga de citoplastos representan potencialmente biomarcadores de NETosis en pulmones de pacientes con asma severa, y se asocian al incremento

de IL-1 β e IL-17 respectivamente.(61–63) Este mecanismo también se puede ver por los eosinófilos, pero su trampa extracelular contiene menos proteasas que la de los neutrófilos.(35,64)

La IL-8 (CXCL8) es el principal quimioatrayente y activador del neutrófilo, se secreta por las células epiteliales y por las células inmunes, e interactúa con baja y alta afinidad con los receptores del motif de quimiocinas C-X-C (CXCRs) 1 y 2 respectivamente. Los niveles de IL-8 se correlacionan positivamente con inflamación neutrofílica en el asma severa y con la disfunción pulmonar.(24,35,38,40)

Por otra parte, se demuestra que el factor estimulador de colonias de granulocito (G-CSF) y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) son activadores, potentes quimioatrayentes y señales anti apoptóticas para neutrófilos, y provocan la inflamación neutrofílica en el asma.(35,48)

Participación de las citocinas no-Th2 en el endotipo 2 bajo:

Citocinas Th1/ILC1: el IFN γ se produce por los linfocitos T CD4+ y por las ILC1 para promover la respuesta a la infección. Su disregulación puede provocar el asma severa con inflamación neutrofílica y eosinofílica en la vía aérea. A su vez, el IFN γ induce la expresión del ligando del motif de quimiocina (CXCL) 10, con actividad quimio atrayente para células T CD4+ y neutrófilos, y disminución en células epiteliales en la vía aérea de la producción de inhibidor de proteasas de los leucocitos, lo que provoca hiperreactividad bronquial, producción de NO exhalado y remodelamiento de la vía aérea. Similar papel tiene el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Éste, se produce por varios tipos celulares como los linfocitos T CD4+ y macrófagos.(24,35)

Citocinas Th17/ILC3: la citocina IL-17 se secreta por linfocitos Th17 y por ILC3. Ésta, provoca inflamación neutrofílica, aunque el mecanismo no se conoce bien.(19,24,35,38,65,66)

IL-1 β : es una citocina proinflamatoria que se genera por el inflamasoma NLRP3 (dominio de oligomerización de unión al nucleótido, repeticiones ricas en leucina y proteína que contiene el dominio de purina 3), principalmente en monocitos y macrófagos y juega un papel central en la

inmunidad innata. El inflamasoma NLRP3 y la IL-1 se relacionan con la inflamación neutrofílica y con la severidad del asma resistente al esteroide.(35,67)

Endotipo IL-6 alto: este endotipo se caracteriza por niveles elevados de IL-6 en el plasma, incremento de marcadores de inflamación sistémica, disfunción metabólica y obesidad. Durante la obesidad se produce una complicación de la inflamación Th2 clásica. En condiciones normales, las células Th2, los eosinófilos y las células T reguladoras presentes en el tejido adiposo suprimen la inflamación por la secreción de citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10 o IL-13), que a su vez activan el fenotipo antiinflamatorio de los macrófagos M2. Sin embargo, el exceso de grasa permite la infiltración de macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y B y mastocitos en el tejido adiposo. Se produce entonces, una infiltración de macrófagos proinflamatorios M1, además de la transformación de linfocitos anti-inflamatorios en células inflamatorias (Th1, Th17).(68)

Se conoce que el aumento de las diversas citocinas y mediadores durante el proceso inflamatorio del obeso (Th1, Th17, IL-1, TNF, entre otras), pueden provocar una alteración en la inflamación de las vías respiratorias del paciente asmático. Asimismo, se implican respuestas inmunitarias innatas que incluyen vías Th17 y células linfoides innatas que juegan un papel importante en la homeostasis del tejido adiposo, de manera que los cambios en la función de las ILC en el tejido adiposo obeso contribuyen tanto a la obesidad como al asma.(24,35,36,62,68–73)

Las citocinas que participan en la respuesta inflamatoria de los diferentes endotipos se resumen en **la tabla 1 de anexos**.

A su vez, las células musculares lisas de las vías respiratorias expresan numerosas moléculas de adhesión, receptores de citocinas y quimiocinas, y liberan citocinas al entorno local.(32,61)

La inflamación persistente en las vías respiratorias y la remodelación estructural en las mismas, es responsable de la hiperreactividad bronquial a estímulos específicos (alérgenos) y no específicos (irritantes, histamina, metacolina). La pared bronquial en asmáticos muestra reparación alterada de las lesiones, con la secreción de factores de crecimiento que inducen la remodelación. Ésta, involucra

casi todos los elementos de la pared de la vía aérea y el árbol bronquial durante la inflamación crónica. Las principales características de la remodelación en el asma son: mayor espesor de la membrana debajo del epitelio superficial de los bronquios, crecimiento en el tamaño y número de glándulas mucosas, aumento de la capa muscular de los bronquios (hipertrofia del músculo liso) y formación anormal de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La remodelación conduce a una obstrucción irreversible del flujo de aire con hiperrespuesta de las vías respiratorias y, por consiguiente, aumento de la gravedad de la enfermedad.(13,18,61,74)

En este contexto, las *células endoteliales* participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos a la vía aérea mediante la expresión de las moléculas de adhesión. Los *fibroblastos* y *miofibroblastos* estimulados por mediadores inflamatorios y de crecimiento, producen componentes del tejido conectivo, como colágeno y proteoglicanos, necesarios para la remodelación bronquial; y los nervios colinérgicos de la vía aérea se pueden activar por reflejos nerviosos y causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden provocar síntomas como la tos y la opresión, y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.(32,61,74)

La representación esquemática que resume los endotipos propuestos para el asma se muestra en la **figura 2**.

Las inmunoglobulinas en el asma:

Las Igs A, G y M son moléculas glicoproteicas que confieren protección contra patógenos, y contribuyen a la patogénesis de otras enfermedades. La IgM está presente en la membrana de los linfocitos B, como su receptor para antígeno; y caracteriza la respuesta inmune primaria. La IgG, predomina en la respuesta secundaria. La IgA, aunque presente en el suero, es característica de las secreciones, formando parte de los mecanismos de defensa asociados a las mucosas.(45) La producción y funciones efectoras de las Igs se han estudiado en numerosos defectos genéticos por inmunodeficiencias. Sin embargo, la base genética de la variabilidad de éstas en la población general y en enfermedades como el asma, no ha sido profundamente explorada.(75)

Leyenda: CD: célula dendrítica; NK: célula natural killer; iNKT: linfocitos TNK invariantes; MA: macrófago; EØ: eosinófilos; BØ: basófilos, Mc: mastocito; Th: linfocitos T helper; Thf: linfocitos T folicular helper; CP: célula plasmática; CLI: células linfoides innatas; Ig: inmunoglobulina; PMAD: patrón molecular asociado a daño; PMAP: patrón molecular asociado a patógeno; Ag: antígeno; IL: interleucina; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; CGRP: proteína relacionada con el gen de la calcitonina; TGF-β: factor de crecimiento transformador; GM-CSF: factor estimulante de colonia granulocito-macrófago; LTB4: leucotrieno B4; IFNγ: interferón γ; TNFα: factor de necrosis tumoral α; EPX/EPO: peroxidasa del eosinófilo; ERO: especies reactivas de oxígeno; MBP: proteína básica mayor; PGD2: prostaglandina D2; MPM: metaloproteínasa matricial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; TEE: trampa extracelular del eosinófilo; NETosis: trampa extracelular del neutrófilo.

Varias inmunodeficiencias primarias se caracterizan por presentar asma y alteraciones de estas proteínas; tal es el caso de las deficiencias de anticuerpos. Las infecciones recurrentes como neumonía y sinusitis se destacan en las inmunodeficiencias primarias (IDP) en adultos, y a su vez disparan en ellos, crisis de asma, donde se demuestra deficiencia de la subclase de IgG3.(76) En tanto, los procesos infecciosos agudos o crónicos pueden presentar alteraciones de las Igs.(77,78) El déficit selectivo de IgA, es la clásica IDP por deficiencia de anticuerpos que presenta diferentes manifestaciones alérgicas, con predominio del asma. Otras entidades son la inmunodeficiencia variable común, la hipogammaglobulinemia transitoria del lactante y trastornos por disregulación, síndromes genéticos bien definidos, entre otras.(77,78)

1.3 Factores genéticos en asma

En los últimos veinte años, las investigaciones sobre la genética del asma han identificado una cantidad impresionante de genes, interacciones gen-gen, interacciones gen-ambiente y modificaciones epigenéticas. En los inicios de la genética del asma se esperaba descubrir un único gen que explicara la enfermedad. Entre tanto, mediante el uso de enfoques con gen candidato y estudios de enlace, seguidos por la clonación posicional, muchos genes se relacionan con la enfermedad.(79)

Al menos 5 genes se asocian fuertemente al asma. Ellos son: la desintegrina y metaloproteinasas 33 (*ADAM33*) en el locus 20p13, la dipeptidil peptidasa 10 (*DPP10*) en el 2q14.1, la proteína de dedo de zinc homeodominio vegetal 11 (*PHF11*) en el 13q14.2, el receptor acoplado a proteína G (*GPR*) para la susceptibilidad al asma en el 7p15-p14, y el receptor de prostaglandina D2 (*PTGDR*) en el 14q24. (80)

Las limitaciones del análisis de ligamiento conllevaron a redireccionar el genotipado de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés Single Nucleotide Polimorphism) con diferentes estrategias analíticas que se basan en el análisis de asociación y haplotipo. (80)

Como resultado de estas estrategias, el enfoque de genes candidatos mostró la existencia de más de 300 genes con SNP que se asocian al asma. Al respecto, se han publicado más de 400 estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés Genome Wide Association Study) sobre el asma y sus características. El primer artículo se publicó en Reino Unido en 2007, y encontró fuertes señales en los cromosomas 17 y 2. (80)

El segundo estudio de GWAS analizó las variantes de secuencia que afectan los recuentos de eosinófilos en sangre en islandeses, y los diez SNP más significativos se estudiaron con profundidad en 12 118 europeos y 5 212 asiáticos del este. Este estudio demostró fuerte asociación con el asma de 1 420 101 SNP en el grupo de genes *IL1RL1/IL18R1* en 2q12, con un Odds Ratio (OR) por debajo de 1,5. (80)

En 2010, un GWAS a gran escala, basado en un consorcio con 10 365 asmáticos y 16 110 controles confirmó la asociación de los SNP previamente definidos, en los que se incluyen *ORMDL* (gen tipo orosomucoide) 3 e *IL1RL1*, con rangos de OR de 0,5 a 1,5. (79,81)

Posteriormente, se aplicó GWAS para determinar si los fenotipos intermedios que se relacionan con la enfermedad son causales o secundarios a su progreso. En el año 2019 se realizaron 38 estudios GWAS que contribuyeron al entendimiento de las bases genéticas del asma y las enfermedades alérgicas. (79) Como resultado de los citados estudios genéticos, se refleja, que los 23 pares de

cromosomas, tienen genes o polimorfismos que se relacionan con asma y alergia. Éstos cuentan con fuerte evidencia de susceptibilidad para el desarrollo, expresión o severidad de la enfermedad en diferentes poblaciones de estudio.(82) (**tabla 2 de anexos**)

El cromosoma 11, en el que se encuentra el gen de la cadena beta del receptor de alta afinidad de la IgE (11q13), fue el primero que se implicó con el asma. Mientras que, el cromosoma 5 (5q31-q33) contiene los genes que modulan la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos Th2, como la IL-4, IL-13, IL-3, IL-5 e IL-9.(19,48,83)

Por otra parte, el locus 17q21 está altamente ligado a estudios de asociación genética al asma. Éste, contiene seis grupos de genes que incluyen ZPBP2 (proteína de unión a zona pelúcida 2), ORMDL3, GSDM-B, GSDM-A (gasderminas B y A), IKZF3 (receptor de dedo de cinc de la familia Ikaros 3) y LRRC3C (proteína contenedora de repeticiones ricas en leucina 3C).(81,84,85)

El gen STAT6 (en el cromosoma 12), que codifica un factor de transcripción que interviene en la diferenciación de la célula Th2, se relaciona con la concentración sérica total de IgE.(82,86)

Los SNP descubiertos, incluso por los GWAS, explican los efectos genéticos limitados sobre el riesgo de asma y su contribución al desarrollo del asma es menor de lo esperado, lo que se denominó "falta de heredabilidad".(50,87)

I.4 Factores ambientales e infecciosos en el asma

Hoy en día, se conoce que los genes juegan un papel importante en el asma, pero es necesaria la participación de otros detonantes para determinar el tipo, gravedad, pronóstico y tratamiento de esta entidad. El ambiente se refiere a todos los factores no genéticos que modulan el fenotipo y puede incluir tanto factores del ambiente aleatorio (climáticos, geográficos, demográficos y socioeconómicos), como el denominado estilo de vida (dieta, tabaquismo, alcoholismo y actividad física), que el individuo puede modificar.(88) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se

considera un factor de riesgo a cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.(89)

Los factores ambientales de riesgo para el asma incluyen la exposición al humo del tabaco, animales de granja y productos relacionados, gatos domésticos, infecciones virales respiratorias, exposiciones microbianas, factores dietéticos, lactancia materna, medicamentos, exposiciones ocupacionales, contaminación del aire interior y exterior, y diversos alérgenos. Las exposiciones ambientales, que incluyen las que comienzan en los primeros años de la vida, desempeñan un papel fundamental, y el momento exacto de la exposición en momentos críticos de desarrollo influye en las respuestas genéticas específicas y las trayectorias de riesgo individual que, en última instancia, conducen al desarrollo del asma.(90) Existen evidencias de que los virus, pueden incrementar el riesgo de las exacerbaciones del asma al interactuar con los alérgenos. Por tanto, evitar los alérgenos medioambientales y los irritantes, debería ser unos de los principales objetivos del buen manejo de la enfermedad asmática.(37,91)

Los típicos contaminantes del ambiente interior que pueden disparar o desencadenar los síntomas de asma incluyen aeroalérgenos biológicos (ácaros del polvo doméstico, cucarachas, epitelio de animales, hongos, etc.), humo de tabaco en el ambiente, irritantes químicos, humos y productos de los dispositivos de la combustión, donde la gravedad de los síntomas varía de acuerdo con los niveles de exposición.(37,92,93)

Los contaminantes extramuros típicos que pueden desencadenar y exacerbar el asma son pólenes, esporas de hongos y contaminantes del aire. En las últimas décadas, los niveles elevados de contaminación aérea química extramuros se asociaron con un incremento a corto plazo en la morbilidad y la mortalidad del asma.(37)

Otros contaminantes aéreos peligrosos, como las emisiones industriales de compuestos orgánicos volátiles de metales, los isocianatos, causan y desencadenan el asma. Las condiciones climáticas extremas y el cambio climático también pueden ser un desencadenante del asma. El frío extremo, el

calor, la humedad, la presión barométrica, las tormentas o los vientos fuertes pueden desencadenar síntomas de asma en algunas personas.(37,91)

Las infecciones bacterianas o virales pueden contribuir al desarrollo de asma mediante la activación de células de la inmunidad innata tales como macrófagos o células asesinas naturales (NK, del inglés natural killer). Algunos subtipos específicos de linfocitos T, principalmente los Th1 y Th17, se reconocen en la fase crónica del asma. Las células Th17 se involucran en la defensa contra agentes infecciosos. Ellas se activan en pacientes con asma, y producen citocinas específicas que disparan el reclutamiento de neutrófilos a la mucosa bronquial en formas graves de la enfermedad.(3,65,94–96)

Por otra parte, los niños alérgicos tienen más probabilidad de desarrollar infecciones respiratorias recurrentes de vías altas como sinusitis, rinitis y otitis media. La mayor susceptibilidad puede deberse a la mayor adherencia del patógeno al epitelio respiratorio inflamado, al aumento de la permeabilidad de las mucosas y/o a una respuesta inmune alterada frente a patógenos virales y bacterianos.(13,97)

I.5 Interacción genoma-ambiente en el asma

La incidencia del asma se ha multiplicado en los últimos 100 años, sin embargo, las estimaciones de heredabilidad se mantienen aproximadamente constantes. Por tanto, el incremento de la enfermedad se relaciona fuertemente con los factores ambientales.(90)

En cualquier enfermedad se observa el efecto combinado entre factores genéticos y ambientales.(26,98) La interacción biológica se define como el efecto de dos factores que actúan unidos en una reacción física o química directa y la coparticipación de dos o más de ellos en el mecanismo causal de la enfermedad. Por ello, la interacción genoma-ambiente significa alguna clase de acción de influencia recíproca entre los factores genéticos y ambientales.(88)

Es muy difícil encontrar problemas de salud cuyos condicionantes sean exclusivamente de uno u otro tipo. Sin embargo, la influencia de los factores genéticos es máxima en las enfermedades como el

asma, de alta prevalencia poblacional, que etiológicamente se denominan enfermedades multifactoriales o complejas.(26,98)

Durante las últimas tres décadas, se han realizado más de mil estudios genéticos para descubrir las variantes genéticas responsables del riesgo de asma.(95,99) Desde el siglo XIX, donde emerge el concepto de interacción genoma-ambiente, varios estudios epidemiológicos se limitan a genes candidatos y exposiciones candidatas. A partir de los GWAS se definen variantes alélicas que se correlacionan con diferentes factores ambientales. Estas investigaciones intentan exponer el papel de los factores ambientales y genéticos, y su interacción en la aparición del asma. Sin embargo, están muy lejos de explicar los diferentes fenotipos asmáticos.(80)

Se evidencian progresos metodológicos hacia la optimización de los diseños de estudio y métodos analíticos en las interacciones genoma-ambiente.(90) El primer estudio de este tipo exploró interacciones entre exposiciones relacionadas con la granja y SNP de todo el genoma en 1 700 niños de áreas rurales de Europa central. Este estudio, bien diseñado, no reveló interacciones significativas con SNP comunes previamente asociados al asma. Sin embargo, se detectaron interacciones con SNP raros, en genes de la vía del receptor de glutamato.(90)

Las interacciones se complejizan con los hallazgos de otros estudios que muestran cómo los microbios del intestino y las vías respiratorias contribuyen al asma.(90)

Las interacciones genético-ambientales que se evalúan con mayor frecuencia en el asma incluyen la exposición al tabaquismo durante la vida temprana y durante toda la vida, los contaminantes del aire exterior, las exposiciones en interiores, el entorno agrícola y las exposiciones microbianas.(90)

La gran mayoría de los estudios examinan los genes implicados en las defensas antioxidantes, la desintoxicación, la inflamación, la inmunidad innata, el desarrollo pulmonar y la función epitelial. Sin embargo, en estudios de interacción de todo el genoma (GWIS, del inglés Genome Wide Interaction Study) se observan pocas investigaciones con enfoque familiar.(90)

Steve Turner resumió en una revisión bibliográfica los resultados de 13 estudios de interacción genoma ambiente en el asma. Las pocas variantes génicas estudiadas por SNP se asociaron a factores como tabaquismo en la mayoría de ellos, exposición a perros, ácaros, contaminantes ambientales y fármacos.(99,100)

Se describen resultados contradictorios para algunos genes que se relacionan con el riesgo de padecer asma o la protección contra esta enfermedad. En la actualidad, todos los polimorfismos de un solo nucleótido descubiertos explican los efectos genéticos menos de lo esperado inicialmente. Por tanto, se plantea una aclaración de los factores ambientales para superar la heredabilidad "faltante".(99)

La solución más emocionante a lo anterior es la epigenesis, porque interviene en la unión entre el genoma y el ambiente. La epigenesis es una alteración de la expresión genética sin cambios en la secuencia de ADN que ocurre por factores ambientales como nutrientes, alérgenos, humo de cigarrillos, contaminantes del aire, uso de drogas y agentes infecciosos durante los períodos pre y postnatales e incluso en la edad adulta. Luego, al evaluar el efecto de un gen en la aparición del asma es necesario tener en cuenta las posibles interacciones con exposiciones ambientales.(95,99)

1.6 Epigenética en el asma

En los años 384-322 a.C. Aristóteles recurrió a una noción concreta de epigenesis como "el desarrollo de la forma orgánica del individuo a partir de materia amorfa". El concepto se refiere a los cambios en la función de los genes, heredables por mitosis y por meiosis, potencialmente reversibles, que no entrañan una rectificación en la secuencia del ADN.(101,102) En 1958, Nanney tomó prestado el término que describe los fenómenos heredados que la genética convencional no podría explicar, y luego la epigenética se definió de manera concisa en 2007 con los siguientes tres criterios: 1) un cambio en la actividad de un gen que no involucra una mutación, 2) iniciada por señales ambientales y 3) heredada mitótica o meióticamente en ausencia del cambio en la secuencia de nucleótidos del

ADN genómico.(103) La regulación epigenética resulta crítica para generar la diversidad celular durante el desarrollo y, paralelamente, mantener la estabilidad e integridad de los perfiles de expresión de los diferentes tipos celulares.(104) La epigenómica constituye la parte de la genómica encargada del estudio de las marcas epigenéticas en una célula determinada.(101,105)

En la actualidad, se permite identificar cómo afectan las epivariaciones a la actividad de los genes. Tras analizar la metilación del genoma en más de 23 000 personas, se detectan 4 452 epivariaciones en los cromosomas no sexuales. Lo que implica que éstas, son un suceso frecuente en el genoma humano. Se incluyen 384 cambios epigenéticos que se localizan en regiones reguladoras de genes que se relacionan con enfermedades humanas, como el asma, lo que pudiera influir negativamente en su expresión. Por lo general, las epivariaciones frecuentes son benignas, mientras que las causantes de enfermedades son muy poco frecuentes. Por otra parte, se estima que dos tercios de las epivariaciones se producen como consecuencia de cambios en la secuencia que afectan a elementos reguladores (y por lo tanto probablemente son hereditarios), y un tercio se produce por cambios somáticos.(106)

En las células eucariotas existe una marca genética que se conoce como impronta genómica. Ésta, actúa como la modificación epigenética diferencial de las secuencias encargadas de regular la expresión de genes específicos en el oocito y en el espermatozoide, dando origen a una sola copia del gen de acuerdo a su procedencia parental, que después de la fecundación, se expresará en el embrión.(107)

Es importante resaltar que no todo el genoma funciona bajo la influencia de la impronta, debido a que luego de la fecundación, el nuevo genoma sufre una reprogramación postcigótica que acontece antes de la expresión de genes específicos durante el desarrollo embrionario. Ello permite que la regulación propia de la impronta ocurra desde la etapa de célula germinal hasta la embriogénesis de la descendencia.(107)

En los genes que experimentan impronta paterna, el alelo que proviene del padre es epigenéticamente modificado con el fin de reprimir su transcripción, lo que asegura que el embrión exprese el alelo de un solo progenitor, en este caso el de la madre; lo inverso ocurre en los genes maternos que se improntan. Todo esto pone de manifiesto que las contribuciones genéticas materna y paterna son funcionalmente diferentes, al menos para varias regiones genómicas, y este evento es crucial en el desarrollo de los tejidos embrionarios y extraembrionarios.(107)

Se describen tres herramientas epigenéticas principales: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los micro-ácidos ribonucleicos (miRs).(4,101)

La metilación del ADN: es la fluctuación epigenética mejor conocida y ocurre en todas las células eucariotas. Consiste en la adición de un grupo metilo en la posición C5 de las citosinas próximas a bases de guanina (las islas de dinucleótidos CpG: citosina, grupo fosfato más guanina), convirtiéndolas en una 5-metilcitosina. En este proceso interviene la acción de enzimas metiltransferasas del ADN (DNMT). La metilación del ADN también se puede perder de manera pasiva con cada ciclo de replicación celular.(95,100)

La regulación epigenética de la transcripción que ocurre en la impronta genómica, involucra un complejo reordenamiento en la estructura de la cromatina, que se debe principalmente a la metilación del ADN, y que es importante tanto en la regulación y el control de la replicación como en la expresión génica de las células eucarióticas. En los gametos, la metilación del ADN desaparece en las células germinales primordiales después de la fecundación y durante el desarrollo embrionario, para restablecerse nuevamente durante la gametogénesis.(107)

Modificaciones de las histonas: las histonas pueden mostrar procesos de metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, sumoilación o ADP-ribosilación en sus extremos amino que sobresalen del nucleosoma. El más importante es la acetilación/deacetilación, que se lleva a cabo por las enzimas histona acetiltransferasa (HAT) e (histona deacetiltransferasa) HDAC, respectivamente. Cuando las

histonas permanecen deacetiladas se inhibe la transcripción, mientras que cuando están acetiladas, se favorece.

A diferencia de las modificaciones en el ADN, las alteraciones en las histonas pueden ser acumulativas, y dependerán de factores como la secuencia en la que ocurran, el contexto celular y los estímulos ambientales a los que esté sujeto el organismo.(108)

Micro-ARNs (miRs): son una clase de ARN no codificante, evolutivamente conservados y de pequeño tamaño, capaces de regular la expresión génica por distintos procedimientos. Los miRs son fundamentalmente represores de la expresión génica a nivel postranscripcional, mediante la degradación del ARN mensajero (ARNm) o la inhibición de su traducción proteica. Es relevante el hecho de que determinado ARNm puede ser diana de un gran número de miRs y que cada miR puede reprimir a decenas o centenares de genes. Además, existe evidencia que sugiere la posible transferencia de miRs de una célula a otra, por lo que se genera un selecto sistema de correspondencia y regulación intercelular.(108)

En el asma, varios estudios enfatizan la importancia del epigenoma como modificador de perfiles transcripcionales.(109) En ratas se ha visto que la exposición intraútero a una dieta donante altamente metilada produce un aumento en la inflamación de la vía aérea (reclutamiento de eosinófilos y concentraciones elevadas de IL-4 e IL-13), un aumento en los niveles de IgE sérica y una desviación de los leucocitos hacia el fenotipo Th2.(109,110)

En un estudio en niños afroamericanos ciudadanos, se identificaron 81 regiones diferencialmente metiladas en células mononucleares de sangre periférica asociadas con el asma alérgica.(109,111)

Otros estudios muestran que el 60 % de los genes que se expresan diferencialmente en el epitelio nasal de los asmáticos tienen asociaciones significativas entre metilación del ADN y expresión génica.(109,112,113)

Algunos trabajos plantean que tanto las exposiciones a corto, como a largo plazo, afectan la metilación del ADN, en los que se incluyen genes responsables de los mecanismos innatos de defensa en el

asma. De igual manera, estos genes también se afectan por la exposición al humo del cigarrillo en los fumadores adultos, así como por la exposición al tabaquismo pasivo sobre los niños e intraútero.(109,114)

Sin embargo, escasos estudios examinan la relación entre la exposición alérgica y la sensibilización con los cambios en las marcas epigenéticas. La sensibilización a varios alérgenos se asocian con cambios en la metilación del ADN en sangre periférica y en células epiteliales bronquiales de adultos.(109)

A pesar de los hallazgos anteriores, las complejas relaciones a múltiples exposiciones, que inducen cambios en la metilación del ADN, se han estudiado pobremente.(109)

En cuanto al microbioma, no se conocen los mecanismos con exactitud, sin embargo, diferentes composiciones de microbioma intestinal en humanos se asocian con distintos metilomas del ADN en la sangre. Los experimentos in vitro permiten explorar cómo diferentes microbios afectan al epigenoma. Los enterocitos maduros que se exponen a probióticos y bacterias patógenas muestran más de 200 regiones de metilación del ADN diferentes, con disminución de la metilación del ADN de genes asociados a la remodelación del citoesqueleto, a la actina y a funciones de adhesión celular luego de la exposición a bacterias patógenas Gram-negativas.(109,111,115)

Se demuestra que el ácido graso de cadena corta butirato se asocia con el aumento en la acetilación de la histona 3 en secuencias promotoras y no codificantes conservadas de algunos genes. Y se propone que el microbioma puede ejercer influencias al alterar la disponibilidad de donantes químicos para las modificaciones del ADN o de las histonas.(109)

Dado que la epigenética desempeña un papel en los principales aspectos inmunológicos del asma, como la diferenciación y la regulación de las células T, los estudios del estado de metilación de todo el genoma en varios loci pueden identificar nuevos genes y vías de iniciación y modulación del asma.

En la mucosa bronquial de los asmáticos atópicos, se detectó hipermetilación en 6 loci en 6 genes, mientras que se encontró hipometilación en 49 loci en 48 genes, en comparación con los asmáticos no atópicos.(80)

I.7 Epidemiología genética

A mediados del siglo XIX se observó que ciertos individuos eran más resistentes que otros a las enfermedades infecciosas. Surgió entonces, el paradigma de los “factores ambientales que interactúan con el genoma en el origen de las enfermedades”. Sin embargo, pasaron casi 100 años para que los epidemiólogos interesados en la genética y los genetistas interesados en la epidemiología pudieran desarrollar los primeros métodos analíticos para identificar los factores ambientales y genéticos involucrados en los procesos patológicos.(116) Surge así, la epidemiología genética, por tanto, es una disciplina relativamente nueva.(117,118)

Este término se usó por primera vez en 1978 por Morton y Chung para anexar los conceptos de genética a la epidemiología. Ellos, fueron los primeros en denominar epidemiología genética a la disciplina que se ocupa de controlar y prevenir las enfermedades. Su medio es la identificación de la función que cumplen los factores genéticos, en interacción con factores ambientales, en el origen de las enfermedades en los seres humanos.(116) Se describe en 1993 por Khoury como el estudio de los factores genéticos y su interacción con factores ambientales en la ocurrencia de una enfermedad, para entender el papel de los factores genéticos en las poblaciones.(117)

Los objetivos de la epidemiología genética se pueden contrastar con los de la epidemiología “tradicional” y de la genética poblacional. La epidemiología “tradicional” estudia la relación entre el ambiente y la incidencia de determinada enfermedad, aun reconociendo la importancia del hospedero y su constitución genética. La genética poblacional se ocupa de predecir las consecuencias que entrañan la estructura de la población y los fenómenos de selección y mutación para los fenotipos constitucionales y las enfermedades. En cambio, la epidemiología genética estudia la manera en que

los factores de riesgo presentes en el medio ambiente interactúan con la constitución genética de una población determinada.(116,119)

La participación de los factores genéticos se sugiere a partir de la agregación familiar de la enfermedad. La agregación familiar se citó por primera vez por Sennertus en 1650. A partir de entonces varios investigadores estudiaron la agregación del asma en la familia. Sennertus observó que varios familiares de su esposa tenían asma. La agregación familiar puede examinarse mediante el uso de la comparación de la correlación entre miembros de una familia.(118,120)

Los métodos epidemiológicos clásicos incluyen el estudio de la distribución de las enfermedades en familias y en miembros de la familia para investigar la agregación de la enfermedad y para determinar si existe concordancia familiar. La contribución causal de los factores genéticos en las enfermedades multifactoriales puede ser de diferente grado y, en términos porcentuales, se cuantifica por la heredabilidad.(98) Ésta, se define como la proporción de la varianza fenotípica de la población que puede ser atribuible a factores genéticos.(117,121)

En este caso, los factores genéticos dependen del efecto combinado de variantes de un número más o menos elevado de genes, cada uno de ellos con una influencia discreta. La agregación de éstas no es fácilmente predecible dentro de una familia; por ello, la heredabilidad, aun siendo una característica etiológica de la enfermedad, no resulta útil para predecir el riesgo de recurrencia en sus distintos miembros.(98)

El progreso tecnológico reciente contribuye al desarrollo de la medicina genómica, se puede secuenciar el genoma a un costo razonable y en un tiempo compatible con la atención médica. Uno de los grandes avances es la secuenciación genómica (Whole Exome Sequencing, WES, en inglés).(122) Hoy en día, se habla de la inclusión de la salud positiva en la epidemiología. Ésta, abre un nuevo panorama para una concepción más enriquecedora en la relación entre salud y enfermedad.(123)

Varios métodos contribuyen al estudio genético de las enfermedades. El análisis de ligamiento identifica loci asociados con las enfermedades. El estudio de genes candidatos o amplio de genoma también son investigaciones sustanciales en la estrategia de la transmisión genética de las enfermedades complejas.(117,124)

Otros métodos, son las asociaciones entre el rasgo o enfermedad con marcadores de ADN o polimorfismos de genes que prueban la proximidad cerrada al gen de la enfermedad en la población. Como estos estudios no proveen la existencia de un locus principal, la evidencia genética requiere del aislamiento del gen con aplicación del clonaje posicional.(117)

Se refleja que son pocos los estudios que muestran la tendencia del aumento de los casos de asma en la región del Caribe, y mucho menos los que exploran los factores genéticos y epidemiológicos del asma.(125)

II: METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA EN PINAR DEL RÍO

II.1. Clasificación de la investigación: se realizó un diseño de investigación epidemiológica genética y tradicional. Desde la perspectiva tradicional se aplicó un estudio observacional analítico de casos y controles poblacionales. Desde la perspectiva genética se aplicaron diseños de su estrategia familiar (estudios de agregación familiar de tipo general y particulares, estudio clásico de gemelos, estudio de heredabilidad y estudio de interacción genoma-ambiente). Se tuvieron en cuenta las herramientas metodológicas del nivel investigativo explicativo del paradigma cuantitativo o positivista. Es un estudio que forma parte de un proyecto de investigación básica.

II.2. Contexto espacio-temporal.

El estudio se realizó en la provincia Pinar del Río, durante el periodo 2015-2019. Se trabajó con una muestra de niños con asma proveniente de las 11 cabeceras municipales de la provincia.

II.3. Definición de universo, población y muestra de estudio

II.3.1 Universo o población diana

El universo de asmáticos estuvo constituido por la totalidad de niños con asma de 5 a 18 años de edad de Cuba.

El universo de niños sanos lo constituyó la totalidad de niños no asmáticos de 5 a 18 años de edad de Cuba.

II.3.2 Población de estudio

De niños asmáticos: estuvo constituido por 14 414 niños de 5 a 18 años de edad, de la provincia Pinar del Río, con diagnóstico de asma, dado por el resumen del análisis de la situación de salud de cada equipo básico de trabajo.

De niños sanos: 76 666 niños no asmáticos de 5 a 18 años de edad de la provincia Pinar del Río, según el Anuario Estadístico de Cuba del año 2018.(9)

II.3.3 Muestra de estudio

II.3.3.1 Muestras para el estudio de contribución genético-ambiental en la aparición del asma en Pinar del Río

Se utilizó un tamaño muestral de 735 niños con asma de 5-18 años de edad (casos) y 1 470 niños sin asma en el mismo grupo de edad (controles). Para determinar el tamaño de la muestra se tuvo en cuenta p : frecuencia de niño asmático de 5 a 18 años de edad en Pinar del Río (15,23 %);(126) la frecuencia q : $1 - p$, un valor de $Z_{1-\alpha/2}=1,96$; para una confiabilidad del 95 %, una precisión $E_0^2=3$ % y un estimado poblacional de 90 723 niños de 5 a 18 años de edad. Se consideró una caída muestral del 30 %.(127)

Se realizaron estimaciones a partir de los siguientes datos: proporción de casos expuestos 61,7 %, proporción de controles expuestos 38,3 %, OR esperado 2,595; controles por caso 1, un nivel de confianza de 95 % y una potencia de un 80 %.

A partir de las estimaciones que se emplearon y las precisiones relativas se fijó el 10 y 20 %, obteniéndose los valores de tamaño muestral (**tabla 1**).

Tabla 1. Estimado del tamaño muestral para casos y controles para una proporción 1:1 en el estudio de contribución genético-ambiental a la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Precisión relativa (%)	Tamaños de muestra	
	Casos	Controles
10,0 %	2 929	2 929
20,0 %	653	653

Según los resultados anteriores, la autora decide tomar como tamaño muestral $n=2\ 205$ sujetos, de ellos 735 sujetos conformaron el grupo de los casos y 1 470 conformaron el grupo de los controles, cumpliendo la proporción 1:2 respectivamente.(127)

Técnica de muestreo de casos y controles

Para la obtención de la muestra de casos, se aplicó un muestreo probabilístico estratificado proporcional al universo de pacientes asmáticos residentes en las cabeceras municipales. Se consideró a cada municipio como un estrato, los que se suponen homogéneos respecto a las características a estudiar, y a cada uno de éstos se le asignó una cuota proporcional al tamaño de la población de estudio que determinó el número de sujetos que conformaron la misma. Dentro de cada estrato se utilizó la técnica de muestreo aleatorio simple para la determinación del número de sujetos de la población que sería seleccionado para integrar la muestra (muestreo aleatorio simple estratificado con afijación proporcional). Se empleó el generador de números aleatorios que usa la aplicación *Microsoft Excel 2019*.

Para la obtención de los controles se tomó en consideración el grupo de individuos no asmáticos de la misma población que dio origen a los casos, o sea, se siguió un muestreo aleatorio simple de la misma población en riesgo, apareados en edad y sexo, cumpliendo la proporción de 1:2 (dos controles por un caso (técnica de muestreo estratificada por densidad)). En las **figuras 3 y 4**, se expone la distribución de la muestra según sexo y edad respectivamente y los detalles de la distribución por municipio se reflejan en la **tabla 3 de anexos**.

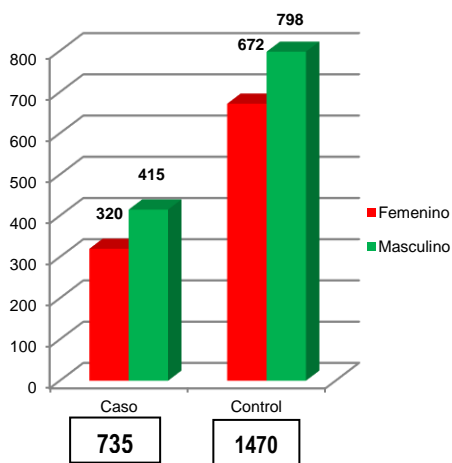


Figura 3. Distribución de la muestra por sexo en casos y controles en el estudio de contribución genético-ambiental a la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

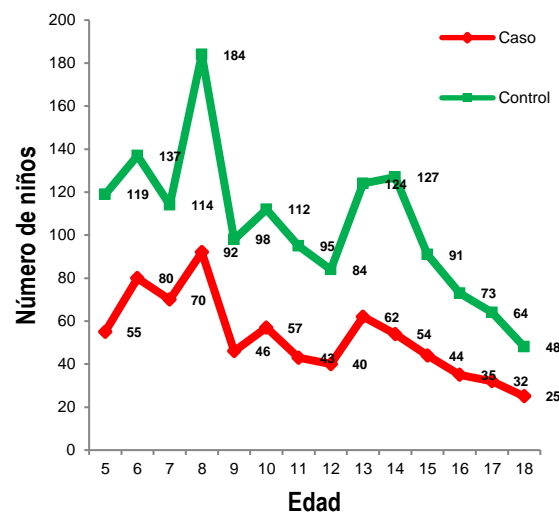


Figura 4. Número de casos y controles por edad en el estudio de contribución genético-ambiental a la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Caracterización de los individuos seleccionados para el estudio:

El sexo femenino representó el 43,53 y el 45,71 % de los casos y de los controles respectivamente.

Definición de criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Para los casos:

- ✓ Pacientes de 5 a 18 años de edad, dispensarizados como asmáticos según el equipo básico de salud en el período de 2015-2019, en Pinar del Río.

Para los controles:

- ✓ No presentar antecedentes patológicos personales de alergia.

Criterios de exclusión para casos y controles

- ✓ Aquel niño(a) que resultó familiar de otro ya incluido en el estudio.
- ✓ Niño con otra enfermedad crónica.
- ✓ Niño con enfermedad genética monogénica o cromosómica.
- ✓ Aquel niño y/o tutor que no desearon participar en la investigación.

II.3.3.2 Muestras para experimentos de laboratorio:

Para cuantificación de inmunoglobulinas:

Se obtuvo 1ml de suero fresco o congelado a partir de la extracción de 2ml de sangre por punción venosa periférica a los casos y controles que se les aplicó el cuestionario. Se colocó en tubo seco para la centrifugación y obtención del suero.

El suero se mantuvo estable durante 48 horas a una temperatura entre 2-8°C. Si la prueba no se realizó en 48 horas, el suero se trasladó a congelación hasta 15 días, a -20°C. Se evitaron sucesivas congelaciones y descongelaciones hasta la realización de la cuantificación.

Para determinación de la expresión de genes de citocinas TNF α , IFN γ , TGF β 1, IL-10, IL-1 α , IL-1 β e IL-6 y del factor de transcripción FoxP3 en células mononucleares sanguíneas estimuladas *in vitro*

A seis asmáticos y 12 controles adultos (proporción 1:2) de la consulta de inmunología se les extrajo 5ml de sangre por punción venosa periférica en tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Estimulación de células mononucleares

Las células mononucleares se separaron de la sangre por gradiente de densidad por centrifugación mediante el uso de Ficoll-Paque, se lavaron y ajustaron a 2×10^6 /ml en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, suplementado con antibiótico, glutamina y suero fetal bovino al 5 %. Las células se incubaron por 24 horas con medio solo (Mock) o con el mitógeno fitohemaglutinina (PHA, del inglés phytohemagglutinin). Luego de la incubación se eliminó el sobrenadante, y el botón celular se almacenó a -80°C , así, quedó lista la muestra hasta la posterior extracción de ARN.

II.4. Métodos

II.4.1. Métodos empíricos:

II.4.1.1 - Revisión documental: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica que se relacionó con el objeto de estudio y el campo de acción en las principales bases bibliográficas reconocidas internacionalmente como *PubMed*, *Medline*, *LILACS* (*Literatura Latina y del Caribe de Ciencias de la Salud*), *BIREME* (*Sistema Regional de Información en Ciencias de la Salud*) y *Scopus*. Se utilizaron como descriptores “asma y genética”, “agregación familiar” y “asma”, “epidemiología genética”, “heredabilidad y asma”, “estudios clásicos de gemelos”, “interacción genoma-ambiente”, “epigenética” y “ciencias ómicas”. Se consideraron como criterios de inclusión artículos de los últimos veinte años, con énfasis en los últimos cinco; escritos en español, inglés o portugués, provenientes de revistas de aceptable factor de impacto.

II.4.1.2 - Encuesta: método empírico que se aplicó mediante un cuestionario heteroadministrado para obtener información sobre los antecedentes patológicos personales de enfermedades crónicas, infecciones respiratorias, de tejidos blandos y otras infecciones, examen físico y datos que exploran factores genéticos, ambientales y percepción de complicarse. (**anexo 1**)

II.4.1.3 - Medición: se obtuvieron los valores de marcadores inmunológicos en casos y controles.

Experimentos de laboratorio:

a. Cuantificación de inmunoglobulinas G, M y A.

Principio del método: los anticuerpos anti-Ig G, M y A humana forman un inmunocomplejo con la Ig respectiva de la muestra del paciente, esto ocasiona un cambio de absorbancia proporcional a la concentración de Igs de la muestra. Se compararon los valores con un patrón de calibración de IgG, IgM e IgA de concentración conocida. Se cuantificaron las inmunoglobulinas séricas G, M y A en la muestra de ensayo por turbidimetría mediante procedimiento descrito y materiales del estuche comercial del equipo Auto-chemistry Analyzer de CMP Scientifica Technologie Biomediche en el laboratorio de inmunología provincial. Los valores de referencia se muestran en el **anexo 2**.

b. Determinación de la expresión de genes de citocinas TNF α , IFN γ , TGF β 1, IL-10, IL-1 α , IL-1 β e IL-6 y del factor de transcripción FoxP3:

Se realizó la extracción de ARN del botón de células mononucleares estimuladas mediante procedimiento descrito y materiales del estuche comercial QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen) Se empleó la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tiempo real con el uso del sistema de detección. LightCycler Carousel Based System (LightCycler 2.0 instrument, Roche), mediante el empleo de cebadores específicos y el estuche LightCycler RNA Master SYBR Green I kit (Roche). Las muestras se analizaron para la cuantificación de la expresión relativa de los genes de: TNF α , IFN γ , TGF β 1, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y el factor de transcripción Foxp3, con respecto a la expresión del gen constitutivo hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRT, del inglés Hypoxantine-

guanine-phosphoribosyltransferase), por el método 2- $\Delta\Delta$ CT. Las muestras fueron analizadas en La Habana en el 2015.

II.4.2. Métodos teóricos:

II.4.2.1 - Histórico-lógico: se realizó un abordaje cronológico de los principales conocimientos teóricos de veinte años que se relacionan con los aspectos inmunogénicos y moleculares del asma.

II.4.2.2 - Análisis-síntesis: se aplicó un análisis estadístico univariado para identificar factores de riesgo genéticos y ambientales que se asocian a la aparición del asma (análisis), y luego se realizó un análisis multivariado. Se tuvo en cuenta las interacciones entre las variables y posibles factores confusores a través de un estudio multivariado como la regresión logística binomial (síntesis).

II.4.2.3 - Inducción-deducción: se aplicó la estadística inferencial para generalizar los resultados de la muestra a la población de estudio (validez interna) y al universo (validez externa). Para ello se minimizó en todo lo posible el error sistemático y el error de muestreo.

II.4.2.4 - Hipotético-deductivo: se consideró una hipótesis científica como respuesta tentativa o premeditada al problema científico de la investigación.

II.5. Variables. Definición y clasificación

II.5.1 Variable dependiente: asma, definido por el equipo básico de la atención primaria de salud, según el Análisis de la Situación de Salud.

II.5.2 Variables independientes:

- A. Variables que exploran antecedentes familiares de asma (**tabla 2**).
- B. Variables de laboratorio (marcadores de la respuesta inmune).
- C. Variables que exploran factores ambientales.
- D. Variables que exploran factores infecciosos.

En el **anexo 3** se resumen las variables que se exploraron en el análisis de la contribución genético-ambiental en la aparición del asma en Pinar del Río.

Tabla 2. Variables utilizadas para explorar los antecedentes familiares de asma en el estudio de contribución genético-ambiental, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables conjuntas o generales	Variables que se incluyen (particulares)
Familiares de primer grado (comparten 50 % de genes en común)	
Familiares de primer grado	Progenitores Hermanos
Progenitores	Madre Padre
Hermanos	Hermanos carnales Medios hermanos
Medios hermanos	Medios hermanos paternos Medios hermanos maternos
Familiares de segundo grado (comparten 25 % de genes en común)	
Familiares de segundo grado	Abuelos Tíos Sobrinos Primos hermanos dobles
Abuelos	Abuelos paternos Abuelos maternos
Abuelos paternos	Abuelo paterno Abuela paterna
Abuelos maternos	Abuelo materno Abuela materna
Tíos	Tíos paternos Tíos maternos
Familiares de tercer grado (comparten 12,5 % de genes en común)	
Familiares de tercer grado	Bisabuelos Primos hermanos
Bisabuelos	Bisabuelos paternos Bisabuelos maternos
Primos hermanos	Primos hermanos paternos Primos hermanos maternos
Familiares de cuarto grado (comparten 6,25 % de genes en común)	
Familiares de cuarto grado	Hermanastros Primos de segundo grado Otros primos
Primos de segundo grado	Primos paternos de segundo grado Primos maternos de segundo grado

II.6. Procedimientos

II.6.a De obtención de la información:

Aplicación de cuestionario (**anexo 1**): validado por el método Delphi.(2,128–130)

El instrumento se aplicó en la atención primaria de salud, con el acompañamiento del equipo básico de trabajo.

Se utilizó el formato de tablas de doble entrada y gráfico de barras simples y múltiples para facilitar la presentación de la información que se relacionaron con algunos ítems, donde la respuesta es de dos o más categorías, nominales u ordinales, según naturaleza de la variable que representan, se consideró un gran número de ítems que su respuesta es de Sí o No.

Previo a la aplicación del cuestionario se cumplieron los siguientes pasos:

- a) Entrenamiento del personal que administró y calificó el instrumento. Se preparó al personal especializado para la aplicación del cuestionario y codificación de las respuestas del sistema de medición.
- b) Se aplicó el cuestionario a los participantes (casos y controles) de la investigación.
- c) Se diseñó un espacio de almacenamiento para los datos que se derivaron de las respuestas que aportaron los participantes en la investigación.

Se realizaron tres auditorías a la tabla de datos de SPSS, dos internas (por la autora) y una externa (por una investigadora titular, especialista en la materia), con el propósito de eliminar los errores que se cometieron referente a: la entrada de los datos, su concepción y codificación; en la existencia de datos incorrectos, perdidos, y/o atípicos; y en las variables que no aportaron información relevante para el estudio, o que no mostraron variación al medirla, según lo que se concibió.

II.6.b Metodología empleada en la realización de la investigación:

Se realizaron 13 diseños de estudio que corresponden a ocho tareas de investigación (**tabla 3**).

Tabla 3. Distribución de los diseños de estudio según las tareas a realizar en la contribución genético-ambiental en la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Tareas de la investigación	Diseño de estudio
Objetivo 1	
1. Para evaluar los antecedentes familiares de asma:	a) Estudios de epidemiología tradicional. (Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma).
2. Para evaluar agregación familiar se utilizaron dos diseños:	a) Estudio de agregación familiar general de casos-población con estimación del parámetro lambda r. Confección de árboles genealógicos. b) Estudio de agregación familiar general de casos y controles.
3. Para evaluar las causas genéticas de la agregación familiar se utilizaron dos diseños:	a) 1. Diseño de agregación familiar particular para todos los grados familiares y tipos de parentesco. 2. Estudio clásico de gemelos. b) Estudio de correlación entre parientes.
4. Para el análisis de marcadores humorales y celulares de la respuesta inmune en el asma:	a) Determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM). b) Determinación de expresión de genes de citocinas no Th2 y factor de transcripción FoxP3.
Objetivo 2	
5. Para el análisis de factores ambientales e infecciosos en el asma:	a) Estudios de epidemiología tradicional. (Análisis de la frecuencia de factores infecciosos y ambientales en el asma).
Objetivo 3	
6. Para evaluar interacción genoma ambiente y demostrar cómo el ambiente puede potencializar el riesgo de enfermarse de asma:	a) Interacción genoma-ambiente con diseño caso-control. b) Interacción genoma-ambiente con diseño caso-caso.
Objetivo 4	
7. Para explorar posible participación de factores epigenéticos:	a) Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en al asma.
Integración de resultados	
8. Análisis multivariado:	a) Regresión logística.

Procedimientos:

II.6.b.1. Estudio del genoma

En la presente investigación se consideraron los antecedentes familiares de asma por tipo y grado familiar como la información del genoma.

- 1) Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma: se tuvo en cuenta los familiares de primer, segundo, tercer y cuarto grado. Se realizó un análisis de asociación a través de la prueba de homogeneidad e independencia Chi cuadrado de Pearson. También se aplicaron la prueba de Chi cuadrado de Yate, la prueba exacta de Fischer, con un nivel de significación igual a 0,05. En caso de significación, se determinó como magnitud de asociación el *Odds ratio* y se tuvo en cuenta el coeficiente de contingencia y V de Crámer.

II.6.b.2. Estudio de agregación familiar

- 2.a) Estudios de agregación familiar general de casos-población estimando el parámetro λr . (131,132) Se realizó un estudio de la epidemiología genética de agregación familiar de diseño general caso-población. Con la ayuda de la confección del árbol genealógico de cuatro generaciones como mínimo, se estimaron: el total de enfermos por grados de parentesco, el total de individuos para cada grado de parentesco, el cociente o la proporción de individuos afectados y el parámetro λr . Estas estimaciones se realizaron para los familiares de los casos y controles.

$$\lambda r = \frac{\text{proporción de individuos afectados según grado de parentesco}}{\text{prevalencia poblacional de la enfermedad}}$$

$$\lambda r(p) = \frac{\text{proporción de individuos afectados según grado de parentesco}}{\text{prevalencia poblacional de la enfermedad en Pinar del Río}}$$

Se consideró una particularidad de λr_{5-18} años que es la proporción con respecto a los individuos en ese grupo de edad.

$$\lambda r(p_{5-18}) = \frac{\text{proporción de familiares afectados según grado de parentesco}}{\text{prevalencia de la enfermedad en niños de 5 a 18 años en Pinar del Río}}$$

2.b) Estudios de agregación familiar general de casos y controles

Formaron parte del análisis los familiares afectados y no afectados de los casos y controles. Se descartó del estudio el caso índice o *propositus* de ambos grupos clasificatorios.

II.6.b.3. Estudio de las causas genéticas de la agregación familiar

3.a.1) Diseño de agregación familiar particular para todos los grados familiares y tipos de parentesco.

Se realizó un análisis de asociación, al total de cada tipo de pariente de forma individual, a través de la prueba de homogeneidad e independencia Chi cuadrado de Pearson. Con un nivel de significación igual a 0,05 se determinó como magnitud de asociación el *Odds ratio* y su intervalo de confianza. Por tanto, se estudiaron los familiares de los casos y los controles.

3.a.2) Estudio clásico de gemelos

Se realizó un estudio clásico de gemelos en Pinar del Río, en el que se tuvo en cuenta el total de gemelos cuya cigosidad era conocida, y que al menos uno de los miembros del par presentara asma. La misma se clasificó según la concordancia de la enfermedad (concordantes y discordantes) y según la cigosidad (monocigóticos y dicigóticos). Estos datos se obtuvieron a partir del estudio nacional de gemelos que se realizó en el año 2007 por la Red Nacional de Genética Médica.

De estos estudios se obtuvo el porcentaje que representan los gemelos según el total. Se calculó la proporción de concordancia para el par, en gemelos monocigóticos y en dicigóticos, y se estimó la correlación en los gemelos monocigóticos y dicigóticos a partir de este valor.

$$r_{MZ} = PCP_{MZ} = \frac{C_{MZ}}{C_{MZ} + D_{MZ}} \quad r_{DZ} = PCP_{DZ} = \frac{C_{DZ}}{C_{DZ} + D_{DZ}}$$

Donde:

Gemelos concordantes (C): ambos miembros del par con asma.

Gemelos discordantes (D): un miembro del par con asma.

Gemelos monocigóticos (MZ): idénticos, resultados de la fecundación de un óvulo que luego se divide en dos.

Gemelos dicigóticos (DZ): no idénticos, resultados de la fecundación de dos óvulos distintos durante el mismo embarazo.

PCP: proporción de concordancia para el par

Se calculó la heredabilidad a través del método o fórmula de Falconer:(133,134)

$$h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$$

También se tuvo en cuenta el enfoque de riesgo. Es decir, se estimó el riesgo que tiene un gemelo de padecer asma dado que su co-gemelo sea asmático; a través de la proporción de concordancia del caso índice (PCCI) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$PCCI = \frac{2C}{2C + D}$$

3.b) Estudios de correlación entre parientes

Con el objetivo de demostrar la correlación entre parientes, como una de las características de la herencia multifactorial, se aplicó una prueba de correlación bivariada de Spearman, donde no se demostró la distribución normal de la variable a través del test de Kolmogórov-Smirnov. Se realizó la prueba de regresión lineal simple, con el objetivo de estimar el coeficiente de determinación (R^2), previa veracidad de la significación estadística.

II.6.b.4. Análisis de marcadores de la respuesta inmune en el asma

Determinación de la concentración de Igs séricas (IgA, IgG, IgM) y expresión de citocinas TNF α , IFN γ , TGF β 1, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y del factor de transcripción FoxP3:

Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para determinar diferencias entre las medianas de las concentraciones de Igs A, G y M y de expresión de genes de citocinas TNF α , IFN γ , TGF β 1, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y del factor de transcripción FoxP3 de casos y controles, al demostrarse la No distribución normal de las variables.

II.6.b.5. Análisis de factores ambientales e infecciosos en el asma

Análisis de la frecuencia de factores infecciosos y ambientales en el asma. Se utilizó diseño semejante al empleado en el estudio sobre los antecedentes familiares de asma.

Se utilizaron los métodos de la epidemiología tradicional para el estudio de 66 variables. De ellas: 22 infecciosas, y 44 ambientales (preperinatales, postnatales, tabaquismo, domiciliarios y alimentarios).

II.6.b.6. Análisis de la interacción genoma-ambiente

Para los estudios de interacción genoma-ambiente se tomaron de la investigación de factores ambientales e infecciosos aquellas variables que resultaron significativas.

Se realizó un estudio de interacción genoma-ambiente en dos diseños: un diseño caso-control y un diseño caso-caso. Para ello, se seleccionaron las variables antecedentes familiares de asma por tipo y grado familiar, y las variables que exploran factores infecciosos y ambientales con resultados significativos en el análisis de asociación.

6.a) Interacción genoma-ambiente con diseño caso-control

En el estudio de interacción genoma-ambiente caso-control se calculó el OR debido a la participación de factores del ambiente solamente, el OR debido a la participación de factores genéticos y el OR de la interacción genoma ambiente (OR observado).

Para determinar la significación estadística en este tipo de diseño se comparó el OR observado con el OR estimado teniendo en cuenta el modelo multiplicativo ($OR_{genético} \times OR_{ambiental}$), y el modelo aditivo ($OR_{genético} + OR_{ambiental}$). Si el OR de la interacción observada fue mayor que el OR de la interacción estimada por cualquier de los dos modelos, la interacción resultó significativa. Se tuvo en cuenta el modelo operacional que se expone a continuación en la **tabla 4.**(134,135)

Tabla 4. Modelo del método analítico de casos y controles en estudios de interacción genoma-ambiente en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Estatus	Antecedentes familiares positivos		Antecedentes familiares negativos	
	Expuestos	No expuestos	Expuestos	No expuestos
Asmáticos	a	b	e	f
No asmáticos	c	d	g	h
OR	$OR_{ga} = ah/cf$	$OR_g = bh/fd$	$OR_a = eh/gf$	OR = 1 (referencia)

Significación estadística:

Interacción significativa bajo modelo aditivo si $OR_{ga} > OR_g + OR_a$.

Interacción significativa bajo modelo multiplicativo si $OR_{ga} > OR_g \times OR_a$.

6.b) Interacción genoma-ambiente con diseño caso-caso

En este diseño se tuvo en cuenta el OR del genoma presente y del ambiente presente para considerar la interacción, sólo en los casos. Esta interacción resultó significativa cuando el Chi cuadrado resultó significativo con una $p < 0,05$, y cuando el OR de la interacción superó el OR genético y ambiental.(136)

II.6.b.7. Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma

Se compararon los resultados de los OR de los diseños realizados, tanto de la línea paterna, como de la materna, según el tipo familiar general o particular. Al comparar las proporciones, se realizó una prueba de dócima de hipótesis de diferencia de proporciones (Z) para demostrar la diferencia de afectados por línea materna y paterna. Se consideró probabilidad (α) menor de 0,05.

II.6.b.8. Modelo de regresión logística

A partir de las variables genéticas, infecciosas y ambientales significativas en los estudios de asociaciones se realizó un modelo de regresión logística binaria, con el objetivo de estimar la probabilidad de que un niño sea asmático dadas las variables que resulten del modelo.

En el procesamiento se utilizaron los métodos de selección hacia adelante y el método de Wald, y además se simularon 1000 muestras. Se incluyeron en la modelación aquellas variables para las cuales la razón de ventajas (OR) con la variable dependiente resultó significativa y las

correspondientes interacciones entre ellas. Se consideró la tabla de clasificación final, y la prueba de Hosmer-Lemeshow con el objetivo de demostrar la calidad del modelo propuesto.

El modelo matemático que se propuso fue el siguiente:
$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}}$$

II.7. Métodos de procesamiento de la información

Se realizó el procesamiento estadístico en el programa IBM SPSS Statistics 24; tanto para la estadística descriptiva como inferencial. Se expone en la **figura 1 de anexos** el resumen de los procedimientos estadísticos según el tipo de variable. La gestión de la información se realizó con el gestor de referencias bibliográficas Mendeley Desktop 1.19. Se empleó un ordenador Intel Core i3, con ambiente Windows 10. Los textos se procesaron con Microsoft Word 2019. Las tablas y gráficos se generaron mediante Microsoft Excel 2019.

II.8. Aspectos éticos

La presente investigación se aprobó por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río y de las áreas de salud que participaron en el estudio. Se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los participantes (**anexo 4**). Se respetó la autonomía de los sujetos a investigar.

Los principios del código de Núremberg, el código de Helzinki, los principios de Belmont y de Budapest que se relacionaron con la beneficencia, la no maleficencia y el respeto a la autonomía, estuvieron presentes en todo el periodo investigativo. Se ofreció la oportunidad a padres o tutores de abandonar el estudio en el momento que decidieran. Se brindaron los resultados de laboratorio y se explicó su repercusión.

III: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA EN PINAR DEL RÍO

De acuerdo a los objetivos de la epidemiología genética, en los estudios analíticos de las enfermedades multifactoriales se cumple la identificación de las funciones genéticas dentro de la historia natural de las enfermedades, tanto en las familias como en las poblaciones.(116)

Entonces, se podría indagar en los alcances de la investigación que se presenta en cuanto a las siguientes interrogantes: 1- ¿Existe agregación familiar del asma en Pinar del Río?, 2- ¿Se relaciona dicha agregación familiar con una exposición ambiental común, con una susceptibilidad heredada, o con una herencia cultural de factores de riesgo?, 3-De existir, ¿qué mecanismos explican la susceptibilidad genética?

En la presente investigación se exponen los resultados de las dos primeras preguntas.

III.1. Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma

De forma general, en el análisis de frecuencia de los antecedentes familiares, existió un exceso en favor de los casos, verificado por el valor del OR mayor de la unidad. En la **tabla 5** (fuente: **tabla 4 de anexos**) se evidenció asociación entre el grado familiar con asma y el apareamiento de esta enfermedad crónica en los casos. En dicha asociación se exceptuaron los sobrinos, los primos hermanos dobles, bisabuelos paternos y familiares de cuarto grado a expensas de los primos paternos de segundo grado. Para el caso de los hermanastros no se pudo calcular el OR. En la presente investigación el antecedente familiar de asma constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en la población de estudio.

La mayor asociación, dado por el valor del OR, se reflejó en los familiares de primer grado (8,1), mientras que el tipo familiar general con mayor valor fue progenitores con un OR de 9,0. Ello significa que los individuos que presentan al menos uno de los progenitores con asma, tienen un riesgo nueve veces mayor de padecer la enfermedad con respecto a los sujetos con padres sanos.

Tabla 5. Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma en casos y controles, según grado y tipo generales de parentesco, período 2015-2019; Pinar del Río

Tipo o grado familiar con asma	Casos (n=735)		Controles (n=1 470)		Total (n=2 205)		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF (p)	V.C	OR	OR IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mínimo	Máximo
Primer grado	536	72,9	367	25,0	903	41,0	466,1	0,000	464,1	0,000	0,000	0,460	8,1	6,62	9,90
Progenitores	384	52,2	157	10,7	541	24,5	457,2	0,000	455,0	0,000	0,000	0,455	9,0	7,34	11,39
Hermanos	329	44,8	243	16,5	572	25,9	203,3	0,000	201,8	0,000	0,000	0,304	4,1	3,35	4,99
Hermanos carnales	255	34,7	155	10,5	410	18,6	188,8	0,000	187,2	0,000	0,000	0,293	4,5	3,60	5,64
Medios hermanos	118	16,0	100	6,8	218	9,9	47,0	0,000	46,0	0,000	0,000	0,146	2,6	1,98	3,48
Segundo grado	428	58,2	583	39,7	1011	45,9	68,1	0,000	67,3	0,000	0,000	0,176	2,1	1,77	2,59
Abuelos	292	39,7	235	16,0	527	23,9	151,9	0,000	150,6	0,000	0,000	0,262	3,5	2,83	4,24
Tíos	257	35,0	399	27,1	656	29,8	14,3	0,000	14,0	0,000	0,000	0,081	1,4	1,24	1,73
Sobrinos	17	2,3	22	1,5	39	1,8	1,9	0,170	1,4	0,230	0,174	0,029	1,6	0,82	2,95
Primos hermanos dobles	6	0,8	14	1,0	20	0,9	0,1	0,751	0,0	0,937	0,817	0,007	0,9	0,33	2,24
Tercer grado	270	36,7	384	26,1	654	29,7	26,5	0,000	26,0	0,000	0,000	0,110	1,6	1,36	1,99
Bisabuelos	112	15,2	173	11,8	285	12,9	5,2	0,022	4,9	0,026	0,026	0,049	1,3	1,04	1,74
Primos hermanos	213	29,0	297	20,2	510	23,1	21,2	0,000	21,0	0,000	0,000	0,098	1,6	1,31	1,98
Cuarto grado	230	31,3	345	23,5	289	13,1	3,3	0,067	3,1	0,078	0,071	0,039	1,3	0,98	1,64
Hermanastros	5	0,7	0	0,0	5	0,2	10,0	0,002	7,2	0,007	0,004	0,067	-	-	-
Primos de segundo grado	220	30,0	330	22,0	550	25,0	14,7	0,000	12,9	0,000	0,000	0,081	1,5	1,20	2,01
Otros primos	20	2,7	15	1,0	35	1,6	9,1	0,003	8,0	0,005	0,004	0,064	2,7	1,38	5,33

Leyenda: X²P: chi cuadrado de Pearson, P/p: probabilidad de chi cuadrado de Pearson, X²Y: chi cuadrado corregido de Yate, Y/p: probabilidad de chi cuadrado corregido de Yate, TEF: test exacto de Fisher, VC: coeficiente V de Crámer, OR: odds ratio, OR IC 95 %: intervalo de confianza de un 95 %, p: probabilidad ($\alpha=0.05$), sombreado el resultado no significativo. **Fuente:** tabla 4 de anexos. (sombreados los resultados no significativos)

Las investigaciones de epidemiología genética incluyen los estudios de asociación amplios del genoma, estudios de genes candidatos y estudios en las familias.(86) Un aspecto fundamental, es el estudio de la agregación (o recurrencia) de ciertas enfermedades.(116)

Indagar sobre la recurrencia de la enfermedad en las familias es un método eficiente y poco costoso, pero una de sus limitaciones es que la información sobre las características de los familiares de los casos y controles puede dar lugar a sesgos de memoria,(116) que se describe como uno de los principales sesgos en los estudios caso-control.(137)

Los estudios de los factores genéticos en el asma son complejos, la uniformidad en los criterios de selección de la muestra por los grupos básicos de trabajo de la Atención Primaria de Salud garantiza la similitud de los casos seleccionados y minimiza el sesgo de selección,(137) lo que permitirá reproducir este estudio en otras regiones del país. La muestra ha sido lo suficientemente grande para obtener resultados estadísticos de peso y coherentes, a lo que se suma la homogeneidad en la selección de los controles de la misma población de los casos. La claridad en estos elementos disminuye las mayores problemáticas en este tipo de investigación.(138)

Por ello, la no asociación en familiares de cuarto grado pudiera deberse a un sesgo de memoria, lo que sin dudas constituye una limitación en la investigación. De hecho, en los estudios de epidemiología genética se aborda escasamente los familiares de tercer y cuarto grado, por este tipo de sesgo.(116)

Al investigar familias de la población general se puede obtener el riesgo relativo familiar, por tanto, es importante indagar sobre antecedentes de asma en la familia.(138,139) Los antecedentes familiares de asma se describen en varios artículos científicos.(7,29,140–145) Las referencias bibliográficas indagan sobre los antecedentes familiares en estudios descriptivos, que exponen sus resultados en proporciones, lo que impide comparar con los valores de OR de la presente investigación.

El factor estadísticamente más importante, que se asocia al desarrollo de enfermedades alérgicas, es la presencia de otros miembros afectados en la familia. Un niño sin padres alérgicos tiene un riesgo

del 9 a 18 % de tener atopia, mientras que el riesgo aumenta al 50 % cuando uno de los padres es el que tiene alergia, y la frecuencia aumenta a 70 % cuando ambos padres tienen atopia. El riesgo en hermanos y primos directos (28 %), es poco más que en padres (24 %).(146)

La herencia juega un papel importante en el desarrollo del asma y se estima que, si se tiene un padre atópico, el riesgo de padecer asma es de 20 a 40 % y si ambos son atópicos el riesgo aumenta al 50 %. Si tiene un hermano atópico, el riesgo es de 25 a 35 %.(146)

De igual manera, los antecedentes familiares no solo son un factor de riesgo, sino un factor pronóstico de la enfermedad, que inciden de manera importante en el desarrollo del asma severa.(145,147,148)

La evidencia de los antecedentes familiares de asma como factor de riesgo de naturaleza genética en la muestra de estudio denota que pudieran existir polimorfismos génicos o variantes genéticas con diferentes grados de penetrancia. Éstos, formarían parte de la carga genética que heredan los casos afectados de las familias donde se segregan dichos genes (predisposición genética).(149)

Los resultados expuestos ofrecen la posibilidad de realizar estudios profundos para identificar la predisposición genética de las familias afectadas en Pinar del Río. Este hallazgo es suficiente y útil para encauzar medidas de prevención en sujetos sanos con familiares afectados.

El hecho de tener como antecedente un familiar de primer grado con asma significó un riesgo ocho veces mayor de tener la enfermedad, de aquellos que no tenían familiar de primer grado con asma (**figura 5**). Los individuos que presentaron un familiar de segundo y tercer grado con asma tuvieron un riesgo de la enfermedad de 2,12 y 1,64 respectivamente. En la medida que disminuyó la proporción de genes a compartir del caso índice o propósito con respecto al tipo de familiar, el riesgo de tener la enfermedad fue disminuyendo. El OR para los familiares de cuarto grado carece de valor dado que su chi cuadrado no resultó significativo.

Por tanto, el OR experimentó una tendencia descendente, con un coeficiente de determinación de 70,26 %.

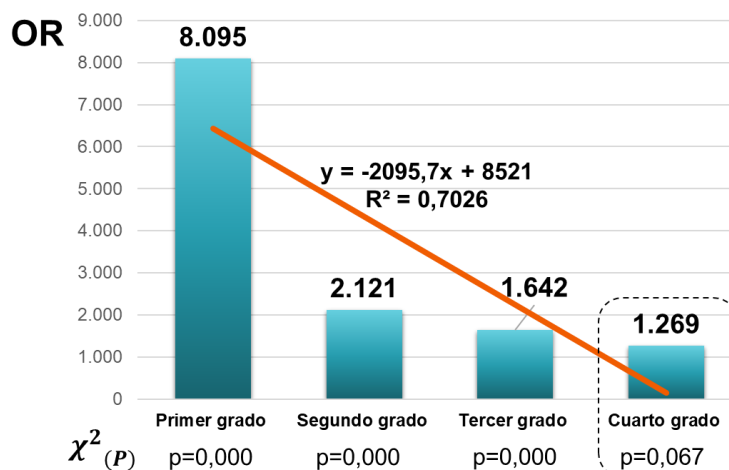


Figura 5. Análisis de tendencia del *odds ratio* en antecedentes familiares de asma, según grado de parentesco, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Fuente:** tabla 4 de anexos, lo señalado con líneas discontinuas no resultó tener asociación significativa ($\alpha=0.05$)

Al realizar el análisis de tendencia se observa que el riesgo de padecer asma en los casos va disminuyendo en la medida que disminuye la proporción de genes a compartir. Se supone que mientras mayor sea la proporción de genes a compartir del caso índice con respecto al tipo familiar, mayor será el riesgo, porque presenta mayor proporción de genes relacionados con la fisiopatología del asma, cuyo efecto sea pequeño y aditivo.(87) A su vez, mayor será la predisposición genética o la carga genética que se hereda de los antecesores.(150) El valor del coeficiente de determinación significa que el 70 % de la variabilidad que experimenta el OR depende del grado de parentesco.

El exceso de frecuencia de familiares asmáticos en los casos con respecto a los controles se evidenció para todos los grados de parentesco en la **figura 6**. La diferencia de proporciones entre casos y controles se redujo de 47,9 a 2,8 en la medida que se va alejando el grado de parentesco y disminuye la proporción de genes a compartir. Aunque el OR para los familiares de cuarto grado no resultó significativo, también se observó diferencia de proporciones en favor de los casos.

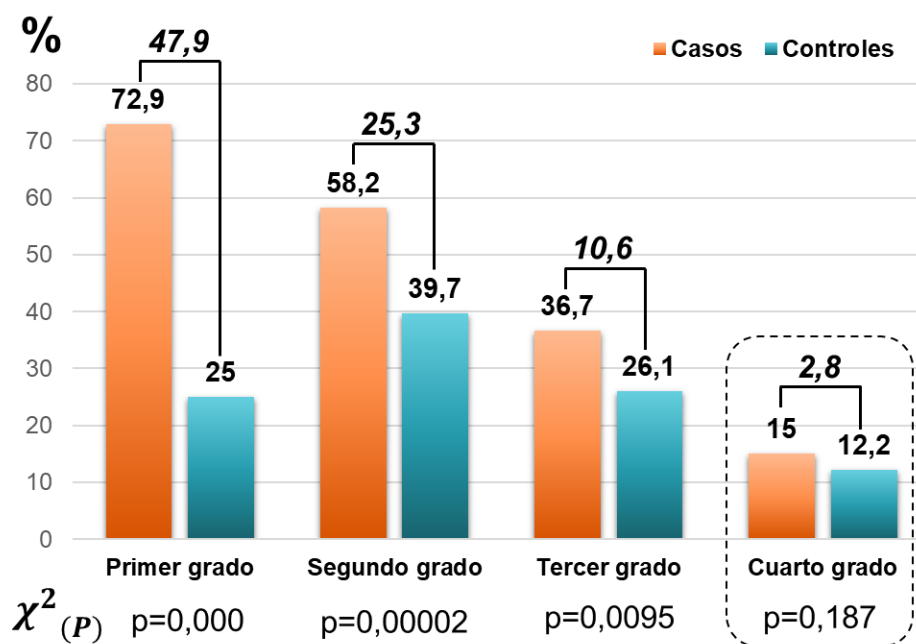


Figura 6. Análisis de la prueba de hipótesis de diferencia de proporciones de familiares asmáticos, según grado de parentesco, periodo 2015-2019, Pinar del Río. *Nota:* estimador Z ($\alpha=0.05$). *Fuente:* tabla 4 de anexos

La disminución de las diferencias de proporciones entre los familiares de primero hasta tercer grado es proporcional, sin embargo, esta proporcionalidad se pierde en la diferencia de los familiares de tercero a cuarto grado, lo que pudiera explicarse por el sesgo de memoria (referido anteriormente) en cuanto a los familiares más alejados de los propósitos.

En Ecuador se realizó un estudio descriptivo en niños asmáticos de 5 a 10 años hospitalizados, que solo indagó en algunos familiares de primer grado. De ellos, el 81,65 % presentaron antecedentes familiares de asma, donde el 42,2 % correspondieron a los padres.(145)

Consanguinidad

La consanguinidad constituye una de las características distintivas para la definición de desórdenes de herencia multifactorial, motivo por el cual también se exploró en esta investigación. Los padres de 16 casos (2,2 %) fueron familiares consanguíneos de diferentes grados. Sin embargo, no se observó consanguinidad en los progenitores de los controles, lo que impidió el cálculo del OR, aunque la diferencia resultó significativa ($p=0,000$).

Estos resultados reafirman esta característica de la enfermedad multifactorial.(149) Hoy en día, pocas investigaciones abordan la consanguinidad en el asma. Un estudio de la India, en 200 familias, reportó el 24,5 % de consanguinidad en las familias de los casos contra un 12,3 % en las familias de los controles, con diferencias significativas.(82)

III.2. Estudios de agregación familiar

Una de las peculiaridades de la herencia multifactorial es que la incidencia de la enfermedad en la familia es mayor que en la población.(149) Los diseños que se presentan a continuación evidencian esta característica.

III.2.a. Estudio de agregación familiar general de casos-población, estimación del parámetro λ_r

Para evaluar si la agregación familiar del asma es superior a la esperada, se realizó el cálculo de la estadística lambda r (λ_r), donde la letra r se refiere a la palabra inglesa relatives.(132) La prevalencia del asma en Pinar del Río fue de 8,9 por cada 100 habitantes y de 15,8 en la población de 5 a 18 años de edad. Al realizar el análisis de la prevalencia familiar del asma y del parámetro lambda r, según la prevalencia de la enfermedad en Pinar del Río, y en particular en el grupo etario de 5 a 18 años, se exploraron 84 771 familiares, de los cuales 25 245 fueron familiares de los casos y 59 526 fueron familiares de los controles (**tabla 6**).

Se obtuvo un parámetro $\lambda_r(p)$ de 2,14; 1,26; 0,64 y 0,56 para familiares de primer, segundo, tercer y cuarto grado respectivamente. Al analizar los casos, según el grado familiar, estas cifras fueron mayores (4,14; 1,72; 0,95; y 1,26 de primer a cuarto grado respectivamente). El riesgo también fue mayor en la población de asmáticos de forma general ($\lambda_r(p)$), que en el grupo de edad de 5 a 18 años ($\lambda_r(p\ 5-18)$). A su vez, el riesgo disminuyó en la medida que se aleja el grado familiar. Por otra parte, el parámetro $\lambda_r(p)$ fue mayor para los casos que para los controles en cada uno de los grados familiares. Se cumplió igual condición para cada tipo familiar, excepto para los primos hermanos dobles, que los casos mostraron un $\lambda_r(p)$ de 1,88 frente a 2,86 en los controles.

De forma general, en el estudio de lambda r en la población pinareña de 5 a 18 años de edad ($\lambda r(p\ 5-18)$) se evidenciaron resultados inferiores al estudio de la población general; con valores mayores en los casos comparado con los controles, excepto para primos hermanos dobles, con un $\lambda r(p\ 5-18)$ de 0,94 en los casos contra 1,43 en los controles.

Tabla 6. Análisis de la prevalencia familiar de asma y del parámetro lambda r (λr) según prevalencia poblacional de la enfermedad, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Familiar	Familiares de casos (n=25 245)			Familiares de controles (n=59 526)			Total familiares (n=84 771)		
	Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$	Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$	Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$
I grado	0,33	4,14	2,07	0,08	1,05	0,52	0,17	2,14	1,07
II grado	0,14	1,72	0,86	0,08	1,02	0,51	0,10	1,26	0,63
III grado	0,08	0,95	0,47	0,04	0,49	0,24	0,05	0,64	0,32
IV grado	0,10	1,26	0,63	0,03	0,35	0,18	0,05	0,56	0,28

Fuente: tabla 5 de anexos. **Leyenda:** riesgo=enfermos/total, $\lambda r(p)$: parámetro en la población de la provincia Pinar del Río, $\lambda r(p\ 5-18)$: parámetro en la población de 5 a 18 años de edad de la provincia

El estudio de lambda r es el primero que demuestra que existe agregación del asma en Pinar del Río.

En la medida que $\lambda r(p)$ fue alejándose de la unidad se corroboró agregación familiar de la enfermedad y coincidentemente se corresponde con los familiares que comparten una mayor proporción de genes en común, lo que denota mayor proporción de la enfermedad en las familias con respecto a la población.

Los resultados del parámetro $\lambda r(p\ 5-18)$ fueron inferiores, pues sólo se tuvo en cuenta una parte de la población. En el presente trabajo se evidenció que existe agregación familiar en niños con asma para familiares de diferentes grados en la provincia de Pinar del Río, conforme a los múltiples trabajos presentados, donde se demuestra que el asma tiene una clara agregación familiar, siendo más frecuente el desarrollo del asma en un niño si sus padres y demás familiares son asmáticos.(138)

Se realizó el árbol genealógico de más de cuatro generaciones al indagar sobre estos familiares.

Algunas muestras de los árboles genealógicos más representativos se muestran en la **figura 2 de anexos.**

En el análisis de tendencia de $\lambda_r(p)$ (**figura 7**), se observó una disposición descendente de este parámetro en la medida que se alejó hacia los familiares de cuarto grado. El coeficiente de determinación fue de 0,702.

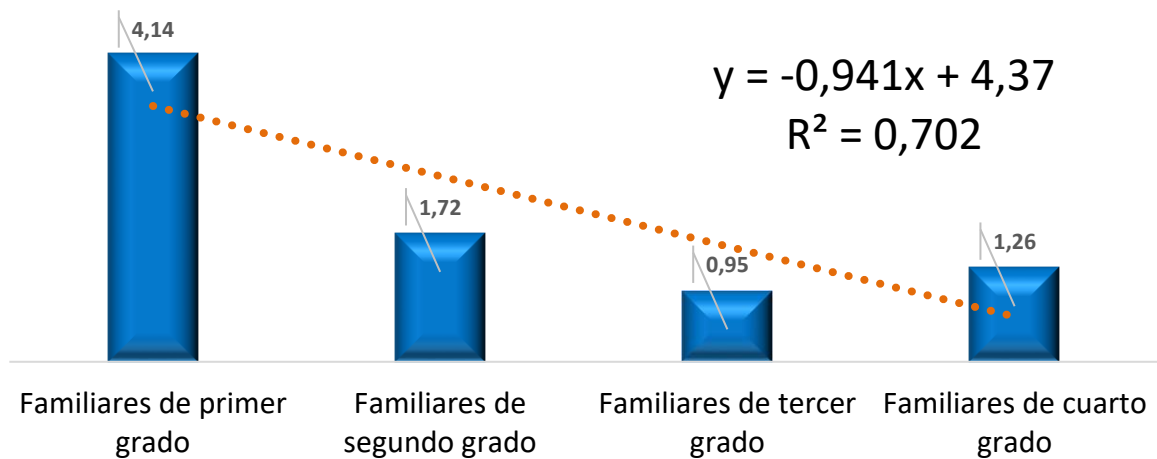


Figura 7. Análisis de tendencia de $\lambda_r(p)$, según grado de parentesco, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Fuente:** tabla 5 de anexos

Un primer acercamiento al estudio de la agregación familiar, se refiere a la estimación del riesgo de recurrencia de la enfermedad en familiares de casos índice afectados con asma. En rasgos complejos como el asma, el riesgo de recurrencia en familiares de afectados no sigue patrones mendelianos simples.(132)

A través del análisis estadístico que se presenta, se demostró la simple idea de que existe agregación familiar ya que el riesgo de desarrollar asma en familiares de casos índice afectados con asma, fue superior al riesgo de enfermar en la población general.(132) Es decir, existe una agrupación preferencial familiar en relación a cómo se distribuye en la población, característica consistente en los trastornos multifactoriales.(28,136)

III.2.b. Estudio de agregación familiar general de casos y controles

El diseño analítico de la estrategia familiar general de casos y controles (**figura 8**), mostró en el análisis de distribución de frecuencias, que el 12,76 % de los familiares de los casos presentaron asma, contra el 4,85 % de los familiares de los controles.

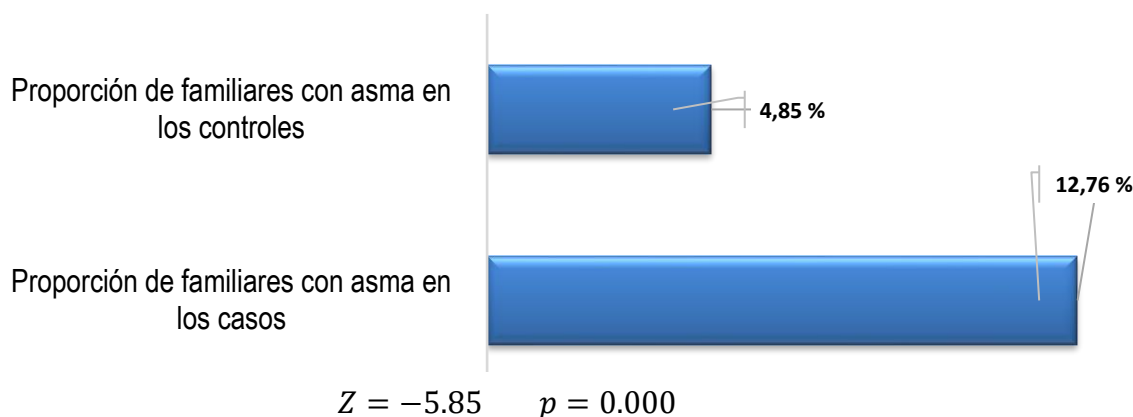


Figura 8. Contribución familiar general en la aparición de asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río.

Fuente: tabla 5 de anexos

En la **tabla 7** se observa que existió asociación significativa a favor de los familiares de los casos, por el exceso de frecuencia de los mismos, con respecto a los controles. El OR como magnitud de asociación fue de 3,0.

Tabla 7. Análisis de agregación familiar general de casos y controles en la aparición del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variable	Familiares totales de los casos (n=25 245)		Familiares totales de controles (n=59 526*)		X ²	p	OR	IC	
		(%)		(%)				Min	Max
Con asma	3 243	12,9	2 845	4,8	1 763,8	0,000	OR=3,0	2,81	3,11
Sin asma	22 576	89,4	58 634	98,5					

Leyenda: *se consideró hasta familiares de quinto grado. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, X²: chi cuadrado de Pearson, p: probabilidad ($\alpha=0,05$).

Los individuos que presentaron algunos de los familiares con asma tuvieron un riesgo 3 veces mayor de tener la enfermedad, que aquellos que no presentaron familiares con antecedentes de la misma, independientemente del número y del grado de parentesco. Hasta este punto de la investigación, los resultados indican que existe agrupación preferencial del asma en los familiares de los casos con respecto a los familiares de los controles. Esta, forma parte de la primera evidencia de la existencia de agregación familiar.(143)

III.3. Análisis de las causas genéticas de la agregación familiar

Los aspectos genéticos del asma son muy complejos y no dependen de un único gen. Su carácter poligénico, implica que cada uno de ellos pudiera explicar diferentes aspectos en la aparición del asma en cuanto a: edad de inicio, grado de inflamación, severidad de los síntomas, relación con otras alergias y respuesta al tratamiento. (60,82)

Los diseños de estudio que se presentan a continuación revelan la causa genética del asma en Pinar del Río, en los que se incluye los estudios clásicos de gemelos.

III.3.a.1. Diseño de agregación familiar particular para todos los grados familiares y tipos de parentesco

En el análisis de la contribución genética en la agregación familiar (diseño particular) se observaron resultados significativos a partir del estudio de los familiares de los casos y de los controles, excepto para los familiares de los primos hermanos dobles, sobrinos, y hermanastros (**tabla 8**).

Tabla 8. Análisis de la contribución genética en la agregación familiar del asma en casos y controles, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables familiares	Casos			Controles			Total			X ²	p	OR	IC	
	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL				Mín.	Máx.
Total familiares	3 188	12,4	25 764	2 845	4,6	61 479	6 133	7,0	87 243	1 838,1	0,000	3,0	2,86	3,17
Familiares de Primer Grado	2 157	70,3	3 070	473	8,4	5 647	1490	17,1	8 717	857,8	0,000	5,4	4,83	6,06
Progenitores	454	30,9	1 470	162	5,5	2 940	616	14,0	4 410	525,1	0,000	7,7	6,44	9,12
Hermanos carnales	394	36,6	1 078	176	11,4	1 549	570	21,7	2 627	237,3	0,000	4,5	3,71	5,44
Medios hermanos	169	32,1	526	135	11,7	1 158	304	18,1	1 684	102,5	0,000	3,6	2,8	4,6
Familiares de Segundo Grado	820	13,8	5 963	953	8,2	11 635	1 773	10,1	17 598	134,6	0,000	1,8	1,62	1,98
Abuelos	310	10,5	2 940	237	4,0	5 880	547	6,2	8 820	143,0	0,000	2,8	2,37	3,33
Tíos	475	17,0	2 802	665	12,4	5 367	1 140	14,0	8 169	31,9	0,000	1,4	1,27	1,63
Sobrinos	29	16,0	181	35	11,0	318	64	12,8	499	2,6	0,1072	1,5	0,91	2,6
Primos hermanos dobles	6	15,0	40	16	22,9	70	22	20,0	110	1,0	0,3217	0,6	1,65	0,22
Familiares de Tercer grado	679	7,6	8 977	713	3,9	18 280	1 392	5,1	27 257	166,7	0,000	2,0	1,82	2,25
Bisabuelos	170	2,9	5 880	230	2,0	11 760	400	2,3	17 640	15,5	0,0001	1,5	1,22	1,82
Primos hermanos	509	16,4	3 097	483	7,4	6 520	992	10,3	9 617	185,0	0,000	2,5	2,16	2,8
Familiares de Cuarto Grado	727	10,1	7 231	680	2,8	23 964	1 407	4,5	31 195	671,6	0,000	3,8	3,46	4,24
Hermanastros	5	6,7	75	0	0,0	297	5	1,3	372	20,1	0,000			
Total otros primos	554	15,3	3 616	509	6,0	8 473	992	8,2	12 089	34,9	0,000	1,5	1,28	1,64
Primos de II grado	677	10,2	6 637	654	3,0	21 714	1 331	4,7	28 351	587,1	0,000	3,7	3,3	4,07
Otros primos	45	8,7	519	26	1,3	1 953	71	2,9	2 472	79,2	0,000	7,0	4,58	10,82

Leyenda: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, X²: chi cuadrado de Pearson, p: probabilidad ($\alpha=0,05$). **Fuente:** tabla 6 de anexos

En el estudio de Valerio y colaboradores, del 2010, en familiares de 2 900 niños en Estados Unidos, se indagaron sólo a los progenitores y abuelos con asma, enfatizando el significado predictor de los antecedentes familiares en el diagnóstico del asma en niños.(151)

Para familiares de primer grado se estimó entre 2,5 y 6 el riesgo relativo de padecer asma en los casos.(138,143) En este estudio se obtuvo un riesgo elevado de 5,45; cercano al límite máximo del reporte anterior de la literatura.

En la **figura 9** se muestra la tendencia descendente del OR en la medida que se aleja de los familiares más allegados, o que disminuye la proporción de genes a compartir, con un coeficiente de determinación de 0,3017.

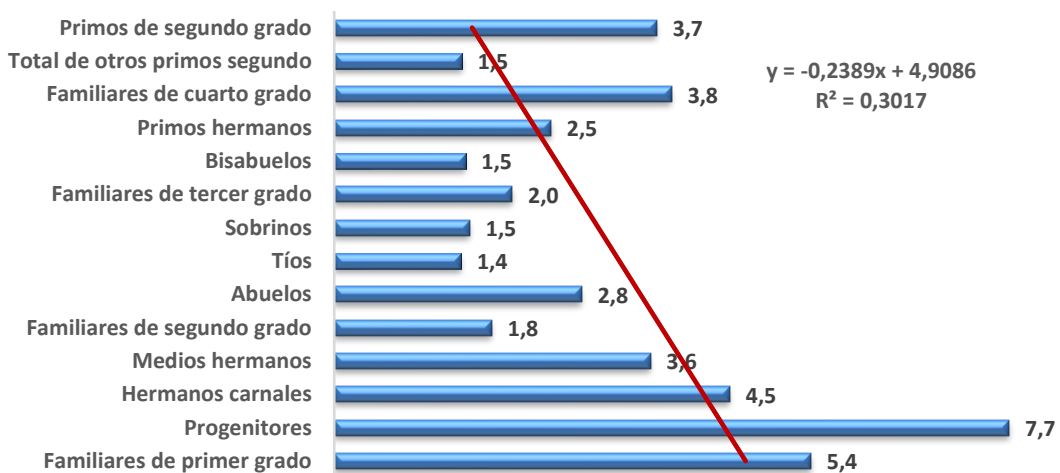


Figura 9. Análisis de tendencia del OR en el estudio de agregación familiar de diseño particular del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Leyenda:** R^2 : coeficiente de determinación. **Fuente:** tabla 6 de anexos

Dentro de los estudios genéticos se abordan como diseños particulares el diseño de hermanos carnales, el diseño de primos hermanos y el diseño de cónyuges. Los hermanos carnales comparten el 50 por ciento de los genes en común, los primos hermanos comparten más genes (12,5 %) que ambiente, y los cónyuges comparten más ambiente que genoma. Por eso, este último diseño estima la contribución de factores ambientales. Esta investigación estudia todos los tipos familiares y no se limita a los mencionados anteriormente.

En este estudio se demuestra que hay agregación familiar de causa genética. La interpretación de este resultado significa que, si un individuo tiene un tipo familiar con asma, tiene un riesgo, determinado por el valor del OR, de padecer asma contra aquellos que no tienen ese familiar enfermo.

La agrupación de asmáticos en familias indica que un componente genético ciertamente está operando.(143)

Los resultados de esta investigación se pueden extrapolar a la población de niños asmáticos de 5 a 18 años de Pinar del Río. Se cuenta por primera vez con un estudio genético que estima la contribución de los antecedentes familiares, según tipo y grado, para el asma.

Las evidencias que se muestran resultan útiles y de gran importancia para inmunólogos, alergólogos y genetistas con el propósito de enfocar las acciones preventivas de forma personalizada y dirigidas a disminuir el riesgo atribuible a factores ambientales.

En la actualidad, la revisión de la literatura científica denota la escasez de los estudios de agregación familiar para el asma. El advenimiento del desarrollo tecnológico, con la introducción de los estudios del genoma, minimizan las investigaciones sobre los antecedentes familiares en la población.

Los estudios de genoma permiten la identificación de genes y sus variantes que se asocian al riesgo de aparición de asma.(79) Para los países en desarrollo resulta factible la realización de estudios genéticos mediante la exploración de antecedentes familiares de asma; sin embargo, en el contexto cubano tampoco se avanza en este sentido, pues no se desarrollan estudios de epidemiología genética que utilicen en sus diseños los recursos estadísticos y de la informática necesarios para estas investigaciones.

III.3.a.2. Estudio clásico de gemelos

Los estudios en gemelos son muy importantes para la investigación de las causas genéticas y ambientales en las enfermedades multifactoriales como el asma, por lo que su contribución al entendimiento del asma es esencial.(152)

De 1 386 gemelos que se estudiaron en la provincia, en 522 no se precisó su cigosidad, entonces quedaron para esta investigación 864.

Se obtuvo una correlación en monocigóticos de 0,75; y una correlación de concordantes en dicigóticos de 0,30 (**tabla 9**). Por tanto, la correlación en monocigóticos fue mayor. En la estimación de la heredabilidad se observó un alto valor, de 0,9.

En el caso de los gemelos monocigóticos, la proporción de concordancia del caso índice fue de 0,85 y 0,46 para los gemelos dicigóticos.

Tabla 9. Correlación en gemelos monocigóticos y dicigóticos con asma. Cálculo de la heredabilidad en Pinar del Río, 2007

Gemelos	Monocigóticos (MZ)			Dicigóticos (DZ)			Total		h ²
	No.	%*	rMZ	No.	%*	rDZ	No.	%*	
Concordantes (C)	183	21,18	0,75	186	21,53	0,30	369	42,70	0,9
Discordantes (D)	61	7,06	0,25	434	50,23	0,70	495	57,29	
Total	244	28,24	1,00	620	71,76	1,00	864	100,00	

Leyenda: rM: riesgo en monocigóticos, rD: riesgo en dicigóticos, h²: heredabilidad, *porcentaje obtenido en base al total de gemelos con cigosidad conocida. **Fuente:** Registro Nacional de Gemelos. Centro Nacional de Genética Médica

Es evidente que la herencia desempeña un papel predominante en la transmisión del riesgo a padecer asma.(29) Las mayores dudas se centran en los casos en los que no existen esos antecedentes, por lo que se trata de identificar las causas del proceso. El asma tiene un importante componente genético, sin un patrón hereditario bien definido.(138)

Una característica que presenta la herencia multifactorial es que, cuando existe contribución de factores genéticos, la proporción de concordancia para el par en gemelos monocigóticos es mayor que la proporción de concordancia para el par en gemelos dicigóticos. Por tanto, la mayor proporción de concordancia de los gemelos monocigóticos significa que el riesgo que tiene un gemelo MZ de tener asma, dado que su co-gemelo la presenta, es mayor que el riesgo que tiene un gemelo DZ, evidenciándose participación de factores genéticos.(152)

Los gemelos monocigóticos comparten el 100 % de genes en común, mientras que los dicigóticos comparten el 50 % de genes. Esta información contribuye a estimar el papel de los factores genéticos al origen de los desórdenes multifactoriales como el asma.(152)

En otras investigaciones para gemelos MZ el grado de concordancia es de 0.08-0.66 (menor que el observado en la investigación), mientras que para los DZ el rango es de 0.05-0.45.(152)

En varios estudios de gemelos se examina la heredabilidad del asma. Según refiere Bae, en una investigación que realizó Edfors-Lubs con 7 000 personas del mismo sexo que nacieron entre fines de 2018 y principios de 2019, la tasa de concordancia para el asma autoinformada en un gemelo monocigótico fue 4 veces mayor que la de los gemelos dicigóticos (19 % vs. 4,5 %).(99)

La heredabilidad del presente estudio alcanza valores superiores a 0,75; por ello se considera que es alta. Los estudios con gemelos han puesto de manifiesto que la correlación para el asma en gemelos monocigóticos es de un 65 %, frente a un 25 % si son dicigóticos.(29)

La estimación de la heredabilidad en el asma varía según los resultados de las investigaciones realizadas a nivel mundial. Se reportan valores entre el 36 y el 80 %.(29,153,154) Se plantea que la misma está determinada por factores genéticos como las variantes de nucleótidos.(138) Los resultados de esta investigación superaron las estimaciones reportadas en la literatura.

Pinar del Río, con una cifra de 0,9; exhibe la mayor heredabilidad del país junto a la provincia Granma (**tabla 7 de anexos**), similares resultados expresan otros investigadores al ampliar el rango de heredabilidad hasta el 95 por ciento.(7,152,155) Ello significa que la variación de la característica fenotípica (padecer asma) en la población está influida mayormente por factores genéticos. En tanto, se demostró un menor valor del ambiente en la variación de dicha característica.(152)

Los hallazgos de este trabajo concuerdan con otros estudios en niños. En particular la investigación de Morales y colaboradores refuerza que la heredabilidad del asma de inicio en la niñez es alta y que tiende a ser más alta que la del asma de inicio tardío.(90) Refiere además, que en el estudio de Thomsen y col. la heredabilidad para el asma de inicio después de los 20 años era del 60 %, en

comparación con el 80 % en los gemelos más jóvenes. Estos datos, al igual que la investigación que se presenta, dan un patrón consistente donde la heredabilidad es más alta para el asma temprana.(90,152)

El hecho de que la proporción de concordancia del caso índice en los gemelos monocigóticos fue mayor que en gemelos dicigóticos evidencia el papel de la causa genética en la aparición del asma en Pinar del Río, al compartir los primeros mayor proporción de genes.

III.3.b. Estudio de correlación entre parientes

Uno de los elementos que se tuvo en consideración para estudiar las características de la herencia multifactorial fue el estudio de correlación entre parientes que se presenta a continuación.

En la **tabla 10** se demostró que existe una correlación significativa tanto en los casos, como en los controles, al analizar la correlación entre parientes. Esta correlación fue mayor para los casos (0,73) cuando se compara con los controles (0,43).

Tabla 10. Análisis de la correlación entre parientes de asma, de acuerdo a la proporción teórica y estimada de genes que comparten en común, según grado de parentesco, 2015-2019, Pinar del Río

Correlaciones	Test de correlación bivariada de Spearman*/Pearson**		Regresión lineal simple		
	Estadígrafo	p	R ²	F	p
Casos	0,73*	0,000	0,63	18,75	0,000
Controles	0,43**	0,030	0,19	5,36	0,030
Totales	0,74**	0,000	0,52	25,19	0,000

Simbología: p: probabilidad ($\alpha=0,05$), R²: coeficiente de determinación, F: estimador de Anova. **Nota:** *No distribución normal de la variable, estadígrafo ρ (rho) de Spearman, **Distribución normal de la variable demostrada a través del test K-S en controles y totales (ver tabla 8 de anexos), estadígrafo r de Pearson.

El 73 por ciento de la variabilidad que tiene la proporción de parientes que se afectan, depende de la proporción de genes a compartir, y significa que, existe una correlación directa, proporcional, positiva y fuerte (de 0,5 a 1).(127,156)

El modelo de regresión que se estimó aporta el coeficiente de determinación, que fue mayor en los casos (0,63) y menor en los controles (0,19). La proporción de afectados, según el total de parientes, mostró un coeficiente de determinación de 0,52 (**figura 10**).

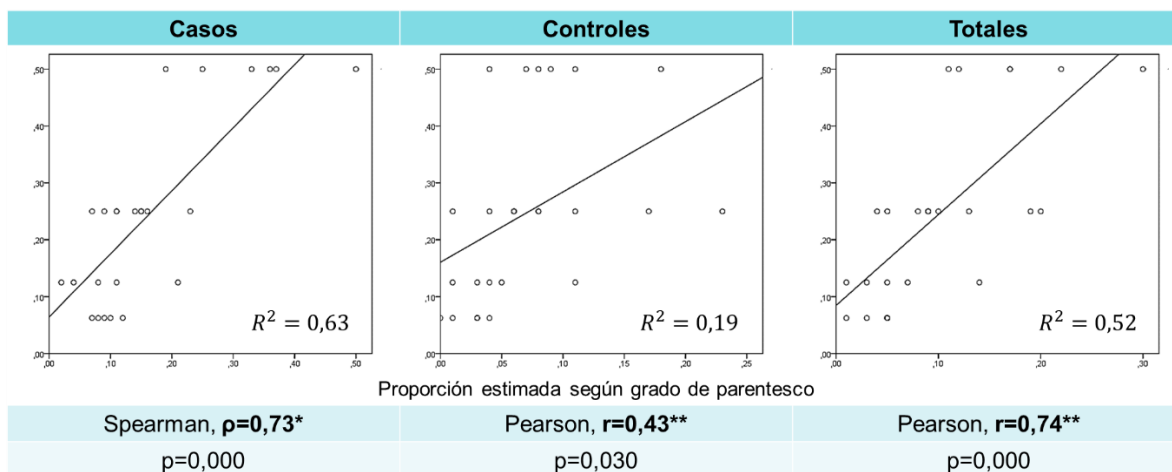


Figura 10. Modelo de regresión lineal, proporción de afectados contra la estimada en casos, controles y totales, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Leyenda:** ○: observado; --: lineal, R^2 : coeficiente de determinación

De forma general el 52 por ciento de la variabilidad, que experimenta la proporción de familiares afectados de asma según grado y tipo familiar, depende de la proporción de genes a compartir, y esta es mayor (63 por ciento) en los casos. Este estudio demostró que existe correlación entre parientes, característica de la herencia multifactorial.(28)

Los diseños de estudio sobre los antecedentes familiares hasta aquí presentados, explican la herencia multifactorial, el origen genético y la complejidad de la enfermedad. Se demuestra, por tanto, la predisposición genética al asma. Se conocen diversos genes que soportan los polimorfismos que dan origen a la anormal respuesta del organismo frente a alérgenos. Éstos, originan la producción de anticuerpos IgE específicos. Aún sin predisposición atópica, a cualquier edad, la exposición excesiva a alérgenos igualmente puede ocasionar producción de IgE específica, con la consiguiente traducción clínica.(83)

Complementa el estudio de la contribución genética, la cuantificación de inmunoglobulinas séricas y expresión de genes de citocinas no-Th2.

III.4. Análisis de marcadores de la respuesta inmune en el asma

El uso de la proteómica y la transcriptómica y su aplicación a la clínica se encuentra en etapas tempranas. No obstante, la literatura muestra varios ejemplos de detección de proteínas involucradas en mecanismos inflamatorios en el asma. En el presente estudio se identificó el perfil de expresión de genes de citocinas en células mononucleares estimuladas in vitro e Igs séricas, como parte de las utilidades diagnósticas de éstas ómicas.(157)

III.4.a. Determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM)

En el estudio que se presenta, las medianas de las concentraciones de Igs fueron mayores en los casos que en los controles. En tal sentido, se evidenciaron diferencias significativas en orden creciente (IgM, IgA e IgG) a favor de los casos. Los valores para cada clase de Ig se observan en la **figura 11**.

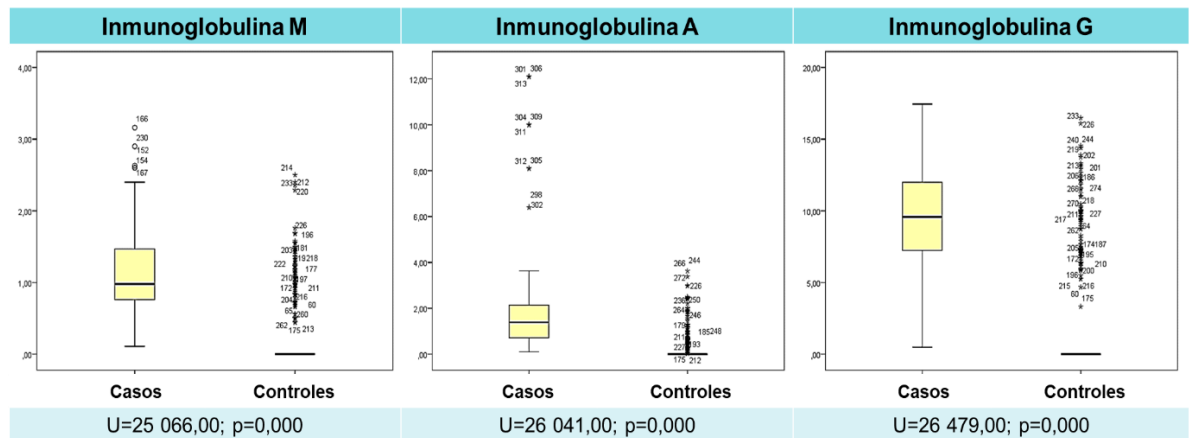


Figura 11. Comparación de medianas de las concentraciones de inmunoglobulinas para casos y controles. **Nota:** no distribución normal de la variable demostrada a través del test Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk (ver tabla 9 de anexos)

Como el asma es una enfermedad presente en al menos diez inmunodeficiencias, en particular y muy frecuente en el déficit selectivo de IgA, se esperaba la disminución de al menos una de estas proteínas en la muestra de estudio.(78) Los resultados mostraron diferencia significativa de las medianas de las concentraciones en favor de los casos.

La realización de las cuantificaciones de Igs, se contempla como una posibilidad para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas como el asma.(158,159) El papel fisiopatológico de las Igs séricas A, G y M en el asma se describe pobremente.(75) Aunque los estudios demuestran que en el asma alérgica los niveles de IgE se incrementan, también se puede obtener información de la severidad de la enfermedad midiendo las concentraciones de IgG e IgA.(159–161)

El hecho de que los asmáticos mostraron concentraciones de IgG, IgA e IgM superiores a los controles pudiera estar dado por la participación de estas Igs en las infecciones frecuentes en estos casos (se verá en el análisis de los factores infecciosos). Este planteamiento se refuerza por un estudio en ratones, donde las concentraciones de IgG e IgA fueron mayores en ratones asmáticos con influenza.(162)

En otro estudio donde se cuantificaron las Igs en pacientes asmáticos adultos de Ucrania se registraron niveles inferiores de IgA e IgM en los casos con respecto a los controles, en contraste con esta investigación. Sin embargo, la IgG se encontraba aumentada, igual que el estudio que se presenta.(163) Otra investigación ucraniana refleja niveles inferiores de IgA en asmáticos obesos con mayor severidad de la enfermedad.(164)

Contrario al estudio que se refiere anteriormente, la investigación de Muñoz López en 100 niños y adolescentes de México con asma, expone que, los niños asmáticos con o sin antecedentes familiares de asma, presentaron concentraciones de IgG, IgM e IgA aumentadas con respecto a los valores de referencia.(29) Estos resultados concuerdan con la presente investigación. Así mismo, se refleja en otra investigación con valores de IgG e IgA superiores en niños asmáticos con respecto a infantes con rinitis, en tanto la IgM mostró iguales resultados entre los dos grupos.(159)

Recientes estudios en personas asmáticas demuestran que el polen eleva la producción de IgG.(165) Sin embargo, otros trabajos no reflejan relación entre las concentraciones de Igs A, G y M con el asma.(166,167) Se observa por tanto, diferentes resultados en los estudios que se analizan, si se tiene en cuenta que las condiciones de los mismos no son similares.

III.4.b. Determinación de la expresión de citocinas no-Th2 y factor de transcripción FoxP3

Las citocinas juegan un papel crucial en el sistema inmune y en la respuesta inflamatoria en el asma.(168) La mayor frecuencia de infecciones en los asmáticos, que se detallará más adelante, conllevó a que este estudio se centrara en buscar posibles diferencias en patrones de respuesta inmune que pudieran hacer más vulnerables a los asmáticos ante infecciones por virus y bacterias. Por tal razón, se incluyó la determinación de la expresión de genes de las citocinas TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, importantes mediadores pro-inflamatorios que participan en el reclutamiento de células frente a una infección viral o bacteriana; IFN γ , citocina principal del patrón Th1, y las citocinas anti-inflamatorias IL-10, TGF β , responsables del control regulador de la respuesta pro-inflamatoria. Así mismo, se determinó el nivel de expresión del factor de transcripción FoxP3, característico de las células Treg, decisivas en la regulación de la respuesta pro-inflamatoria.(45)

En la **tabla 11** se muestra la mediana de los niveles de expresión relativa de cada gen en los grupos de asmáticos y controles. Como puede observarse, las citocinas pro-inflamatorias TNF α , IL-1 α e IL-1 β se expresaron en niveles significativamente más elevados en los controles que en los asmáticos. Así mismo, se encontró mayor expresión del gen de IFN γ en las células mononucleares periféricas de los controles en relación con los asmáticos.

Tanto los genes de las citocinas anti-inflamatorias IL-10 y TGF β , como del FoxP3 se expresaron menos en los asmáticos que en los controles. Sólo el gen de la IL-6 (con menor expresión en los casos) no mostró diferencias significativas en los niveles de expresión entre casos y controles.

En el caso de la IL-1 β y el TGF- β , las diferencias de las concentraciones fueron muy elevadas; 47,12 en los casos y 128,25 en los controles para la IL-1 β ; y 36,59 para los casos y 124,24 en los controles para el TGF- β .

Era de esperar un predominio de un patrón Th1 en controles con respecto a asmáticos, pues se conoce la predisposición de estos últimos a un patrón de respuesta Th2.

Tabla 11. Mediana de las concentraciones de la expresión de genes de citocinas y FoxP3 en células mononucleares periféricas de pacientes asmáticos y controles, 2015, La Habana

Variables	Mediana		p
	Casos	Controles	
Citocinas			
TNF α	0,80	7,66	0,000
IFN γ	0,58	3,76	0,000
IL-1 α	2,94	8,87	0,010
IL-1 β	47,12	128,25	0,032
IL-6	24,62	36,22	0,335
IL-10	0,45	3,57	0,001
TGF β	36,59	124,24	0,007
Factor de Transcripción			
FoxP3	0,78	3,47	0,010

Nota: p: probabilidad ($\alpha=0,05$), estadígrafo U de Mann-Whitney, sombreadas las variables no significativas

Durante muchos años el papel de las citocinas Th2 se ha explorado con profundidad en el asma, sin embargo, indagar sobre las citocinas de otros patrones contribuye al conocimiento de otros endotipos y fenotipos.(13,19,25,51)

En la fisiopatología del asma, se describen las interacciones celulares y su interconexión con las citocinas de los endotipos 2 alto y 2 bajo (**figura 2**). Las citocinas son claves en el desarrollo del asma, tanto para las células innatas como adaptativas; sin embargo, el papel de estas moléculas se encuentra mejor estudiado para las citocinas Th2. De hecho, las citocinas Th2 son responsables del asma alérgica, que es el fenotipo más frecuente.(45,46) Ello pudiera explicar la diferencia de la expresión de citocinas en este estudio entre los casos y controles, mayor en los controles. Se hace evidente que el endotipo 2 bajo no predominó en los asmáticos de esta investigación, lo que hace suponer en ellos un endotipo 2 alto.

En el asma, la molécula de TNF α induce la producción de citocina IL-23 por las células dendríticas para la diferenciación a célula Th17 y Th2 en respuesta a alérgenos.(169,170) A su vez, se reportan polimorfismos de este gen que están implicados en el asma y en la obesidad.(171) Esta molécula es una de las isoformas del TNF, y es una citocina proinflamatoria que se produce por monocitos, macrófagos y linfocitos T.(172)

La IL-1 que se produce primariamente por macrófagos y monocitos también participa en la respuesta inmune en el asma, a través de sus isoformas (IL-1 α y IL-1 β) al favorecer la diferenciación a Th17.(169) Se conoce que la IL-1 β es la citocina humana fundamental para la inducción de la diferenciación a este patrón de respuesta.(173)

Al mismo tiempo, varios estudios reportan la existencia de niveles elevados de ARNm de IFN γ en el paciente asmático. De hecho, esta evidencia se demuestra en más del 50 % de los enfermos.(174)

El interferón estimula la expresión de los genes en la vía aérea y en sangre periférica(175) y se asocia con el incremento de la hiperreactividad bronquial y la pobre respuesta a los corticosteroides, por ello, se plantea que los niveles de IFN γ aumentan en pacientes con asma severa.(18,176)

Durante las infecciones bacterianas y virales se observan niveles elevados de respuesta Th1/IFN γ , condiciones ideales para que se disparen exacerbaciones del asma.(174) En tanto, en los asmáticos en respuesta a la infección viral, se ha observado una producción deficiente de interferón tipo I y III en células epiteliales de la vía aérea.(175) En un estudio belga, se demostró que la producción espontánea (RPMI) de IFN γ fue menor en asmáticos atópicos en comparación con sujetos sanos, pero esta diferencia no se observó cuando las células se estimularon con lipopolisacáridos (LPS) o PHA, circunstancias en que los asmáticos produjeron más interferón que los sujetos sanos.(177) Leonard y colaboradores, en similares condiciones en cuanto a la estimulación de células mononucleares con PHA, reportaron niveles significativamente inferiores de IFN γ en los asmáticos atópicos con respecto a los no atópicos y a los individuos sanos;(178) resultados similares a la investigación que se presenta.

Son muchas las investigaciones que exploran los niveles de citocinas en estudios de casos y controles. En un artículo que relaciona la producción de citocinas durante el embarazo con el asma en niños, se encontraron mayores niveles de IFN γ en los controles con respecto a los casos, aspecto que coincide con esta investigación; sin embargo, no existieron diferencias considerables para la IL-10, contrario a la investigación que se expone.(179) Resultados similares se reflejan en un trabajo de

casos-controles en adultos en cuanto a la IL-10.(180) En otra investigación de niños asmáticos con y sin rinovirus se encontraron valores superiores de IFN γ en los controles (similar al trabajo que se presenta), que además, mostraron niveles inferiores de TNF α , en contraste con este estudio.(181)

A su vez este trabajo coincide con lo referido por Teixeira y col. en cuanto a que los asmáticos presentan una producción de IFN γ significativamente reducida en comparación con individuos sanos. Muchos hallazgos experimentales apoyan fuertemente la idea de que la patogénesis de las enfermedades alérgicas se relaciona con el desbalance de patrones de respuesta Th1 y Th2, mutuamente excluyentes. Se plantea que el IFN γ pudiera intervenir en la normalización o no de los patrones de la respuesta inmune. Se reporta, además, una asociación inversa entre la respuesta inmune que domina el IFN γ ante patógenos intracelulares en la infancia y la incidencia de asma.(182)

La vía de señalización del IFN γ activa la proteína T-bet, factor de transcripción maestro de Th1 y supresor de Th2; que inhibe directamente la expresión de IL-4 e IL-5. A través de otros mecanismos el IFN γ contrarresta las enfermedades alérgicas: regulación de la presentación del alérgeno a los linfocitos T, la diferenciación de células T vírgenes hacia un patrón Th1 y/o inhibición del reclutamiento y diferenciación a Th2, inhibición de la reclusión de células efectoras al sitio inflamatorio, inducción de apoptosis en células T y eosinófilos, bloqueo del cambio de isotipo a IgE en las células B, e inducción de producción de NO.(182)

En tanto, el papel de la IL-10 se limita a su efecto regulador. Ésta, inhibe citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1, e IL-6. La producción de IL-10 también entorpece la acción de IL-4; 13, e IFN γ .(172)

Otra citocina reguladora, el TGF β .(172) se involucra en muchos procesos en la patogenia del asma;(183) además, se encontró asociación entre la rinitis alérgica y SNP en genes que codifican para las citocinas IL-10 y el TGF β .(184) En el presente estudio se observaron bajos niveles de estas citocinas reguladoras, lo que hace suponer un déficit en el control de la respuesta inmune en estos asmáticos. Ambas se asocian al daño e intensidad de la respuesta.

El FoxP3 se asocia a la patogenia del asma. Se conoce el papel de este factor de transcripción en el desarrollo de células T reguladoras CD4+CD25+FoxP3+. Zhu y colaboradores demostraron que la hipermetilación de FOXP3 provoca la disminución de estas células reguladoras con el consiguiente desarrollo y severidad del asma en niños. Por tanto, la supresión de la metilación del FOXP3 puede tener efecto inmunosupresor en el asma.(185)

Además de las evidencias que se mencionan, otros estudios sobre asma exponen la participación de diferentes citocinas. En una cohorte de asmáticos de mediana edad que manifestaron niveles elevados de eosinófilos y de IgE, se mostró un incremento de niveles de IL-1 β , IL-6 e IL-23 en lavados bronquio-alveolares. Se conoce que estas biomoléculas inducen la diferenciación Th17.(173) En cambio, las citocinas IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-21, IL-23 y TGF- β se elevan en el asma neutrofílica con una fuerte respuesta inflamatoria Th17.(46)

La comparación de los resultados de las investigaciones sobre expresión de citocinas se complejiza, puesto que, las condiciones de los pacientes que se estudian varían en cuanto a edad, estado de gestación, presencia de comorbilidades infecciosas y otras relacionadas con la inflamación sistémica de bajo grado (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.). Estas condiciones influyen en los niveles de expresión de estos mediadores.(13,18,61,74,176,186)

Por otra parte, se conoce que la IL-6 es un biomarcador de la obesidad, de la disfunción metabólica y de la inflamación sistémica. Esta citocina pleiotrópica media la disfunción de la hiperreactividad bronquial en el asma. Varios estudios demuestran su elevación en el suero y plasma en el asma, así como su relación con la inflamación y la obesidad en el asma severa.(172) Tal es así, que se practican en la actualidad tratamientos médicos dirigidos al bloqueo de la molécula receptora de IL-6.(187)

La escasa diferencia entre las concentraciones de IL-6 en casos y controles pudiera estar dado porque el estudio se realizó en adultos, donde tienden a establecerse procesos inflamatorios de bajo grado, con progresión al endotipo IL-6 alto.(24,35,36,62,68–73) Varias investigaciones exploran asociaciones de los polimorfismos de la IL-6 a pacientes asmáticos, encontrándose resultados

divergentes entre ellos, sin aclarar los mecanismos bioquímicos causales en la etiología, desarrollo y endotipos del asma.(188)

A pesar del reducido tamaño muestral, los resultados del estudio de citocinas son los esperados, dado que las moléculas que se exploraron obedecen a patrones de respuesta no-Th2.

III.5. Análisis de factores ambientales e infecciosos en el asma

Análisis de factores de naturaleza infecciosa en el asma:

En la investigación que se presenta, se demostró la naturaleza genética del asma en Pinar del Río, sin embargo, se describe en la literatura que los síntomas responsables de su cuadro clínico ocurren como consecuencia de la exposición a irritantes ambientales y procesos infecciosos que afectan al árbol respiratorio.(83)

De las 20 variables que exploraron la asociación del asma a las infecciones en la investigación (**figura 12**), se observó en 19 de ellas asociación significativa, sólo la bronconeumonía no resultó significativa. Las infecciones respiratorias mostraron mayor fuerza en la asociación a expensas de las infecciones respiratorias altas, en particular la otitis con OR de 12,2; seguida por adenoiditis y la amigdalitis con OR de 11,8 y 4,0 respectivamente. La significación estadística de las infecciones respiratorias bajas se debe a la neumonía intersticial que presentó el mayor valor de OR de todas las infecciones con 14,7. Las infecciones de piel que se exploraron resultaron significativas, con valores de OR entre 2,4 y 4,3; excepto para la hidrosadenitis que mostró un OR de 9,3. En las infecciones digestivas se destacaron el parasitismo con un OR de 2,5 y las caries dentales con 1,3.

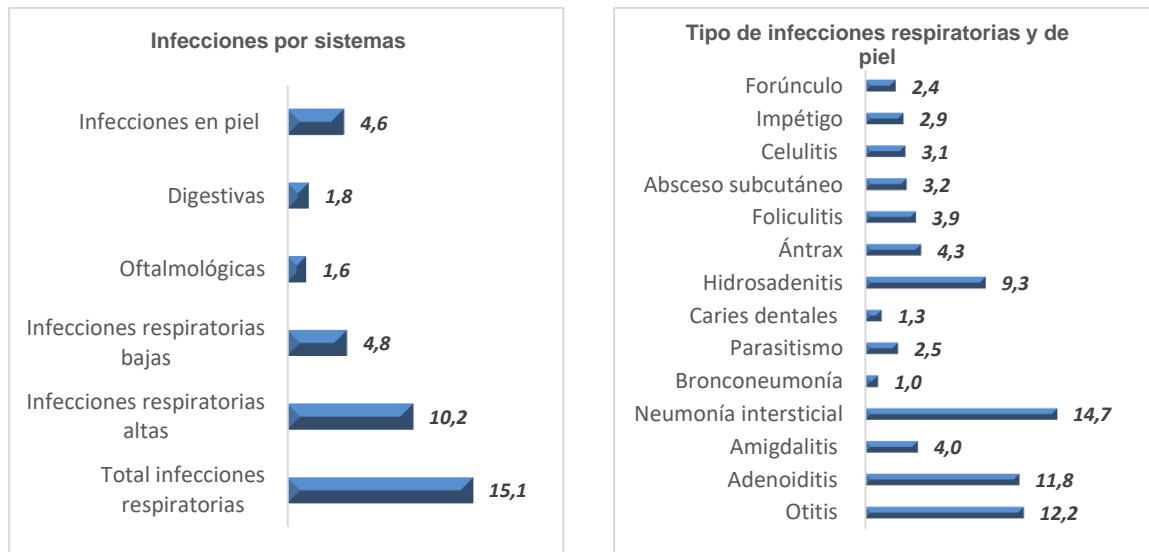


Figura 12. Resumen del análisis de la frecuencia (valores de OR) de factores infecciosos en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Fuente:** tabla 10 de anexos

Se evidencia la asociación de las infecciones al asma,(155) aunque no existen estudios que demuestren una relación de causalidad entre las infecciones respiratorias y cambios epigenéticos que predispongan al desarrollo de una respuesta inmune dirigida predominantemente por linfocitos Th2.(189) En un estudio caso-control realizado en niños de diferentes edades en Pinar del Río, se mostró una elevada asociación entre infecciones respiratorias agudas (catarro común, amigdalitis aguda, neumonía lobar, bronconeumonía, neumonía intersticial y bronquitis aguda) y la prevalencia del asma.(64)

Se conoce que la exposición a determinados microbios intraútero y tras el nacimiento, podría reducir el riesgo de padecer asma y alergia durante la edad pediátrica, ya que la exposición a microorganismos se asocia con la demetilación y expresión de FoxP3 y una hiperfunción de las células T reguladoras.(189)

En tanto, se reconoce el desarrollo y exacerbación del asma en niños con infecciones virales, en especial por rinovirus y por virus sincitial respiratorio, aunque no se reporta un gen responsable de esta asociación, se habla del papel del eje IL-4-TLR2-CCL2 (proteína quimioatrayente de monocitos-1, MCP-1), con especial atención para el gen de la IL-4.(155)

Sin embargo, algunos enfoques sugieren que las infecciones virales tempranas pueden interpretarse como marcadores de una predisposición al asma subyacente, debida a una función pulmonar anormal o a factores genéticos, más que a alteraciones en el desarrollo de la enfermedad.(181,190) Este proceso se favorece dado que la producción de interferón gamma se afecta en los pacientes con dicha enfermedad, con una polarización hacia la respuesta Th2.(155)

Por otra parte, la infección bacteriana puede favorecer o inhibir alternativamente el desarrollo de una inflamación alérgica. En personas con enfermedades como sinusitis o asma, el Staphylococcus aureus libera enterotoxinas que activan a células T causando una respuesta inmunológica inflamatoria en masa, que puede llegar a descontrolarse y no responder al tratamiento con corticoesteroides. La presencia de gérmenes como el Staphylococcus aureus en la piel atópica es casi constante y precisamente este hecho constituye una de las características de la dermatitis atópica.(21,191–194)

Existen diversos trabajos que comprueban la relación del asma con la infección por Staphylococcus aureus. Esta relación se puede evidenciar mediante el estudio de enterotoxinas de este microorganismo. Durante la colonización, las enterotoxinas A y B (principales determinantes de patogenicidad) incrementan la severidad del asma al estimular la producción de IgE. Los niveles de IgE resultan cuatro veces mayores que en un paciente no colonizado con Staphylococcus aureus. De forma similar ocurre para los niveles de eosinófilos, IL-5 y cys-leucotrienos.(21,191–194)

Se sugiere, además, que las enterotoxinas B inhiben a las células T reguladoras, por lo que hay una deficiencia en el control de los procesos inflamatorios, lo que contribuye a la sensibilización por antígenos aéreos y aumenta la severidad del asma.(21,191–194)

Análisis de los factores ambientales y otras comorbilidades:

Las variables postnatales alcanzaron mayor significación en el análisis de las variables ambientales a expensas de la No lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses con un OR de 50,4; seguido del reflujo gastroesofágico con 4,8 (**figura 13**).

El tabaquismo pre-perinatal mostró resultados significativos debido a las variables fumador pasivo (OR= 5,2) y madre fumadora pasiva durante el embarazo con OR de 4,6.

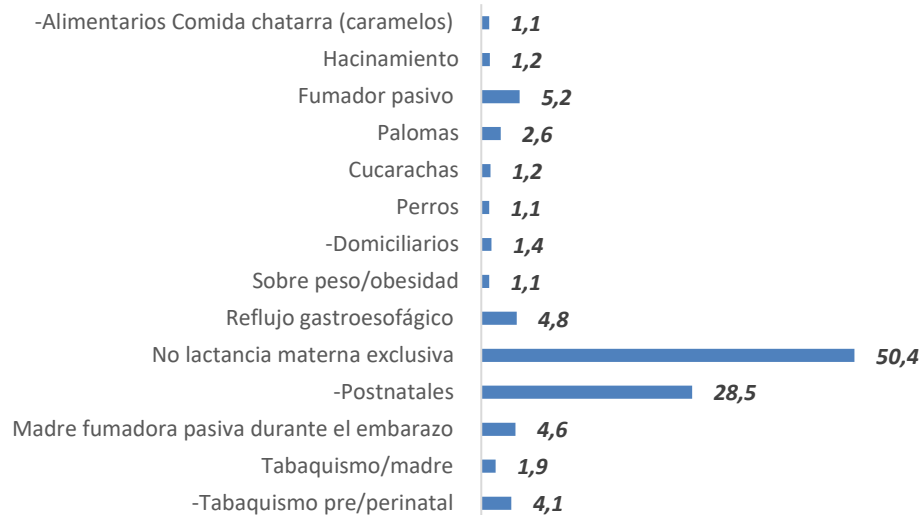


Figura 13. Resumen del análisis de la frecuencia (valores de OR) de factores ambientales en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río. **Fuente:** tabla 11 de anexos

Varios estudios demuestran la importancia de los factores dietéticos en el desarrollo y mantenimiento de unos patrones adecuados de metilación del ADN.(189,195)

Tabaquismo: la exposición al humo del tabaco durante el embarazo y en los primeros años de vida tiene impacto sobre la morbilidad respiratoria y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas.(96) Diferentes autores coinciden en que el tabaquismo pre-perinatal o exposición al humo del tabaco en etapa prenatal e infancia temprana es un factor de riesgo importante para el desarrollo del asma.(147)

La exposición al humo del tabaco provoca alteraciones en la metilación del ADN de células pulmonares en modelos de ratones, induce cambios post transcripcionales en las histonas, disminuye la expresión de DNMT1 (metiltransferasa de mantenimiento) y aumenta la expresión de DNMT3B (metiltransferasa de novo) y del microARN.(189,195)

Estudios en humanos demuestran la existencia de una asociación entre el tabaquismo pregestacional y durante la gestación (e incluso de la abuela materna) con el desarrollo de asma en niños. Algunos

estudios afirman que la exposición tanto al humo del tabaco como a la contaminación ambiental conlleva a la hipermetilación del gen IFN γ en los linfocitos T, y de FoxP3 en los linfocitos T reguladores, en comparación con la exposición aislada al humo del tabaco. Se señala la posibilidad de una acción sinérgica que aumente el riesgo de desarrollar asma cuando la exposición es a ambos factores de riesgo.(189,195)

Por otra parte, la exposición al humo de tabaco provoca empeoramiento del asma en el niño. Varios estudios confirman un mayor grado de severidad del asma. Se observa función pulmonar disminuida en los parámetros del flujo espiratorio forzado (FEV, del inglés forced expiratory volumen) en el primer segundo y del flujo espiratorio máximo en mayor proporción que en los no expuestos al humo de tabaco.(140,143–145,189,196)

Obesidad: tanto la obesidad como el asma presentan un importante componente hereditario, de manera que muchas investigaciones se basan en determinar si existen asociaciones genéticas entre estas dos condiciones y qué variantes genéticas estarían implicadas.(68,71,80)

La obesidad precede el desarrollo del asma. Entre las explicaciones propuestas se incluyen las comorbilidades (reflujo gastroesofágico) y las características patológicas (inflamación sistémica, estrés oxidativo o resistencia a la leptina).(155,197)

En estudio de metaanálisis de 7 investigaciones prospectivas (333 102 sujetos) que evaluaron el impacto del índice de masa corporal (IMC) en la incidencia de asma en adultos, el asma fue más probable en pacientes con sobrepeso u obesidad que en pacientes que tenían peso corporal normal (OR=1,51, IC 95 % 1,27-1,80). La incidencia de asma aumentó a medida que aumentó el IMC. El aumento del IMC también se puede asociar con una mayor gravedad del asma. Existen evidencias de que la obesidad, las dietas hipercalóricas o ambas, influyen negativamente en la evolución del asma, tanto en seres humanos como en modelos animales.(68,198)

Un estudio que evaluó 284 pacientes asmáticos (de los cuales el 33,6 % tenía sobrepeso y el 14,1 % obesidad) basándose en su sintomatología, exploración física, espirometría y medición de NO

espirado, demostró que la función pulmonar estaba significativamente dañada en los pacientes asmáticos con sobrepeso y obesidad en comparación con los pacientes normopeso. (189,195,199)

Reflujo gastroesofágico: esta comorbilidad se origina por dos mecanismos: el primero, y más frecuente, por estimulación de los receptores vagales a nivel del cardias (mecanismo reflejo) y por aspiración de contenido gástrico, este último poco frecuente. Los medicamentos que provocan relajación del esfínter esofágico como los β -miméticos y teofilina favorecen el reflujo. La teofilina se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la crisis de asma. (145)

Contaminantes ambientales: estos factores tienen un papel importante, principalmente en poblaciones industriales. Influyen de manera similar en las viviendas precarias con mala ventilación, acumulación de polvo, presencia de manufacturas y actividades dentro del domicilio o en su cercanía (pinturas, carpintería, artesanías que involucren tejidos de animales, barberías, entre otras). (145,194)

Las faneras de animales como perros, gatos, conejos, caballos, ratas y aves; y fluidos como la saliva o la orina pueden sensibilizar a los niños. La exposición a estas fuentes alergénicas en el primer año de vida incrementa el riesgo de desarrollar asma antes de los once años de edad. Insectos como las cucarachas provocan sensibilización en pacientes predispuestos. Con menos frecuencia se encuentra sensibilización a plumas y especialmente las deyecciones de aves que son muy sensibilizantes, originando alveolitis extrínseca mediada por IgG. (145,200)

Los alérgenos por inhalación como los ácaros, especialmente las proteínas procedentes de ellos, forman parte del polvo de la casa junto con otros elementos como hongos, residuos textiles, pólenes, restos de insectos, epitelios y otros productos (orina, saliva) animales, entre otros. (194)

Los ácaros del polvo doméstico constituyen el principal agente etiológico del asma alérgica en los ambientes tropicales. Las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae* son las de mayor importancia a nivel mundial. Sin embargo, en regiones tropicales húmedas la especie *Blomia tropicalis* compite en importancia o incluso puede ocupar el primer lugar en cuanto a sensibilización alérgica

poblacional. En Cuba la sensibilización a *Blomia tropicalis* puede alcanzar el 75 % entre los asmáticos.(194)

Un estudio de la sensibilización alérgica de Reyes y colaboradores, en niños alérgicos cubanos, arrojó que la mayor sensibilización fue al *Dermatophagoides. pteronyssinus*, seguido por el *Dermatophagoides. siboney* y el *Blomia tropicalis*. Se concluyó en dicho estudio que el 45,7 % de los niños era sensible al menos a uno de estos ácaros. Los asmáticos en este estudio mostraron mayor sensibilidad en cuanto al número e intensidad de las pruebas cutáneas, especialmente a los antígenos de *Dermatophagoides. pteronyssinus*, y *Dermatophagoides siboney*.(201)

No lactancia materna hasta los seis meses de edad: constituye un factor de riesgo importante en el estudio realizado por Rivas.(147) La lactancia materna exclusiva mayor o igual a 4 meses de edad es un factor protector para el desarrollo de enfermedades como el asma, rinitis y alergias alimentarias, y reduce el riesgo de padecer asma en un 27 %.(202) La ablactación temprana como factor de riesgo se relaciona con el consumo temprano de leche de vaca.(143)

La leche materna contiene múltiples factores que modulan y promueven el desarrollo del sistema inmunitario infantil. Estos factores incluyen Igs tales como la IgA secretora, proteínas antimicrobianas (CD14), citocinas, y ácidos grasos. Además de proporcionar protección contra infecciones que pueden promover la enfermedad atópica, la lactancia materna también promueve el establecimiento de la microbiota intestinal que puede proteger contra la enfermedad atópica.(202)

Los numerosos beneficios de la lactancia materna exclusiva para el lactante en desarrollo hacen indispensable que los profesionales fomenten esta forma de alimentación, y que la madre lactante presuponga las condiciones nutricionales que se requieren para garantizar que efectivamente desarrollen el sistema inmunológico.(202)

Por otra parte, se relaciona la leche con la sensibilización de las vías respiratorias, que da lugar a crisis de asma, aunque es poco frecuente como etiología. El “síndrome de Heiner” se produce por una sensibilización directa del tracto respiratorio después de la aspiración de la leche en un niño con

predisposición, este síndrome se caracteriza por el desarrollo de crisis tras cada ingesta de leche.(145)

Por lo general, la eliminación de la lactancia materna exclusiva antes de los seis meses, conlleva a la introducción de la leche de vaca que contribuye a la aparición de enfermedades alérgicas, principalmente por su alto contenido de proteínas heterólogas capaces de sensibilizar al niño. (143,203–205) La leche interfiere en la absorción de hierro, y causa una anemia ferropénica, que también supone un factor de riesgo para desarrollar asma.(206)

III.6. Análisis de la interacción genoma-ambiente

La existencia de interacciones entre los factores genéticos y los factores ambientales se describe ampliamente desde mediados del pasado siglo.(115) Las nuevas tecnologías, que se engloban en el concepto general de las «ómicas» suponen una revolución en la investigación biológica, tal como ya se patentiza en el caso de la genómica. En tanto, los factores ambientales (tales como los estilos de vida, el ambiente socioeconómico, la dieta, etc.) no logran incorporarse en su justa medida entre estas “ómicas”, a pesar de la evidencia de que la mayor parte de las enfermedades comunes se deben a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Sin embargo, para que su integración en las “ómicas” sea informativa, es crucial que las medidas ambientales tengan mayor precisión y fiabilidad y que estén sujetas a la validación apropiada. Además, dado el ingente volumen de datos que generan las “ómicas” y los factores ambientales, también es esencial el desarrollo de la bioinformática y la bioestadística.(207)

La falta de estudios genético-ambientales sobre factores de riesgo importantes para los fenotipos del asma, como la dieta, los medicamentos, la microbiota, los contaminantes emergentes, el cambio climático y las condiciones climáticas extremas, merecen consideración.(90) En tanto, genes y entorno, los dos, juegan un papel crucial en el desarrollo del asma, los rasgos y características observables del ser humano sano o enfermo (los fenotipos) surgen con la acción e interacción de

ambos factores.(101) Se pasa ahora a esclarecer qué corresponde a quién y cuáles son las razones de oportunidades en la muestra de estudio.

III.6.a. Interacción genoma-ambiente con diseño caso-control

La etiología del asma depende de la interacción entre factores ambientales y muchas variantes polimórficas en distintos genes, cuya influencia individual es limitada, sin embargo, en conjunto, tienen una contribución causal decisiva.(134)

En el diseño caso-control de la interacción genoma-ambiente, se evaluaron 910 interacciones a partir del análisis de los factores infecciosos y ambientales, con 26 variables correspondientes a los antecedentes familiares de asma. De las interacciones que se analizaron, resultaron significativas 313, para un 34,4 % del total.

En el análisis del grado familiar, los porcentos de interacciones significativas fueron similares para los de primer, segundo y tercer grado de parentesco con 40,0; 42,9 y 40,0 % respectivamente. En esos resultados, el OR observado de la interacción genoma-ambiente fue mayor que los OR estimados multiplicativos y aditivos. En los familiares de cuarto grado de parentesco el porcentaje de interacciones significativas fue menor para un 34,3 %, como limitación de este estudio comentada anteriormente (**tabla 17 de anexos**).

En la **tabla 12** se resumen las interacciones del estudio genoma-ambiente caso-control significativas para al menos dos grados de parentesco, de los cuatro que se presentan. Todas las interacciones para cada tipo y grado familiar se muestran en el **folleto complementario** para su publicación.

Las interacciones que se relacionan con la madre fumadora pasiva durante el embarazo, el tabaquismo pre-perinatal y los factores domiciliarios en sentido general, mostraron resultados significativos en al menos un tipo familiar de los cuatro grados de parentesco. Así mismo, se observaron resultados significativos en al menos un tipo familiar de tres grados de parentesco con la neumonía intersticial, amigdalitis, otitis, reflujo gastroesofágico, fumador pasivo, infecciones respiratorias bajas y la presencia de palomas.

Tabla 12. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño caso-control según grado familiar, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Familiar de primer grado			Familiar de segundo grado			Familiar de tercer grado			Familiar de cuarto grado		
	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA
Neumonía intersticial	162,24	108,15	21,54	30,75	30,22	16,61	21,33	27,38	17,64	32,45	15,98	14,83
Impétigo	21,92	33,63	12,79	6,3	5,52	4,75	5,73	4,14	4,23	2,34	5,00	4,8
Foliculitis	15,95	36,45	12,6	12,34	3,42	3,72	4	8,02	6,47	12,6	3,87	4,38
Ántrax	31,85	25,71	11,22	7,1	11,35	7,46	9,54	6,36	5,52	-	-	-
Amigdalitis	35,08	34,24	12,39	9,14	8,13	5,98	6,56	6,12	5,48	4,64	5,55	5,48
Otitis	98,11	92,54	19,6	32,3	21,47	12,48	16,28	22,95	15,2	20,37	13,79	12,78
Caries dentales	10,92	8,68	8,75	3,06	1,37	2,51	2,12	1,94	2,81	2,51	0,85	1,86
Tabaquismo en la madre	12,27	16,24	10,18	5,41	0,00	1,75	2,55	3,56	3,8	4,31	2,01	2,89
Madre fumadora pasiva en el embarazo	36,83	24,27	10,26	7,32	0,76	2	6,9	3,34	4,52	7,15	1,03	4,07
Reflujo gastroesofágico	35,48	30,14	11,58	8,31	10,05	6,98	12,22	0,65	1,62	7,1	5,69	5,86
Palomas	20,75	23,07	11	6,62	3,52	3,76	4,75	3,86	4,01	6,16	2,44	3,29
Fumador pasivo	84,8	26,92	11,18	19,37	5,82	4,93	9,29	6,79	5,95	3,85	7,61	7,02
Infecciones respiratorias bajas	35,87	37,95	12,74	10,58	9,26	6,59	7,92	7,04	6,15	7,88	4,82	5,61
Infecciones en piel	34,98	65,78	16,81	9,97	9,62	6,67	8,04	8,00	6,39	4,86	7,92	6,55
Tabaquismo pre-perinatal	31,14	22,31	10,02	6,07	0,52	1,65	5,94	2,99	4,14	6,45	0,94	3,62
Factores domiciliarios	11,26	8,54	8,08	2,66	1,66	2,62	2,33	1,35	2,32	2,13	0,80	1,88

Fuente: tabla 12 de anexos. **Leyenda:** OR g-a: odds ratio observado de la interacción genoma ambiente, OR EM: odds ratio estimado multiplicativo, OR EA: odds ratio estimado aditivo. Sombreados los OR g-a significativos. Sombreada toda la fila si es significativo para todos los grados familiares

Los estudios de interacción gen-ambiente tienen como objetivo explicar cómo la fuerza y la dirección de las asociaciones entre ciertas variantes genéticas y el asma pueden depender de determinadas exposiciones ambientales, y viceversa, y podrían explicar en parte la heredabilidad oculta del asma.(90) El conocimiento progresivo de los determinantes genéticos para el asma se mantiene paralelo al desarrollo de la genómica.(98)

Los estudios epidemiológicos demuestran que la participación de los genes no es capaz de explicar las diferencias de los fenotipos. En una cohorte de gemelos se demostró que la falta de concordancia restante en los monocigóticos se debía a factores no genéticos que juegan un papel fundamental para el desarrollo del asma. Una posible explicación para esta discordancia es la epigenética, la cual se afecta fundamentalmente por el ambiente,(80,208,209)

Las limitantes de los estudios genómicos señalan que se debe integrar las relaciones entre las enfermedades y las variantes génicas con otras “ómicas”, y así comprender mejor, la causa de la enfermedad.(157,210)

Se observa que la prevalencia del asma se incrementa en niños y adultos a nivel mundial en las últimas dos o tres décadas.(152) Para explicar la naturaleza de la interacción de los factores genéticos y ambientales en el asma, se destaca en varios estudios el aumento de la prevalencia de la enfermedad debido a la occidentalización; proceso en que se destacan los aeroalérgenos, la dieta, las infecciones y la polución.(190,209,211)

Según muestra el diseño caso-control, el riesgo de desarrollar asma en los niños de Pinar del Río se incrementa con la exposición a factores ambientales e infecciosos. Esto significa que, en un niño con antecedente familiar de asma, el riesgo de tener la enfermedad se multiplica al presentar, además, cualquiera de los factores ambientales o infecciosos que resultaron significativos en la muestra de estudio. Por consiguiente, el riesgo de enfermarse es mayor cuando se presentan ambos factores (genético y ambientales o infecciosos) que cuando se manifiestan de forma independiente.

Varios autores exponen la asociación de factores de riesgo para el desarrollo de asma, donde predominan los perinatales.(32) Estos resultados son coincidentes con la investigación que se presenta. Los estudios en familias plantean que existe una predisposición genética individual para responder a la exposición ambiental.(211)

Existen factores de riesgo que se relacionan con el hospedero. Se destacan los que corresponden al ambiente y los factores perinatales(189,212) Éstos pueden actuar de acuerdo a la edad del paciente.(145) Por ello, los estudios de interacción entre los genes y el ambiente demuestran la importancia de los desencadenantes ambientales para el comienzo, la exacerbación y la persistencia del asma. La combinación concomitante de factores genéticos y ambientales generalmente constituyen el mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad.(125)

Los factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de asma, modular la respuesta individual a otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad o influir sobre la acción de otros desencadenantes.(32) Szentpetery y colaboradores observaron que los factores sociodemográficos desfavorables, genéticos (familiares con asma), y estilos de vida no saludables (dieta desequilibrada) provocan que aumente entre 11 y 20 veces el riesgo de padecer asma en Puerto Rico, y en Suecia entre 4 y 11 veces.(213)

Diferentes trabajos exploran varios factores ambientales e infecciosos con el asma en la niñez y en el adulto, tales como infecciones virales, moho doméstico, cocina de gas y uso de alfombras. Hasta el momento el tabaquismo es la exposición ambiental mejor estudiada con respecto a las interacciones genéticas en el asma en humanos. Los estudios familiares revelan que las regiones de vinculación con los fenotipos del asma difieren según la exposición al humo de tabaco ambiental en la infancia. En este sentido se confirman genes de las regiones cromosómicas 1p, 1q43-q44, 4q34, 5p15, 5q y 17p que interactúan con el tabaquismo para conferir riesgo de asma e hiperreactividad bronquial en los grupos expuestos.(90)

Merecen mención algunos genes candidatos confirmados, como la familia de enzimas antioxidantes glutatión-S transferasa (GST); ORMDL3, TNF- α , IL-1, TGF β , IL-13 y ADAM33.(90)

De forma general, la literatura existente revela que la exposición pre y postnatal al tabaquismo materno o paterno interactúa con variantes genéticas para incrementar el riesgo de desarrollo de asma en el niño. Es interesante que esos genes se relacionan con regiones que se vinculan a fenotipos asmáticos y codifican para defensas antioxidantes y enzimas metabólicas de xenobióticos, respuestas inflamatorias e inmunidad innata y función epitelial. A pesar de estos hallazgos, los estudios de interacción de todo el genoma (GWIS) aun fallan en la replicación de los mismos, pues revelan loci adicionales.(90)

En cuanto a las infecciones respiratorias y el inicio del asma en la niñez se reconoce que las variantes genéticas de 17q21 fortalecen dicha asociación, no así para los adultos donde se asocian genes como TLR4 y CD14.(90)

III.6.b. Interacción genoma-ambiente con diseño caso-caso

Para el diseño caso-caso de la interacción genoma-ambiente se exploraron 34 variables de factores infecciosos y ambientales con 31 variables de grado o tipo de familiar con asma, para un análisis total de 1 054 interacciones (**tablas 13-16 de anexos**). En este diseño, sólo se tuvo en cuenta el análisis de los casos, a diferencia del diseño anterior.

Las interacciones no significativas se observaron en los tipos y grados familiares de mayor OR del genoma, en especial los familiares de primer grado (madre, padre, hermanos carnales, medios hermanos maternos) y familiares de segundo grado (abuelos paternos y abuela materna).

A su vez, en este diseño también se observaron interacciones significativas donde el OR del ambiente fue menor. Por ello, no se manifestó significación para las interacciones con las variables de No lactancia materna, las variables postnatales, las infecciones respiratorias y el resto de las infecciones en general (**tabla 13**).

Tabla 13. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según grado familiar, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores infecciosos y ambientales significativas	OR	Familiar I	Familiar II	Familiar III	Familiares IV
		grado	grado	grado	grado
		8,1	2,1	1,6	1,3
Oftalmológicas	1,6	1,0	1,8	1,6	0,7
Digestivas	1,8	1,1	0,4	0,5	0,1
• Caries dentales	1,3	1,1	2,0	1,3	3,7
• Parasitismo	2,5	1,0	0,8	1,2	0,7
Respiratorias	15,1	1,1	0,4	0,8	0,9
a. Infecciones respiratorias altas	10,2	0,9	0,5	0,7	0,7
• Adenoiditis	11,8	0,8	0,6	0,5	0,5
• Amigdalitis	4,0	0,9	1,0	1,1	1,0
• Otitis	12,2	1,1	1,0	0,9	1,2
b. Infecciones respiratorias bajas	4,8	1,1	1,1	1,2	1,3
• Neumonía intersticial	14,7	1,0	1,0	0,9	1,1
• Bronconeumonía	1,0	1,0	1,0	2,0	1,2
Dermatológicas	4,6	0,8	1,0	0,9	0,7
• Celulitis	3,1	0,8	1,0	0,6	0,8
• Impétigo	2,9	0,8	1,1	1,1	0,7
• Foliculitis	3,9	1,6	3,1	0,5	2,3
• Forúnculo	2,4	1,0	0,8	0,8	1,3
• Ántrax	4,3	1,6	1,0	1,1	1,2
• Hidrosadenitis	9,3	1,0	0,6	1,1	0,3
• Absceso subcutáneo	3,2	1,0	0,5	0,7	0,2
Tabaquismo pre/perinatal	4,1	1,3	11,4	2,5	6,6
• Tabaquismo/madre	1,9	1,1	1,9	1,1	1,7
• Madre fumadora pasiva/embarazo	4,6	1,3	8,8	2,5	7,2
Postnatales	28,5	0,7	1,1	0,0	0,4
• No lactancia materna exclusiva	50,4	0,8	0,8	0,0	0,4
• Reflujo gastroesofágico	4,8	1,4	1,4	25,1	1,1
• Sobre peso/obesidad	1,1	0,818	1,0	1,3	1,1
• Fumador pasivo	1,4	1,367	1,7	1,7	0,7
Domiciliarios	1,1	1,095	1,6	1,4	2,1
• Perros	1,2	0,883	1,3	1,3	1,6
• Cucarachas	2,6	1,1	0,9	0,8	0,7
• Palomas	5,2	0,901	1,9	1,3	2,6
• Hacinamiento	1,2	0,833	0,9	1,0	1,6
Alimentarios comida chatarra	1,1	0,836	0,8	1,1	1,4

Fuente: tablas 13, 14, 15 y 16 de anexos. Sombreados los resultados significativos

Las investigaciones de interacción genoma-ambiente combinan un factor ambiental con el estudio de genes por diferentes métodos, y no consideran los efectos aditivos de los genes en su interacción con el ambiente, en contraste con esta investigación. Según Morales, los métodos basados en la familia estimarán mejor las contribuciones de alelos raros, o alelos que no están bien medidos por un conjunto particular de marcadores genéticos.(90)

Por ello, el hecho de explorar los antecedentes familiares como la información genómica, brinda la posibilidad de obtener datos reales, prácticos e integradores de lo que sucede en el individuo, su familia y población. Aun conociendo los genes candidatos para el desarrollo del asma, resulta costosa y poco práctica su exploración para predecir la enfermedad; aspecto que refuerza la utilidad del estudio de antecedentes familiares en las enfermedades multifactoriales.

Resulta interesante cómo, el estudio de polimorfismos de nucleótidos simples indican que el enfoque de genes candidatos provee información sobre variantes genéticas predisponentes, pero su contribución individual al desarrollo de la enfermedad es menor de lo esperado ($OR < 2.0$),(80) lo que contrasta con los resultados de esta investigación que contempla los antecedentes familiares de la enfermedad, con $OR > 3$ para el total de familiares y valores más elevados en familiares con mayor proporción de genes a compartir.

Además de las asociaciones epidemiológicas significativas que se encontraron en el presente estudio, en cuanto a las variables que exploran factores infecciosos y ambientales, se evidenció que la combinación de éstos con factores genéticos puede potenciar el riesgo de tener la enfermedad y, al mismo tiempo, influir en las exacerbaciones. Al igual que en el diseño caso-control, se demostró que, si un individuo no presenta alguno de los factores ambientales o infecciosos, aún con antecedentes familiares de asma, el riesgo de desarrollar la enfermedad es menor, mas no llega a ser nulo puesto que conserva determinada predisposición genética. Entonces, se hace necesario enfatizar las investigaciones acerca de este tema, lo cual es fundamental para entender la etiología de las enfermedades complejas como el asma.

De las 875 interacciones del diseño caso-control, 293 fueron significativas para un 33,5 %; e independientemente que en el diseño caso-caso se estudiaron un número mayor de interacciones (1 088), se obtuvo un porcentaje menor de significación (7,0 %), con 76 interacciones significativas.

Por tanto, en el estudio de interacción genoma-ambiente, no todas las interacciones significativas en el diseño caso-control lo fueron para el diseño caso-caso. Se observa que, para padre, madre, hermanos carnales, medios hermanos maternos (en familiares de primer grado), abuelos paternos y abuela materna (en familiares de segundo grado) las interacciones en el diseño caso-caso no resultaron significativas, a diferencia del diseño caso-control (**tabla 17 de anexos**).

El hecho de que las interacciones en los familiares de primer grado no resulten significativas en el diseño caso-caso se pudiera explicar por los valores elevados de OR del genoma presentes en estos familiares que tienen mayor porcentaje de genes a compartir. Por tanto, en estos familiares el genoma tiene mayor influencia que el ambiente para el desarrollo del asma.

Luego, se concluye que el diseño caso-caso resultó más estricto que el diseño caso-control. Ambos diseños son necesarios en los estudios de epidemiología genética de las enfermedades multifactoriales.(135,136) A pesar de que ambos son estadísticamente potentes y relativamente sencillos, la interpretación de sus resultados no es tan fácil. La existencia de una interacción entre el gen y el ambiente es, como tal, una asociación estadística, y esta no es necesariamente causal. Sin embargo, es importante recalcar que estos métodos constituyen herramientas útiles en el análisis de interacciones genético-ambientales, ya que identifican factores que podrían resultar importantes para la prevención del trastorno en estudio.(116)

III.7. Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma

Uno de los mecanismos que explica la incidencia del ambiente sobre el genoma y con ello el aumento de la prevalencia del asma, son los cambios epigenéticos.(197) Se intenta un acercamiento a este fenómeno en el presente acápite.

En cuanto a la exploración epidemiológica del origen materno o paterno de la enfermedad se puede observar en la **tabla 14** que la proporción de familiares con antecedentes de asma fue mayor en favor de la línea materna con relación a la paterna, excepto para la abuela. Sin embargo, el OR fue mayor en el caso de la abuela materna. En el análisis de diferencia de proporciones hubo resultados significativos para todos los tipos familiares, con excepción de la abuela y de los medios hermanos. Aunque la proporción de madres afectadas fue mayor con relación a los padres, se evidencia mayor riesgo atribuible al antecedente paterno comparado con el materno (OR=9,12 contra 7,12 respectivamente).

Tabla 14. Análisis comparativo de la contribución genética paterna y materna en la agregación familiar en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Línea paterna	OR	%	Línea materna	OR	%	Z*	p*
Antecedente familiar de asma							
Padre	9,1	25,4	Madre	7,1	36,3	-2,82	2,3E-03
Medios hermanos	1,6	6,4	Medios hermanos	4,8	11,3	-1,29	0,09
Abuelo	1,5	7,3	Abuelo	1,5	11,0	2,45	7,01E-03
Abuela	1,8	14,6	Abuela	2,7	9,3	1,18	0,11
Tíos	1,3	14,8	Tíos	1,4	26,3	-3,68	1,13E-04
Bisabuelos	1,4	5,2	Bisabuelos	1,4	11,2	-1,65	0,048
Primos hermanos	1,4	11,8	Primos hermanos	1,6	19,5	-2,37	8,72E-03
Primos II grado	1,2	14,3	Primos II grado	2,2	21,8	-2,38	8,47E-03
Diseños particulares							
Padre	9,1		Madre	7,1			
Medios hermanos	2,4		Medios hermanos	4,6			
Abuelo	1,9		Abuelo	2,0			
Abuela	2,9		Abuela	12,4			
Tíos	1,4		Tíos	1,5			
Bisabuelos	1,7		Bisabuelos	1,7			
Primos hermanos	2,6		Primos hermanos	2,2			
Primos de II grado	2,5		Primos de II grado	4,9			

Leyenda: *estimador y su probabilidad en una prueba de hipótesis de diferencia de proporciones. OR: odds ratio. En negritas cuando el valor de la línea materna es mayor que el de la línea paterna. Sombreado resultados significativos. **Fuente:** tabla 4 y 6 de anexos

Similares resultados se observan en la investigación de Fernández Brizuela, al explorar los factores genéticos y ambientales presentes en los niños del Municipio Carlos Manuel de Céspedes, Camagüey, donde el OR del antecedente paterno fue de 9,3 contra 5,5 del antecedente materno.(214) En un estudio mexicano se observó el inicio más temprano de la enfermedad con el antecedente

paterno de asma que con el antecedente materno.(146) En tanto, en el estudio de Acosta Torres se refleja el 42,2 % de padres afectados contra un 32,11 % de madres.(145)

Al respecto, un estudio de Abdo y colaboradores indica que la frecuencia de la enfermedad es de 42,8 % cuando ambos padres son asmáticos y cuando el antecedente es por parte de la madre la incidencia es de 29,4 %; y por parte paterna, de 8,8 %; cuando los abuelos son asmáticos la incidencia es de 6,7 % y si no hay antecedentes familiares es de 6,3 %.(215)

Recabarren y Cárdenas reportan que el 47,6 % de 63 niños con asma tuvieron el antecedente familiar de primer grado con alergia, y correspondió a la madre con asma; lo que guarda relación con el resultado de este estudio, en el que predominó el antecedente de asma por vía materna.(216)

Al comparar los resultados de la prevalencia familiar de asma según el parámetro lambda r en la población de Pinar del Río y el grupo etario de 5 a 18 años, se observaron resultados mayores en favor de la línea materna para ambos parámetros en todos los tipos familiares, excepto para las abuelas (tabla 15).

Tabla 15. Comparación del análisis de la prevalencia familiar de asma y del parámetro lambda r (λr) según prevalencia poblacional de la enfermedad en línea paterna y materna, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Línea paterna	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$	Línea materna	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$
Padre	3,18	1,59	Madre	4,54	2,27
Medios hermanos	2,38	1,19	Medios hermanos	6,25	3,13
Abuelo	0,92	0,46	Abuelo	1,38	0,69
Abuela	1,82	0,91	Abuela	1,16	0,58
Tíos	1,43	0,72	Tíos	2,84	1,42
Bisabuelos	0,23	0,12	Bisabuelos	0,49	0,24
Primos hermanos	1,40	0,70	Primos hermanos	2,60	1,30
Primos de II grado	1,05	0,52	Primos de II grado	1,44	0,72

Leyenda: $\lambda r(p)$: parámetro en la población de la provincia Pinar del Río, $\lambda r(p\ 5-18)$: parámetro en la población de 5 a 18 años de edad de la provincia. Sombreado resultados superiores en favor de la línea materna. **Fuente:** tabla 5 de anexos

La mayor proporción de la enfermedad en las familias con respecto a la población ocurrió a expensas de los familiares de la línea materna, tanto para la población general como para el grupo de 5 a 18 años de edad. Los valores superiores de $\lambda r(p)$ y $\lambda r(p\ 5-18)$ en familiares de la línea materna en

comparación con la paterna, sugieren que los familiares de la línea materna contribuyen de manera preferencial a la agregación del asma en Pinar del Río.

Por tanto, la evidencia de que existe agregación familiar en niños con asma para familiares de diferentes grados en la provincia de Pinar del Río, es preferencial para la línea materna.

La proporción de variables significativas en los estudios de interacción se reflejan en la **tabla 16**. En el diseño de estudio caso-control se observaron resultados superiores en favor de la línea materna para progenitor, medio hermano, abuelo, primos hermanos y primos de segundo grado. Los resultados significativos se mostraron solo en los progenitores.

En el diseño caso-caso se demostró un número mayor de interacciones en la línea materna contra la línea paterna (4 contra 2), sin que se obtuvieran resultados significativos en el análisis estadístico.

Tabla 16. Comparación de proporciones de las interacciones significativas en estudios de interacción genoma-ambiente de diseños caso-control y caso-caso en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Familiar	Diseño caso-control (35 interacciones por grado y tipo familiar)				Diseño caso-caso (34 interacciones por grado y tipo familiar)			
	FR		Z*	p*	FR		Z*	p*
	LP	LM			LP	LM		
Progenitor	20,0	57,1	-2,75	0,002	0,0	0,0	-	-
Medios hermanos	28,6	48,6	-1,38	0,08	5,9	0,0	1,46	0,07
Abuelo	31,4	34,3	-0,21	0,41	0,0	2,9	1,0	0,15
Abuela	40,0	37,1	0,19	0,42	0,0	0,0	-	-
Tíos	42,9	31,4	0,79	0,21	8,8	14,7	-0,71	0,23
Bisabuelos	20,0	17,1	0,28	0,38	2,9	5,9	-0,59	0,27
Primos hermanos	28,6	37,1	-0,62	0,26	5,9	17,6	-1,45	0,07
Primos de II grado	34,3	48,6	-0,94	0,17	20,6	17,6	0,28	0,38

Leyenda: *estimador y su probabilidad en una prueba de hipótesis de diferencia de proporciones, LP: Línea paterna, LM: Línea materna, FR: frecuencia relativa. **Fuente:** tablas 13, 14, 15 y 16 de anexos. Sombreados los mayores resultados en favor de la línea materna. En negrita resultado significativo. FR=total de interacciones significativas/total de interacciones para cada tipo o grado familiar según diseño

Es probable que los hallazgos que se exponen en cuanto a las diferencias de la línea materna y paterna se deban a factores epigenéticos. Se investiga sobre la hipótesis de cómo la sensibilización alérgica y el desarrollo de la respuesta inmune Th2 se rigen por la programación epigenética de las

células T vírgenes durante el desarrollo de la respuesta efectora. En un estudio en ratones se demostró la hipermetilación del promotor del INF γ que conlleva a la disminución de esta citocina y por consiguiente, la disminución de la respuesta Th1.(4)

La evidencia indica que la madre juega un papel crucial en la programación epigenética, pues media el desarrollo de la respuesta inmune del feto y el infante a los alérgenos inhalados.(217)

En condiciones normales, el ambiente materno durante el embarazo promueve un patrón inicial Th2 de la respuesta inmune en la progenie, el cual transita al patrón de respuesta no alérgico Th1 después del nacimiento. Sin embargo, algunos hallazgos de trabajos con madres alérgicas demuestran que la influencia alérgica de la madre previene o retrasa la normal transición al patrón no alérgico de respuesta inmune ante alérgenos inhalados en sus hijos, aumentando el riesgo de desarrollar asma y otras manifestaciones alérgicas.(217)

III.8. Análisis multivariado en el asma

Los conceptos de heredabilidad y correlación genética provienen de la teoría de la herencia para rasgos cuantitativos que se supone con distribución normal.(90) Sin embargo, la extensión a rasgos binarios como el asma, requiere la modificación de este modelo para su uso en un marco de regresión logística.

Así, se comprobó estadísticamente la correspondencia de los valores reales y pronosticados de la variable dependiente, mediante el uso de la prueba Chi Cuadrado de Hosmer y Lemeshow, con un valor de $p=0,602$ (**tabla 18 de anexos**). Mientras que el valor del R^2 de Nagelkerke indica que los predictores explican el 87 % de la variabilidad de la variable dependiente (**tabla 19 de anexos**).

El modelo que se estimó clasifica correctamente el 94 % de los casos; muestra una sensibilidad del 93 % y una especificidad de 95 %, los cuales son criterios excelentes en estos tipos de instrumentos (**tabla 20 de anexos**).

En la **tabla 17** se muestra una estimación del modelo de regresión logística para el cálculo de riesgo de asma en Pinar del Río, dadas las variables que se manifiestan. Así, en el modelo que se selecciona resultaron once variables, todas significativas al 5 %, referentes a familiares de primer, segundo y tercer grado y, además, condicionantes a No lactancia materna exclusiva, tabaquismo pre-perinatal, infecciones respiratorias, en piel y parasitismo.

En orden decreciente, las variables con mayores valores de OR fueron: No lactancia materna exclusiva (619,758), primos hermanos paternos asmáticos (107,666), familiares de I grado con asma (7,706), neumonía intersticial (7,670) e infecciones respiratorias (6,826).

En el caso que se cumpla la existencia de las variables resultantes del modelo, existe una probabilidad del 99,99 % de tener asma, como demuestra el cálculo expuesto en el **anexo 5**.

Tabla 17. Modelo de regresión logística. Variables en la ecuación en paso 3, Wald hacia delante. Periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables	β	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(β)	IC para Exp (β)	
							Inferior	Superior
Neumonía intersticial (A)	2,037	0,293	48,491	1	0,000	7,670	4,323	13,608
Parasitismo (B)	1,051	0,237	19,638	1	0,000	2,861	1,797	4,554
Familiares de I grado (C)	2,042	0,239	73,151	1	0,000	7,706	4,826	12,305
Madre (D)	1,215	0,328	13,724	1	0,000	3,369	1,772	6,406
Abuelos (E)	1,323	0,250	27,980	1	0,000	3,756	2,300	6,133
Primos hermanos paternos (F)	4,679	0,440	112,858	1	0,000	107,666	45,412	255,261
No lactancia materna exclusiva (G)	6,429	0,426	227,368	1	0,000	619,758	268,710	1 429,425
Palomas (H)	1,737	0,458	14,379	1	0,000	5,683	2,315	13,949
Infecciones respiratorias (I)	1,921	0,245	61,323	1	0,000	6,826	4,221	11,039
Infecciones en piel (J)	1,383	0,213	42,286	1	0,000	3,985	2,627	6,046
Tabaquismo pre-perinatal (K)	0,436	0,212	4,247	1	0,039	1,547	1,022	2,343
Constante	-9,790	0,586	279,152	1	0,000	0,000	-	-

Leyenda: β : coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico. Exp(β): exponencial del coeficiente B (OR)

Las variables con mayores coeficientes β son las que más contribuyen al modelo que se seleccionó.

El rol de las variables que entraron a formar parte del modelo, coincide con los resultados obtenidos en los diferentes diseños de estudio de la presente investigación.

En cuanto al papel de los primos paternos en particular, aspecto que se observó desde estudios anteriores realizados en la provincia de Pinar del Río, resultó ser una variable contundente en el modelo propuesto. Este es uno de los modelos posibles a ejecutar, a partir de las múltiples simulaciones que se realizaron. El gran número de interacciones significativas de los diseños genoma-ambiente justifican esta posibilidad.

Como la expresión fenotípica del asma deriva de la interacción genoma-ambiente, se considera que los estudios de análisis de múltiples fenotipos, a través de métodos multidimensionales y multivariados, pueden mejorar el poder estadístico para identificar genes pleiotrópicos. No obstante, aunque se proponen un número de métodos multivariados, se necesitan mejoras para integrar la información de varios tipos de datos, incluyendo los “ómicos”. Con ello, se puede incrementar la dirección y proveer estimados robustos hacia este tipo de diseño.(80) Por esta razón, el diseño de estudio que se presenta supera estas expectativas.

III.9. Discusión integrada

El asma es una enfermedad compleja, y el desarrollo de los diferentes fenotipos depende de la vinculación de la acción aditiva de genes con factores ambientales e infecciosos. Cada fenotipo no se corresponde con un único endotipo, lo que complejiza aún más el entendimiento de este trastorno inmunitario.(28–31)

Esta investigación maneja varios diseños de la epidemiología genética y tradicional para explorar la contribución de factores genéticos y ambientales y su interacción en el asma, con la intención de acercarse a la medicina personalizada, clave para la prevención de la enfermedad.(30)

Como procedimiento innovador se destaca la utilización de los antecedentes familiares de asma en representación de la información del genoma. Ello confirió un enfoque integral de la predisposición genética al estudio de interacción genoma-ambiente.

El estudio genético mostró varias peculiaridades de la enfermedad que fundamentan su herencia multifactorial en Pinar del Río, así como su agregación familiar de causa genética. La participación de factores genéticos se refuerza por mayor correlación de concordantes en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, que resulta en una alta heredabilidad del asma en la provincia.

En rigor, un aspecto novedoso de esta investigación fue el estudio de marcadores de respuesta inmune, como aproximación desde el punto de vista inmunológico a la enfermedad. Se evidenció una menor expresión de citoquinas no-Th2 en células mononucleares sanguíneas de asmáticos adultos, que sugiere un endotipo 2 alto en dichos pacientes.

A su vez, la disminución de la expresión de genes de citocinas reguladoras que se observa en la muestra de estudio pudiera explicar la limitación de desarrollo de otros patrones como consecuencia del predominio Th2. Las concentraciones superiores de las Igs séricas G, M y A, pudieran indicar la respuesta inmune humoral frente a microorganismos presentes en estos pacientes. A partir de ello, se puede presumir que el asma pudiera constituir un factor de riesgo para los procesos infecciosos.

Además de la exploración de factores infecciosos, por primera vez se realizaron en Cuba diseños de estudios de interacción genoma-ambiente en el asma. El riesgo de la enfermedad atribuible a la interacción genoma-ambiente fue mayor para las relacionadas con el tabaquismo pre y perinatal en ambos diseños (caso-control y caso-caso), e indistintamente, las interacciones con los factores domiciliarios (hacinamiento y palomas), reflujo gastroesofágico y consumo de comida chatarra.

Se evidencia que el riesgo de asma atribuible a los factores genéticos en la provincia es elevado, y dicho riesgo se incrementa en su interacción con factores ambientales e infecciosos. Se deberá, por tanto, trabajar en aras de prevenir los factores de riesgo modificables en la población pinareña.

En esta era, la secuenciación del genoma se aplica a millones de personas, y las variantes epigenéticas no se detectan en dicha secuenciación, aun cuando puedan conducir a la desregulación y silenciamiento de genes que se relacionan con enfermedades.(106) En tanto, desde la perspectiva de la función del genoma, resulta inédita la exploración de la contribución materna y paterna como un

acercamiento a la epigenética de la enfermedad, donde prevalece la carga materna en el asma en Pinar del Río. Por ende, la labor preventiva se debe enfatizar en los individuos con los antecedentes familiares maternos.

El análisis multivariado permitió la confección de varios modelos para el cálculo de la probabilidad de desarrollar asma, a partir de las variables significativas estudiadas sobre los antecedentes familiares y factores ambientales e infecciosos. Se conformó un modelo con excelentes predictores.

Si se conoce que los estudios de interacción genoma-ambiente en el asma se limitan a genes y ambiente candidatos, con una tecnología aun no implementada en Cuba por su alto costo, a lo que se suma los escasos trabajos sobre antecedentes familiares, los resultados de la presente investigación proponen la necesidad de desafiar los ensayos en la genealogía familiar como base en los cálculos de riesgo de las enfermedades multifactoriales, donde el conocimiento de un gen en particular o su interacción con un ambiente sugerido, se aleja de la realidad poblacional, de la familia y del individuo. En virtud de ello, se deriva el hecho de que los resultados aquí expuestos brindan herramientas ventajosas para el desarrollo de estas investigaciones en la población.

La utilización de los datos genealógicos de la familia resulta útil y económico. Por ello, se evidencia que la investigación de los antecedentes familiares facilita la integración de las ciencias ómicas para la comprensión de la aparición del asma en Pinar del Río.

Por tanto, indagar en la epidemiología genética del asma ofrece para la provincia un salto cuantitativo y cualitativo, una vez que permite personalizar las acciones de salud en cada individuo, lo que constituye una práctica inminente y posible de realizar en Cuba, que exhibe logros importantes en la Salud Pública.

Entonces, se comprenderá en la comunidad médica que pudiera quedar abolida la controversia nature/nurture (“se nace o se hace”)(101) para pensar en nature and nurture (“se nace y se hace”).

CONCLUSIONES

1. Existe contribución genética para el asma en Pinar del Río fundamentada por la agregación familiar de causa genética en la enfermedad.
2. Los niveles de inmunoglobulinas G, M y A pudieran incrementarse en respuesta al número elevado de infecciones en los asmáticos.
3. La menor expresión de genes de citocinas no-Th2 sugiere las complejas interacciones celulares y moleculares en los adultos asmáticos.
4. Se demuestra que los factores ambientales e infecciosos contribuyen a la aparición del asma en Pinar del Río; en especial la no lactancia materna exclusiva, tabaquismo pre-perinatal, infecciones respiratorias y de piel.
5. La interacción de factores infecciosos y ambientales sobre un genoma predisponente incrementa el riesgo de aparición de asma en Pinar del Río.
6. El riesgo de asma resulta mayor en los individuos con antecedentes familiares maternos de la enfermedad en comparación con la línea paterna.
7. Un análisis multivariado que integra variables familiares, ambientales e infecciosas, permite el cálculo de la probabilidad de asma a partir de la utilización de las tablas de riesgo en Pinar del Río, lo que conduce a la implementación de la medicina personalizada y el perfeccionamiento de la medicina preventiva en la atención primaria de salud.

RECOMENDACIONES

- Proponer el diseño metodológico para el estudio del asma en el país y para la investigación de otras enfermedades multifactoriales.
- Publicar y difundir las tablas de riesgo de asma para potenciar la prevención de la enfermedad en la atención primaria y secundaria de salud, con la capacitación de los grupos básicos de la atención primaria de salud para el asesoramiento genético.
- Proponer la inclusión de otras variables de estudio en la interacción genoma-ambiente en el asma; como la sensibilización a alérgenos y comorbilidades alérgicas.
- Diseñar estudios de interacción genoma-ambiente teniendo en cuenta polimorfismos de nucleótidos simple de genes cuya función está demostrada en la aparición de asma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rich R. Clinical Immunology: Principles and Practice [Internet]. Fifth edit. Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder Jr., Anthony J. Frew CM, editor. Elsevier; 2019. Available from: <https://www.elsevier.com/books/clinical-immunology/rich/978-0-7020-6896-6>
2. Pérez TC. Precision Medicine and the allergic patient. An RANM [Internet]. 2018;135(1):28–32. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)00456-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)00456-5/fulltext)
3. Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma [Internet]. 1st ed. Vol. 142, Advances in Immunology. Elsevier Inc.; 2019. 1–34 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ai.2019.05.001>
4. Castro-Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016;87(2):88–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.006>
5. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/gina-2019-main-report-June2019-wms.pdf>
6. Cooper P, Ster IC, Chico M, Vaca M, Oviedo Y. Impact of early life geohelminths on wheeze, asthma, and atopy in Ecuadorian children at 8 years. [Internet]. 2020. Available from: https://www.researchgate.net/publication/347286239_Impact_of_early_life_geohelminths_on_wheeze_asthma_and_atopy_in_Ecuadorian_children_at_8_years
7. Zarate Acosta A, Veliz Miranda E. Factores de riesgo y su incidencia en el desarrollo del asma bronquial en los niños de 2 a 12 años. Ciudadela Primero de diciembre de Babahoyo. Octubre 2018 - abril 2019. Universidad Técnica de Babahoyo; 2019.
8. Vargas-Parada L, Laclette JP. La medicina y la genómica: una nueva síntesis [Internet]. Primera ed. Laura Vargas-Parada JPL, editor. México: Fondo de Cultura Económica, Fundación mexicana para la salud, Instituto Nacional de Medicina Genómica; 2010. 197–2012 p. Available from: https://www.enepapeleria.com/es/libro/medicina-y-la-genomica-una-nueva-sintesis-la_9020480001
9. DIRECCIÓN DE REGISTROS MÉDICOS Y ESTADÍSTICAS DE SALUD. MINSAP. Anuario estadístico de salud 2018 [Internet]. 47th ed. Ministerio de Salud Pública. Cuba, editor. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019. Available from: <https://salud.msp.gob.cu>
10. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). Lancet [Internet]. 2017;390(10098):935–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797514/>
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick Nathans Institute of Genetic Medicine Johns Hopkins University (Baltimore MD), Victor A. Hamosh A. SUSCEPTIBILITY TO ASTHMA [Internet]. Entry - # 600807. 2010. Available from: <https://omim.org/>
12. Guio H. Hacia la medicina personalizada: implicancias de las ciencias básicas y las

- “ómicas” en la práctica clínica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2015;32(4):629–32. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400001
13. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy J V. The Cytokines of Asthma. *Immunity* [Internet]. 2019;50(4):975–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
 14. Wu. W, Bang S, Bleecker ER, Castro M, Denlinger L, Erzurum SC, et al. Multiview Cluster Analysis Identifies Variable Corticosteroid Response Phenotypes in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1543OC>
 15. Galeone C, Scelfo C, Bertolini F, Caminati M, Ruggiero P, Facciolongo N, et al. Precision Medicine in Targeted Therapies for Severe Asthma : Is There Any Place for “Omics” Technology? *Biomed Res Int* [Internet]. 2018;2018:15. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4617565/>
 16. Caminati M, Pham D Le, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2018;11(13):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0192-5%0AREVIEW>
 17. Gordon ED, Simpson LJ, Rios CL, Ringel L, Lachowicz-scroggins ME, Peters MC. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. *PNAS* [Internet]. 2016;113(July):8765–8770. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1601914113>
 18. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019;56(2):219–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206782/>
 19. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* [Internet]. 2015;16(1):45–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25521684/>
 20. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O’Byrne PM, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;137(1):75-86.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.037>
 21. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA [Internet]. 1.ª ed. José Manuel Zubeldia, M.ª Luisa Baeza IJ y CJS—, editor. España: Editorial Nerea, S. A; 2012. 31–40 p. Available from: <https://www.fbbva.es/microsite/alergiasfbbva/index.html>
 22. Holgate ST. A Brief History of Asthma and Its Mechanisms to Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2010;2(3):165–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892047/>
 23. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;67(8):976–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22702533/>
 24. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non - T2 asthma. *Allergy*

- [Internet]. 2020;75(April 2019):311–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31309578/>
25. Díaz Amor P. Origen e historia natural del asma. *Rev Chil Enferm Respir* [Internet]. 2019;35:169–72. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000300169
 26. Araújo APM, Júnior UM de L, Sousa MNA de. Eficácia da suplementação de vitamina D sobre o quadro clínico de crianças asmáticas : revisão sistemática. *REVA Acad Rev Cient da Saúde* [Internet]. 2020;5(1):28–38. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Eficácia-da-suplementação-de-vitamina-D-sobre-o-de-Araújo-Sousa/7feecbec6130497c5fe4e9ee8714162d0e6d963>
 27. Liu Y. Development of network-based analysis methods with application to the genetic component of asthma Yuanlong Liu To cite this version : HAL Id : tel-02466418 [Internet]. Université Sorbonne Paris Cité; 2020. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02466418>
 28. Academic Scientists. *Enfermedades genéticas: Clasificación* [Internet]. Cambridge: Cambridge Stanford Books; 2019. 1–100 p. Available from: https://books.google.com/cu/books/about/Enfermedades_genéticas_Clasificación.html?id=LQyMDwAAQBAJ&redir_esc=y
 29. Muñoz-López F. Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica. *Rev Alerg México* [Internet]. 2019;66(3):361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606020/>
 30. Heaney LG, Mcgarvey LPA. Medicina personalizada para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Kompass Neumol*. 2020;2:10–7.
 31. Agache I, Cojanu C, Rogozea L. Endotype-Driven Approach for Asthma [Internet]. 2019. 45–49 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128134719000141>
 32. GEMA. *Guía española para el manejo del asma* [Internet]. Madrid: Luzan5; 2019. 1–184 p. Available from: <http://www.luzan5.es>
 33. Ron Cordero A, Camposano Pazán P. Pantentizar la pérdida de densidad ósea inducida por corticoides en pacientes asmáticos [Internet]. Vol. 1, *Duke Law Journal*. Universidad Estatal de Milagro; 2019. Available from: <http://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/handle/123456789/4826>
 34. Avecilla Vera J, Baque Inga K. Beneficio de las Pruebas Funcionales Respiratorias, en el estadio de EPOC y Asma Bronquial en pacientes de 50 a 85 años, en áreas de salud de la ciudad de Milagro. [Internet]. Universidad Estatal de Milagro; 2019. Available from: <http://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/handle/123456789/4923>
 35. Kalchiem-Dekel O, Yao X, Levine SJ. Meeting the Challenge of Identifying New Treatments for Type 2-Low Neutrophilic Asthma. *Chest* [Internet]. 2020;157(1):26–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2192>
 36. Chu DK, Al-Garawi A, Llop-Guevara A, Pillai RA, Radford K, Shen P, et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy*,

- Asthma Clin Immunol [Internet]. 2015;11(1):1–6. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-015-0081-1>
37. Fuertes E, Heinrich J. Does traffic proximity at home and school influence asthma exacerbations? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;145(1):100–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.032>
 38. Panettieri RA. The Role of Neutrophils in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2018;38(4):629–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.005>
 39. Snelgrove RJ, Patel DF, Patel T, Lloyd CM. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2018;48(10):1275–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900603/>
 40. Bruijnzeel PLB, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015;98(4):549–56. Available from: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.3VMR1214-600RR>
 41. Calderón Trejos Ó, Monge Ocampo J, Sánchez Barahona MF. Comportamiento de la IgE Total y de marcadores específicos de sensibilización alérgica en una población del valle Costa Rica. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2020;4(1):4–21. Available from: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/110>
 42. Gómez-Bastero A, Serra J. Inmunoterapia en asma. *Rev Asma*. 2019;4(1):26–30.
 43. Choy DF, Arron JR. Beyond type 2 cytokines in asthma - new insights from old clinical trials. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2020;24(5):463–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1744567>
 44. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2018.
 45. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. *Kuby Immunology*. 8th ed. Mc Graw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2019. 108 p.
 46. Halwani R, Sultana A, Vazquez-Tello A, Jamhawi A, Al-Masri AA, Al-Muhsen S. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma. *J Asthma* [Internet]. 2017;54(9):893–904. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1283696>
 47. Zwirner NW, Fuertes MB, Domaica CI. Las Células Linfoides Innatas . Los Nuevos Actores En La Homeostasis Tisular Y La Respuesta Inflamatoria. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019;6:564–9. Available from: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-6-1-indice/celulas_linfoides/
 48. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Luca F De, Giorgis V, et al. Seminars in Immunology Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol*. 2019;46(July):1–8.
 49. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz A., Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications *Experimental Allergy. Clin Exp Allergy* [Internet]. 2017;47:161–75. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28036144/>

50. Fang L, Marrugo J. Linfopoyetina estromal tímica y su relación con las enfermedades alérgicas. 2015;7(1):59–70. Available from: <https://doi.org/10.22519/21455333.514>
51. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Seminars in Immunology Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol* [Internet]. 2019;46(November):10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
52. Kistemaker LEM, Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: Roles in inflammation and remodeling. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2015;36(3):164–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2014.11.005>
53. Fahy J V, Locksley RM. Making Asthma Crystal Clear. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(9):882–4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr1908064>
54. Zein J, Gaston B, Bazeley P, Deboer MD, Igo RP, Bleecker ER, et al. HSD3B1 genotype identifies glucocorticoid responsiveness in severe asthma. 2020;117(4):2187–93. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1918819117>
55. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest* [Internet]. 2015;125(8):3037–50. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/80911>
56. Iveth C, Gutiérrez T, Bastidas MA, Guadalupe J, López H. Definición de síndromes de asma crítico. Revisión de la literatura. 2017;26:84–99. Available from: <http://www.medigraphic.com/alergia/>
57. Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2016;10(3):211–34. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753465816632638>
58. Jonckheere AC, Bullens DMA, Seys SF. Innate lymphoid cells in asthma: Pathophysiological insights from murine models to human asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019;19(1):53–60. Available from: https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2019/02000/Innate_lymphoid_cells_in_asthma_.10.aspx
59. Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees T, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: Are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016;16(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0208-2>
60. Sigala-Robles R, Aguayo-Padrón S, Calderón de la Barca A. Genética , ambiente y asma asociados a enfermedad celiaca en la familia extendida de un niño afectado. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2018;83(2):79–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2017.05.006>
61. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican E, Charbit A, Raymond W, Looney M, Peters M. Extracellular Dna, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;1–37. Available from:

<https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869oc>

62. Juan-juan F, McDonald V, Baines K, Gibson P. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD. *Chest* [Internet]. 2013;148(6):490. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950204/>
63. Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;195(4):443–55. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201512-2452OC>
64. Schofield JPR, Burg D, Nicholas B, Strazzeri F, Brandsma J, Staykova D, et al. Stratification of asthma phenotypes by airway proteomic signatures. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019;144(1):70–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.013>
65. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015;7(301). Available from: <https://stm.sciencemag.org/content/7/301/301ra129>
66. Lynch JP, Ferreira MA, Phipps S. Th2/Th17 reciprocal regulation: Twists and turns in the complexity of asthma phenotypes. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016;4(Suppl 1):13–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27868027/>
67. Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, Robertson AAB, Baines KJ, Brown AC, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;196(3):283–97. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201609-1830OC>
68. González Galván MA. Factores genéticos compartidos entre la obesidad y el asma [Internet]. Univesidad de La Laguna; 2019. Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/16041>
69. Hsiao HP, Lin MC, Wu CC, Wang CC, Wang TN. Sex-Specific Asthma Phenotypes, Inflammatory Patterns, and Asthma Control in a Cluster Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(2):556–567.e15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.008>
70. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(7):574–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30048-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30048-0)
71. Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo CA. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;136(2):288–294.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1931>
72. Van Huisstede A, Rudolphus A, Cabezas MC, Biter LU, Van De Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* [Internet]. 2015;70(7):659–67. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/70/7/659>
73. Soya VL, Lezana VN, Silva AP. Obesidad infantil y asma bronquial. *Neumol Pediatr.*

2019;14(4):200–4.

74. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol* [Internet]. 2017;38(12):942–54. Available from: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(17\)30128-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS147149061730128X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(17)30128-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS147149061730128X%3Fshowall%3Dtrue)
75. Jonsson S, Sveinbjornsson G, De Lapuente Portilla AL, Swaminathan B, Plomp R, Dekkers G, et al. Identification of sequence variants influencing immunoglobulin levels. *Nat Genet* [Internet]. 2017;49(8):1182–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.3897>
76. Lee S, Ban G, Kim S, Chung C, Lee H, Lee J, et al. Association between primary immunodeficiency and asthma exacerbation in adult asthmatics. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2020;35:449–56. Available from: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.413>
77. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018;38(1):129–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-017-0465-8>
78. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020;40(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-020-00758-x>
79. Schoettler N, Rodr E. Advances in asthma and allergic disease genetics : Is bigger always better ? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019;144(6):1495–506. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(19\)31416-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(19)31416-2/fulltext)
80. Lee JU, Kim JD, Park CS. Gene-environment interactions in asthma: Genetic and epigenetic effects. *Yonsei Med J* [Internet]. 2015;56(4):877–86. Available from: <https://eymj.org/DOLx.php?id=10.3349/ymj.2015.56.4.877>
81. Korošec P, Kristan SŠ, Malovrh MM, Rijavec M. Polymorphisms and haplotypes of the chromosome locus 17q12- 17q21 . 1 contribute to adult asthma susceptibility in Slovenian patients. 2016;1–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019888591630074X?via%3Dihub>
82. Bijanzadeh M, Ramachandra N. An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian J Med Res* [Internet]. 2011;(September). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911966/>
83. F. Muñoz-López. Asma bronquial: Concepto y mecanismos etiopatogénicos. *Rev Med Famiia y Atención Primaria*. 2016;20(27):6p.
84. Ober C, Mckennan CG, Magnaye KM, Altman MC, Washington C, Stanhope C, et al. Expression quantitative trait locus fine mapping of the 17q12 – 21 asthma locus in African American children : a genetic association and gene expression study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(May):482–92. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30011-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30011-4/fulltext)
85. Munich A, Godsel LM, Campeotto F, Borg J, Bodemer C. Does reduced zona pellucida

binding protein 2 (ZBP2) expression on chromosome 17q21 protect against asthma ? To the Editor : Chromosome 17q21 is highly linked to asthma in genetic association studies 1 and contains a cluster of 6 genes (including zona. 2018;(August). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.007>

86. Nunes G, Costa DO, Alexandrina C, Santos J, Strina A, Genser B, et al. Genetic variants in 17q12-21 locus and childhood asthma in Brazil : Interaction with Varicella zoster virus seropositivity. *Gene* [Internet]. 2019;715(July):143991. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.143991>
87. Orellana JC, Pereira MI, Rodríguez M, Lauría MJ, Pogonza RE, Miño O, et al. Polimorfismos genéticos asociados con riesgo de tener asma en la infancia en una provincia argentina. *Arch Alerg E Inmunol CLÍNICA* [Internet]. 2019;50(1):16–27. Available from: <https://netmd.org/alergologia-inmunologia-clinica/cardiologia-news-5/polimorfismos-geneticos-asociados-con-riesgo-de-tener-asma-en-la-infancia-en-una-provincia-de-argentina>
88. O’Farrill LCL, Fernández LAO, Cuervo AM de S. Interacción genoma-ambiente en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica del Cent* [Internet]. 2017;11(4):56–69. Available from: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/867/1080>
89. World Health Organization. OMS | Factores de riesgo [Internet]. Factores de riesgo. 2020. Available from: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/
90. Morales E, Duffy D, Turner S. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019;7(December):1–14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00499/full>
91. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Efecto de la contaminación del aire exterior en las exacerbaciones del asma en niños y adultos: revisión sistemática y metaanálisis multinivel. *PLoS One*. 2017;12(3).
92. Chean Siew LQ, Shih-Ying W, Ying S, John Corrigan C. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;47(6):740–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.12907>
93. Medina AA. Asma profesional : definición, tipos y etiopatogenia. *AmbioCiencias* [Internet]. 2019;17:4–13. Available from: <http://revpubli.unileon.es/index.php/ambioc/article/view/6203>
94. Cox C, Kjarsgaard M, Surette MG, Cox PG, Nair P. A multidimensional approach to the management of severe asthma: Inflammometry, molecular microbiology and bronchial thermoplasty. *Can Respir J* [Internet]. 2015;22(4):221–4. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2015/459187/>
95. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10095):659–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)

96. Bush A. Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Future Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019;7(March):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434699/>
97. Martín Peinador Y, Jiménez Alés R, Suárez Rodríguez A, Berghezan Suarez A, Morillo Gutierrez B, Senosiain Morales D. Niño con infecciones recurrentes. 2016;1–27. Available from: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de->
98. García Díaz JDD. Desde la Genética Médica hacia la Medicina Genómica. *RIECS* [Internet]. 2019;4(1):20–34. Available from: <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/37885>
99. Bae DJ, Jun JA, Chang HS, Park JS, Park CS. Epigenetic changes in asthma: Role of DNA CpG methylation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2020;83(1):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953489/>
100. Turner S. Gene – environment interactions — what Can These Tell Us about the Relationship between Asthma and Allergy ? *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5(May):8–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438974/>
101. Perpiñá Tordera M. Epigenética en el asma. Lo esencial. *Rev Asma* [Internet]. 2016;1(2):31–40. Available from: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/98/103>
102. Chogtu B, Bhattacharjee D, Magazine R. Epigenetics: The New Frontier in the Landscape of Asthma. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2016;2016. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/4638949/>
103. Kumar S, Singh AK, Mohapatra T. Epigenetics : History , present status and future perspective. *Indian J Genet* 77(4) [Internet]. 2017;77(4):445–63. Available from: https://www.researchgate.net/publication/321425174_Epigenetics_History_present_status_and_future_perspective
104. Corella D, Ordovas JM. Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017;70(9):744–53. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-conceptos-basicos-biologia-molecular-relacionados-articulo-S0300893217302221>
105. Devries A, Vercelli D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Am Thorac Soc* [Internet]. 2016;13(March):1–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015730/>
106. Garg P, Jadhav B, Rodriguez OL, Patel N, Martin-trujillo A, Jain M, et al. Survey of Rare Epigenetic Variation in 23 , 116 Human Genomes Identifies Disease-Relevant Epivariations and CGG Expansions. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2020;107(4):654–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.019>
107. Vasco GC, Gil Villa AM, Piedrahita Ochoa C, Cardona Maya W, Cadavid Jaramillo A. Influencia de la impronta genómica masculina en la reproducción. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2008;32(10):1004–12. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-resumen-influencia-impronta-genomica-masculina-reproduccion-S0210480608739792>

108. Rico-Rosillo G, Vega-Robledo GB, Silva-García R, Oliva-Rico D. Epigenética , medio ambiente y asma. *Rev Alerg México* [Internet]. 2014;61:99–109. Available from: www.nietoeditores.com.mx
109. Yang I V., Schwartz DA. Epigenetic Mechanisms and the Development of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;130(6):1243–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518374/>
110. Yang I, Lozupone C, Schwartz D. The Environment, the Epigenome, and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;176(1):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673400/>
111. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;138(4):1030–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.059>
112. Yang I V, Pedersen BS, Liu AH, Connor GTO, Pillai D, Kattan M, et al. The nasal methylome and childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.036>
113. Yang I V. The Nasal Methylome: A Key to Understanding Allergic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;195(6):829–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363969/>
114. Gref A, Merid SK, Gruzieva O, Ballereau S, Becker A, Bergström A, et al. Genome-wide interaction analysis of air pollution exposure and childhood asthma with functional follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;195(10):1373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901618/>
115. Cortese R, Lu L, Yu Y, Ruden D, Claud EC. Epigenome-Microbiome crosstalk : A potential new paradigm influencing neonatal susceptibility to disease . *Epigenetics* [Internet]. 2016;(February). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2016.1155011>
116. Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. 1998;3(1):26–34. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9009>
117. Holberg JC. Genetic epidemiology of asthma phenotypes In the Graduate College [Internet]. The University of Arizona; 1998. Available from: <https://repository.arizona.edu/handle/10150/565581>
118. Dorak MT. Genetic epidemiology [Internet]. 2018. Available from: <http://www.dorak.info/epi/genetepi.html>
119. Doval H. Epidemiología genética: asociaciones con enfermedades complejas e implicancia para la salud pública [Internet]. 2005. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326844018>
120. Koppelman GH. Genetics of asthma and atopy. Groningen [Internet]. 2001;p251. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/32/3/775.abstract>

121. Cardona J. Determinantes y determinación social de la salud como confluencia de la salud pública , la epidemiología y la clínica. Arch Med [Internet]. 2016;16(1):183–91. Available from: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/2738/273846452019/html/index.html>
122. Zavala M, González M, Sanhueza CD. Hallazgo incidental en estudio de secuenciación exómic. Genética Médica y Genómica [Internet]. 2020;4(4):13–7. Available from: https://genotopia.com/revista_gm/zavala-gmgo20/
123. Saavedra JE. Educación en epidemiología para una medicina centrada en la persona. Diagnostico [Internet]. 2019;58(June):37–42. Available from: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/38>
124. Lardoeyt Ferrer R. Fundamentos de genética médica poblacional. 1ra Ed. La Habana: ECIMED; 2016. 366p.
125. Mohan A, Roberto AJ, Whitehill BC, Mohan A, Kumar A. Exploration of the genetic epidemiology of asthma: A review, with a focus on prevalence in children and adolescents in the Caribbean. West Indian Med J [Internet]. 2014;63(7):687–92. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/25867554>
126. DIRECCIÓN DE REGISTROS MÉDICOS Y ESTADÍSTICAS DE SALUD. MINSAP. Anuario estadístico de Salud 2015 [Internet]. La Habana; 2016. Available from: <http://www.sld.cu/anuncio/2016/10/11/anuario-estadistico-de-salud-2015>
127. Bencardino CM. Estadística y muestreo. 13ª. ed. Quintero AA, editor. Bogotá: ECOE ediciones Ltda.; 2012. 900p p.
128. George Reyes CE, Trujillo Liñan L. Aplicación del Método Delphi Modificado para la Validación de un Cuestionario de Incorporación de las TIC en la Práctica Docente. Rev Iberoam Evaluación Educ [Internet]. 2018;11(1):113–35. Available from: <https://revistas.uam.es/index.php/riee/article/view/9265>
129. Lugo NT, Ferrer RL. Validation of a questionnaire about risk factors for congenital defects Introducción. Rev Cuba Investig Biomédicas [Internet]. 2019;38(4):1–18. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
130. Fonseca M, Torrado M. El método Delphi. Rev d´Innovació i Recer en Educ. 2016;9(1):87–102.
131. Risch N. Linkage Strategies for Genetically Complex Traits. I Multilocus Models. Am J Hum Genet [Internet]. 1990;46:222–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2301392/>
132. Santos J, Martínez J, Pérez F, Albala C. Epidemiología genética de la obesidad: estudios familiares. Rev Méd Chile [Internet]. 2005;133:349–61. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000300012
133. G. Hill W, Mackay TFC. D. S. Falconer and Introduction to Quantitative Genetics William. Genetics [Internet]. 2004;167(August):1529–36. Available from: <https://www.genetics.org/content/167/4/1529>
134. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. An Pediatr Monogr [Internet].

- 2004;2(1):9–29. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-genes-medio-ambiente-asma-articulo-13060319>
135. Ottman R. An Epidemiologic Approach to Gene-Environment Interaction. *Genet Epidemiol* [Internet]. 1990;7:177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2369997/>
 136. Ottman R. Gene-environment interaction: Definitions and study designs. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 1996;25(6):764–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8936580/>
 137. Gómez M, Danglot-Banck C, Huerta S GG. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2003;70(5):257–63. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sp035h.pdf>
 138. De Arriba Méndez S, Ortega Casanueva C, Pellegrini Belinchón J. Mesa Redonda. Asma en Pediatría: nuevas aportaciones. *Genética del asma. BOL PEDIATR* [Internet]. 2010;50(213):188–92. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjez5jr_JTuAhWEtlkKHYU9BecQFjABegQIBRAC&url=http%3A%2F%2Fscgalp.org%2Fdocuments%2F0000%2F1632%2FBolPediatr2010_50_188-192.pdf&usq=AOvVaw1N09bNcvTZMatIVddX-zcN
 139. Fernández-Lahera Martínez J, Romero Ribate D, Villasante Fernández-Montes C. Abordaje diagnóstico en el asma. *Neumomadrid* [Internet]. 2013;51–65. Available from: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1858>
 140. López I, Casado P, González A, Santos R, Enamorado G. Prevalencia del asma bronquial alérgica y sus factores de riesgo en población pediátrica. *Multimed*. 2020;24(Supl 1):153–66.
 141. Sánchez Delgado J, Lara Sánchez NE. Epidemiología clínico-genética del Asma Bronquial desde la Atención Primaria de Salud. Banes, 2019. III Congreso de Medicina General Integral La Habana Cuba [Internet]. 2019; Available from: <http://medicinafamiliar2019.sld.cu/index.php/medfamiliar/2019/paper/view/320>
 142. Barnes KC. Genes and Atopic Phenotypes [Internet]. *Allergy, Immunity and Tolerance in Early Childhood: The First Steps of the Atopic March*. Elsevier Inc.; 2016. 113–131 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420226-9.00008-5>
 143. Ordóñez Vásquez S. Factores de riesgo más frecuente de asma bronquial en pacientes de 1 a 14 años de edad, hospitalizados en el servicio de pediatría del hospital general San Francisco, en el periodo de enero 2017 a diciembre 2018 [Internet]. *Pontífica Universidad Católica del Ecuador*; 2019. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17241>
 144. Romero Bustamante A. Los alérgenos y su incidencia en el asma bronquial en niños menores de 7 años, Comunidad San Lorenzo Cantón Vinces Los Ríos, Periodo Septiembre 2017 a Febrero 2018 [Internet]. *Universidad Técnica de Babahoyo*; 2018. Available from: <http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/3903>
 145. Acosta Torres F. Correlación Clínico-epidemiológica del asma en niños de 5 a 10 años [Internet]. *Universidad de Guayaquil*; 2018. Available from:

<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30840>

146. Coronel Carvajal C. Historia familiar del asma: Su influencia en la aparición y evolución de la enfermedad. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2010;77(4):148–51. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26322>
147. Piedra Rivas M. Factores de riesgo asociados al asma severa en pacientes pediátricos hospitalizados en UCIP del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2015 [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2017. Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/8295>
148. Poon AH, Hamid Q. Severe Asthma: Have we made progress? *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016;13(March):S68–S77. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201508-514MG>
149. Lantigua A. *Introducción a la Genética Médica*. 2da Ed. La Habana: ECIMED; 2011. 421 p.
150. Ober C, Tsung-Chieh Yao. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunol Rev*. 2012;242(1):10–30.
151. Valerio MA, Andreski PM, Schoeni RF, McGonagle KA. Examining the association between childhood asthma and parent and grandparent asthma status: Implications for Practice. *Clin Pediatr* [Internet]. 2011;49(6):535–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151648/>
152. Thomsen SF. The contribution of twin studies to the understanding of the aetiology of asthma and atopic diseases. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2015;2(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653279/>
153. Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. 2008;8:1–8. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-9-4>
154. Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, Gajdos ZK, Couto Alves A, Lyon HN, et al. Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028483/>
155. Saffron A.G. Willis-Owen, William O.C. Cookson and MFM. The Genetics and Genomics of Asthma. *Genom Hum Genet* [Internet]. 2018;19:223–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169121/>
156. Mondragon M. Uso de la correlación de Spearman en un estudio de intervención en fisioterapia. *Mov Científico*, ISSN-e 2011-7191, Vol 8, N° 1, 2014, págs 98-104 [Internet]. 2014;8(1):98–104. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5156978>
157. Frigolet M, Gutiérrez Aguilar R. Ciencias “ ómicas ”, ¿ cómo ayudan a las ciencias de la salud? *Rev Digit Univ* [Internet]. 2017;18(7):0–15. Available from: https://www.researchgate.net/publication/320316288_Ciencias_omicas_como_ayudan_a_las_ciencias_de_la_salud

158. Osquel A, Madruga EA. Repercusión social de los métodos para el tratamiento preventivo en las enfermedades alérgicas. *Rev Cuatrimest "Conecta Lib* [Internet]. 2018;2(2):1–12. Available from: <https://revistaitsl.itslibertad.edu.ec/index.php/ITSL/article/view/92>
159. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children [Internet]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219817300892?via%3Dihub>
160. Kim W, Choi IS, Kim CS, Lee J, Kang H. Relationship between serum IgA level and allergy / asthma. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2017;32:137–45. Available from: <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.160>
161. Sugimoto M, Kamemura N, Nagao M, Irahara M, Kagami S, Fujisawa T, et al. Differential response in allergen-specific IgE , IgGs , and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2016;27:276–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.12535>
162. Doorley LA, Lemessurier KS, Iverson AR, Palipane M. Immunobiology Humoral immune responses during asthma and in fl uenza co-morbidity in mice. *Immunobiology* [Internet]. 2017;(May):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2017.08.002>
163. Mizhiritskaya T V, Galyna Y, Nation- K. State of humoral immunity in patients with asthma combined with obesity. *INTER COLLEGAS* [Internet]. 2017;4(3):123–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333625503_STATE_OF_HUMORAL_IMMUNIT Y_IN_PATIENTS_WITH_ASTHMA_COMBINED_WITH_OBESITY
164. Lahoda D, Velychko V. Dynamics of changes in the level of IgA in patients with bronchial asthma against the background of excessive body weight or obesity. *Eur J Clin Exp Med* [Internet]. 2019;17(3):203–8. Available from: <https://repozytorium.ur.edu.pl/handle/item/5056>
165. Falcón-Rodríguez CI, Rosas-Pérez I, Segura-Medina P. Relación de los mecanismos inmunológicos del asma y la contaminación ambiental. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2017;65(2):333–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.59954>
166. Martínez Ramos S. Estudio de las inmunoglobulinas séricas en pacientes pediátricos con bronquitis crónica y recurrente y/o asma [Internet]. Universidad de Cádiz; 2020. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=52214>
167. Gisela D, Rodríguez P, Esquivel EM, Leticia D, López C, Pedro C. Asociaciones entre concentraciones de inmunoglobulinas en niños, factores ambientales de riesgo y morbilidad respiratoria. *Rev Cuba Hig Epidemiol* [Internet]. 2001;39(2):101–9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032001000200005
168. Lin S, Shi L, Ye Y. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. *cells* [Internet]. 2019;8(685):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284537/>
169. Vroman H, Bergen IM, van Hulst JAC, van Nimwegen M, van Uden D, Schuijs MJ, et al. TNF- α -induced protein 3 levels in lung dendritic cells instruct TH2 or TH17 cell differentiation in eosinophilic or neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet].

- 2018;141(5):1620-1633.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.012>
170. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF- α : A novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008;121(1):5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036647/>
 171. Vega-Robledo GB, Huerta-Gutiérrez de Velasco R, Rico-Rosillo MG. Factores comunes e inductores de inflamación en asma y obesidad. *Rev Alerg México* [Internet]. 2016;63(1):41. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755022011>
 172. de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and Pain. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2011;61(2):255–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474032/>
 173. Liu W, Liu S, Verma M, Zafar I, Good JT, Rollins D, et al. Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(5):1548-1558.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.032>
 174. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, Raundhal M, Das S, Chen J, et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI insight* [Internet]. 2017;2(13):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679952/>
 175. Bhakta NR, Christenson SA, Nerella S, Solberg OD, Nguyen CP, Choy DF, et al. IFN-stimulated gene expression, type 2 inflammation, and endoplasmic reticulum stress in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;197(3):313–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811952/>
 176. Thibeault A-AH, Laprise C. Firmas de metilación de ADN específicas de células en el asma. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019;10(11). Available from: <https://doi.org/10.3390/genes10110932>
 177. Bettiol J, Bartsch P, Louis R, Groote D De, Gevaerts Y, Louis E, et al. Cytokine production from peripheral whole blood in atopic and nonatopic asthmatics : relationship with blood and sputum eosinophilia and serum IgE levels. *Allergy* [Internet]. 2000;55(12):1134–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11117270/>
 178. Leonard C, Tormey V, Burke C, Poulter LW, Cell JR, Biol M. Allergen-induced Cytokine Production in Atopic Disease and Its Relationship to Disease Severity. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 1997;17(21):368–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308924/>
 179. Rothers J, Stern DA, Lohman IC, Spangenberg A, Wright AL, Devries A, et al. Maternal Cytokine Profiles during Pregnancy Predict Asthma in Children of Mothers without Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2018;59(5):592–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863910/>
 180. Al-ghamdi BR, Koshak EA, Omer FM, Awadalla NJ. Immunological Factors Associated with Adult Asthma in the Aseer Region , Southwestern Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16:1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336954/>

181. Nguyen-thi-dieu T, Le-thi-thu H, Le-thi-minh H, Pham-nhat A, Duong-quy S. Study of Clinical Characteristics and Cytokine Profiles of Asthmatic Children with Rhinovirus Infection during Acute Asthma Exacerbation at National Hospital of Pediatrics. *Can Respir J* [Internet]. 2018;2018:8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30210646/>
182. Teixeira LK, Fonseca BPF, Barboza BA, Viola JPB. The role of interferon- γ on immune and allergic responses. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2005;100(S1):137–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15962113/>
183. Ali W, Alabassi HM. TGF-BR111 gene expression and TGF-B1 serum level in Iraqi children with asthma. *Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;11(6):2292–4. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi1ps7JhJXuAhXiuFkKHbdWAKMQFjAAegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.jpsr.pharmainfo.in%2FDocuments%2FVolumes%2Fvol11issue06%2Fjpsr11061934.pdf&usq=AOvVaw1AVsjZS9DXF_g1ITXLOuP4
184. Nasiri R, Hirbod-Mobarakeh A, Movahedi M, Farhadi E, Ansaripour B, Amirzargar AA, et al. Gene polymorphisms of interleukin-10 and transforming growth factor beta in allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2016;44(2):125–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.010>
185. Zhu X, Chen Q, Liu Z, Luo D, Li L, Zhong Y. Low expression and hypermethylation of FOXP3 in regulatory T cells are associated with asthma in children. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020;19(13):2045–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027311/>
186. Bai Ya, Zhou Q, Fang Q, Song L, Chen K. Inflammatory Cytokines and T-Lymphocyte Subsets in Serum and Sputum in Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019;(25):2206–10. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/913703>
187. Esty B, Harb H, Bartnikas LM, Charbonnier LM, Massoud AH, Leon-Astudillo C, et al. Treatment of severe persistent asthma with IL-6 receptor blockade. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(5):1639-1642.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885880/>
188. Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, Evinova A. Asociación entre polimorfismos genéticos de la interleucina 6 y el asma bronquial en niños. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;53(7):381–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.012>
189. Arias LC, López MC. Epigenética y asma [Internet]. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid; 2016. Available from: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/18233>
190. Custovic A, Belgrave D, Lin L, Bakhsoliani E, Telcian AG, Solari R, et al. Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma , Allergic Sensitization , and Respiratory Infections during Childhood. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;197(10):1265–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466680/>
191. Zubeldia JM, Baeza M, Jáuregui I, Senent C. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 1st Ed. Allergy; 2012. 487 p.
192. Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. Staphylococcus aureus colonization:

- Modulation of host immune response and impact on human vaccine design. *Front Immunol* [Internet]. 2014;4(JAN):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884195/>
193. Nuñez I, Peña J, Quintana M, Suárez N, Vazquez G, Velazco R, et al. Staphylococcus aureus y alergias. ¿Mito o realidad? *VITAE Acad Biomédica Digit* [Internet]. 2008;(34). Available from: <https://especialidades.sld.cu/alergia/2011/01/03/staphylococcus-aureus-y-alergias-mito-o-realidad/>
194. Garcia Gomero D, López Talledo M, Galván Calle C, Muñoz Leon R, Matos Benavides E. Sensibilización a aeroalergenos en una población pediátrica peruana con enfermedades alérgicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020;37(1):57–62. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342020000100057&script=sci_arttext
195. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(1):15–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.009>
196. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina . Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2017;64(2):188–97. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000200188
197. Cruz MJ, Romero-Mesones C, Muñoz X. Can Environmental Pollution Cause Asthma? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;54(3):121–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122336/>
198. Mackenney J. Asma Severa Problemática. *Rev Clínica Las Condes* [Internet]. 2017;28(1):45–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.02.008>
199. Oliveira J, Ribeiro R, Oliveira A, Pinto E, Conceição J, Lima M. Symptoms of asthma and associated factors in adolescents from Salvador , Bahia. *REV BRAS EPIDEMIOL* [Internet]. 2016;19(1):181–93. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2016000100181&script=sci_arttext&lng=en
200. Padreca A, Silva D, Nakamatsu BY, Victor JR. Exposição doméstica a cães e gatos não influi na prevalência ou padrão de alergias respiratórias. *Atas Saúde Ambient* [Internet]. 2020;8(Jan-Dez):148–59. Available from: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ASA/article/view/2277>
201. Reyes M, Labrada A, Mateo M, López A. Sensibilización a tres ácaros domésticos en una población infantil alérgica de Cuba. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2012;59(3):148–54. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/pt/mdl-24007991>
202. Rodríguez Aviles DA, Barrera Rivera MK, Tibanquiza Arreaga L del P, Montenegro Villavicencio AF. Beneficios inmunológicos de la leche materna. *Reciamuc* [Internet]. 2020;4(1):93–104. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/440>
203. Salinas AC. Estudio de los ácidos grasos de la leche procedentes del metabolismo microbiano ruminal [Internet]. Universidad de Córdoba; 2020. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=265793>

204. Cubides-Munévar ÁM, Linero-Terán AS, Saldarriaga-Vélez MA, Umaña-bautista EJ, Antonio E, Betancourt V. Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2020;35(1):92–103. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/379>
205. Bagés M, Chinchilla C, Ortiz C, Plata C, Puello E, Quintero O, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana - Posición de expertos. *Asoc Colomb Gastroenterol Endosc Dig Coloproctología y Hepatol* [Internet]. 2020;35(1):54–64. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/405>
206. García Sanchez CA. Anemia como factor de riesgo para asma bronquial. Centro médico naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2019 [Internet]. Universidad de San Martín de Porres; 2019. Available from: <http://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/4498>
207. Ordovás JM. Integración del medio ambiente y la enfermedad en el análisis «ómico». *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2009;62(SUPPL. 2):17–22. Available from: <https://www.revespcardiol.org/en-integracion-del-medio-ambiente-enfermedad-articulo-resumen-13139344>
208. Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of Asthma Susceptibility and Severity. *Clin Chest Med* [Internet]. 2013;33(3):431–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523112000639?via%3Dihub>
209. Smew AI, Lundholm C, Sävendahl L, Lichtenstein P, Almqvist C. Familial Coaggregation of Asthma and Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(3):1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068230/>
210. Moreno CM, Viña AL. 20 años en asma. *Rev Patol Respir* [Internet]. 2019;22(Supl.3):214–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resourse/es/ibc-188015>
211. Duffy DL. Genetic Epidemiology of Asthma. *Epidemiolgc Rev* [Internet]. 1997;19(1):129–43. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article/19/1/129/616847>
212. Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST, Sciences E, Hospital SG. The Genetics of Asthma: Towards a Personalised Approach to Diagnosis and Treatment. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;2(5):405–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768462/>
213. Szentpetery S, Gruzieva O, Forno E, Han Y, Bergstrom A. Combined effects of multiple risk factors on asthma in school-aged children. *Respir Med* [Internet]. 2017;133:16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173444/>
214. Fernández Brizuela E de J, Alum Bárcenas JM, de Armas Almeida, Anairis Moreno Madrigal M, Ledesma León E, Medina Arango R. Factores genéticos y ambientales presentes en los niños del Municipio Carlos Manuel de Céspedes. *Cuba. Memorias Conv Int Salud* [Internet]. 2015;(3):20–4. Available from: <http://www.convencionsalud2015.sld.cu/index.php/convencionsalud/2015/paper/view/629>
215. Abdo A, Cué M, Alvarez M. Asma bronquial, factores de riesgo de las crisis y factores preventivos. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2007;23(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000300010

216. Recabarren L, Cárdenas H. Factores de riesgo de asma infantil en niños que asisten al Programa de Control de Asma del Hospital III Yanahuara Essalud-Arequipa. *Enferm Torax* [Internet]. 2003;46(2):118–25. Available from: https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/enfermedades_torax/v46_n2/factores_riesgo.htm
217. Barrett EG. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;21(3):474–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109455390700051X?via%3Dihub>

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario para ser llenado por el investigador. Análisis de la contribución genética-ambiental al origen del asma bronquial en Pinar del Río (Para los tutores de niños de 5 a 18 años de edad)

CONSENTIMIENTO INFORMADO: SI _____ FIRMA _____

Datos generales, APP, anamnesis, examen físico y complementarios.

Caso _____ Control _____ Código _____

Nombre: _____

Consultorio: _____ Área de salud: _____ Municipio: _____

Teléfono: _____ Dirección particular: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento _____ Sexo: M ___ F ___ Fecha _____

Antecedentes personales de enfermedades crónicas:

Localización	Si	Especificar
Respiratoria		
Cardiovascular		
Digestivas		
Renales		
Hematológicas		
Reumatológicas		
Dermatológicas		
Oftalmológicas		
Endocrinológicas		
Neurológicas		
Genéticas		
Otra		

Antecedentes personales de infecciones respiratorias y de tejidos blandos

Forma clínica	No. de episodios en el último año	No. de episodios totales	No. de ingresos por esa causa
Neumonía intersticial			
Neumonía lobar o segmentaria			
Bronconeumonía			
Pleuresía purulenta (empiema)			
Absceso pulmonar			
Neumatocele			
Impétigo			
Erisipela			
Ectima			
Foliculitis			
Forúnculo			
Carbunco			
Ántrax			
Acné			
Hidrosadenitis			
Paroniquia			
Panadizo			

Absceso subcutáneo			
Fascitis necrotizante			
Miositis			
Polimiositis			

Otras infecciones

Tipo	Cuáles	No. de episodios en el último año	No. de episodios en el último año
Respiratorias			
En piel y mucosas			
Oftalmológicas			
Digestivas			
Renales			
Ginecológicas/Genitales			
Neurológicas			
Otras			

EXAMEN FÍSICO

Estado nutricional: Peso _____ Talla _____ IMC (Kg/m²SC) _____ >30 (obeso) _____ 25-29,9 (sobrepeso) _____ 20-24,9 (normopeso) _____ <20 (bajo peso) _____ Antecedentes de obesidad o sobrepeso: Si _____ No _____ Periodo del sobre peso _____

Datos positivos en:

Huella de BCG: Si _____ No _____ Caries dentales: Si _____ No _____

Dismorfias Si _____ No _____ Describir _____

COMPLEMENTARIOS (a considerar por el investigador principal)

Laboratorio Clínico:

Hb: _____ g/l Hto: _____ Leucocitos: _____ x 10⁹/l P: _____ Lø: _____ Mø: _____ Eø: _____ St: _____ CLM _____

Eritrosedimentación: _____ mm/h

Cuantificación de Igs: IgG _____ g/l IgM _____ g/l IgA _____ g/l IgE _____ UI/l

Otros estudios inmunológicos: _____

Laboratorio Microbiológico:

Exudado nasal _____ Exudado faríngeo: _____ Otros _____

Radiológicos:

Rx Tórax: _____

Rx SPN: _____

Pruebas cutáneas o de alergia: _____

DATOS QUE DEFINEN GENOTIPO/FENOTIPO

Manifestaciones alérgicas: Si _____ No: _____

Edad de debut de la enfermedad alérgica _____ Tipo de alergia al debut _____

Marcha atópica:

Tipo de atopia	Si	Orden de aparición	Edad del primer evento	Número de eventos	No de ingresos por ese evento
• Diarreas					
• Vómitos					
• Eczema/dermatitis atópica					
• Rinitis					

• Laringitis o tos perruna					
• Crisis de tos					
• Sibilancia y/o falta de aire					
• Querato y/o Conjuntivitis alérgicas					

Alergia a medicamentos Si ____ No: ____ Cuáles _____

Alergia a alimentos Si ____ No: ____ Cuáles: _____

¿Ha recibido atención en el servicio de Alergia?: Si ____ No ____ Edad de la primera consulta en el servicio de alergia _____

¿Se atiende actualmente en Alergia?

- Si ____ (Fecha de la última consulta: _____)
- No ____ (Motivo por el que no se atiende en Alergia _____)

Forma de presentación	Si	Como antecedente	Como forma actual
Tos crónica			
Matutina-nocturna			
Inducida por el ejercicio			
Estacional			
Secundaria a infecciones			
Esporádica			
Otra			

Tratamiento actual y cumplimiento:

Grupo de medicamento	Especificar tipo de medicamento	Permanente (Inter crisis)	En crisis	Por periodos
Antihistamínicos				
Esteroides inhalados				
Esteroides orales				
Esteroides parenteral				
Cromoglicato de sodio				
Salbutamol spray				
Salbutamol en aerosol				
Albuterol				
Antileucotrienos				
Formeterol (broncodilatador de acción retardada)				
Inmunoterapia de alérgenos				
MNT				
Eliminación de FR				

DATOS QUE EXPLORAN FACTORES GENÉTICOS: _____

Consanguinidad en los padres: Si ____ No ____ Grado: _____

Madre: Viva ____ Fallecida: ____ Causas de fallecimiento: _____

Padre: Vivo ____ Fallecido: ____ Causas de fallecimiento: _____

Antecedentes familiares de primer grado afectados de asma bronquial (padres, hermanos e hijos) Si ____ No ____ No sabe ____

Padre___ Madre___ No sabe___. Hijos: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Hermanos carnales: cantidad___ Con asma___ Sin asma___ No sabe_____, Hermanos maternos: cantidad___ Con asma___ Sin asma___ No sabe_____, Hermanos paternos: cantidad___ Con asma___ Sin asma___ No sabe_____

Antecedentes familiares de segundo grado afectados (abuelos, tíos, sobrinos, hermanastros, primos hermanos dobles) Si___ No___ No sabe_____. Abuelo materno___ Abuela materna ___ Abuelo paterno___ Abuela paterna_____. No sabe_____. Tíos maternos: Cantidad___ Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Tíos paternos: Cantidad___ Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Sobrinos: Cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Hermanastros: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Primos hermanos dobles: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____.

Antecedentes familiares de tercer grado (bisabuelos, primos hermanos) Si___ No___ No sabe_____. Bisabuelos maternos. cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Bisabuelos paternos cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Primos hermanos: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____.

Antecedentes familiares de cuarto grado (primos hermanastros, primos hermanos de segundo grado) Si___ No___ No sabe_____. Primos hermanastros: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____. Primos hermanos de segundo grado: cantidad_____. Con asma___ Sin asma___

Antecedentes familiares de quinto grado (primos de segundo grado) cantidad_____. Con asma___ Sin asma___ No sabe_____

DATOS QUE EXPLORAN FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO: _____

Hábitos tóxicos durante el embarazo:

Tabaquismo Si___ No___ Cuántos cigarrillos por día: _____ Tiempo de consumo (especificar): _____

Madre fumadora pasiva durante el embarazo Si___ No___ Procedente de: _____

Consumo de alcohol Si___ No___ Frecuencia: Diario: _____ Semanal: _____ Dos o tres días a la semana: _____ Mensual: _____ Ocasional: _____

Tipo de bebida: Cerveza_____ Vino_____ Ron_____ Otro especificar _____

Cantidad especificar: _____ -

Embarazo Normal: Si___ No___ Causas: _____

Ganancia de peso durante la gestación en Kg.: _____

Sobrepeso u Obesidad Si___ No___ Antes del embarazo _____ Durante el embarazo _____ Después del embarazo _____ Ganancia de peso durante la gestación en Kg.: _____ Parto eutócico: Si___ No___ Causas: _____

Tiempo gestacional al nacer: _____ A término: _____ Pretérmino: _____ Pos término: _____

Especificar causas si pretérmino: _____ Peso al nacer: _____ Bajo peso___ Normo peso: _____ Sobrepeso: _____

Lactancia materna exclusiva: Si: _____ No___ Duración (exclusiva): _____

Reflujo gastroesofágico: Si___ No___ Esquema de vacunación actualizado: Si___ No___ Reacción post vacunal: Si___ No___ Describir: _____

Otros factores de riesgo

Consumo de agua hervida: Si___ No___ Hasta que edad _____ Tipos de lácteo que consume _____ Cantidad de lácteo por día (l): _____ Uso de tetes: Si___

No___ Succión de dedos: Si___ No___ Se come las uñas: Si___ No___ Mosquitero:

Si___ No___ Uso cortinas: Si___ No___ Cortinas en el cuarto que duerme Si___ No___ Muebles

fornados con damasco: Si___ No___ Peluches: Si___ No___ Perros: Si___ No___ Cucarachas:

Si___ No___ Ratones: Si___ No___ Murciélagos: Si___ No___ Gatos: Si___ No___ Palomas:

Si___ No___ Pájaros: Si___ No___ Uñas postizas en la madre: Si___ No___ Consumo de huevo:

Si___ No___ Cuántos huevos consume en la semana: _____ Otros alimentos chatarras:

Salchichas: Si___ No___ Caramelos, chupa-chupa, chicle: Si___ No___ Chocolate: Si___ No___

Jugos en caja Si ___ No ___ Refrescos gaseados Si ___ No ___ Refrescos en polvo: Si ___ No ___
 Gelatina: Si ___ No ___ Consumo de frutos secos: Si ___ No ___ Cama forrada con nylon
 Si ___ No ___ Almohadas forradas con nylon Si ___ No ___ Otro riesgo ambiental intradomiciliario
 (especificar): _____ Parasitismo: Si ___ No ___ especificar: _____

Tabaquismo: Fumador pasivo: Si ___ No ___ Especificar grado de parentesco:
 _____ Número de cigarrillos que fuma al día: >25 ____ . 15-24 ____ . 1-14 ____

Fumador activo: Si ___ No ___ Si fuma: Número de cigarrillos que fuma al día: >25 ____ . 15-
 24 ____ . 1-14 ____

Condiciones de la vivienda (especificar): Buena ___ Regular ___ Mala ___ (según percepción
 del tutor o tutora) Humedad en la vivienda: Sí ___ No ___

DATOS QUE EXPLORAN FACTORES EPIGENÉTICOS _____

Origen de la enfermedad: Materna _____ Paterna _____ Ambas _____

Entidades o eventos relacionados con la atopia:

Entidad o evento	Si	Como antecedente	Como evento actual
Bronquiolitis			
Adenoiditis (respiración bucal, ronca al dormir)			
Sinusitis			
Facie adenoidea			
Adenoidectomía			
Amigdalectomía			
Tos nocturna frecuente			
Sibilancias o pitos			
Catarros recurrentes			
Bronquitis			
Neumonía/bronconeumonía			
Otras infecciones frecuentes			
Bronquiectasias			
Uso de esteroides oral para resolver las crisis			
Uso de esteroides parenteral para resolver las crisis			
Lleva el salbutamol en spray en el maletín o cartera diariamente, aunque no lo use			
Ingresos por asma			
Intubación/traqueostomías por crisis de asma			
Broncolaringoespasma			
Dificultad respiratoria para hablar			
Dificultad respiratoria para caminar			
Dificultad respiratoria para hacer ejercicios			
Dificultad respiratoria para reírse			
Dificultad respiratoria para llorar			
Fiebre recurrente			
Depresión, ansiedad, nerviosismo			
Decaimiento, cansancio y dificultad para realizar actividades fundamentales			
Visitas a cuerpos de guardia por crisis de asma			
Días escolares y/o laborales ausentes en el último mes			

Días escolares y/o laborales ausentes en el último año			
Días escolares y/o laborales ausentes en total			

Control del asma

Síntomas de control del asma (en las últimas 4 semanas)		Nivel de control del asma		
		Bien controlado	Parcialmente controlado	No controlado
¿Ha presentado síntomas al menos una vez al día, 2 o más veces por semana?				
¿Se ha despertado alguna noche por asma?				
¿Ha necesitado broncodilatadores 2 o más veces por semana?				
¿Ha presentado alguna limitación debido al asma?				

DATOS QUE EXPLORAN PERCEPCIÓN DE COMPLICARSE (SOLO PARA CASOS)

Asesoramiento genético:

¿Antes y durante el embarazo conocía si tenía riesgo de enfermedad alérgica? Si ___ No ___

¿Recibió asesoramiento genético por los antecedentes familiares de asma bronquial? Si ___

No ___ Quién ofreció el asesoramiento _____

Marque con una cruz (X) aquellos aspectos que usted reconozca como signos de complicación en los enfermos con asma

___ Adenoiditis

___ Uso habitual de esteroides orales en las crisis

___ Uso habitual de salbutamol en spray

___ Hospitalizaciones por asma

___ Intubación por una crisis de asma

___ No eliminación de los factores de riesgo

___ Incumplimiento del tratamiento intercrisis

___ Dificultad respiratoria al hablar, caminar, o hacer ejercicios

___ Sibilancias o pitos frecuentes

___ Infecciones frecuentes

___ Visitas frecuentes al cuerpo de guardia

___ Fiebre recurrente

___ Decaimiento, cansancio o dificultad para realizar las actividades habituales.

Anexo 2

Valores de referencia para inmunoglobulinas G, M y A.

Grupo etario	Inmunoglobulina G	Inmunoglobulina M	Inmunoglobulina A
Masculino (>11 años)	6.80- 14-45 g/l	0.34-2.14 g/l	0.83-4.06 g/l
Femenino (>11 años)	6.80- 14-45 g/l	0.40-2.50 g/l	0.70-3.74 g/l
Niños (hasta 11 años)	3.70- 14.00 g/l	0.30-2.10 g/l	0.50-2.30 g/l
Neonatos (hasta 4 días)	7.00- 14,80 g/l	0.05-0.30 g/l	0.00-0.02 g/l

Anexo 3

Resumen de variables que se exploran en el análisis de la contribución genético-ambiental al origen del asma en Pinar del Río

Clasificación	Variables
Cualitativas, nominales	<p>Antecedentes patológicos familiares de asma Familiares totales, familiares de primer grado, progenitores, padre, madre, hermanos, hermanos carnales, medios hermanos, medios hermanos paternos, medios hermanos maternos, familiares de segundo grado, abuelos, abuelos paternos, abuelo paterno, abuela paterna, abuelos maternos, abuelo materno, abuela materna, tíos, tíos paternos, tíos maternos, sobrinos, primos hermanos dobles, familiares de tercer grado, bisabuelos, bisabuelos paternos, bisabuelos maternos, primos hermanos, primos hermanos paternos, primos hermanos maternos, familiares de cuarto grado, hermanastros, primos de segundo grado, primos paternos de segundo grado, primos maternos de segundo grado, otros primos.</p> <p>Antecedentes patológicos personales de infecciones Oftalmológicas, digestivas, caries dentales, parasitismo, neurológicas, respiratorias.</p> <p>Antecedentes patológicos personales de infecciones respiratorias Infecciones respiratorias altas, adenoiditis, amigdalitis, otitis, infecciones respiratorias bajas, neumonía intersticial, bronconeumonía, total infecciones respiratorias.</p> <p>Antecedentes patológicos personales de infecciones en piel Infecciones en piel, celulitis, impétigo, foliculitis, forúnculo, ántrax, hidrosadenitis, absceso subcutáneo</p> <p>Factores ambientales (*incluye otras comorbilidades) Pre/perinatales: tabaquismo, madre fumadora pasiva durante el embarazo, consumo de alcohol de la madre, sobrepeso/obesidad antes del embarazo, sobrepeso/obesidad después del embarazo, parto pretérmino, bajo peso al nacer, sobrepeso al nacer. Postnatales: lactancia materna exclusiva menos de 3 meses, lactancia materna exclusiva menos de 6 meses, reflujo gastroesofágico*, esquema de vacunación incompleto, reacción post vacunal, no consumo de agua hervida, uso de tetes, succión de dedos, se come las uñas, bajo peso, sobre peso u obesidad*, sin huella de BCG, cicatrización lenta de heridas. Domiciliarios: mosquitero, uso cortinas, uso de cortinas en cuarto donde duerme, muebles forrados con damasco, peluches, perros, cucarachas, ratones, murciélagos, gatos, palomas, pájaros, uñas postizas en la madre, cama sin nylon, almohadas sin nylon, humedad domiciliaria, fumador pasivo, fumador activo, hacinamiento. Alimentarios: exceso de lácteo en el día, consumo de huevo, salchichas, caramelos, chupa-chupa, chicle, chocolate, jugos en caja, refrescos gaseados, refrescos en polvo, gelatina, consumo de frutos secos.</p>
Cuantitativas, continuas	<p>Expresión de genes de citocinas TNFα, IFNγ, TGFβ1, IL-10, IL-1α, IL-1β e IL-6 y del factor de transcripción FoxP3</p> <p>Concentraciones en g/L de inmunoglobulinas G, M y A</p>

Anexo 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para participar del estudio “Contribución genético-ambiental a la aparición del asma en Pinar del Río”.

La Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río y el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla” están realizando la investigación “Contribución genético-ambiental a la aparición del asma en Pinar del Río” con el objetivo de analizar la contribución de los factores genéticos y su interacción con factores ambientales al origen de los trastornos inmunitarios por asma en Pinar del Río.

Su participación será de gran importancia pues analizarán factores que en un futuro se pueden convertir en parámetros a tener en cuenta para prevenir complicaciones, y desviar el curso natural de la enfermedad evitando sus complicaciones.

Los resultados de este estudio tendrán una alta repercusión social y para la familia dado que permitirán analizar la carga genética que algunas personas reciben de sus ancestros de desarrollar asma.

Usted está siendo entrevistado para conocer su disposición a participar de este estudio. De aceptar ser incluido, necesitamos que brinde algunos datos sobre su estado de salud relacionado con determinadas enfermedades, así como información sobre sus familiares afectados. Debe conocer que si no desea formar parte de este estudio esto no tendrá repercusión alguna, usted podrá elegir y recibir cuidados médicos, tratamientos o cualquier otro servicio en cualquiera de nuestras instalaciones de salud.

Sus datos personales y la información que obtendremos de este estudio no serán revelados a persona alguna y sólo será de valor para la ciencia y para las familias.

Los investigadores no obtendrán ventajas económicas de sus resultados.

Yo, _____, vecino de

en uso de mis facultades y comprendiendo las razones explicadas, estoy dispuesto a participar en esta investigación.

Fecha _____ Firma del tutor _____

Nombre del médico _____

Firma del médico _____

Anexo 5

Cálculo de la probabilidad de asma a partir de las variables resultantes en el modelo de regresión.

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(-9,79+2,04A+1,05B+2,04C+1,22D+1,32E+4,68F+6,43G+1,74H+1,92I+1,38J+0,44K)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(-9,79+2,04+1,05+2,04+1,22+1,32+4,68+6,43+1,74+1,92+1,38+0,44)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(14,47)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + 5,197^{-7}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1,0000005197}$$

$$P_{(AB)} = 0,99999948029293451363560163956185$$

Tablas de anexos

Tabla 1. Citocinas que participan en la fisiopatología del asma

Citocinas	Locus	Fuente Primaria	Célula diana	Efectos/funciones	OMIM
IL-33	9p24.1	Epitelio	ILC2 y células T CD4+ Th2 T CD4+, mastocitos, eosinófilos, basófilos Células dendríticas	Induce producción de citocinas Th2: IL-5 e IL13 Induce liberación de citocinas Th2, proteasas, quitinasas, prostaglandinas, ribonucleasas y especies reactivas de oxígeno Promoción de inmunidad Th2, mediante inducción de OX40L y supresión de IL-12	608678
IL-1	2q14.1	Epitelio	T CD4+ Células B	Diferenciación a células Th2 Producción de inmunoglobulinas	147720/60
TSLP	5q22.1	Epitelio	Células dendríticas Mastocitos	Promoción de inmunidad Th2, mediante inducción de OX40L Induce producción de IL-5; IL13	607003
GM-CSF	5q31.1	Epitelio	Eosinófilos	Estimula migración y reclutamiento	138960
TGFβ	19q13.2	Epitelio	Monocitos, macrófagos	Reclutamiento por quimiotaxis	190180
IL-25	14q11.2	Epitelio, células penacho	en Eosinófilos ILC2, mastocitos, eosinófilos, basófilos	Diferenciación Induce liberación de citocinas Th2	605658
CGRP	11p15.2	Epitelio, células penacho	en Eosinófilos Células T	Estimula migración y reclutamiento Estimula reclutamiento	114130
IL-3	5q31.1	Células CD4+ Th2	T Eosinófilos	Estimula migración, reclutamiento y supervivencia	147740
IL-4	5q31.1	Células CD4+ Th2	T Células B Th1 Th2 T CD8+ "Natural killer"	Crecimiento, activación, producción de IgE Inhibición de la producción de citocinas Th1 Diferenciación a Th2 Diferenciación de células T CD8+ Inhibición de la proliferación	147780

Tabla 1 (continuación). Citocinas que participan en la fisiopatología del asma

Citocinas	Locus	Fuente Primaria	Célula diana	Efectos/funciones	OMIM
IL-5	5q31.1	Células CD4+ Th2; T CD8+	T Eosinófilos	Proliferación y activación	147850
IL-13	5q31.1	Células CD4+ Th2	T Células B monocitos	Crecimiento, activación, producción de IgE Producción de MHCII e integrinas. Inhibición de IL-2, IL-1 y TNF	147683
IL-9	5q31.1	Células CD4+	T Células B	Aumento de la respuesta a IL-4	146931
IL-10	1q32.1	Células CD4+; T CD8+	T monocitos Macrófagos	Diferenciación a macrófagos Inhibición de expresión de moléculas de adhesión, cambio de células Th1 a Th2, inhibición de producción de IL-4 e IFN γ por las Th2	124092
IL-17	6p12.2	Células Th17/ILC3	Granulocitos	Estimula migración y reclutamiento	603149
IL-12	3q25.33/ 5q33.3	Células dendríticas, macrófagos	B, Células TCD4+	Diferenciación a Th1. Induce producción de IFN γ	161560/61
IL-18	11q23.1	Macrófagos	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, basófilos	Estimula migración y reclutamiento	600953
TNF α	6p21.33	Mastocitos	Células T Células dendríticas	Inhibe secreción de IL-4 Activación y la migración	191160
IFN γ	12q15	Epitelio, células T CD4+ Th1	Eosinófilos Células T CD4+ Granulocitos	Estimula migración y reclutamiento Diferenciación a Th1. Induce producción de IFN γ	147570

Tabla 2. Genes que se relacionan con el asma y su ubicación en los cromosomas humanos

Cromosoma	Región/loci	Genes y funciones
1	1q21.3, 1p31, 1q21, 1q41	FLG, Filagrina; PTGR3, LELP, TGF β 2. Se relacionan con el asma y marcha atópica
2	2q32q33	CTLA-4, asociada a linfocitos T citotóxicos, activación de las células T y la regulación de la IgE. ICOS, citocinas Th2.
3	3q21, 3p25, 3p21.3	CD80/CD86, PPARG CX3CR1, asociado con el asma y exacerbaciones. Activación y regulación de linfocitos T. Producción de citocinas Th1/Th2.
4	4q11-q13, 4q21-23	PDGFRA, CXCL9, CXCL10, CXCL11 SPP1, GSNOR, asociados con asma y rinitis.
5	5q31-33,35	IL-4, IL-5, IL-9, IL-3, CD14, GM-FSC, importantes en el desarrollo y progresión de la inflamación del asma y alergia, ADR β 2 y GRL, receptores adrenérgicos y receptores para esteroides.
6	6p21.3-23, 6p12	6q25,1, HLA-DRB1, HLA-DQB1, TNF α , IL-17F, se asocia con asma y EPOC, MICB y ESR1, y se relacionan con asma, hiperreactividad bronquial y disminución de FEV1.
7	7p14-p15	AOAH. Susceptibilidad para asma e IgE.
8	8q21	RIP2, asma severa infantil
9	9p21-22	Gen de IFN tipo I relacionada a susceptibilidad para asma y atopia
10	10q11.2, 10q24	5-LO, PLA2, en relación con la patogénesis del asma
11	11q12-13, 11p13	Cadena beta del Fc ϵ RI, para IgE, proteínas antiinflamatorias del pulmón CC16, CC10. CAT y BDNF, se asocian con asma.
12	12q13-24, 12q22	12q14, Con genes que se relacionan con asma persistente de inicio temprano y exacerbaciones.
13	13q14	Unido a los niveles séricos totales de la IgA e IgE.
14	14q11.2, 14q24-q31	14q32.3, Genes que se relacionan con asma en la infancia, disminución de la función pulmonar, disminución de la respuesta a broncodilatadores, aumento de la hiperreactividad bronquial.
15	15q22.33	SMAD3, se involucra en la señalización de citocinas Th2
16	16p13.13, 16p11	16q24.1, SOCS1, se relaciona con asma del adulto. Receptor a IL-4, activación de STAT6. IL-27, asma y atopia.
17	17q12-q21	ORMLD3 en exposición al humo del cigarro, se le relaciona con la aparición temprana de asma; ZPBP2; GSDM Ay B, gansderminas; IKZF3; LRR3C.
18	18q21	SCCA-1, Serpina B4, se asocia a la exacerbación aguda del asma y la atopia.
19	19q13.1-13.3	PLAUR, aumenta síntesis de IgE, citocina profibrótica y pleiotrópica
20	20q31, 20q11.2q13.1, 20q12-q13.2	ADAM33, genes MMP9 y CD40, relación con asma infantil e IgE
21	21q22.3	RUNX1, se relaciona con asma y niveles de IgE

22	22	IL-2R β , se implica en el asma
X	Xp21, Xq13.2-211,	CySLTR1, Asma inducida por aspirina y atopia
Y	Yq11-12	CD24; SYBL1

Leyenda: ADAM33: Proteína 33 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa, AOA: aciloxiacil hidrolasa, BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro, CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico, CX3CR1: receptor de fractalquina, CXCL: Citocinas quimioatrayentes, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ESR1: receptor de estrógenos 1, Fc ϵ RI: receptor de IgE de alta afinidad, FEV1: flujo espiratorio forzado en el primer segundo, FLG: filagrina, PPAR γ : Receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales, GSDMA: gasdermina A, GSDMB: gasdermin B, GSNOR: S-nitrosoglutatión, HLA-DQB1: complejo principal de histocompatibilidad, clase II, DQ beta 1, HLA-DRB1: complejo principal de histocompatibilidad, clase II, DR beta 1, ICOS: Coestimulador Inducible de células T, IKZF: Proteína de unión a ADN IKAROS, IKAROS: Family Zinc Finger, IKZF3: IKAROS Family Zinc Finger 3, LELP: lipofilia dependiente de la eficiencia del ligando, LRR3C: Repetición rica en leucina que contiene 3C, MICB: secuencia B relacionada con el polipéptido MHC de clase I, MMP9: matriz metalopeptidasa, ORMLD3: Regulador de la biosíntesis de esfingolípidos 3, PDGFRA: receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa, PLAU: activador de plasminógeno uroquinasa, PLAUR: receptor de uroquinasa, PTGR3: Prostaglandina reductasa 3, RUNX1: factor de transcripción que se codifica en humanos por el gen runx1, SCCA1: antígeno de carcinoma de células escamosas 1, SMAD: familia de proteínas estructuralmente similares, principales transductores de señal para los receptores del factor de crecimiento transformante beta, SOCS1: supresor de la señalización de citosinas 1, SPP1: fosfoproteína secretada 1, SYBL1: sinaptobrevina proteína 1, también conocido como asociada a vesícula de membrana de proteína 7, ZPBP: proteína de unión de la zona pelúcida, ZPBP2: proteína de unión a la zona pelúcida 2, RIP2: Proteína Interacción con Receptor 2. **Fuente:** Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. Indian J Med Res. 2011;134(2):149–61

Tabla 3. Distribución de la muestra de estudio por municipios, a partir de la población general y de asmáticos, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Municipios	Total Población	Total de asmáticos	Población de 5-18 años	Asmáticos de 5 -18 años	Muestra	
					Casos	Controles
Sandino	36 252	3 054	5 618	827	40	80
Mantua	23 778	3 118	3 596	989	45	90
Minas de Matahambre	31 705	2 625	4 956	1 181	56	112
Viñales	28 983	3 117	4 542	1 154	53	106
La Palma	33 990	3 014	5 461	986	45	90
Los Palacios	38 435	3 210	5 981	906	43	86
Consolación del Sur	88 466	7 834	13 749	2 296	109	218
Pinar del Río	192 572	16 394	29 260	4 120	191	382
San Luis	31 876	1 724	5 086	446	22	44
San Juan	43 180	4 031	6 782	1 052	51	102
Guane	35 732	4 158	5 692	1 760	80	160
Provincia	584 967	52 279	90 723	15 717	735	1470

Fuente: Dirección Provincial de Salud Pública, Departamento de Estadística, 2019

Tabla 4. Análisis de antecedentes familiares de asma en casos y controles, según grado y tipo de parentesco, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Tipo o grado familiar con asma	Casos (n=735)		Controles (n=1 470)		Total (n=2 205)		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF (p)	V.C	OR	OR IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
Primer grado	536	72,9	367	25,0	903	41,0	466,1	0,000	464,1	0,000	0,000	0,460	8,1	6,62	9,90
Progenitores	384	52,2	157	10,7	541	24,5	457,2	0,000	455,0	0,000	0,000	0,455	9,0	7,34	11,39
· Padre	187	25,4	53	3,6	240	10,9	240,9	0,000	238,6	0,000	0,000	0,331	9,1	6,62	12,57
· Madre	268	36,3	109	7,4	377	17,1	291,7	0,000	289,6	0,000	0,000	0,364	7,2	5,60	9,17
Hermanos	329	44,8	243	16,5	572	25,9	203,3	0,000	201,8	0,000	0,000	0,304	4,1	3,35	4,99
· Hermanos carnales	255	34,7	155	10,5	410	18,6	188,8	0,000	187,2	0,000	0,000	0,293	4,5	3,60	5,64
Medios hermanos	118	16	100	6,8	218	9,9	47	0,000	46	0,000	0,000	0,146	2,6	1,98	3,48
· Medios hermanos paternos	47	6,4	61	4,1	108	4,9	5,3	0,021	4,8	0,028	0,027	0,049	1,6	1,07	2,33
· Medios hermanos maternos	83	11,3	39	2,7	122	5,5	70,0	0,000	68,3	0,000	0,000	0,178	4,7	3,16	6,91
Segundo grado	428	58,2	583	39,7	1011	45,9	68,1	0,000	67,3	0,000	0,000	0,176	2,1	1,77	2,59
Abuelos	292	39,7	235	16	527	23,9	151,9	0,000	150,6	0,000	0,000	0,262	3,5	2,83	4,24
Abuelos paternos	149	20,3	140	9,5	289	13,1	49,7	0,000	48,8	0,000	0,000	0,15	2,4	1,88	3,10
· Abuelo paterno	54	7,3	58	3,9	112	5,1	11,8	0,001	11,1	0,001	0,001	0,073	1,9	1,32	2,83
· Abuela paterna	107	14,6	82	5,6	189	8,6	50,4	0,000	49,3	0,000	0,000	0,151	2,9	2,13	3,90
Abuelos maternos	149	20,3	97	6,6	246	13,1	92,4	0,000	91,1	0,000	0,000	0,205	3,6	2,74	4,73
· Abuelo materno	81	11	85	5,8	166	7,5	19,3	0,000	18,6	0,000	0,000	0,094	2,0	1,47	2,77
· Abuela materna	68	9,3	12	0,8	80	3,6	99,7	0,000	97,3	0,000	0,000	0,213	12,4	6,66	23,03
Tíos	257	35	399	27,1	656	29,8	14,3	0,000	14,0	0,000	0,000	0,081	1,4	1,24	1,73
· Tíos paternos	109	14,8	169	11,5	278	12,6	4,9	0,026	4,6	0,047	0,029	0,047	1,3	1,04	1,74
· Tíos maternos	193	26,3	296	20,1	489	22,2	10,6	0,001	10,3	0,001	0,001	0,069	1,4	1,15	1,74
Sobrinos	17	2,3	22	1,5	39	1,8	1,9	0,170	1,4	0,230	0,174	0,029	1,6	0,82	2,95
Primos hermanos dobles	6	0,8	14	1,0	20	0,9	0,1	0,751	0,0	0,937	0,817	0,007	0,9	0,33	2,24

Tabla 4 (continuación). Análisis de antecedentes familiares de asma en casos y controles, según grado y tipo de parentesco, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Tipo o grado familiar con asma	Casos (n=735)		Controles (n=1 470)		Total (n=2 205)		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF (p)	V.C	OR	OR IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
Tercer grado	270	36,7	384	26,1	654	29,7	26,5	0,000	26,0	0,000	0,000	0,110	1,6	1,36	1,99
Bisabuelos	112	15,2	173	11,8	285	12,9	5,2	0,022	4,9	0,026	0,026	0,049	1,3	1,04	1,74
· Bisabuelos paternos	38	5,2	56	3,8	94	4,3	2,2	0,136	1,9	0,168	0,146	0,032	1,4	0,90	2,09
· Bisabuelos maternos	82	11,2	125	8,5	207	9,4	4,1	0,044	3,7	0,053	0,053	0,043	1,4	1,00	1,81
Primos hermanos	213	29,0	297	20,2	510	23,1	21,2	0,000	21,0	0,000	0,000	0,098	1,6	1,31	1,98
· Primos hermanos paternos	87	11,8	129	8,8	216	9,8	5,2	0,023	4,9	0,028	0,027	0,049	1,4	1,04	1,86
· Primos hermanos maternos	143	19,5	191	13	334	15,1	15,9	0,000	15,4	0,000	0,000	0,085	1,6	1,27	2,06
Cuarto grado	230	31,3	345	23,5	289	13,1	3,3	0,067	3,1	0,078	0,071	0,039	1,3	0,98	1,64
· Hermanastros	5	0,7	0	0	5	0,2	10,0	0,002	7,2	0,007	0,004	0,067	-	-	-
Primos de segundo grado	220	30	330	22	550	25	14,7	0,000	12,9	0,000	0,000	0,081	1,5	1,195	2,01
· Primos paternos de II grado	105	14,3	179	12,2	284	12,9	1,9	0,163	1,8	0,185	0,177	0,030	1,2	0,92	1,55
· Primos maternos de II grado	160	21,8	165	11,2	325	14,7	43,4	0,000	42,5	0,000	0,000	0,140	2,2	1,73	2,79
Otros primos	20	2,7	15	1	35	1,6	9,1	0,003	8,0	0,005	0,004	0,064	2,7	1,38	5,33

Legenda: X²P: chi cuadrado de Pearson, P/p: probabilidad de chi cuadrado de Pearson, X²Y: chi cuadrado corregido de Yate, Y/p: probabilidad de chi cuadrado corregido de Yate, TEF: test exacto de Fisher, VC: coeficiente V de Crámer, OR: odds ratio, OR IC 95 %: intervalo de confianza de un 95 %, p: probabilidad, Sombreado el resultado no significativo.

Tabla 5. Análisis de la prevalencia familiar de asma y del parámetro lambda r (λr) según prevalencia poblacional de la enfermedad, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Familias	Familiares de casos (n=25 245)					Familiares de controles (n=59 526)					Total de familiares (n=84 771)				
	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p \text{ 5-18})$	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p \text{ 5-18})$	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p \text{ 5-18})$
Familiares de Primer Grado	1 017	3 074	0,33	4,14	2,07	473	5 647	0,08	1,05	0,52	1490	8721	0,17	2,14	1,07
Padre	187	735	0,25	3,18	1,59	53	1 470	0,04	0,45	0,23	240	2205	0,11	1,36	0,68
Madre	267	735	0,36	4,54	2,27	109	1470	0,07	0,93	0,46	376	2205	0,17	2,13	1,07
Hermanos carnales	394	1078	0,37	4,57	2,28	176	1549	0,11	1,42	0,71	570	2627	0,22	2,71	1,36
Medios hermanos maternos	111	222	0,50	6,25	3,13	62	348	0,18	2,23	1,11	173	570	0,30	3,79	1,90
Medios hermanos paternos	58	304	0,19	2,38	1,19	73	810	0,09	1,13	0,56	131	1114	0,12	1,47	0,73
Familiares de Segundo Grado	820	5963	0,14	1,72	0,86	953	11635	0,08	1,02	0,51	1773	17598	0,10	1,26	0,63
Abuelo paterno	54	735	0,07	0,92	0,46	58	1470	0,04	0,49	0,25	112	2205	0,05	0,63	0,32
Abuela paterna	107	735	0,15	1,82	0,91	82	1470	0,06	0,70	0,35	189	2205	0,09	1,07	0,54
Abuelo materno	81	735	0,11	1,38	0,69	85	1470	0,06	0,72	0,36	166	2205	0,08	0,94	0,47
Abuela materna	68	735	0,09	1,16	0,58	12	1470	0,01	0,10	0,05	80	2205	0,04	0,45	0,23
Tíos paternos	164	1433	0,11	1,43	0,72	229	2779	0,08	1,03	0,52	393	4212	0,09	1,17	0,58
Tíos maternos	311	1369	0,23	2,84	1,42	436	2588	0,17	2,11	1,05	747	3957	0,19	2,36	1,18
Sobrinos	29	181	0,16	2,00	1,00	35	318	0,11	1,38	0,69	64	499	0,13	1,60	0,80
Primos hermanos dobles	6	40	0,15	1,88	0,94	16	70	0,23	2,86	1,43	22	110	0,20	2,50	1,25
Familiares de Tercer grado	679	8 977	0,08	0,95	0,47	713	18280	0,04	0,49	0,24	1392	27257	0,05	0,64	0,32
Bisabuelos paternos	55	2 940	0,02	0,23	0,12	66	5880	0,01	0,14	0,07	121	8820	0,01	0,17	0,09
Bisabuelos maternos	115	2 940	0,04	0,49	0,24	164	5880	0,03	0,35	0,17	279	8820	0,03	0,40	0,20
Primos hermanos paternos	157	1 404	0,11	1,40	0,70	164	3482	0,05	0,59	0,29	321	4886	0,07	0,82	0,41
Primos hermanos maternos	352	1693	0,21	2,60	1,30	319	3038	0,11	1,31	0,66	671	4731	0,14	1,77	0,89

Tabla 5 (continuación). Análisis de la prevalencia familiar de asma y del parámetro lambda r (λr) según prevalencia poblacional de la enfermedad, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Familias	Familiares de casos (n=25 245)					Familiares de controles (n=59 526)					Total de familiares (n=84 771)				
	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$	Enfermos	Total	Enfermos/Total Riesgo	$\lambda r(p)$	$\lambda r(p\ 5-18)$
Familiares de Cuarto Grado	727	7 231	0,10	1,26	0,63	680	23964	0,03	0,35	0,18	1407	31195	0,05	0,56	0,28
Hermanastros	5	75	0,07	0,83	0,42	0	297	0,00	0,00	0,00	5	372	0,01	0,17	0,08
Primos de II grado paternos	238	2 835	0,08	1,05	0,52	332	9249	0,04	0,45	0,22	570	12084	0,05	0,59	0,29
Primos de II grado maternos	439	3802	0,12	1,44	0,72	322	12465	0,03	0,32	0,16	761	16267	0,05	0,58	0,29
Otros primos	45	519	0,09	1,08	0,54	26	1953	0,01	0,17	0,08	71	2472	0,03	0,36	0,18

Legenda: $\lambda r(p)$: λr teniendo en cuenta la prevalencia de asma en Pinar del Río, $\lambda r(p\ 5-18)$: λr teniendo en cuenta la prevalencia de asma en el grupo de edades de 5 a 18 años de edad en Pinar del Río, Se tuvo en cuenta para el cálculo de $\lambda r(p)$, la prevalencia de asma en la provincia de Pinar del Río (8,9x100hab), y para el cálculo de $\lambda r(p\ 5-18)$ la prevalencia de la enfermedad en el grupo de edades de 5-18 años de edad (15,8x100hab)(9)

Tabla 6. Análisis de la contribución genética en la agregación familiar del asma en casos y controles (diseño particular), periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables familiares	Casos n=25 764			Controles n=61 479			Total n=87 243			X ²	p	OR	IC	
	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL				Mín.	Máx.
Total familiares	3 188	12,4	25 764	2 845	4,6	61 479	6 133	7,0	87 243	1 838,1	0,000	3,0	2,86	3,17
Familiares de Primer Grado	2 157	70,3	3 070	473	8,4	5 647	1490	17,1	8 717	857,8	0,000	5,4	4,83	6,06
Progenitores	454	30,9	1 470	162	5,5	2 940	616	14,0	4 410	525,1	0,000	7,7	6,44	9,12
Padre	187	25,4	735	53	3,6	1 470	240	10,9	2 205	240,9	0,000	9,1	6,9	12,06
Madre	267	36,3	735	109	7,4	1 470	376	17,1	2 205	289,6	0,000	7,1	5,68	8,93
Hermanos carnales	394	36,6	1 078	176	11,4	1 549	570	21,7	2 627	237,3	0,000	4,5	3,71	5,44
Medios hermanos	169	32,1	526	135	11,7	1 158	304	18,1	1 684	102,5	0,000	3,6	2,8	4,6
Medios hermanos paternos	58	26,1	222	73	21,0	348	131	23,0	570	21,6	0,000	2,4	1,65	3,43
Medios hermanos maternos	111	36,5	304	62	7,7	810	173	15,5	1 114	66,4	0,000	4,6	3,19	6,66
Familiares de Segundo Grado	820	13,8	5 963	953	8,2	11 635	1 773	10,1	17 598	134,6	0,000	1,8	1,62	1,98
Abuelos	310	10,5	2 940	237	4,0	5 880	547	6,2	8 820	143,0	0,000	2,8	2,37	3,33
Abuelo paterno	54	7,4	735	58	4,0	1 470	112	5,1	2 205	11,8	0,0006	1,9	1,33	2,81
Abuela paterna	107	14,6	735	82	5,6	1 470	189	8,6	2 205	50,4	0,000	2,9	2,15	3,86
Abuelo materno	81	11,0	735	85	5,8	1 470	166	7,5	2 205	19,3	0,000	2,0	1,48	2,76
Abuela materna	68	9,3	735	12	0,8	1 470	80	3,6	2 205	99,7	0,000	12,4	7,56	20,31
Tíos	475	17,0	2 802	665	12,4	5 367	1 140	14,0	8 169	31,9	0,000	1,4	1,27	1,63
Tíos paternos	164	11,4	1 433	229	8,2	2 779	393	9,3	4 212	11,5	0,0007	1,4	1,17	1,78
Tíos maternos	311	22,7	1 369	436	16,9	2 588	747	18,9	3 957	20,1	0,000	1,5	1,23	1,71
Sobrinos	29	16,0	181	35	11,0	318	64	12,8	499	2,6	0,1072	1,5	0,91	2,6
Primos hermanos dobles	6	15,0	40	16	22,9	70	22	20,0	110	1,0	0,3217	0,6	1,65	0,22

Tabla 6 (continuación). Análisis de la contribución genética en la agregación familiar del asma en casos y controles (diseño particular), periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables familiares	Casos n=25 764			Controles n=61 479			Total n=87 243			X ²	p	OR	IC	
	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL	FA	FR	TOTAL				Min.	Máx.
Familiares de Tercer grado	679	7,6	8 977	713	3,9	18 280	1 392	5,1	27 257	166,7	0,000	2,0	1,82	2,25
Bisabuelos	170	2,9	5 880	230	2,0	11 760	400	2,3	17 640	15,5	0,0001	1,5	1,22	1,82
Bisabuelos paternos	55	1,9	2 940	66	1,1	5 880	121	1,4	8 820	8,1	0,0044	1,7	1,18	2,4
Bisabuelos maternos	115	3,9	2 940	164	2,8	5 880	279	3,2	8 820	16,7	0,000	1,7	1,3	2,1
Primos hermanos	509	16,4	3 097	483	7,4	6 520	992	10,3	9 617	185,0	0,000	2,5	2,16	2,8
Primos hermanos paternos	157	11,2	1 404	164	4,7	3 482	321	6,6	4 886	68,3	0,000	2,6	2,04	3,18
Primos hermanos maternos	352	20,8	1 693	319	10,5	3 038	671	14,2	4 731	94,6	0,000	2,2	1,9	2,64
Familiares de Cuarto Grado	727	10,1	7 231	680	2,8	23 964	1 407	4,5	31 195	671,6	0,000	3,8	3,46	4,24
Hermanastros	5	6,7	75	0	0,0	297	5	1,3	372	20,1	0,000			
Total otros primos	554	15,3	3 616	509	6,0	8 473	992	8,2	12 089	34,9	0,000	1,5	1,28	1,64
Primos de II grado	677	10,2	6 637	654	3,0	21 714	1 331	4,7	28 351	587,1	0,000	3,7	3,3	4,07
Primos de II Grado paternos	238	8,4	2 835	332	3,6	9 249	570	4,7	12 084	111,5	0,000	2,5	2,08	2,91
Primos de II Grado maternos	439	11,6	3 802	322	2,6	12 465	761	4,7	16 267	524,9	0,000	4,9	4,29	5,64
Otros primos	45	8,7	519	26	1,3	1 953	71	2,9	2 472	79,2	0,000	7,0	4,58	10,82

Tabla 7. Heredabilidad del asma en Cuba por provincias, según estudios en gemelos. La Habana, 2007

Provincia	Heredabilidad (h ²)
Pinar del Río	0.9
Ciudad Habana	0.7
Matanzas	0.76
Villa Clara	0.78
Cienfuegos	0.38
Sancti Spíritus	0.7
Ciego de Ávila	0.82
Camagüey	0.76
Las Tunas	0.74
Holguín	0.68
Granma	0.9
Santiago de Cuba	0.7
Guantánamo	0.6
Isla de la Juventud	0.7

Fuente: Registro Nacional de Gemelos. Centro Nacional de Genética Médica. Sombreados los indicadores más altos del país

Tabla 8. Prueba de Kolmogórov-Smirnov, para una muestra para análisis de la correlación entre parientes

		Proporción esperada	Proporción observada
N		25	25
Parámetros normales ^{a,b}	Media	.2475	.1652
	Desviación estándar	.16186	.11734
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.254	.198
	Positivo	.254	.198
	Negativo	-.181	-.129
Estadístico de prueba		.254	.198
Sig. asintótica (bilateral)		.000 ^c	.013 ^c

a. La distribución de prueba es normal. b. Se calcula a partir de datos. c. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 9. Pruebas de normalidad ^{b,c,d} para cuantificación de inmunoglobulinas

Caso o control	Kolmogórov-Smirnov			Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
Inmunoglobulinas A	Caso	.296	141	.000	.623	141	.000
	Control	.516	1470	.000	.198	1470	.000
Inmunoglobulinas G	Caso	.105	141	.001	.945	141	.000
	Control	.535	1470	.000	.257	1470	.000
Inmunoglobulinas M	Caso	.163	141	.000	.909	141	.000
	Control	.533	1470	.000	.252	1470	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

b. Linfocitos es constante cuando Caso o control = Control. Se ha omitido

c. Monocitos es constante cuando Caso o control = Control. Se ha omitido

d. Eosinófilos es constante cuando Caso o control = Control. Se ha omitido

Tabla 10. Análisis de antecedentes de infecciones como riesgo para el asma en casos y controles, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Tipo de infecciones	Casos		Controles		Total		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF (p)	VC	OR	IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
Oftalmológicas	55	7,5	164	11,2	219	9,9	7,4	0,007	7,0	0,008	0,006	0,058	1,6	1,13	2,14
Digestivas	47	6,4	55	3,7	102	4,6	7,8	0,005	7,2	0,007	0,007	0,060	1,8	1,18	2,62
• Caries dentales	214	29,1	356	24,2	570	25,9	6,1	0,013	5,9	0,015	0,015	0,053	1,3	1,05	1,57
• Parasitismo	284	38,6	293	19,9	577	26,2	88,8	0,000	87,8	0,000	0,000	0,201	2,5	2,08	3,08
Infecciones respiratorias altas	564	76,7	359	24,4	923	41,9	551,0	0,000	548,8	0,000	0,000	0,500	10,2	8,29	12,57
• Adenoiditis	112	15,2	22	1,5	134	6,1	162,1	0,000	159,7	0,000	0,000	0,271	11,8	7,42	18,87
• Amigdalitis	375	51,0	301	20,5	676	30,7	215,0	0,000	213,6	0,000	0,000	0,312	4,1	3,34	4,90
• Otitis	251	34,1	60	4,1	311	14,1	365,7	0,000	363,2	0,000	0,000	0,407	12,2	9,03	16,45
Infecciones respiratorias bajas	405	55,1	297	20,2	702	31,8	275,0	0,000	273,4	0,000	0,000	0,353	4,8	4,00	5,88
• Neumonía intersticial	342	46,5	82	5,6	424	19,2	529,1	0,000	526,5	0,000	0,000	0,490	14,7	11,29	19,21
Neumonía lobar	20	2,7	118	8	138	6,3	23,5	0,000	22,6	0,000	0,000	0,103	0,32	0,20	0,52
• Bronconeumonía	117	15,9	231	15,7	348	15,8	0,0	0,951	0,0	0,951	0,902	0,003	1,0	0,80	1,29
Total infecciones respiratorias	663	90,2	558	38,0	1221	55,4	541,2	0,000	539,1	0,000	0,000	0,495	15,1	11,55	19,62
Infecciones en piel	454	61,8	381	25,9	835	37,9	267,7	0,000	266,1	0,000	0,000	0,348	4,6	3,82	5,58
• Celulitis	33	4,5	0	0,0	33	1,5	67,0	0,000	64,0	0,000	0,000	0,174	3,1	2,91	3,29
• Impétigo	250	34,0	219	14,9	469	21,3	106,9	0,000	105,8	0,000	0,000	0,220	2,9	2,39	3,63
• Foliculitis	21	2,9	11	0,7	32	1,5	15,2	0,000	13,8	0,000	0,000	0,083	3,9	1,87	8,14
• Forúnculo	168	22,9	164	11,2	332	15,1	52,5	0,000	51,5	0,000	0,000	0,154	2,4	1,86	2,99
• Ántrax	21	2,9	10	0,7	31	1,4	16,8	0,000	15,2	0,000	0,000	0,087	4,3	2,01	9,17
• Hidrosadenitis	52	7,1	12	0,8	64	2,9	68,1	0,000	65,9	0,000	0,000	0,176	9,3	4,91	17,44
• Absceso subcutáneo	66	9,0	0	0,0	66	3,0	136,1	0,000	133,0	0,000	0,000	0,248	3,2	3,00	3,41
Neurológicas	5	0,7	60	4,1	65	2,9	19,8	0,000	18,6	0,000	0,000	0,095	0,16	0,06	0,40

Legenda: X²P: Chi Cuadrado de Pearson, X²Y: Chi Cuadrado de Yate, TEF: test exacto de Fisher, VC: Coeficiente V de Crámer, OR: Odds Ratio, OR IC 95 %: Intervalo de confianza de un 95 %, p: probabilidad. Sombreados los resultados no significativos

Tabla 11. Análisis de antecedentes ambientales de riesgo para el asma en casos y controles, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Casos		Controles		Totales		X2P	P/p	X2Y	Y/p	TEF(p)	VC	OR	IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
Tabaquismo pre/perinatal	495	67,3	494	33,6	989	44,9	225,5	0,000	224,2	0,000	0,000	0,320	4,1	3,38	4,92
• Tabaquismo/madre	81	11	88	6	169	7,7	17,5	0,000	16,8	0,000	0,000	0,089	1,9	1,42	2,67
• Madre fumadora pasiva durante el embarazo	482	65,6	429	29,2	911	41,3	267,7	0,000	266,2	0,000	0,000	0,348	4,6	3,83	5,59
• Sobrepeso/Obesidad durante el embarazo	28	3,8	445	30,3	473	21,5	203,6	0,000	202,1	0,000	0,000	0,304	0,1	0,06	0,14
• Fumador pasivo	91	12,4	39	2,7	130	5,9	83,6	0,000	81,8	0,000	0,000	0,195	5,2	3,52	7,63
Postnatales	683	92,9	464	31,6	1 147	52	739,2	0,000	736,7	0,000	0,000	0,579	28,5	21,04	38,54
• No LME	646	87,9	185	12,6	831	37,7	1 183,3	0,000	1180,1	0,000	0,000	0,733	50,4	38,49	66,04
• Reflujo gastroesofágico	176	23,9	91	6,2	267	12,1	145,1	0,000	143,5	0,000	0,000	0,257	4,8	3,64	6,26
• Esquema de vacunación incompleto	196	26,7	1328	90,3	1524	69,1	930,7	0,000	927,7	0,000	0,000	0,650	0,0	0,03	0,05
• Uso de tetes	15	2	0	0	15	0,7	30,2	0,000	27,3	0,000	0,000	0,117	-		
• Uso de tete antecedente	95	12,9	479	32,6	574	26	98,4	0,000	97,3	0,000	0,000	0,211	0,3	0,24	0,39
• Succión de dedos	21	2,9	110	7,5	131	5,9	18,8	0,000	17,9	0,000	0,000	0,092	0,4	0,23	0,59
• Succión de dedos antecedente	131	17,8	450	30,6	581	26,3	41,3	0,000	40,6	0,000	0,000	0,137	0,5	0,40	0,61
• Se come las uñas	114	15,5	363	24,7	477	21,6	24,4	0,000	23,8	0,000	0,000	0,105	0,6	0,44	0,71
• Comió uñas antecedente	117	15,9	268	18,2	385	17,5	1,8	0,177	1,7	0,197	0,191	0,029	0,8	0,67	1,08

Tabla 11 (continuación). Análisis de antecedentes ambientales de riesgo para el asma en casos y controles, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Casos		Controles		Totales		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF(p)	VC	OR	IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
• Sobre peso/obesidad	145	19,7	276	18,8	421	19,1	0,3	0,592	0,2	0,632	0,605	0,011	1,1	0,85	1,33
• Cicatrización lenta	6	5,3	0	0	6	5	0,4	0,504	0,0	1,000	1,000	0,061	-		
Domiciliarios	491	66,8	868	59	1 359	61,6	12,5	0,000	12,1	0,000	0,000	0,075	1,4	1,16	1,68
• Mosquitero	123	16,7	252	17,1	375	17	0,1	0,810	0,0	0,857	0,857	0,005	1,0	0,77	1,23
• Uso cortinas	440	59,9	1033	70,3	1473	66,8	23,9	0,000	23,5	0,000	0,000	0,104	0,6	0,52	0,76
• Uso de cortinas en cuarto donde duerme	286	38,9	709	48,2	995	45,1	17,2	0,000	16,8	0,000	0,000	0,088	0,7	0,57	0,82
• Muebles con forro de damasco	166	22,6	559	38	725	32,9	52,9	0,000	52,2	0,000	0,000	0,155	0,5	0,39	0,58
• Peluches	232	31,6	781	53,1	1013	45,9	91,8	0,000	90,9	0,000	0,000	0,204	0,4	0,34	0,49
• Perros	327	44,5	629	42,8	956	43,4	0,6	0,447	0,5	0,475	0,466	0,016	1,1	0,90	1,28
• Cucarachas	206	28	353	24	559	25,4	4,2	0,041	4,0	0,047	0,043	0,043	1,2	1,01	1,51
• Ratones	69	9,4	419	28,5	488	22,1	103,9	0,000	102,8	0,000	0,000	0,217	0,3	0,20	0,34
• Murciélagos	10	1,4	56	3,8	66	3	10,1	0,001	9,3	0,002	0,001	0,068	0,3	0,18	0,69
• Gatos	104	14,1	211	14,4	315	14,3	0,0	0,897	0,0	0,949	0,949	0,003	1,0	0,76	1,27
• Palomas	69	9,4	56	3,8	125	5,7	28,5	0,000	27,5	0,000	0,000	0,114	2,6	1,82	3,77
• Pájaros	50	6,8	120	8,2	170	7,7	1,3	0,259	1,1	0,296	0,272	0,024	0,8	0,58	1,16
• Uñas postizas en la madre	184	25	500	34	684	31	18,5	0,000	18,0	0,000	0,000	0,092	0,6	0,53	0,79
• Fumador pasivo	91	34,7	39	43,8	130	37	2,4	0,125	2,0	0,159	0,130	0,082	0,7	0,42	1,11
• Fumador activo	2	0,8	0	0	2	0,6	0,7	0,408	0,0	0,991	1,000	0,044	-		
• Hacinamiento	27	10,3	8	9	35	10	0,1	0,720	0,0	0,878	0,839	0,019	1,2	0,51	2,66
• Consumo de huevo	661	89,9	1423	96,8	2084	94,5	44,6	0,000	43,3	0,000	0,000	0,142	0,3	0,20	0,43

Tabla 11 (continuación). Análisis de antecedentes ambientales de riesgo para el asma en casos y controles, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Casos		Controles		Totales		X ² P	P/p	X ² Y	Y/p	TEF(p)	VC	OR	IC 95 %	
	No.	%	No.	%	No.	%								Mín.	Máx.
• Salchichas	616	83,8	1312	89,3	1928	87,4	13,2	0,000	12,7	0,000	0,000	0,077	0,6	0,48	0,81
• Chocolate	522	71	1130	76,9	1652	74,9	8,9	0,003	8,6	0,003	0,003	0,064	0,7	0,60	0,90
• Jugos en caja	453	61,6	1221	83,1	1674	75,9	123,1	0,000	121,9	0,000	0,000	0,236	0,3	0,27	0,40
• Refrescos gaseados	553	75,2	1420	96,6	1973	89,5	237,5	0,000	235,2	0,000	0,000	0,328	0,1	0,08	0,15
• Refrescos en polvo	554	75,4	1417	96,4	1971	89,4	228,2	0,000	226,0	0,000	0,000	0,322	0,1	0,08	0,16
• Gelatina	386	52,5	1103	75	1489	67,5	113,3	0,000	112,3	0,000	0,000	0,227	0,4	0,31	0,44
• Consumo de frutos secos	547	74,4	1444	98,2	1991	90,3	317,0	0,000	314,3	0,000	0,000	0,379	0,1	0,03	0,08
• Otros alimentos chatarras	675	91,8	1358	92,4	2033	92,2	0,2	0,653	0,1	0,715	0,674	0,010	0,9	0,67	1,29

Leyenda: X²P: Chi Cuadrado de Pearson, X²Y: Chi Cuadrado de Yate, TEF: test exacto de Fisher, VC: Coeficiente V de Crámer, OR: Odds Ratio, OR IC 95 %: Intervalo de confianza de un 95 %, p: probabilidad, LME: lactancia materna exclusiva. Sombreados los resultados no significativos

Tabla 12. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos y control según grado familiar, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Familiar de primer grado			Familiar de segundo grado			Familiar de tercer grado			Familiar de cuarto grado		
	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA
Neumonía intersticial	162,24	108,15	21,54	30,75	30,22	16,61	21,33	27,38	17,64	32,45	15,98	14,83
Bronconeumonía	6,8	9,30	9,62	2,25	2,05	3,07	2,24	1,09	2,2	1,64	1,16	2,17
Celulitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Impétigo	21,92	33,63	12,79	6,3	5,52	4,75	5,73	4,14	4,23	2,34	5,00	4,8
Foliculitis	15,95	36,45	12,6	12,34	3,42	3,72	4	8,02	6,47	12,6	3,87	4,38
Forúnculo	14,92	23,00	11,24	5,09	5,61	4,75	3,56	4,35	4,25	2,98	2,87	3,56
Ántrax	31,85	25,71	11,22	7,1	11,35	7,46	9,54	6,36	5,52	-	-	-
Hidrosadenitis	45,02	96,58	20	15,71	26,54	14,31	24,85	12,96	9,58	2,23	16,36	13,47
Adenoiditis	73,48	125,43	23,34	19,25	37,92	18,91	10,87	29,07	17,79	21,9	16,46	13,31
Amigdalitis	35,08	34,24	12,39	9,14	8,13	5,98	6,56	6,12	5,48	4,64	5,55	5,48
Otitis	98,11	92,54	19,6	32,3	21,47	12,48	16,28	22,95	15,2	20,37	13,79	12,78
Oftalmológicas	5,59	5,05	8,64	1,67	0,87	2,45	1,07	1,03	2,27	0,85	0,81	1,9
Digestivas	13,26	13,83	9,8	2,63	5,87	4,86	1,91	3,66	3,85	0,43	2,64	3,31
Caries dentales	10,92	8,68	8,75	3,06	1,37	2,51	2,12	1,94	2,81	2,51	0,85	1,86
Parasitismo	20,59	21,21	10,78	5,11	7,06	5,35	4,22	3,80	3,99	2,48	4,00	4,18
Sobrepeso/obesidad	8,35	10,52	9,72	2,17	2,43	3,29	1,84	1,55	2,56	1,33	1,35	2,33
Tabaquismo en la madre	12,27	16,24	10,18	5,41	0,00	1,75	2,55	3,56	3,8	4,31	2,01	2,89
Madre fumadora pasiva en el embarazo	36,83	24,27	10,26	7,32	0,76	2	6,9	3,34	4,52	7,15	1,03	4,07
No lactancia materna exclusiva	602,68	576,35	67,73	136,81	145,02	57,57	1262,67	84270,94	1129,51	74,21	142,77	60,27
Reflujo gastroesofágico	35,48	30,14	11,58	8,31	10,05	6,98	12,22	0,65	1,62	7,1	5,69	5,86
Perros	9,37	9,03	9,12	2,19	1,99	3,01	1,97	1,23	2,26	1,73	0,93	1,93
Cucarachas	10,52	8,61	8,81	2,72	2,56	3,32	1,82	2,41	3,13	1,26	1,81	2,69
Palomas	20,75	23,07	11	6,62	3,52	3,76	4,75	3,86	4,01	6,16	2,44	3,29
Hacinamiento	-	-	-	4,59	12,04	9,05	2,56	1,90	2,85	-	-	-
Consumo de caramelos	9,72	11,88	10,69	2,48	3,06	3,72	1,79	1,82	2,76	1,44	0,93	1,93

Tabla 12 (continuación). Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos y control según grado familiar, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Factores ambientales	Familiar de primer grado			Familiar de segundo grado			Familiar de tercer grado			Familiar de cuarto grado		
	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA	ORg-a	OR EM	OR EA
Fumador pasivo	84,8	26,92	11,18	19,37	5,82	4,93	9,29	6,79	5,95	3,85	7,61	7,02
Absceso subcutáneo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infecciones respiratorias bajas	35,87	37,95	12,74	10,58	9,26	6,59	7,92	7,04	6,15	7,88	4,82	5,61
Infecciones respiratorias altas	88,79	92,21	19,33	30,65	45,53	17,13	17,01	26,38	14,19	11,93	18,45	12,61
Infecciones respiratorias total	113	101,81	21,22	54,12	102,99	28,53	25,56	35,26	18,96	19,24	22,16	16,83
Infecciones en piel	34,98	65,78	16,81	9,97	9,62	6,67	8,04	8,00	6,39	4,86	7,92	6,55
Total de otras infecciones	12,56	16,12	11,84	3,08	3,85	4,09	1,97	1,96	2,83	1,57	1,38	2,35
Tabaquismo pre-perinatal	31,14	22,31	10,02	6,07	0,52	1,65	5,94	2,99	4,14	6,45	0,94	3,62
Factores postnatales	306,41	392,70	47,02	57,89	49,80	28,24	657,36	36779,65	582,22	40,51	87,27	35,93
Factores domiciliarios	11,26	8,54	8,08	2,66	1,66	2,62	2,33	1,35	2,32	2,13	0,80	1,88

Legenda: OR g-a: odd ratio observado de la interacción genoma ambiente, OR EM: odd ratio estimado multiplicativo, OR EA: odd ratio estimado aditivo. Sombreados los resultados significativos

Tabla 13. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de primer grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables	OR	Familiar I grado	Progenitores	Padre	Madre	Total hermanos	Hermanos carnales	Medios hermanos paternos	Medios hermanos maternos
		8,095	9,149	9,123	7,124	4,092	4,507	1,578	4,671
Oftalmológicas	1,553	0,989	1,197	1,108	1,284	0,878	0,909	0,834	0,772
Digestivas	1,758	1,089	1,665	1,727	1,204	0,558	0,628	0,635	0,931
Caries dentales	1,285	1,143	1,088	0,855	1,193	1,211	1,022	1,558	1,717
Parasitismo	2,530	0,968	0,925	1,023	0,971	1,228	1,238	0,894	0,788
-Infecciones respiratorias altas	10,207	0,914	0,72	0,906	0,727	1,633	1,382	2,671	1,426
Adenoiditis	11,832	0,826	0,979	1,339	0,926	0,837	0,755	1,345	0,739
Amigdalitis	4,046	0,934	0,738	0,785	0,786	1,336	1,239	1,592	1,441
Otitis	12,187	1,062	0,927	1,037	0,806	1,616	1,601	1,212	1,241
-Infecciones respiratorias bajas	4,847	1,077	0,987	0,89	1,266	1,358	1,742	1,107	0,861
Neumonía intersticial	14,730	0,989	1,007	0,944	1,119	1,191	1,717	0,767	0,692
Bronconeumonía	1,015	1,036	0,955	0,811	1,267	1,208	1,163	1,678	1,189
-Total infecciones respiratorias	15,050	1,122	0,977	0,947	1,157	1,225	1,428	1,635	0,879
-Infecciones en piel	4,618	0,764	1,117	1,3	1,135	0,886	0,729	0,906	0,831
Celulitis	3,094	0,847	0,854	1,104	0,645	0,794	0,695	1,495	1,804
Impétigo	2,944	0,778	0,985	0,95	1,115	0,978	0,726	1,107	1,323
Foliculitis	3,901	1,597	1,502	1,178	1,617	1,67	1,164	0,726	1,891
Forúnculo	2,360	0,98	1,007	1,381	0,815	1,126	0,957	1,033	1,002
Ántrax	4,294	1,597	1,006	1,483	0,873	1,67	2,119	1,070	0,385
Hidrosadenitis	9,250	1,008	1,267	0,975	1,311	0,898	0,908	0,567	0,825

Tabla 13 (continuación). Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de primer grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables	OR	Familiar I grado	Progenitores	Padre	Madre	Total hermanos	Hermanos carnales	Medios hermanos paternos	Medios hermanos maternos
Absceso subcutáneo	3,197	0,989	1,453	1,647	1,154	0,732	0,868	0,676	0,621
-Tabaquismo pre/perinatal	4,075	1,28	1,061	0,685	1,434	1,146	1,007	1,153	2,018
Tabaquismo/madre	1,945	1,149	1,229	0,82	1,735	1,166	1,190	0,738	1,595
Madre fumadora pasiva durante el embarazo	4,623	1,291	1,029	0,697	1,334	1,137	1,021	1,128	1,886
-Postnatales	28,477	0,706	1,014	1,148	0,831	0,866	0,706	0,806	1,570
No lactancia materna exclusiva	50,417	0,756	0,835	0,976	0,913	0,992	0,841	1,168	1,150
Reflujo gastroesofágico	4,771	1,352	1,164	1,009	0,97	1,243	1,066	0,739	2,084
Sobrepeso/obesidad	1,063	0,818	0,91	1,199	0,776	1,039	0,847	1,107	1,551
Fumador pasivo	1,396	1,367	1,319	1,2	1,233	0,916	0,969	0,833	1,226
-Domiciliarios	1,072	1,095	1,232	1,106	1,044	1,083	1,200	1,064	0,814
Perros	1,232	0,883	0,879	0,911	0,85	1,355	1,423	1,592	0,899
Cucarachas	2,616	1,1	0,983	0,762	0,894	0,916	0,773	1,496	1,356
Palomas	5,185	0,901	0,997	0,954	0,928	1,222	1,412	0,892	1,033
Hacinamiento	1,163	0,833	0,916	0,496	1,031	0,608	0,641	1,073	0,765
-Alimentarios comida chatarra (caramelos)	1,095	0,836	1,024	1,331	0,937	0,861	0,912	0,855	1,170

Sombreados los resultados significativos

Tabla 14. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de segundo grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables		Familiar II grado	Abuelos	Abuelo paterno	Abuela paterna	Abuelo materno	Abuela materna	Tíos	Tíos paternos	Tíos maternos	Sobrinos	Primos hermanos dobles
	OR	2,121	3,464	1,482	1,817	1,521	2,708	1,443	1,340	1,412	1,558	0,856
Oftalmológicas	1,553	1,823	1,395	0,219	1,162	2,179	0,979	1,620	1,135	0,956	0,769	1,009
Digestivas	1,758	0,421	0,443	0,852	0,528	0,343	0,907	0,549	0,831	0,649	1,025	1,009
Caries dentales	1,285	1,988	1,675	0,842	1,713	1,249	1,810	1,582	1,506	1,297	1,015	1,219
Parasitismo	2,530	0,802	0,957	1,295	1,031	0,821	0,739	0,897	1,089	0,821	2,988	1,013
-Infecciones respiratorias altas	10,207	0,530	0,605	0,773	0,743	0,644	0,702	0,572	0,809	0,479	1,425	1,521
Adenoiditis	11,832	0,647	0,617	1,290	0,667	0,495	0,955	0,744	0,950	0,646	0,737	5,688
Amigdalitis	4,046	0,970	0,761	0,588	0,974	0,929	0,737	1,151	1,109	0,960	0,666	0,477
Otitis	12,187	1,047	1,171	1,051	1,023	1,085	1,302	0,834	0,733	0,856	1,738	1,940
-Infecciones respiratorias bajas	4,847	1,050	0,894	0,941	1,047	0,772	1,106	1,287	1,243	1,245	1,508	0,813
Neumonía intersticial	14,730	1,042	0,937	0,990	1,055	0,813	1,166	1,167	1,152	1,094	1,301	1,150
Bronconeumonía	1,015	0,995	0,789	0,773	0,997	0,812	0,790	1,361	1,137	1,506	1,135	1,057
-Total infecciones respiratorias	15,050	0,431	0,461	0,859	0,612	0,581	0,522	0,603	1,088	0,521	1,756	0,991
-Infecciones en piel	4,618	0,991	1,015	1,056	1,262	1,059	0,628	1,006	1,511	0,809	2,948	0,616
Celulitis	3,094	0,972	0,985	2,380	1,050	1,120	1,107	1,220	1,584	1,056	4,914	1,009
Impétigo	2,944	1,145	0,992	0,968	1,133	1,028	0,732	1,190	1,380	0,980	2,845	0,970
Foliculitis	3,901	3,133	0,932	0,624	0,287	2,623	0,483	3,130	6,914	0,288	1,024	1,008
Forúnculo	2,360	0,807	0,976	0,566	1,308	1,297	0,627	0,820	1,005	0,777	1,039	0,673
Ántrax	4,294	0,955	1,393	0,624	1,875	0,846	1,033	0,928	1,180	1,419	1,024	1,008
Hidrosadenitis	9,250	0,643	0,483	0,759	0,606	0,475	0,374	0,897	0,886	0,832	1,026	1,009

Tabla 14 (continuación). Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de segundo grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables		Familiar II grado	Abuelos	Abuelo paterno	Abuela paterna	Abuelo materno	Abuela materna	Tíos	Tíos paternos	Tíos maternos	Sobrinos	Primos hermanos dobles
	OR	2,121	3,464	1,482	1,817	1,521	2,708	1,443	1,340	1,412	1,558	0,856
Absceso subcutáneo	3,197	0,496	0,497	0,577	0,562	0,496	0,610	0,856	1,627	0,811	3,256	1,009
-Tabaquismo pre/perinatal	4,075	11,423	5,185	1,762	2,193	0,836	3,053	8,459	0,780	4,935	0,966	0,988
Tabaquismo/madre	1,945	1,885	3,100	1,090	1,196		1,116	1,174	1,111	1,053	1,078	8,346
Madre fumadora pasiva durante el embarazo	4,623	8,823	3,711	1,917	2,399	3,032	3,324	8,035	0,774	4,629	0,965	0,988
-Postnatales	28,477	1,104	1,388	2,060	1,330	0,658	5,547	1,499	0,624	2,810	0,975	0,376
No lactancia materna exclusiva	50,417	0,757	1,019	3,808	0,686	0,862	1,037	0,766	0,410	0,960	0,184	0,686
Reflujo gastroesofágico	4,771	1,389	1,002	0,800	0,906	0,970	1,476	1,690	0,631	2,682	1,333	1,011
Sobrepeso/obesidad	1,063	0,951	0,944	0,306	1,291	0,916	1,061	1,131	1,504	1,042	3,770	0,813
Fumador pasivo	1,396	1,720	2,026	1,461	1,538	1,412	2,201	1,800	1,378	1,721	3,062	1,009
-Domiciliarios	1,072	1,613	1,400	1,195	1,258	1,378	1,214	1,822	1,114	1,594	0,338	2,500
Perros	1,232	1,332	1,740	0,998	1,325	0,998	0,753	1,648	1,164	1,579	0,376	1,250
Cucarachas	2,616	0,921	0,897	0,717	1,056	0,825	1,454	0,941	0,920	0,805	0,786	13,134
Palomas	5,185	1,855	1,638	0,548	1,413	2,276	1,325	1,695	0,734	1,936	1,296	1,009
Hacinamiento	1,163	0,861	0,680	0,526	0,823	0,793	0,547	0,990	0,474	1,118	0,526	1,009
-Alimentarios comida chatarra (caramelos)	1,095	0,848	1,058	0,835	1,170	1,042	1,052	0,760	0,833	0,859	0,413	0,989

Sombreados los resultados significativos

Tabla 15. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de tercer grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables		Familiar III grado	Bisabuelos	Bisabuelos paternos	Bisabuelos maternos	Total primos	Primos hermanos paternos	Primos hermanos maternos
	OR	1,642	1,348	1,377	1,351	1,597	1,396	1,618
Oftalmológicas	1,553	1,61	0,943	0,675	0,973	1,276	0,905	1,31
Digestivas	1,758	0,506	0,5	0,382	0,526	0,543	0,88	0,474
Caries dentales	1,285	1,265	0,873	1,131	0,763	1,426	1,577	1,459
Parasitismo	2,530	1,15	0,988	0,923	1,018	0,994	0,914	1,105
-Infecciones respiratorias altas	10,207	0,698	0,503	0,564	0,541	0,772	0,947	0,67
Adenoiditis	11,832	0,497	0,628	0,296	0,75	0,64	0,53	0,763
Amigdalitis	4,046	1,131	0,772	1,97	0,686	1,163	1,274	0,967
Otitis	12,187	0,944	0,701	0,278	1	1,14	0,959	1,31
-Infecciones respiratorias bajas	4,847	1,159	0,891	0,9	0,86	1,232	0,772	1,493
Neumonía intersticial	14,730	0,918	0,706	0,738	0,75	1,098	0,789	1,209
Bronconeumonía	1,015	2,045	1,659	1,693	1,446	1,833	1,331	1,814
-Total infecciones respiratorias	15,050	0,794	0,651	0,558	0,755	0,772	0,57	0,829
-Infecciones en piel	4,618	0,889	1,037	1,362	0,909	0,833	1,073	0,689
Celulitis	3,094	0,634	0,759	0,562	0,789	0,75	0,736	0,916
Impétigo	2,944	1,086	1,432	1,612	1,353	0,967	1,148	0,867
Foliculitis	3,901	0,529	0,578	0,915	0,391	0,55	0,779	0,428
Forúnculo	2,360	0,825	0,698	0,895	0,546	0,866	1,008	0,704
Ántrax	4,294	1,062	1,32	0,915	1,34	0,735	0,365	0,973
Hidrosadenitis	9,250	1,083	1,012	0,342	1,261	0,959	1,623	0,52

Tabla 15 (continuación). Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de tercer grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables	OR	Familiar III grado	Bisabuelos	Bisabuelos paternos	Bisabuelos maternos	Total primos	Primos hermanos paternos	Primos hermanos maternos
Absceso subcutáneo	3,197	0,673	1,125	1,991	0,94	0,555	0,874	0,546
-Tabaquismo pre/perinatal	4,075	2,502	1,466	2,695	1,195	3,038	1,313	5,69
Tabaquismo/madre	1,945	1,141	0,762	1,238	0,608	1,458	1,195	1,209
Madre fumadora pasiva durante el embarazo	4,623	2,483	1,524	2,927	1,223	3,001	1,265	5,737
-Postnatales	28,477	0,019	0,988	0,306	1,194	0,013	0,02	0,791
No lactancia materna exclusiva	50,417	0,014	0,372	0,358	0,366	0,009	0	1,026
Reflujo gastroesofágico	4,771	25,13	3,488	0,581	5,141	32,918	0,941	0,188
Sobrepeso/obesidad	1,063	1,324	1,205	0,915	1,261	1,374	1,345	1,222
Fumador pasivo	1,396	1,732	1,113	0,593	1,246	2,053	1,284	2,454
-Domiciliarios	1,072	1,444	1,226	1,233	1,151	1,653	1,189	2,03
Perros	1,232	1,293	1,144	1,263	1,088	1,336	1,465	1,25
Cucarachas	2,616	0,751	0,98	1,941	0,752	0,764	0,638	0,874
Palomas	5,185	1,279	1,061	1,887	0,739	1,208	1,472	1,06
Hacinamiento	1,163	1,008	0,777	0,607	0,793	1,17	1,146	1,76
-Alimentarios comida chatarra (caramelos)	1,095	1,059	0,976	0,952	1,15	1,112	1,36	0,894

Sombreados los resultados significativos

Tabla 16. Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de cuarto grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables	OR	Familiares IV grado	Hermanastros	Total otros primos	Primos paternos de segundo grado	Primos maternos de segundo grado	Otros primos
		1,269	3,014	1,202	1,202	2,201	2,713
Oftalmológicas	1,553	0,678	1,007	0,719	0,719	6,263	1,030
Digestivas	1,758	0,115	1,007	0,122	0,122	0,469	1,030
Caries dentales	1,285	3,670	0,977	3,258	3,258	2,328	0,807
Parasitismo	2,530	0,705	0,982	0,592	0,592	1,545	4,974
-Infecciones respiratorias altas	10,207	0,697	0,452	0,721	0,721	0,717	0,700
Adenoiditis	11,832	0,452	1,394	0,417	0,417	0,385	0,286
Amigdalitis	4,046	0,953	0,638	0,975	0,975	1,150	1,179
Otitis	12,187	1,174	1,288	1,165	1,165	1,206	0,636
-Infecciones respiratorias bajas	4,847	1,265	1,224	1,263	1,263	1,335	0,996
Neumonía intersticial	14,730	1,128	0,765	1,150	1,150	1,234	1,418
Bronconeumonía	1,015	1,210	1,323	1,199	1,199	1,094	0,580
-Total infecciones respiratorias	15,050	0,867	0,431	0,916	0,916	1,064	0,977
-Infecciones en piel	4,618	0,735	0,989	0,666	0,666	0,593	1,154
Celulitis	3,094	0,776	5,453	0,588	0,588	0,630	1,123
Impétigo	2,944	0,654	2,933	0,597	0,597	0,734	1,046
Foliculitis	3,901	2,346	1,007	2,485	2,485	0,370	1,029
Forúnculo	2,360	1,252	2,265	1,200	1,200	0,888	1,129
Ántrax	4,294	1,182	1,007	1,172	1,172	1,127	1,029
Hidrosadenitis	9,250	0,330	1,007	0,349	0,349	0,448	1,478
Absceso subcutáneo	3,197	0,162	1,008	0,172	0,172	0,334	0,526

Tabla 16 (continuación). Resultados del estudio de interacción genoma-ambiente de diseño casos-casos según familiares de cuarto grado afectados, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Variables		Familiares IV grado	Hermanastros	Total otros primos	Primos paternos de segundo grado	Primos maternos de segundo grado	Otros primos
	OR	1,269	3,014	1,202	1,202	2,201	2,713
-Tabaquismo pre/perinatal	4,075	6,580	0,990	6,175	6,175	5,744	1,971
Tabaquismo/madre	1,945	1,745	1,008	1,862	1,862	2,371	0,895
Madre fumadora pasiva durante el embarazo	4,623	7,187	0,990	6,743	6,743	5,453	2,137
-Postnatales	28,477	0,444	0,993	0,417	0,417	1,040	1,459
No lactancia materna exclusiva	50,417	0,447	0,203	0,484	0,484	1,029	1,247
Reflujo gastroesofágico	4,771	1,101	4,829	0,991	0,991	2,558	2,171
Sobrepeso/obesidad	1,063	1,090	6,211	0,951	0,951	1,128	0,712
Fumador pasivo	1,396	0,672	1,008	0,713	0,713	1,169	1,805
-Domiciliarios	1,072	2,069	1,021	2,704	2,704	2,448	0,959
Perros	1,232	1,609	1,012	1,813	1,813	1,834	3,875
Cucarachas	2,616	0,721	1,010	0,775	0,775	0,662	2,648
Palomas	5,185	2,612	1,008	2,790	2,790	3,172	1,031
Hacinamiento	1,163	1,579	1,009	1,689	1,689	1,228	1,468
-Alimentarios comida chatarra (caramelos)	1,095	1,396	0,991	1,305	1,305	1,368	0,950

Sombreados los resultados significativos

Tabla 17. Frecuencia absoluta y relativa de las interacciones significativas en el estudio de interacción genoma-ambiente caso-control y caso-caso de la contribución genética al origen del asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

Grado o tipo familiar	Diseño caso-control		Diseño caso-caso	
	FA	FR	FA	FR
Familiares de primer grado	14	40,0	0	0,0
Padre	7	20,0	0	0,0
Madre	20	57,1	0	0,0
Hermanos carnales	14	40,0	0	0,0
Medios hermanos paternos	10	28,6	2	5,9
Medios hermanos maternos	17	48,6	0	0,0
Familiares de segundo grado	15	42,9	2	5,9
Abuelo paterno	11	31,4	0	0,0
Abuela paterna	14	40,0	0	0,0
Abuelo materno	12	34,3	1	2,9
Abuela materna	13	37,1	0	0,0
Tíos paternos	15	42,9	3	8,8
Tíos maternos	11	31,4	5	14,7
Sobrinos	15	42,9	4	11,8
Primos hermanos dobles	6	17,1	4	11,8
Familiares de tercer grado	14	40,0	3	8,8
Bisabuelos	14	40,0	1	2,9
Bisabuelos paternos	7	20,0	1	2,9
Bisabuelos maternos	6	17,1	2	5,9
Primos hermanos paternos	10	28,6	2	5,9
Primos hermanos maternos	13	37,1	6	17,6
Familiares de cuarto grado	12	34,3	6	17,6
Hermanastros	0	0,0	3	8,8
Primos de II grado paternos	12	34,3	7	20,6
Primos de II grado maternos	17	48,6	6	17,6
Otros primos	14	40,0	2	5,9
TOTAL	313	34,4	60/69*	5,7/6,5*

Fuente: tablas 13, 14, 15 y 16 de anexos. Sombreadas las interacciones significativas en los dos diseños. **Leyenda:** FA: frecuencia absoluta, FR: frecuencia relativa. *incluye variables familiares no expuestas en la tabla

Tabla 18. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	6,401	8	0,602

Tabla 19. Medidas resumen del modelo de regresión logística

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R ² de Cox y Snell	R ² cuadrado de Nagelkerke
1	645,628a	0,625	0,868

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 8 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de 0,001

Tabla 20. Tabla de clasificación del modelo

Observado	Caso o control	Pronosticado		Porcentaje correcto	
		Caso o control			
		Caso	Control		
Paso 1	Caso o control	Caso	684	51	93,1
		Control	76	1 394	94,8
Porcentaje global					94,2

a. El valor de corte es 0,500

Figuras de anexos:

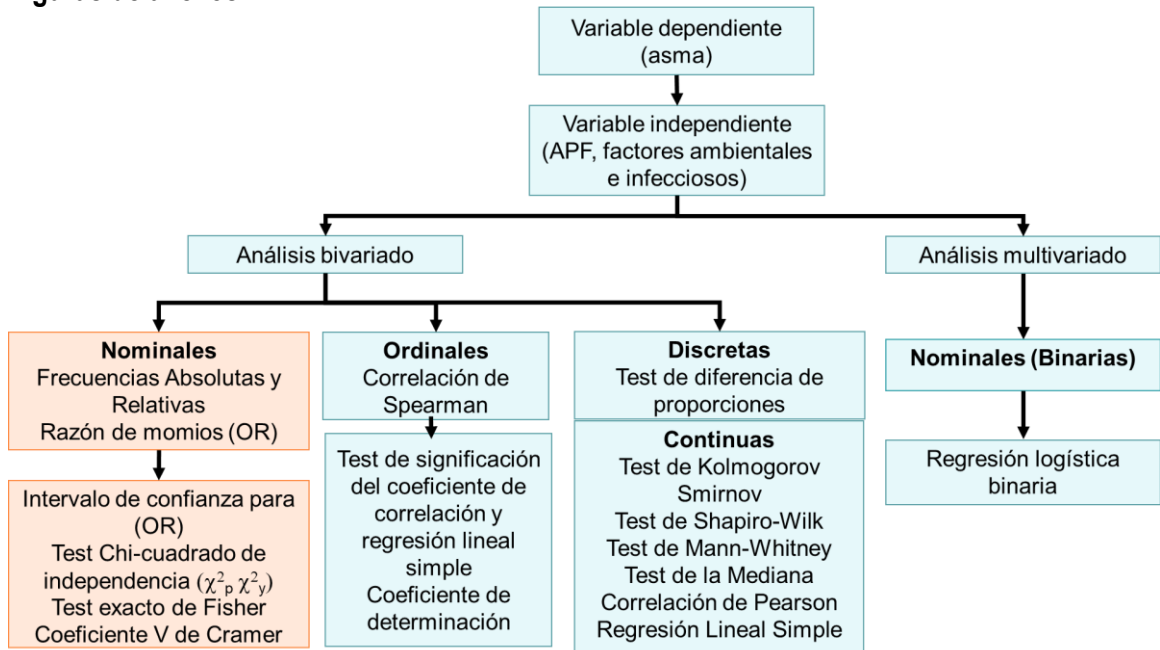
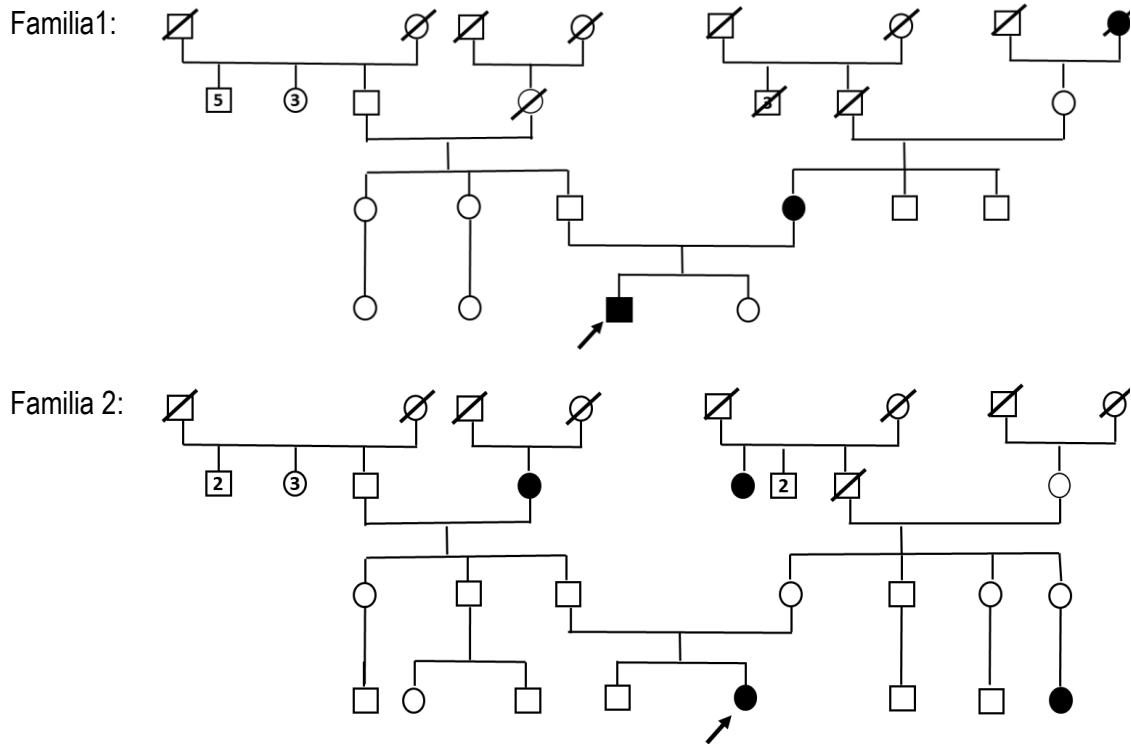


Figura 1. Procesamiento estadístico en el análisis de la contribución genético-ambiental a la aparición del asma en Pinar del Río según las variables utilizadas.



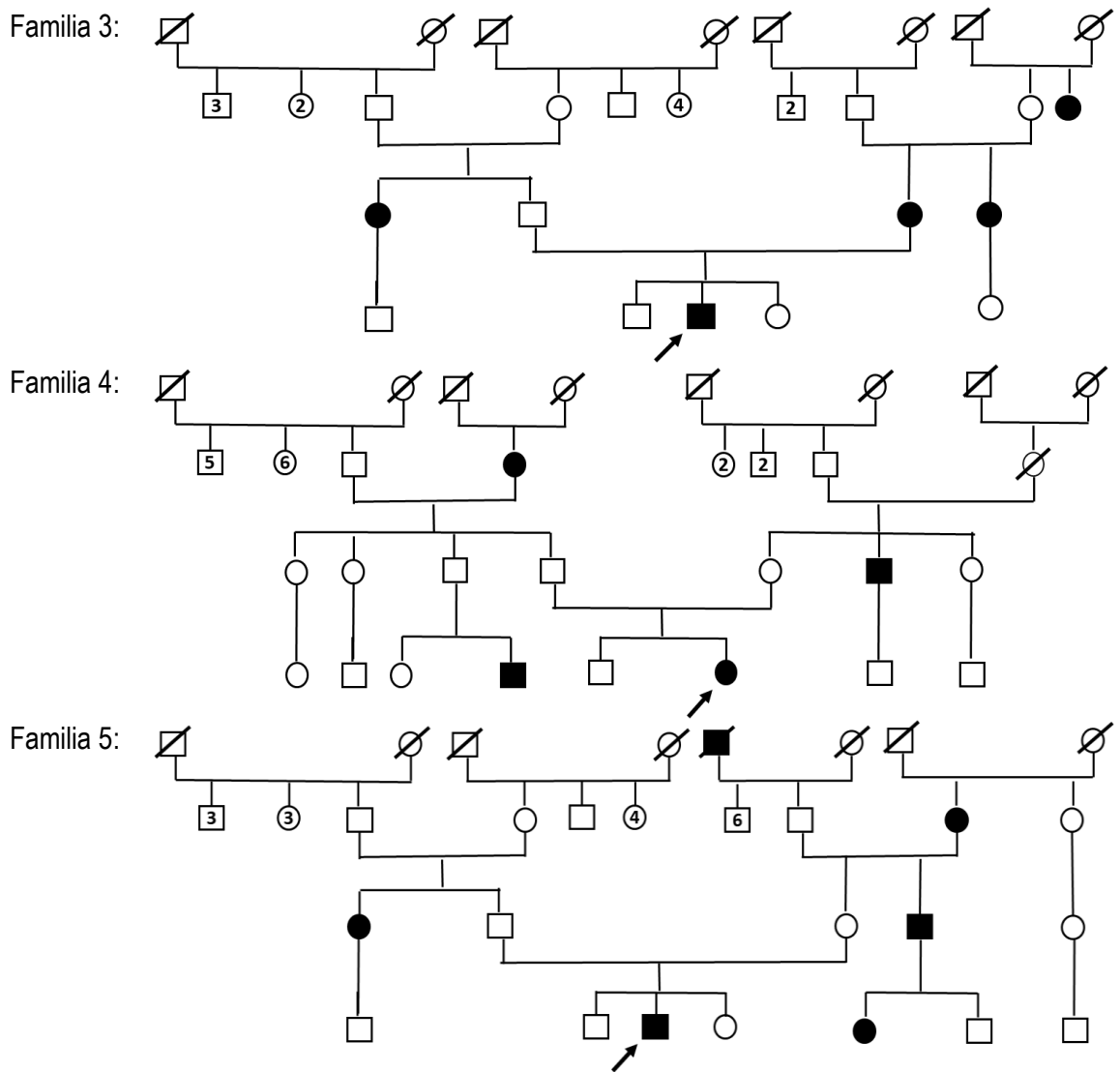


Figura 2. Representación de algunos árboles genealógicos de familias con agregación de asma.

Leyenda: □ masculino, ○ femenino, / caso propósito, ● asmático, ⊠ fallecido, el número dentro de las figuras indica la cantidad de familiares de esa categoría

CAPÍTULO I: GENÉTICA E INTERACCIÓN GENOMA-AMBIENTE EN EL ASMA

**CAPÍTULO II: METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LA
CONTRIBUCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL A LA
APARICIÓN DEL ASMA EN PINAR DEL RÍO**

**CAPÍTULO III: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN
GENÉTICO-AMBIENTAL A LA APARICIÓN DEL ASMA
EN PINAR DEL RÍO**