

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### **Enfoque inmunogenético de los fenotipos clínicos del asma** **An immunogenetic approach to the clinical phenotypes of asthma**

Enelis Reyes Reyes\*, Dairy Cruz Pérez\*\*, Ronald Hernández Torres\*\*\*

\*Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*Policlínico Universitario "Gustavo Aldereguía Lima". \*\*\*Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Las Tunas. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Recibido: 9 de enero de 2017

Aprobado: 23 de febrero de 2017

#### **RESUMEN**

El asma bronquial es una enfermedad multifactorial compleja, caracterizada por una heterogeneidad genética que define diferentes fenotipos clínicos. Se realizó una revisión bibliográfica, empleando recursos disponibles en la red Infomed, con el objetivo de profundizar en la inmunogenética del asma, haciendo énfasis en los genes, cuyos productos tienen un papel activo en la inflamación de vías aéreas y en la patogénesis de la enfermedad. Se reportan más de cien genes mayores y menores de susceptibilidad a esta enfermedad, la mayoría de estos genes codifican para proteínas, que juegan un papel clave dentro del sistema inmune o modulan la respuesta inflamatoria. Estos genes interactúan entre sí y con el ambiente y determinan el grado de complejidad de la respuesta del sistema inmune. La revisión permite un mejor entendimiento del asma, desde un enfoque inmunogenético, y una mejor comprensión de las variedades clínicas, el diagnóstico y propuestas terapéuticas para los pacientes asmáticos, acorde a cada fenotipo clínico.

**Palabras clave:** INMUNOGENÉTICA; FENOTIPOS CLÍNICOS; ASMA; GENES.

**Descriptor:** PROCESOS INMUNOGENÉTICOS; GENES; ASMA.

#### **SUMMARY**

Bronchial asthma is a complex multifactorial disease characterized by a genetic heterogeneity that defines different clinical phenotypes. A review paper was carried out using the resources available in the Infomed network, with the aim of deepening the knowledge on asthma immunogenetics, emphasizing the genes which products have an active role in airway inflammation and in the pathogenesis of the disease. More than one hundred major or minor genes of susceptibility to this disease are reported. Most of these genes encode proteins that play a key role within the immune system or adjust the inflammatory response. These genes interact with each other and with the environment and determine the degree of complexity of the immune system response. The paper brings a better understanding of asthma, from an immunogenetic approach, and a better understanding of the clinical varieties, diagnosis and therapeutic proposals for asthmatic patients, according to each clinical phenotype.

**Key words:** IMMUNOGENETICS; CLINICAL PHENOTYPES; ASTHMA; GENES.

**Descriptor:** IMMUNOGENETIC PROCESSES; GENES; ASTHMA.

#### **INTRODUCCIÓN**

El asma bronquial es una enfermedad con una etiología multifactorial conocida, donde factores genéticos, inmunológicos y ambientales juegan un

papel preponderante, esos elementos determinan que en la nomenclatura de las enfermedades genéticas sea incluida dentro de las enfermedades multifactoriales complejas.

Citar como: Reyes Reyes E, Cruz Pérez D, Hernández Torres R. Enfoque inmunogenético de los fenotipos clínicos del asma. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1041>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Es muy útil la definición dada por La Global Initiative for Asthma (GINA) para la comunidad de profesionales de la salud que se dedican a la práctica clínica, ésta la define como una «enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la cual intervienen diversos elementos celulares, cuya inflamación crónica está asociada con una hiperreactividad de las vías aéreas que deriva en episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente en horas de la noche o en las primeras horas de la mañana. Los episodios están asociados con obstrucción variable del flujo aéreo, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento». (1)

En la actualidad, las tasas de morbilidad y mortalidad del asma han cambiado y la prevalencia ha aumentado en casi todos los países, definiéndola como la epidemia no infecciosa del siglo XXI, dada su trascendencia en todos los países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, cada 4 de mayo, se celebra el Día Mundial del Asma. (2) En el mundo existen más de 300 millones de pacientes asmáticos, se producen entre 50 mil y 100 mil muertes por año y se gastan entre 20 y 30 billones de dólares en los servicios de salud para esta enfermedad. El asma bronquial se presenta en un 4-8 % de la población mundial, variando de acuerdo con el sitio geográfico y los diferentes niveles de vida, su prevalencia varía según factores de riesgos genéticos y ambientales. La Encuesta Mundial de Salud ha revelado que representa el 8,2 % entre los adultos de países de bajos ingresos y el 9,4 % en los países de altos ingresos. (2, 3)

En Cuba, el asma es considerada una afección frecuente y en ascenso, como demuestran diferentes estudios nacionales, de 1981 hasta el 2004 la prevalencia creció en aproximadamente 5 unidades (de 8,5 % en área urbana y 7,5 % en área rural a 13 %, sin diferencias entre ambas áreas). La prevalencia de asma en el país del 2014 fue de 95,3 por mil habitantes y en el 2015 de 93,0; en nuestra provincia fue superior a la media nacional, con una tasa de 107,9 por mil habitantes en el 2014 y en el 2015 de 106,7. (4, 5)

Por estos motivos el asma se ha transformado en uno de los principales problemas de salud a enfrentar en este siglo; para alcanzar esta meta es esencial que tanto profesionales como estudiantes de medicina conozcan a profundidad los mecanismos inmunopatogénicos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad, con una base genética y dependiente de factores ambientales. Estos conocimientos permitirán adoptar medidas relativamente simples de prevención, realizar diagnóstico clínico oportuno y prescribir un adecuado tratamiento. (6) Con esta revisión se pretende profundizar en los conocimientos sobre la inmunogenética del asma bronquial, sobre todo las relacionadas con los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad.

## DESARROLLO

El asma bronquial es considerada un desorden fenotípicamente heterogéneo, pero, sin duda, con una asociación genética, como lo prueba la alta incidencia familiar observada en hermanos y en gemelos. El patrón de herencia de este tipo de enfermedades no sigue el modelo de herencia clásica mendeliana, característico de desórdenes ocasionados por un solo gen, de hecho, se reportan más de 100 genes mayores y menores de susceptibilidad a esta enfermedad. (7)

Las evidencias demuestran que el asma sigue un patrón de herencia similar al observado en desórdenes genéticos complejos, tales como hipertensión, aterosclerosis, diabetes mellitus y artritis, entre otras, las cuales, aunque siempre evidencian un componente mendeliano mayor, también son disparadas por factores ambientales. Una característica de este tipo de desórdenes es su alta prevalencia, que varía según los factores de riesgos genéticos y ambientales. (8)

Comprender la genética de estos trastornos comunes es uno de los grandes retos de la medicina moderna, con la meta de alcanzar resultados reveladores, pertinentes a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

Hay múltiples regiones en los cromosomas con genes que contribuyen a la susceptibilidad para desarrollar asma y enfermedades alérgicas. Autores reportan de un 35 a 75 % de factores genéticos asociados al asma. (9) La mayoría de estos genes codifican para proteínas que juegan un papel clave dentro del sistema inmune y la respuesta inflamatoria, que involucra mecanismos innatos y adquiridos en una hiperrespuesta y remodelación de las vías aéreas.

El uso de polimorfismo de nucleótido único u otros polimorfismos ha permitido identificar estas regiones con evidencia de ligamiento al asma o atopía; muchos de ellos han sido relacionados con los diferentes fenotipos clínicos del asma. (10) En este trabajo se hará referencia a alguno de ellos.

### Genes del cromosoma 2

En el cromosoma 2 se ha mostrado evidencia de ligamiento con varios parámetros clínicos de asma bronquial o atopía. En este cromosoma se encuentran los genes que codifican para dos serinas proteasas de la familia S9: CD26/dipeptidyl peptidasa 4 (DPP4) y DPP10, a la cual la comunidad científica le adjudica gran valor, al asociarla con fenotipos clínicos del asma bronquial relacionado no sólo con susceptibilidad, sino también con severidad. (3, 8)

El CD26 es una glicoproteína de membrana, ampliamente distribuido en células, tejidos y órganos; el parénquima pulmonar es uno de los tejidos con mayores actividades del CD26, puede además encontrarse de forma soluble; se ha

comprobado que después de una exposición a alérgenos aumenta sus concentraciones, sugiriendo en esta molécula un papel importante en la patogénesis del asma. (3)

Este marcador genético también se encuentra en múltiples células del sistema inmune y se muestra asociado con la actividad y adquisición de un fenotipo de memoria, sobre todo en el linaje de células T; se ha descrito que su expresión es regulada por citoquinas, como la IL-12 que estimula su expresión, mientras el TGF- $\beta$ 1 provoca un efecto antagónico. (3)

La expresión del CD26 es variable en los diferentes fenotipos funcionales del linfocito T CD4+, conocido como colaborador, con mayor expresión en las Th17, mediadoras de la respuesta innata, le siguen los Th1, reguladores positivos de la inmunidad celular y en menos cuantía se observa en los Th2, responsable de la cooperación con linfocitos B en la producción de anticuerpos y de la eosinofilia, es decir, la expresión de CD 26 se comporta: TH17 >> TH1 > TH2. Se sospecha, además, que esta variedad de expresión que existe en los diferentes fenotipos del linfocito T colaborador se presente también en las T reguladoras (Treg).

Al mismo tiempo de la heterogeneidad de los linfocitos T CD4+, existen un número de fenotipos en el asma, en imagen en espejo a esta heterogeneidad. Se describen dos fenotipos del asma relacionados con el predominio de TH2: el asma alérgica temprana, donde hay antecedentes familiares fuertes de asma y se caracterizan por atopias alérgicas específicas, mediada por la IgE y el asma de inicio tardío, caracterizada por inflamación eosinofílica, valores normales de IgE y malos respondedores a los esteroides. Igualmente existen dos fenotipos relacionados con un fenotipo Th2 bajo: asma neutrofílica, que son refractarios a los esteroides, con neutrofilia en el esputo y aumento de los niveles de IL-8 y IL-17, en estos se ha demostrado un predominio de TH-17 y el asma relacionada a la obesidad, que predomina en las mujeres obesas, con aumento de los niveles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), IL-6, leptina y bajo número de eosinófilos. (3, 9, 11)

La severidad de las crisis agudas de asma se ha visto asociada al asma neutrofílica, es decir, con predominio TH17 y mayores niveles de expresión de CD26.

De igual manera que se ha descrito un efecto perjudicial del CD26 en el asma, también se describe un efecto beneficioso, como neutralizantes de la bradiquinina y neuropéptidos que participan en la broncoconstricción e inflamación de las vías aéreas en el paciente con asma, pero esta función protectora depende de la unidad con la actividad de la DPP4.

Estos hallazgos evidencian un papel inmunoregulador del CD26 en la inflamación de las

vías aéreas del paciente con asma, mediado por TH2, pero fundamentalmente por TH17/TH1, donde se considera que, entre las varias funciones que esta molécula tiene dentro del sistema inmune, sea la de molécula coestimuladora, en la activación de linfocitos, la determinante. (12)

### Genes del cromosoma 5

La atención ganada por el cromosomas 5 se debe a que en el brazo largo de este cromosoma hay muchos de los genes implicados en la inflamación alérgica, como los genes para la IL-4, IL-5, IL-3, IL-13, IL-9 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-SCF); se ha mostrado que la región 5q31-33 es importante en la regulación de la hiperreactividad bronquial (HRB), por consiguiente, la asociación del evento inflamatorio y la HRB con el incremento en la expresión de citoquinas Th2 sugiere la activación de estos genes humanos. En otros estudios poblacionales se encontró ligamiento en el cromosoma 5 para altas concentraciones de IgE en el suero, en regiones cercanas a los genes candidatos para IL-4 e IL-13. Evidencias de investigaciones muestran que en algunos individuos un polimorfismo en el promotor de IL-4 está asociado levemente con ciertos parámetros del fenotipo asmático y atópico. Estos hallazgos han hecho promisorios a los genes descritos del cromosoma 5 como candidatos para el asma bronquial. (8, 9, 13)

Sin embargo, estudios más recientes defienden el criterio que sólo el 50 % de los pacientes asmáticos muestran una inflamación de vías aéreas dependiente de las citoquinas del patrón TH2 y la existencia en ese otro 50 % de pacientes de citoquinas, como la IL-9 de la TH9 y la IL-17 de la TH17, como mediadores inflamatorios, definiendo diferentes fenotipos clínicos del asma. (11, 14)

### Genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), cromosoma 6

Los genes del CMH codifican para la síntesis de las moléculas HLA, distribuidas ampliamente en las células del organismo, las moléculas de clase I se distribuyen en todas las células nucleadas, en cambio las de clase II, en las llamadas células presentadoras de antígeno (CPA), donde juegan un papel clave en la interrelación del sistema inmune innato con el adquirido. Las CPA, como las dendríticas y los macrófagos, se encargan de presentar el antígeno a los linfocitos, requerimiento para su activación, en el caso de enfermedades atópicas el antígeno es conocido como alérgeno.

Una gran controversia en las investigaciones ha estado centrada en la búsqueda de la participación de algún gen HLA ubicado en el cromosoma 6, en la susceptibilidad o protección al desarrollo de asma. Algunos investigadores encuentran una fuerte asociación con cierto marcador HLA; por ejemplo, autores describen los alelos HLA-DRB1\* 0101 y

DPN1, que contienen sobre todo péptidos del *Dermatofagoides pteronyssinus*. Otros han identificado en la población latina (niños brasileños) una gran frecuencia HLA-D2; a su vez, estos pacientes muestran prueba cutánea y RAST positivos a *D. pteronyssinus*. (9) Pudiera considerarse a estas moléculas como atopocogénicas en analogías a las artritogénicas, que han sido asociadas a patología de la artritis reumatoide.

Contradictoriamente, otros autores han hallado una asociación muy débil y, otros más, ninguna. Estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones con diferentes alérgenos. En este aspecto se debe considerar que la frecuencia y la distribución de genes del MHC son diferentes para cada población y para cada grupo étnico; estos grupos a su vez están expuestos a diferentes alérgenos, dependiendo de su ubicación geográfica. Por estas razones, de existir asociaciones, pueden ser diferentes según la población y el alérgeno al que está expuesta. La asociación no sólo depende de la genética, hay que tener en cuenta la pureza del alérgeno, su peso molecular, la cantidad de epítopes expresados, la exposición a una mezcla de alérgenos o a uno solo y purificado. (9)

Quizás por estas particularidades descritas y teniendo en cuenta el polimorfismo genético de estas moléculas, hasta ahora no se pudo encontrar ninguna referencia que los asociara a fenotipos clínicos del asma.

### **Genes del Interferón gamma (INF-g), cromosoma 12**

El INF-g es una citoquina que se codifica por genes ubicados en el brazo largo del cromosoma 12, su asociación al asma nace con la evidencia que en pacientes con asma existe una disminución del INF-g, esta alteración biológica lleva a reducir la capacidad de inhibir la síntesis de IgE y la inflamación alérgica, teniendo en cuenta que esta citoquina, producto de los linfocitos TH1, está involucrada en la inhibición de los efectos de la TH2, tales como hiperrespuesta bronquial mediada por IgE y eosinofilia. La producción de INF-g inducida por estímulo de otra citoquina, la IL-12, está reducida en los pacientes asmáticos comparados con sujetos sanos, este fenómeno tiene una causa genética, la reducción de la expresión del RNAm de la IL-12 en las vías aéreas de los pacientes asmáticos. (15)

Estas afirmaciones hacen de la citoquina INF-g un eslabón más en la cadena inmunobiológica del fenotipo clínico del asma, que depende del TH2 y sus citoquinas.

### **Genes de la IgE**

Finalmente, se hace referencia a los genes que codifican para la IgE, una inmunoglobulina sintetizada por los plasmocitos. La complejidad de la genética de las inmunoglobulinas radica en el grupo de genes que se involucran en un proceso de

ordenamiento y ensamblaje de las regiones variables, de unión o puente y regiones constantes de cadenas ligeras y pesadas, que conforman cada molécula de inmunoglobulina. Estos genes se encuentran en cromosomas diferentes y en el caso de los genes de la cadena pesada, que definen el isotipo a formar, se encuentran en el cromosoma 14. (16, 17)

El fenómeno, conocido como conmutación de las clases de las inmunoglobulinas, es un proceso biológico, que tiene lugar tras la activación de los linfocitos B y permite la producción de diferentes clases de anticuerpos, entre ellas la IgE. Solo la región constante de la cadena pesada del anticuerpo cambia durante la conmutación de clase. Las regiones variables, y por tanto la especificidad de antígeno, permanece invariable. La conmutación de clase se inicia por las citoquinas presentes en el entorno del linfocito B, quienes definen qué isotipo se generará. (18)

El proceso tiene lugar en el gen de la cadena pesada por un mecanismo conocido como recombinación de conmutación de clase, basado en secuencias de nucleótidos conservados, llamados regiones de conmutación, que se encuentran en un punto de la secuencia de ADN anterior a los genes de la región constante. La hebra de ADN se escinde por acción enzimática en dos regiones S concretas. El exón del dominio variable se vuelve a empalmar a la región constante elegida (en este caso  $\epsilon$ ). Este proceso concluye formando un gen de inmunoglobulina que codifica para el isotipo IgE. (18)

Los linfocitos T CD4+ cooperador, en su patrón funcional TH2, juegan un papel fundamental, es conocido que son sus citoquinas IL-4 e IL-13 las que dirigen el cambio de isotipo, al provocar la estimulación de la transcripción de los genes de la región constante de la cadena pesada  $\epsilon$ . (19)

Este anticuerpo ha sido por mucho tiempo invocado en la patogénesis del asma bronquial, estudios recientes han demostrado que esta teoría no es absoluta, que existen diferentes fenotipos clínicos del asma bronquial y no todos están asociados a la IgE.

Estudios epidemiológicos longitudinales obtenidos demostraron que la regulación genética de la IgE es importante en un fenotipo individual de estas afecciones, donde los niveles de IgE al parecer están regulados, tanto por mecanismos presentes al nacimiento y que son independientes del asma, como por estímulos ambientales reguladores de la respuesta inmune, que desencadenan o revelan la susceptibilidad a desarrollar asma bronquial. (20)

Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que los niños destinados a desarrollar sibilancias persistentes se encuentran programados desde el punto de vista inmunológico antes de sufrir su primer episodio de infección respiratoria baja para responder de manera distinta a una infección de este

tipo. La prevalencia de asma en la infancia se encontró altamente relacionada con la existencia de antecedentes patológicos familiares de asma; sin embargo, no se encontró relación entre esta y los niveles familiares de IgE total.

Otros autores han reportado que una aberrante falta de respuesta de la IgA a la microbiota intestinal durante la infancia precede al desarrollo del asma y otras alergias, posiblemente indicando alteraciones de la función de las barreras mucosas, involucrado en la inmunopatogenia de niños alérgicos. (21)

Las evidencias acumuladas apuntan a que los factores ambientales y genéticos interactúan con el sistema inmune innato. Una grande y variable exposición ambiental puede influir sobre el sistema inmune, lo cual resultaría en varios grados de resistencia al desarrollo de asma y otras manifestaciones alérgicas. (22, 23)

En resumen, se puede afirmar que múltiples genes interactúan entre sí y con el ambiente para determinar un grado de complejidad del sistema inmune en respuesta a un alérgeno (genes de citoquinas, que promueven la diferenciación de las Th0 a Th2, Th17 o Th9 o las citoquinas producto de estos fenotipos, mediando la inflamación de vías aéreas, genes de moléculas coestimuladoras que definen patrón de T cooperadora, genes que activan el isotipo IgE, entre otros). Esta complejidad define los diferentes fenotipos clínicos del asma. Si se tiene en cuenta que el mayor regalo de la genética y de la genómica a la medicina puede ser la capacidad de identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos, la identificación de estos genes en el asma revela los mecanismos inmunológicos causantes de la enfermedad, proporcionando la oportunidad de manipular estos mecanismos fisiopatológicos con una terapéutica más certera. (22, 23)

En el diagnóstico del asma y la atopia ya ha sido utilizado este conocimiento, un grupo de autores proponen que una puntuación compuesta basada en 10 genes ofrece mejores resultados que el recuento

de IgE total, con una sensibilidad y especificidad del 96 y 92 %, respectivamente. (24)

En las clasificaciones del asma de difícil control, usado en la práctica clínica, se tiene en consideración la refractariedad en la respuesta a esteroides, y se destacan los siguientes fenotipos anatómo-patológicos: asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación eosinofílica. En ello se incluyen niños que presentan inflamación endobronquial predominantemente eosinofílica, pero que permanecen sintomáticos aun con dosis elevadas de esteroides inhalatorios, y el asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación neutrofílica. En este fenotipo los biomarcadores de inflamación eosinofílica están ausentes y existe predominio de neutrófilos en esputo inducido o biopsia endobronquial y está frecuentemente asociado al sexo femenino, obesidad, reflujo gastroesofágico y ausencia de atopia, con asma grave refractaria a esteroides. Estos fenotipos están en correspondencia con la heterogeneidad genética que ha sido relacionada en este trabajo, células T cooperadoras, moléculas coestimuladoras, citoquinas, que tienen su papel en la misma. (25, 26)

Aun así, no puede olvidarse que los genes específicos que son relevantes pueden ser diferentes de una persona a otra, su identificación es difícil, dada esta heterogeneidad.

## CONCLUSIONES

En los últimos años los estudios genéticos sobre el asma han mostrado resultados muy alentadores, pero es una tarea muy difícil, que precisará la definición exacta del fenotipo atópico y un claro conocimiento de sus bases inmunológicas. Genes y sus productos con un evidente papel inmunológico e implicación en esta enfermedad se revisan en este trabajo, contribuyendo a un mejor entendimiento de las variedades clínicas y de las propuestas terapéutica a seleccionar, más acorde para cada fenotipo en el paciente asmático.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* [revista en internet]. 2004 [citado 7 de marzo 2017]; 59(5): 469-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080825>.
2. Arteaga Prado Y, Arencibia Díaz L, Gómez Guerra DB, Martínez Martínez A, Almora Carbonell C. Caracterización epidemiológica de la descompensación aguda del asma bronquial. *Rev Ciencias Médicas* [revista en internet]. 2013, Ago [citado 7 de marzo 2017]; 17(4): 94-104. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942013000400011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400011&lng=es).
3. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado Francisco J. CD26 and Asthma: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* [revista en internet]. 2016 [citado 7 de marzo 2017]; 2016. Disponible en: <http://link.springer.com> doi: 10.1007/s12016-016-8578-z.
4. MINSAP. Anuario estadístico Ministerio de Salud Pública. Cuba; 2014. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.

5. MINSAP. Anuario estadístico de salud. Cuba; 2015. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
6. Dhar R, Ghoshal AG. Asthma diagnosis and treatment-1003. Severe asthma: a comparison of clinical severity and lung function. World Allergy Organization Journal [revista en internet]. 2013 [citado 7 de marzo 2017]; 6(Suppl1). Disponible en: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1939-4551-6-S1-P3>.
7. Pazmiño FA, Navarrete-Jiménez ML. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. Rev. Fac. Med [revista en internet]. 2014 [citado 7 de marzo 2017]; 62(2): 265-277. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-0011201400020013](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-0011201400020013)
8. Restrepo C, Cardona R. Aproximacion a la genetica del asma bronquial. Rev. Asoc. Colomb. Alerg. Inmunol [revista en internet]. 2001 [citado 7 de marzo 2017]; 10(1): 31-40. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=346705&indexSearch=ID>.
9. López Pérez G, Nicolás F J, Garrido A R, Álvarez R G. Inmunogenética del asma. Participación de los genes HLA en la susceptibilidad al asma. Acta Pediátrica de México [revista en internet]. 2005 [citado 7 de marzo 2017]; 26(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/268273314\\_Inmunogenetica\\_del\\_asma\\_Participacion\\_de\\_los\\_genes\\_HLA\\_en\\_la\\_susceptibilidad\\_al\\_asma](https://www.researchgate.net/publication/268273314_Inmunogenetica_del_asma_Participacion_de_los_genes_HLA_en_la_susceptibilidad_al_asma).
10. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, Wu W, Xing EP. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. Journal of Allergy and Clinical Immunology [revista en internet]. 2016 [citado 7 de marzo 2017]; 137(5): 1390-1397. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.058>.
11. Lambrecht B, Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology [revista en internet]. 2015 [citado 7 de marzo 2017]; 16(1). Disponible en: <http://www.nature.com/ni/journal/v16/n1/abs/ni.3049.html>.
12. Metzemaekers M, Van Damme J, Mortier A, Proost P. Regulation of Chemokine Activity-A Focus on the Role of Dipeptidyl Peptidase IV/CD26. Frontiers in immunology [revista en internet]. 2016 [citado 7 de marzo 2017]; 7: 483. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00483>.
13. Barlow J, Bellosi A, Hardman C, Drynan L, Wong S, Cruickshank J, McKenzie A. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. J. Allergy Clin. Immunol [revista en internet]. 2012 [citado 7 de marzo 2017]; 129(1): 191-198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079492>.
14. Lambrecht B, Hammad H. Asthma: The importance of dysregulated barrier immunity. Eur. J. Immunol [revista en internet]. 2013 [citado 7 de marzo 2017]; 43(12): 3125-3137. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.v43.12/issuetoc>.
15. Fan Chung. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-g. Mediators of Inflammation [revista en internet]. 2001 [citado 7 de marzo 2017]; 10(2): 51-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1781697/pdf/11405550.pdf>.
16. Metcalfe D D, Pawankar R, Ackerman S J, Akin C, Clayton F, Falcone F H, Leiferman K M. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. World Allergy Organization Journal [revista en internet]. 2016 [citado 7 de marzo 2017]; 9(1): 7. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
17. Negrin Villavicencio JA. Fisiopatogenia del asma. Capítulo IV. En: Asma Bronquial. La Habana: Editorial ECIMED; 2012.
18. Stavnezer J, Amemiya CT. Evolution of isotype switching. Semin. Immunol [revista en internet]. 2004 [citado 7 de marzo 2017]; 16(4): 257-75. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532304000387>.
19. Goronzy JJ, Weyand C. Los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos en en Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 24ta ed. Cap 39. EUA: Elsevier; 2013. p. 185-189. Disponible en: <http://www.clinicalkey.es>.
20. Fundora Hernández H, Venero Fernández SJ, Rodríguez Bertheau AM, Alerm González A, León Toirac E, Cubas Dueñas I. Inmunoepidemiología del asma bronquial. Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en internet]. 2011, Dic [citado 7 de marzo 2017]; 49(3): 459-469. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032011000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032011000300013&lng=es).

21. Dzidic M, et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [revista en internet]. 2017 [citado 7 de marzo 2017]; 139(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.047>.
22. Korf B R. Principios de la Genética. En: Cecil y Goldman. *Tratado de Medicina Interna*. 24ta ed. Cap 39: Elsevier; 2013. p. 185-189. Disponible en: <http://www.clinicalkey.es>.
23. Hall S, Agrawal D. Key Mediators in the Immunopathogenesis of Allergic Asthma. *Int Immunopharmacol* [revista en internet]. 2014 [citado 7 de marzo 2017]; 23(1): 316-329. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253876/pdf/nihms610251.pdf>.
24. Ginsburg GS. Aplicaciones de las tecnologías moleculares a la medicina clínica, en Cecil y Goldman. *Tratado de Medicina Interna*. 24ta ed. Cap 42. EUA: Elsevier; 2013. p. 201-205. Disponible en: <http://www.clinicalkey.es>.
25. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, Giubergia V, Maspero JF, et al. Asma de difícil control en niños y adolescentes: Estrategias diagnóstico-terapéuticas. *Medicina (B. Aires)* [revista en internet]. 2012, Oct [citado 7 de marzo 2017]; 72(5): 403-413. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802012000600010&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000600010&lng=es).
26. Martínez-Ramírez I, Aviles-Salas A, Nava-Reyes H, Ramos-Godínez MP, Carvajal-Sandoval G, Zamudio-Cortes P, et al. Alteración de la actividad inflamatoria regulada por T H1-T H2 en asma. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex* [revista en internet]. 2006, Jun [citado 7 de marzo 2017]; 19(2): 136-142. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852006000200011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852006000200011&lng=es).

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.