



Factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río

Genetic factors of bronchial asthma in pediatric-aged patients in Pinar del Río

Odalys Orraca Castillo¹, Miladys Orraca Castillo², Roberto Lardoezt Ferrer³, William Quintero Pérez⁴

¹Médica. Especialista de Primer y Segundo Grado en Inmunología. Máster en Genética Médica y en Urgencias Médicas. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.
anadalys@infomed.sld.cu

²Médica. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Médica. Doctora en Ciencias Biomédicas. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Titular e Investigadora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.
milgene@infomed.sld.cu

³Médico. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Médica. Doctor en Ciencias Biomédicas. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. lardgen@gmail.com

⁴Médico. Especialista de Primer Grado en Inmunología y de Segundo Grado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.
medwilly@infomed.sld.cu

Recibido: 09 de abril de 2017

Aprobado: 25 de mayo de 2017

RESUMEN

Introducción: el asma bronquial es una enfermedad de etiología multifactorial conocida, donde factores genéticos, inmunológicos y ambientales juegan un papel preponderante.

Objetivo: describir los factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río.

Método: se realizó una investigación observacional, de caso-control, transversal en la provincia Pinar del Río, desde julio de 2015 a junio de 2016. La muestra estuvo constituida por 585 pacientes con asma bronquial en edades pediátricas y 585 controles de la misma población que dio origen a los casos. Se utilizó la prueba no paramétrica ji cuadrado de Pearson, determinándose el Odd Ratio.

Resultados: para los familiares de primer grado es 6,7 veces mayor la probabilidad de ser asmáticos si existe algún familiar asmático, 4,2 si tiene un familiar con rinitis y 9,2 si posee un

familiar con dermatitis atópica. En familiares de segundo grado la probabilidad de ser asmático es mayor en aquellos con antecedentes de asma bronquial (6,3), 4,4 en familiares con rinitis y sin diferencias significativas para la dermatitis atópica. Respecto a los familiares de tercer grado la probabilidad de que un niño sea asmático es mayor que en los casos donde no existen familiares afectados para el asma y la rinitis (3,9 y 4,6) respectivamente, no así para la dermatitis atópica (2,4).

Conclusiones: elevada contribución de factores genéticos al asma bronquial en pacientes con edad pediátrica para familiares de primer, segundo y tercer grado.

DeCS: ASMA BRONQUIAL; RINITIS; DERMATITIS ATÓPICA.

ABSTRACT

Introduction: bronchial asthma is a disease is known by a multifactorial etiology, where genetic, immunological and environmental factors play a preponderant role.

Objective: to describe the genetic factors of bronchial asthma in pediatric-aged patients in Pinar del Río.

Method: an observational case-control study was carried out in Pinar del Río province from July 2015 to June 2016. The sample consisted of 585 patients with bronchial asthma in the pediatric-aged group and 585 controls of the same population giving rise to the cases. Pearson's nonparametric chi square test was applied, and the Odd Ratio was determined.

Results: first-degree relatives are 6.7 times more likely to be asthmatic if there is an asthmatic family member, 4.2 if they have a relative with rhinitis, and 9.2 if they have a relative with atopic

dermatitis. In second-degree relatives, the probability of being asthmatic is higher in those with a history of bronchial asthma (6.3), 4.4 in relatives with rhinitis, and no significant differences for atopic dermatitis. In relation to third-degree relatives, the probability of a child being asthmatic is higher than in cases where there are no relatives affected for asthma and rhinitis (3.9 and 4.6 respectively), but not for atopic dermatitis (2.4).

Conclusion: a high contribution of genetic factors to bronchial asthma in pediatric-aged patients with first, second and third degree relatives is observed.

DeCS: BRONCHIAL ASTHMA; RHINITIS; ATOPIC DERMATITIS.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial (AB) es una enfermedad de etiología multifactorial conocida, donde factores genéticos, inmunológicos y ambientales juegan un papel preponderante, dichos elementos determinan su complejidad clínico-epidemiológica desde edades pediátricas.

Para la comunidad de profesionales de la salud se 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 derivada en episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente en horas nocturnas o en las primeras horas diurnas, con episodios asociados a obstrucción variable del flujo aéreo, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento.¹

Por tales motivos, el AB se ha transformado en uno de los principales problemas de salud a enfrentar en el presente siglo XXI; para alcanzar esta

meta es esencial que los profesionales de la salud conozcan los mecanismos inmunopatogénicos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad, con una base genética y dependiente de factores ambientales.

En el mundo existen más de 300 millones de pacientes asmáticos, produciéndose entre 50 mil y 100 mil muertes por año y un gasto entre 20 y 30 billones de dólares en los servicios de salud para esta enfermedad. El AB se presenta en un 4-8 % de la población mundial, variando de acuerdo con el sitio geográfico y los diferentes niveles de vida, variando su prevalencia 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}

Cuba no se encuentra ajena a dicha situación, siendo considerada el AB una afección frecuente y en ascenso. Su prevalencia en el 2014 fue de 95,3 por mil habitantes y en el 2015 de 93,0; en Pinar del Río fue superior a la media nacional con una tasa de 99,0 por mil habitantes en el 2014 y en el 2015 se mantuvo por debajo de estándares nacionales con 89,8.^{4,5}

Estos conocimientos permitirán adoptar medidas relativamente simples de prevención, realizar diagnóstico clínico oportuno y prescribir un adecuado tratamiento.⁶ Con esta investigación se pretende profundizar en los conocimientos sobre la genética del AB, en especial con la influencia de los factores genéticos en dicha enfermedad.

El AB y la atopia son ejemplos de enfermedades genéticas complejas que a pesar del fuerte componente genético no muestran un patrón de herencia mendeliano. La existencia de una mayor frecuencia de individuos asmáticos en determinadas familias comparadas con otras, sustenta que la predisposición genética desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

No cabe duda que la predisposición genética desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad del AB y se demuestra por la existencia de una mayor frecuencia de individuos asmáticos en determinadas familias comparadas con otras. Resulta evidente que en dicha patología se observa una fuerte agregación familiar donde se combinan los genes y ambiente para dar como resultado un efecto multifactorial complicado.

Por otra parte, la disección de las características de la herencia es afectada por fenómenos como la fenocopia, la penetrancia incompleta y la heterogeneidad genética. La complejidad de la genética del AB y otros fenotipos de atopia se refleja en el número cada vez mayor de regiones cromosómicas que muestran evidencias de vínculo con la presencia del síndrome.

Los factores genéticos de esta enfermedad en la población pediátrica de Pinar del Río han sido poco estudiados por los galenos. En este contexto y teniendo en cuenta la prevalencia de AB, sería útil precisar si dichos factores en infantes asmáticos difiere a la observada en niños sin esta enfermedad, como una primera aproximación a este tipo de investigación, realizándose para ello un estudio de agregación familiar con el objetivo de describir los factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación epidemiológica transversal, analítica de casos y controles en la provincia Pinar del Río, desde julio de 2015 a junio de 2016. Para la obtención de la muestra se aplicó un muestreo probabilístico estratificado proporcional al universo de pacientes asmáticos residentes en cabeceras o capitales 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 del universo, que determinó el número de sujetos que conformaron la misma. Dentro de cada estrato se usó la técnica de muestreo sistemático.

El universo de los casos estuvo integrado por 23,073 niños con AB y 107,643 niños sin antecedentes de atopía de los controles de la provincia Pinar del Río. Para lactantes y preescolares se utilizó el diagnóstico de AB del niño pequeño, de acuerdo al índice predictivo de asma positivo (API).¹

La muestra estuvo constituida por 585 pacientes con AB en edades pediátricas. 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, se siguió un muestreo aleatorio simple de la misma población en riesgo, apareados en edad y sexo, cumpliendo la proporción de 1:1, es decir, aplicó una técnica de muestreo estratificada por densidad.

Se realizó un estudio de diferentes grados familiares y tipos de parentesco (agregación familiar), así como de afectados y población. En cada grupo se evaluaron los factores genéticos familiares presentes, analizándose las variables: tipo de familiar con AB; tipo de familiar con rinitis y tipo de familiar con dermatitis atópica. Se utilizaron instrumentos de recolección de datos: historia clínica individual, y base estadística de los pacientes.

El análisis de los resultados se realizó utilizando estadística analítica para cada variable y grupo de estudio expresado en frecuencias absolutas y relativas. Para el procesamiento se creó una base de datos computarizada con el programa Statgraphics Plus.

La asociación entre variables cualitativas se realizó con la prueba no paramétrica ji cuadrado de Pearson (P), determinándose el Odd Ratio (OR) como medida de

fortaleza de la asociación y el intervalo de confianza (IC) menor que el nivel de significación prefijado (0,05), calculándose máximo (Máx.) y mínimo (Mín.).

Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos con seres humanos, obteniéndose el consentimiento previo informado previo de los padres o tutores de los pacientes con edad pediátrica participantes en la investigación.

RESULTADOS

Sobre la contribución genética al AB, se evidenció 8,1 veces más probabilidad de padecer AB si se es hijo de una madre asmática, 3,9 si el padre es asmático y 4 si ambos progenitores lo son, comparado con los hijos de padres no asmáticos. Para los niños con familiares de primer, segundo y tercer grado es 6,7,6,3 y 3,9 veces respectivamente mayor la probabilidad de ser asmáticos si existe algún familiar de esos grados con AB. (Tabla 1).

Tabla 1. Contribución genética del AB según grado familiar en pacientes de edad pediátrica. Pinar del Río. Julio 2015 -junio 2016

Grado familiar con AB	Grupo estudio		Grupo control		P	OR	IC	
	No.	%	No.	%			Mín.	Máx.
Primer grado	376	64,3	124	21,2	0,0000	6,7	5,15	8,68
Madre	204	34,9	48	8,2	0,0000	8,1	5,74	11,5
Padre	145	24,8	46	7,9	0,0000	3,9	2,71	5,50
Ambos progenitores	45	7,7	12	2	0,0000	4	2,08	7,60
Hijo	31	5,3	27	4,6	0,590	1,1	0,68	1,96
Hermano	151	25,8	41	7	0,0000	4,6	3,20	6,67
Segundo grado	384	65,6	136	23,2	0,0000	6,3	4,88	8,15
Abuelo	253	43,2	79	13,5	0,0000	4,9	3,66	6,51
Primo-hermano	75	12,8	17	2,9	0,0000	4,9	2,86	8,43
Tío	238	40,6	61	10,4	0,0000	5,9	4,31	8,05
Sobrino	9	1,5	6	1	0,436	1,5	0,53	4,26
Tercer grado	253	43,2	94	16,1	0,0000	3,9	3,02	5,24
Bisabuelo	97	16,6	21	3,6	0,0000	5,3	3,28	8,69
Primo	177	30,2	67	11,4	0,0000	3,3	2,46	4,56
Tío-abuelo	68	11,6	20	3,4	0,0000	3,7	2,22	6,20

Excepto para los hijos y sobrinos, es más probable padecer de AB si se tiene un familiar con antecedentes de rinitis que si los familiares no presentan dicha atopía. Esta probabilidad aumenta si la madre padece de rinitis (4,3) con relación a si la padece el padre (3,7), y es mayor cuando ambos progenitores están afectados (26,6). Además, la probabilidad de ser asmático es mayor en la medida que aumenta el grado familiar con antecedentes de rinitis. (Tabla 2).

Tabla 2. Contribución genética de la rinitis según grado familiar en pacientes de edad pediátrica.

Grado familiar con rinitis	Grupo estudio		Grupo control		P	OR	IC	
	No.	%	No.	%			Mín.	Máx.
Primer grado	228	39	46	7,9	0,0000	4,2	3,10	5,55
Madre	132	22,8	43	7,4	0,0000	4,3	2,54	5,30
Padre	92	15,7	24	4,1	0,0000	3,7	2,74	6,95
Ambosprogenitores	49	8,4	2	0,3	0,0000	26,6	6,45	110,11
Hijo	4	0,7	2	0,3	0,6867	2	0,36	10,99
Hermano	74	12,6	23	3,9	0,0000	3,5	2,28	5,74
Segundo grado	187	32	57	9,7	0,0000	4,4	3,15	6,02
Abuelo	108	18,5	29	5	0,0000	4,3	2,83	6,66
Primo-hermano	30	5,1	1	0,2	0,0000	31,6	4,29	232,26
Tío	104	17,8	35	6	0,0000	3,4	2,27	5,08
Sobrino	4	0,7	1	0,2	0,3739	4	0,44	34,08
Tercer grado	103	17,6	26	5,59	0,0000	4,6	2,94	7,18
Bisabuelo	34	5,8	7	1,2	0,0000	5,1	2,24	11,60
Primo	67	11,5	16	2,7	0,0000	4,6	2,63	8,04
Tío-abuelo	24	4,1	4	0,7	0,0001	6,2	2,14	18,02

Para la dermatitis atópica es 9,2 veces más probable padecer AB si se es hijo de un familiar de primer grado con esta afección que si no presenta la misma. La probabilidad es mayor (5,9) si proviene de la madre como portadora de la dermatitis. Sin embargo, no se alcanzan resultados o diferencias significativas para el caso de los familiares de segundo y tercer grado. (Tabla 3).

Tabla 3. Contribución genética de la dermatitis atópica según grado familiar en pacientes de edad pediátrica.

Grado familiar con dermatitis atópica	Grupo estudio		Grupo control		P	OR	IC	
	No.	%	No.	%			Mín.	Máx.
Primer grado	35	6	4	0,7	0,0000	9,2	3,26	26,18
Madre	14	2,4	2	0,3	0,0039	5,9	1,53	22,78
Padre	7	1,2	1	0,2	0,069	5	0,87	29,27
Ambosprogenitores	0	0	0	0	-	-	-	-
Hijo	1	0,1	0	0	1,000	3,0	0,12	73,92
Hermano	16	2,7	2	0,3	0,0012	6,8	1,78	25,70
Segundo grado	15	2,6	15	2,6	1,000	1	0,49	2,06
Abuelo	8	1,4	8	1,4	1,000	1	0,37	2,68
Primos hermano	4	0,7	4	0,7	1,000	1	0,26	3,71
Tío	5	0,9	2	0,3	0,4517	2,2	0,49	9,87
Sobrino	2	0,3	0	0	0,4996 6	5	0,24	104,7 3
Tercer grado	14	2,4	6	1	0,0712	2,4	0,90	6,20
Bisabuelo	5	0,9	0	0	0,0620	11,1	0,61	201,1 0
Primo	7	1,2	5	0,9	0,7732	1,4	0,45	4,14
Tío-abuelo	2	0,3	1	0,2	1,000	1,7	0,22	12,68

DISCUSIÓN

Desentrañando la base genética de la presentación secuencial de la dermatitis atópica, la alergia alimentaria, la rinitis alérgica y el AB como rasgo principal de la marcha atópica se observa que además de la heterogeneidad de cada rasgo clínico individual aparecen y son comunes comorbilidades que varían temporalmente, y el desarrollo de un fenotipo puede predecir el desarrollo del otro.

Cabe plantear en sentido general, la presencia de familiares de primer grado con AB, el riesgo asociado con ser un paciente asmático es más de tres veces superior. El incremento del riesgo también se observa en los de segundo y tercer grado, pero en un menor grado.

Lo cierto es que durante muchos años ha sido evidente la contribución genética de familiares con varios fenotipos atópicos al origen del AB en la infancia. La presencia de familiares de primer grado asmáticos,

incrementa el riesgo de padecer dicha patología. El incremento del riesgo también se observa en niños con familiares de segundo y tercer grado afectados, pero en un menor grado.

Una investigación desarrollada ⁷ mostró que el riesgo de un niño de padecer AB, es casi dos veces mayor (OR: 1,96) cuando los padres padecen de AB, comparado con el riesgo observado en aquellos infantes en los cuales los padres no presentan dicha enfermedad. Cuando padres y abuelos son asmáticos, el riesgo es cuatro veces superior (OR: 4,27); y en aquellos menores en los cuales son sólo los abuelos los que padecen de AB, el OR es de 1,52.

El AB tiene una clara agregación familiar, siendo más frecuente su desarrollo desde edades pediátricas si sus padres son asmáticos; así mismo, es mayor la concordancia en los gemelos idénticos. Son diversos los estudios que destacan los antecedentes familiares como importante factor de riesgo para desarrollar el AB. Diferentes investigaciones con gemelos han concluido que la herencia asmática está en torno al 60%, destacándose por tanto, la importancia de dichos factores genéticos en la modulación de esta enfermedad crónica. ^{8,9}

Es oportuno señalar que el AB posee una forma de transmisión poligénica, que explica variaciones de severidad en relación con la enfermedad y sus diferentes formas de presentación, planteándose al menos, tres tipos de genes relacionados con la misma: genes que determinan de forma primaria tener o no AB, genes que modulan el grado de severidad del AB y genes relacionados con la respuesta de tratamiento.

No cabe duda que la interacción entre genotipo y medio ambiente juega un rol crucial en el desarrollo de las enfermedades alérgicas, sobre todo del AB, más aún si existen antecedentes asmáticos, de rinitis o dermatitis atópica en familiares de un individuo. Parece existir un período en la edad temprana durante el cual el individuo es sensibilizado particularmente con

facilidad y, por consiguiente, más vulnerable a influencias ambientales desde la vida intrauterina.

Hace años se conoce la importancia de los factores hereditarios tanto en alergia como en el AB. El carácter familiar de la hipersensibilidad es una observación largamente conocida. Y es sobre esta herencia que actúan los fenómenos ambientales ya desde la vida intrauterina, especialmente en la primera infancia, determinando la interacción entre predisposición y medio ambiente, así como el desarrollo o no de distintas enfermedades alérgicas. ¹⁰

Es importante destacar que diferentes fenotipos atópicos pueden ser inducidos o modelados por diversos factores genéticos, ambientales o relacionados con el estilo de vida. Se debe mencionar la amplísima gama de herramientas que del avance del conocimiento de la Inmunología surgirá a muy corto plazo con referencia a la inmunorregulación y a la tolerancia periférica. ¹¹ Por ello se necesita fortalecer los niveles experimentales y de investigación relacionados con el AB, sobre todo en edades pediátricas.

Se considera importante señalar la complejidad de las enfermedades atópicas a partir de la complejidad del medio ambiente, la complejidad de la interacción gen-ambiente y del efecto aditivo de los genes que participan en estas entidades que incluye la heterogeneidad del fenotipo atópico como base genética de la atopía.

La rinitis y dermatitis atópica son entidades de causas multifactoriales, en las cuales se observan patrones de herencia que no responden al patrón mendeliano, afectada por fenómenos como la penetrancia incompleta, las modificaciones epigenéticas, entre otros, y por tanto, no debe esperarse que se comporten de manera similar. Otro aspecto influyente es el sexo del individuo afectado, pues puede haber genes que su herencia está ligada a los cromosomas sexuales. ¹²⁻¹⁵

Cuando los familiares presentaban rinitis, la fortaleza de la asociación quizás no fuera tan marcada como en el caso del AB, pero se observó en todos los grados de familiaridad siendo siempre las excepciones los hijos y los sobrinos. Sin embargo en el caso que la afectación del familiar fuera la dermatitis atópica, solo se observó un incremento del riesgo cuando la madre y/o los hermanos estaban afectados.

Es necesario aclarar que los pacientes con edades pediátricas que poseen antecedentes genéticos de madre atópica, tienen mayores riesgos de desarrollar AB en comparación con aquellos que sólo poseen al padre atópico, estando estrechamente asociada con el AB materna que con el AB paterna.

Durante las últimas décadas, diversas hipótesis han sido propuestas en conexión con el aumento observado de la atopia y el AB en edades pediátricas, una, nuevos factores de riesgo que eran desconocidos se han tornado relevantes en conexión con la nutrición, la exposición ambiental o el estilo de vida; y la segunda, factores protectores que estaban relacionados con un estilo de vida más tradicional se han perdido, lo que ha llevado a una mayor susceptibilidad a las enfermedades atópicas. Algunos sostienen que en vez de poner todo el interés hacia los factores de riesgo causales que aumentan la sensibilización, una mejor manera sería buscar aquellos que aumenten la inducción de tolerancia.¹¹

Esto sugiere que un paciente de edad pediátrica no asmático con antecedentes familiares de AB o atopia, está expuesto a un ambiente biológico único, que aumenta el riesgo de desarrollo de AB/atopias. Sin embargo, la naturaleza exacta y los mecanismos que explican esta influencia y cómo pueden relacionarse con el desarrollo de la sensibilización alérgica y asmática no están claras.

Finalmente y en concordancia con la bibliografía consultada, este estudio permitió concluir la existencia de una elevada contribución genética de

diferentes atopias en niños con AB. Este riesgo genético es mayor para familiares de primer grado y va descendiendo con el grado familiar. En tanto, la madre contribuyó con el mayor riesgo de modo individual en todos los fenotipos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GINA [Internet]: Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015 [citado 2017 Ene 12]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>
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 [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 12]; 17(4):[Aprox.10p] .Disponible en: 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 AllergImmunol [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 13]. Disponible en: [http://link.springer.com/doi:10.1007/s12016-016-8578-z](http://link.springer.com/doi/10.1007/s12016-016-8578-z)
4. MINSAP. Anuario estadístico Ministerio de Salud Pública. Cuba [Internet]. 2014. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
5. MINSAP. Anuario estadístico de salud. Cuba [Internet]. 2015. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf

6. Dhar R, Ghoshal AG. Asthma diagnosis and treatment–1003. Severe asthma: a comparison of clinical severity and lung function. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 13]; 6(Suppl1). Disponible en: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1939-4551-6-S1-P3>
7. 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 (Phila) [Internet]. 2010[citado 2017 Ene 15];49(6):[Aprox.6p].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020897/>
8. Herberth G, Offenberk K, Rolle-Kampczyk U, Bauer M, Otto W, Roder S, et al. Endogenous metabolites and inflammasome activity in early childhood and links to respiratory diseases. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 15];136(2):[Aprox.2p]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915001128>
9. Bunyavanich S, Silberg JL, Lasky-Su J, Gillespie NA, Lange NE, Canino G, et al. A Twin Study of Early-Childhood Asthma in Puerto Ricans. PLoS One [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 15];8(7):[Aprox.9p].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700929/>
10. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carls A, Custovic KH, Gern J, Lemanske R, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma Allergy [Internet].2012 [citado 2017 Ene 15]; 67(8):[Aprox.21p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442800/>
11. Zomer-Kooijker K, van Erp FC, Balemans WAF, van Ewijk BE, van der Ent CK. The expert network and electronic portal for children with respiratory and allergic symptoms: rationale and design. BMC Pediatr [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 16];13:[Aprox.4p.].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582546/>
12. Chogtu B, Bhattacharjee D, Magazine R. Epigenetics: The New Frontier in the Landscape of Asthma. Scientifica (Cairo) [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 16];2016:[Aprox.4p].Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/4638949/>
13. Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. The Genetics of Asthma: Towards a Personalised Approach to Diagnosis and Treatment. Lancet Respir Med [Internet].2014 [citado 2017 Ene 16];2(5):[Aprox.5p].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768462/>
14. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. BMC Pulm Med [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 19];14:[Aprox.5p].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941253/>
15. de Planell-Saguer M, Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetic Regulation: The Interface Between Prenatal and Early-Life Exposure and Asthma Susceptibility. Environ Mol Mutagen [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 19];55(3):[Aprox.12p].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148423/>



Odalys Orraca Castillo: Médica. Especialista de Primer y Segundo Grado en Inmunología. Máster en Genética Médica y en Urgencias Médicas. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor principal de la investigación hágalo [aquí](#)***