

(Artículo de revisión)

## GENÉTICA DEL ASMA BRONQUIAL

Salima Ahmetsalem<sup>1</sup>, Hamza Mohamed<sup>1</sup>, Viviana Vega Conejo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina

<sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patología, Escuela Latinoamericana de Medicina

### RESUMEN

El asma bronquial es una de las enfermedades complejas y comunes del adulto no transmisible y multifactorial que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancia. Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de Explicar el asma bronquial como enfermedad multifactorial con un enfoque genético identificando los factores genéticos y ambientales que participan en la aparición de la misma. El asma tiene una clara agregación familiar, siendo más frecuente el desarrollo de la misma en un niño si sus padres son asmáticos por lo que la genética juega un papel muy importante contribuyendo con los factores ambientales pero modificando los factores ambientales se puede prevenir su aparición.

**Palabras clave:** Asma bronquial, multifactorial, genética y factores ambientales.

## GENETICS OF BRONCHIALASTHMA

### ABSTRACT

Bronchial asthma is one of the complex and common noncommunicable and multifactorial adult diseases characterized by recurrent attacks of dyspnea and wheezing. A literature review was performed in order to explain bronchial asthma as a multifactorial disease with a genetic approach by identifying the genetic and environmental factors involved in its occurrence. Asthma has a clear familial aggregation, being more frequent the development of it in a child if his parents are asthmatic so genetics plays a very important role contributing with environmental factors but modifying the environmental factors can prevent its appearance.

**Keywords:** Bronchial asthma, multifactorial, genetics and environmental factors.

## **INTRODUCCIÓN:**

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles, y se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias; su gravedad es variable según el paciente. Los síntomas pueden manifestarse varias veces al día o a la semana, y en algunos casos empeoran durante la actividad física o por la noche. Durante los ataques de asma el revestimiento de los bronquios se hincha, con lo que disminuye su diámetro interno y se reduce el flujo de aire que entra y sale de los pulmones.<sup>(1)</sup> Los síntomas de los asmáticos recurrentes son causa frecuente de insomnio, cansancio diurno, disminución de la actividad y ausentismo escolar y laboral, entre los cuales se presenta dificultad para respirar, dolor de pecho, tos o sibilancia, en algunos casos, los síntomas pueden exacerbarse, sin embargo el asma tiene una baja tasa de letalidad en comparación con otras enfermedades crónicas y se clasifica como una de las enfermedades multifactoriales las cuales como su nombre indica, son producidas por la combinación de múltiples factores ambientales y mutaciones de varios genes generalmente de varios cromosomas y

no siguen un patrón de herencia mendeliano específico.<sup>(2)</sup> Las enfermedades multifactoriales se clasifican en tres grupos y el asma bronquial pertenece a las enfermedades complejas y comunes del adulto, ya por su presencia con más frecuencia en personas adultas, también la mayoría de los fallecidos por esta enfermedad son adultos mayores, aunque, es la enfermedad no transmisible más frecuente en niños.

Según las estimaciones de la OMS en el 2018 más de 339 millones de personas en el mundo padecen asma, causó en todo el mundo 417 918 fallecimientos y provocó la pérdida de 24,8 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad, en Cuba 2018 se estima que la prevalencia del asma fue de 93,0 por cada mil habitantes igualmente de reportaron 296 defunciones por esta enfermedad, para una tasa de mortalidad de 2,6 por cada 100 000 habitantes, así mismo en los últimos cinco años las estadísticas muestran que mueren más mujeres que hombres.<sup>(3)</sup>

**Objetivos:** Explicar el asma bronquial como enfermedad multifactorial con un enfoque genético. Identificar los factores ambientales y

genéticos que intervienen en la aparición de la misma.

## **DESARROLLO**

El asma es una enfermedad poligénica, es decir no depende de un único gen sino de muchos, a diferencia de otras enfermedades, en la que se ha demostrado que la alteración en un único gen es capaz de producirlas. El asma tiene una clara agregación familiar, siendo más frecuente el desarrollo de asma en un niño si sus padres son asmáticos; así mismo, es mayor la concordancia en los gemelos idénticos y son numerosos los estudios epidemiológicos que han destacado que los antecedentes familiares constituyen un importante factor de riesgo para desarrollar asma.

Diferentes estudios con gemelos han concluido que la herencia del asma está en torno al 60%, destacando por tanto la importancia de dichos factores genéticos.<sup>(4)</sup> Así mismo, como en la mayoría de enfermedades comunes, se ha puesto de manifiesto que también los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad, probablemente actuando sobre individuos genéticamente predispuestos. Los factores ambientales que

se han propuesto como de riesgo para desencadenar asma son numerosos,<sup>(5)</sup> lo cual dificulta los estudios de asociación genética.

El asma se entiende en la actualidad como una enfermedad en la que los factores genéticos interactúan con los ambientales para dar lugar a un fenotipo determinado.

Generalmente los pacientes que presentan múltiples mutaciones que predisponen a padecer asma necesitan menos exposición a los factores ambientales para desarrollar dicha enfermedad que es un conjunto de alteraciones caracterizadas por episodios de obstrucción de la vía aérea, que pueden modificarse con tratamiento y, menos frecuentemente, de forma espontánea. El principal rasgo que caracteriza al asma es la hiperreactividad de las vías aéreas ante una amplia variedad de estímulos exógenos y endógenos.

Existen factores que confieren a las vías aéreas la susceptibilidad de expresar estos rasgos clínicos, y entre ellos se hallan los fenómenos de inflamación mucosa, que involucran células inflamatorias activadas procedentes de la circulación y células residentes (mastocitos, eosinófilos, y linfocitos T); la polarización de la respuesta

inmunitaria; y la activación o reactivación de la unidad trófica epitelio-mesénquima, que puede generar la respuesta alterada de células estructurales en la vía aérea (células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, células de músculo liso). A estos procesos se asocia la exacerbación de la actividad de los mecanismos neurales.<sup>(6)</sup>

En la genética del asma bronquial, dado que el asma bronquial y las alergias en general involucran la interacción de factores ambientales y genéticos, muchos estudios realizados hasta ahora revelan que existe una contribución hereditaria importante en la etiología del asma y las enfermedades alérgicas.<sup>(7)</sup> Sin embargo, la herencia de este tipo de desórdenes no sigue el patrón de herencia clásica mendeliana característica de desórdenes ocasionados por un solo gen.

Por el contrario, las evidencias demuestran que el asma sigue un patrón de herencia similar al observado en desórdenes genéticos complejos. Denominados así debido a que varios genes influyen la susceptibilidad a la enfermedad y pueden interactuar en un rasgo complejo. Son algunos ejemplos: la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la diabetes mellitus y la artritis.

En todas estas enfermedades no se muestra un patrón hereditario claro, ya que no puede ser clasificado simplemente como autosómico dominante, recesivo o ligado al sexo. Otra característica particular que diferencia estos desórdenes genéticos complejos de aquellos monogénicos es su prevalencia; el asma bronquial se presenta en un 4-8% de la población y la rinitis alérgica se ha reportado en el 25% de algunas poblaciones. Mientras que la fibrosis quística, considerada como el desorden mendeliano más frecuente, es 100 veces menos frecuente que el asma.<sup>(8)</sup>

Hoy en día se sabe que el asma es una enfermedad hereditaria.

Un importante número de estudios muestran que hay una predisposición genética a desarrollar asma. Este hecho explica que en una familia haya varias personas con asma y explica por qué la probabilidad de tener asma aumenta si un padre la tiene y más aún si ambos padres la tienen. Estos aspectos genéticos son muy complejos y no solo dependen de un único gen, como pasa con otras enfermedades muy conocidas como la fibrosis quística.

El asma es una enfermedad poligénica, eso significa que un buen número de genes están

relacionados con el asma y que cada gen explica diferentes aspectos del asma. Eso justifica que familias con gemelos, uno pueda tener asma y otro no.

Genes candidatos para expresar asma bronquial

Un parámetro importante en el estudio de genes candidatos para asma bronquial es preseleccionar uno o varios genes basándose en la información biológica que se tenga de la enfermedad, en este caso del asma bronquial. Esto con el fin de determinar si los parámetros usados en la definición de asma tienen una asociación estadística con un gen conocido o con regiones conocidas de cromosomas específicos.<sup>(9)</sup>

Con el uso de STRPs u otros polimorfismos se han identificado regiones que muestran evidencia de ligamiento con asma o atopia. Estas regiones incluyen el grupo de genes que codifican para varias citoquinas en el cromosoma 5q; el CMH en el cromosoma 6p; la subunidad b del receptor FcÎ en el cromosoma 11q; la región en el cromosoma 12q que contiene el gen de interferón g, y el locus a/d del receptor de células T en el cromosoma 14q.

Otros estudios han revelado evidencia de ligamiento con varios fenotipos atópicos en otras regiones cromosómicas adicionales a través de barridos amplios del ADN usando numerosos marcadores, principalmente STRPs. Entre estas regiones se encuentran dos que previamente han mostrado evidencia de ligamiento con asma bronquial y atopia (6p21 y 11q13) y cuatro regiones nuevas: 4q34-35, 7p13, 13q14.1-14.2 y 16q21-24, las cuales han podido replicarse y han sido reportadas como ligamientos verdaderos.<sup>(10)</sup>

Los cromosomas que hasta la fecha han ganado más atención en estudios de ligamiento en asma son el 5 y el 11. El cromosoma 5 es de particular importancia, ya que muchos de los genes implicados en la inflamación alérgica tales 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) están localizados en el brazo largo; la evidencia ha mostrado que la región 5q31-33 es importante en la regulación de la HRB.

Por consiguiente, la asociación del evento inflamatorio y la HRB con el incremento en la expresión de citoquinas Th2, sugiere una activación del grupo de genes humanos

mencionados anteriormente. 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.<sup>(11)</sup>

Adicionalmente, un estudio reveló que en algunos individuos un polimorfismo en el promotor de IL-4 está asociado levemente con ciertos parámetros del fenotipo asmático y atópico). Todos estos hallazgos han hecho del cromosoma 5 un blanco para los estudios que pretenden hallar genes candidatos para asma bronquial.

El cromosoma 11 fue la primera localización de un gen importante para atopia. Por otro lado, el cromosoma 11 fue la primera localización de un gen importante para atopia (el gen del FcÎRI). La cadena beta del FcÎRI ha sido también identificada como candidata para ligamiento genético con la región 11q13; la región 11q12-q13 ha demostrado ligamiento principalmente con el marcador D11S97 (pms51), aunque cerca de este marcador aún no se conocen los Genes candidatos para Asma Bronquial; sin embargo, las evidencias han demostrado que

el ligamiento de este marcador se ve a través de alelos maternos.<sup>(12)</sup>

En esta región considerada como un locus importante para la atopia, también se ha involucrado otra molécula importante, el CD20 implicada en la diferenciación de las células B. Otros estudios han revelado que un polimorfismo en la cadena e del receptor de alta afinidad para la IgE, juega un papel importante en la patogénesis del asma bronquial.

Otro gen que también se considera como candidato en la patofisiología del asma es el de la Proteína Secretora Celular Clara (CC16), la cual es la proteína más común en el fluido bronco alveolar de individuos normales y que en pacientes asmáticos se encuentra en niveles muy bajos. El gen CC16 está ubicado entre los marcadores D11S16-D11S97 en el 11q, región que como se mencionó anteriormente, ha demostrado estar ligada a atopia.<sup>(13)</sup>

Otros cromosomas también han mostrado evidencia de ligamiento con varios parámetros clínicos de asma bronquial y/o atopia. Entre estos están los cromosomas 2, 21, 19, 7 y 6. En afroamericanos, áreas específicas de los cromosomas 5 y 17

mostraron ser prometedoras en la búsqueda de Genes candidatos para Asma Bronquial para esta entidad.

Por ahora sabemos que la genética puede ser regulada por diferentes factores como la edad de inicio del asma, grado de inflamación de las vías aéreas, severidad de los síntomas, respuesta a las medicinas, relación entre asma y otras alergias. Esta es la importancia de la genética y la herencia y posiblemente en el futuro este campo sea una vía para el diagnóstico precoz y un mejor tratamiento.

La epigenética describe los cambios en la expresión génica, que no implican cambios en las secuencias del DNA, pero que son heredables y pueden estar modulados o inducidos por factores ambientales.<sup>(14)</sup>

Consisten en modificaciones químicas que incluyen la metilación del DNA, la acetilación, metilación o fosforilación de las histonas, y otros. Estos cambios hacen que un gen se exprese o no, y son los responsables, por ejemplo, de la regulación TH1/TH2. La epigenética es el posible nexo de unión entre la genética y el ambiente, pudiendo explicar cómo influyen los factores ambientales sobre nuestros genes, aclarando así por qué no hay una concordancia del 100% en la presencia

de asma en gemelos monocigóticos, o por qué influye de manera distinta la herencia de un rasgo por vía materna o paterna, o por qué unas personas presentan el asma más tarde que otras, así como la influencia de la higiene, la dieta, la contaminación, las infecciones, etc. en el desarrollo del asma.<sup>(15)</sup>

Lo más interesante de la epigenética es que estos cambios en la expresión del DNA, aunque son hereditarios y se mantienen estables, son también potencialmente reversibles, suponiendo un reto para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento y prevención de las enfermedades. El conocimiento de la epigenética ya se está utilizando en el tratamiento del cáncer y comienza a aplicarse para otras enfermedades. En el caso del asma, la epigenética según algunos autores podría explicar la corticorresistencia encontrada en algunos pacientes.<sup>(15)</sup>

La inflamación de las vías respiratorias es un punto clave en el manejo del asma. Los padres necesitan saber que el asma es una enfermedad inflamatoria puesto que actualmente los mejores tratamientos para el asma están orientados a reducir dicha inflamación.

Los niños y adolescentes con asma tienen un árbol bronquial inflamado y esta inflamación persiste largo tiempo, aunque los síntomas de asma no estén presentes durante mucho tiempo. Esta inflamación aumenta la sensibilidad a cosas que no causan ningún problema a otras personas. Esta hipersensibilidad de las vías respiratorias hace que, ante un nuevo contacto con dichas cosas, las vías se estrechen y por tanto aparezcan los síntomas. Estas cosas son conocidas como "desencadenantes del asma".<sup>(16)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL, Gómez García K, Guerrero Cruz A, Pérez Bauzá L. Comportamiento de variables clínico-epidemiológicas en pacientes asmáticos. Consultorio Médico de Familia 14, Puerto Padre Revista Electrónica Dr. Zoilo Marinello Vidaurreta. Mayo 2013; 38(5). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/modules.php?name=News&file=article&sid=654>.
2. Afecciones respiratorias. Asma. EN SU: Álvarez Síntes R. Temas de medicina general integral. Principales afecciones en los contextos familiar y social. La Habana: Ed Ciencias Médicas. 2 ed. 2016 vol.II: 27-58.
3. Martínez Pérez JR, Mayo Martí M, Bermúdez Cordoví LL, Pérez Naranjo Y. El esputo inducido procedimiento diagnóstico en el asma bronquial. Rev Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta" Las Tunas, 2016; 33(1) Año. 12. Disponible en: [http://www.ltu.sld.cu/revista/index\\_files/articles/2008/enemar2008/enemar08\\_8.htm](http://www.ltu.sld.cu/revista/index_files/articles/2008/enemar2008/enemar08_8.htm).
4. De la Vega Pazitková T, Pérez Martínez V T, Bezos Martínez L. Comportamiento del asma bronquial en adolescentes tratados en el Policlínico Universitario "Ana Betancourt" Rev Cubana Med

## CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos, ambientales y en la que tiene gran interés el campo de la epigenética. Los asmáticos no tienen un fenotipo uniforme, lo cual complica el estudio pero se ha demostrado que la agregación familiar y el grado de parentesco juegan un papel importante en su aparición con los factores ambientales por lo tanto modificando los últimos se puede prevenir.



Gen Integr 2017;26(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252010000100005&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252010000100005&script=sci_arttext)

5. Pérez-Pacaréu M, Zamora-Puerta R, Olivares-Elegia M, Naranjo-Revollido R. Adherencia a la guía de buenas prácticas clínicas de asma bronquial en consulta de alergia. Medisur [revista en Internet]. 2008 [citado 2 junio 2020]; 5(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/269>.

6. Ribas Ch D. Mortalidad por betaagonistas o el riesgo de la inferencia. Arch Bronconeumol. 2015; 43(7):355-7. Disponible en: <http://external.doyma.es/pdf/6/6v43n07a13107690pdf001.pdf>

7. Sánchez Infante Concepción, Razón Behar Roberto, Reyes López Cristina, Cantillo Gámez Haydeé, Barreiro Paredes Beatriz. Evaluación clínica y funcional en niños asmáticos tratados con montelukast. Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]. 2018 Sep [citado 20 mayo 2020]; 83(3): 215-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312011000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000300001&lng=es)

8. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL, Pérez Naranjo Y, Gutiérrez Favier E. Variaciones del flujo pico en niños asmáticos por efecto de la auriculoterapia. Puerto Padre, 2016. Rev Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta", 34(4) Año. 13 Especial de diciembre del 2017. Disponible en: [http://www.ltu.sld.cu/revista/index\\_files/articles/2009/esp-09/esp09\\_3.html](http://www.ltu.sld.cu/revista/index_files/articles/2009/esp-09/esp09_3.html).

9. Martínez Pérez JR, Mayo Martí M, Bermúdez Cordoví LL, Gutiérrez Favier E. Acupuntura, auriculoterapia y fitoterapia en el tratamiento del asma bronquial. Rev Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta" Las Tunas. 2016; 33(4) Año 12. Disponible en: [http://www.ltu.sld.cu/revista/index\\_files/articles/2008/octdic2008/oct-dic08\\_10.html](http://www.ltu.sld.cu/revista/index_files/articles/2008/octdic2008/oct-dic08_10.html).

10. Díaz Ontivero C M. Papel de la Auriculoterapia en el manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles en la comunidad. 2015. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos41/auriculoterapia/auriculoterapia.shtml>.

11. Cuñat Ladrón de Guevara Yoanna, Salazar Flores Leyanis, Frómata Rodríguez Enerolisa. Efectividad del tratamiento acupuntural en el Asma Bronquial. Rev Cubana Enfermer [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2020 mayo 28]; 24(2): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03192008000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192008000200006&lng=es).

12. Alsina A. Historia de la auriculoterapia. 2018. Disponible en: <http://www.aaauriculoterapia.com.ar/>.
13. Rodríguez González E, Tamayo Pérez R, Reyna Amaya L de la C. Efectividad del tratamiento acupuntural en el asma bronquial. Policlínico "Aldereguía", enero 2016. Rev Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta" Las Tunas 2017; 37(10) 02. Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/modules.php?name=News&file=article&sid=398>.
14. Almaguer Pérez R, Martínez Pérez J R, Mojena Aguilera A, C F González Utria, Ochoa Ramírez N. Tratamiento de la hipertensión arterial con auriculoterapia y fitoterapia Revista Electrónica Zoilo Marinello Vidaurreta, 38(8) 07 Agosto 2018. Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/modules.php?name=News&file=article&sid=685>.
15. Robayo MP, Ángel M, Robayo CL. Acupuntura en dermatitis atópica y mecanismos neuroinmunológicos. Actualización. Rev. Fac. Med. 2018; 19 (1): 66-73. Disponible en: <http://www.umng.edu.co/documents/10162/126399/acupuntura.pdf>.
16. Pagola Bérger V, Fernández Pérez SE, Márquez Romero H. La auriculopuntura en el tratamiento de colecistopatías y afecciones ginecológicas. Medicentro 2017; 14(4). Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/viewFile/163/192>.