

Inmunoepidemiología del asma bronquial

Immunoepidemiology of bronchial asthma

**MSc. Hermes Fundora Hernández,^I MSc. Silvia Josefina Venero Fernández,^I
MSc. Andrea María Rodríguez Bertheau,^I MSc. Alina Alerm González,^{II}
Emigdio León Toirac,^{III} Dra. Ileana Cubas Dueñas^{IV}**

^I Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

^{III} Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^{IV} Instituto Nacional de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. En su herencia están involucrados varios genes y está influenciada por múltiples factores ambientales. El presente artículo de revisión define un grupo de factores inmunológicos que participan en la inmunopatogenia de esta entidad. Enfatiza en los resultados de investigaciones recientes, los cuales apoyan la teoría del efecto potencialmente protector de las infecciones durante las épocas tempranas de la vida sobre el desarrollo de atopia más adelante en la infancia, y en otras que sugieren que existe una relación causal entre las infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y el desarrollo de hiperreactividad de las vías aéreas y alergias respiratorias en niños. También aborda acerca de algunas investigaciones inmunoepidemiológicas realizadas en distintas latitudes que enuncian patrones de respuesta inmune encontrados en pacientes asmáticos y su relación con los distintos fenotipos de la enfermedad.

Palabras clave: Asma bronquial, atopia, citocina, inmunoepidemiología, sistema inmune.

ABSTRACT

The bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of airways. In its hereditary character are involved some genes and is influenced by many environmental factors. The objective of present review paper is to define a group of immunological factors involving in immunologic pathogenesis of this entity. The results of recent researches are emphasized which support the theory of the potentially protector

effect of the infections during the early stages of life on the development of atopy later at childhood, and in other suggesting that there is a causal relation among the recurrent infections of upper airways and the development of airways hyperactivity and respiratory allergies in children. Also it approach on some immunoepidemiological researches carried out in different latitudes formulating immune response patterns found in asthmatic patients and its relation to the different disease phenotypes.

Key words: Bronchial asthma, atopy, cytokine, immunoepidemiology, immune system.

INTRODUCCIÓN

La Inmunoepidemiología es una disciplina integradora y en pleno auge que valora la individualidad de la respuesta inmune en la conformación de la inmunidad poblacional, aspecto este esencial en el proceso salud-enfermedad. Por tanto, permite además la predicción del comportamiento longitudinal de la inmunidad luego de la exposición inmunogénica, por lo que en su estudio se deben tener en cuenta las particularidades del entorno que inciden activamente sobre el sistema.¹ En el caso particular que nos ocupa, el asma bronquial está orientada a la vigilancia y la investigación de la influencia de la inmunidad poblacional sobre diferentes patrones epidemiológicos que determinan la inmunopatogenia de esta entidad. Por lo anterior es importante el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares relacionados con el asma bronquial y poder establecer los marcadores inmunológicos que correlacionen con la inmunopatogenia de esta.

La *Global Initiative for Asthma* (GINA) define el asma bronquial 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".²

Es considerada en la actualidad como la "epidemia del siglo XXI» dentro de las enfermedades no trasmisibles, producto de los patrones de morbimortalidad que presenta en el mundo.³⁻⁵ Cuba no escapa a esta condición, por lo que también es considerada el asma bronquial como un problema sanitario importante por parte de nuestras autoridades de salud, no solo por la magnitud de la morbilidad, lo cual se demuestra en diferentes estudios nacionales, sino también por su mortalidad, que aunque no con tasas elevadas, continúa siendo de sumo interés, teniendo en cuenta que se trata de muertes evitables⁵ y, por último, los elevados gastos directos e indirectos que ocasiona a la sociedad y a las familias de pacientes asmáticos.⁶⁻⁸

Con este trabajo de revisión nos proponemos describir los marcadores inmunológicos que se encuentran involucrados en su etiopatogenia y que definen junto al curso clínico la existencia de distintos subfenotipos de esta entidad, con lo cual contribuiríamos a elevar el nivel de conocimientos de todos los profesionales involucrados en la valiosa tarea de diagnosticar esta entidad en nuestra población susceptible.

DESARROLLO

Uno de los mecanismos de reacción más poderosos del sistema inmune es la estimulación mediada por la inmunoglobulina E (IgE) de los mastocitos tisulares y de sus homólogos circulantes, los basófilos. Las moléculas de IgE se unen a sus receptores de fracción cristalizable de inmunoglobulina (Fc) presentes en dichos tipos celulares. Cuando se produce el entrecruzamiento entre el antígeno y estos anticuerpos, las células son activadas para liberar diversos mediadores. Estos mediadores producen un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción de la musculatura lisa bronquial y visceral e inflamación local. Además de estos efectos rápidos, 2 a 4 horas después se produce una reacción de fase tardía caracterizada por un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos.¹⁰⁻¹¹

Las funciones efectoras de los mastocitos y los basófilos están mediadas por moléculas solubles liberadas por las células tras su activación. Estos mediadores pueden dividirse en mediadores preformados que incluyen las aminas biógenas y las macromoléculas de los gránulos y mediadores de nueva síntesis, que incluyen los mediadores lipídicos y las citocinas. Algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) en los mastocitos dérmicos humanos, pueden existir también como mediadores preformados que se liberan durante la desgranulación¹⁰⁻¹⁴

Los mastocitos y los basófilos producen citocinas que pueden contribuir a la inflamación alérgica. Algunas de estas citocinas son factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6), interleucina 13 (IL-13), quimiocinas y varios factores estimuladores de colonias como la interleucina 3 (IL-3) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). La activación de los mastocitos induce la transcripción y síntesis de novo de estas citocinas, pero el TNF- α preformado también puede almacenarse en gránulos y liberarse rápidamente tras el entrecruzamiento de receptor tipo I de fracción cristalizable de IgE (Fc ϵ RI). Todavía no está clara la contribución relativa de los mastocitos o los basófilos a la producción de estas moléculas *in vivo* respecto a las células T. Sin embargo, ahora parece probable que las citocinas, liberadas tras la activación de mastocitos o basófilos mediada por la IgE o tras el reclutamiento de células con patrón T cooperador 2 (Th2), son las principales responsables de la reacción de fase tardía.^{12,15}

Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea que abundan en los infiltrados inflamatorios de las reacciones de fase tardía y contribuyen a muchos de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. El GM-CSF, la IL-3 y la IL-5 inducen la diferenciación de los eosinófilos a partir de precursores mieloides. Los eosinófilos están presentes normalmente en los tejidos periféricos, en especial en los revestimientos mucosos de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario, y su número puede aumentar por reclutamiento en caso de inflamación.¹⁶⁻¹⁸

Las citocinas producidas por las células Th2 inducen la activación de los eosinófilos y su reclutamiento en los focos inflamatorios de reacción de fase tardía. Esta respuesta contrasta con las reacciones de hipersensibilidad retardada (HR), que están reguladas por células T cooperadoras 1 (Th1) y en las que interviene la activación de macrófagos. Las diferencias esenciales entre los infiltrados inflamatorios de la reacción de fase tardía y los de la hipersensibilidad retardada son la abundancia de eosinófilos y Th2 en los primeros en comparación con macrófagos activados y Th1 en los segundos. La activación de los eosinófilos depende de las mismas citocinas que inducen la producción de eosinófilos en la

médula ósea, como la IL-5, GM-CSF e IL-3. La IL-5, quizá el factor activador más potente y específico de los eosinófilos, transforma a los eosinófilos en reposo en una forma hipodensa de mayor tamaño que es más eficaz como mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los eosinófilos son reclutados de manera eficaz en focos de reacción de fase tardía, así como en focos de infección por helmintos, y su reclutamiento está mediado por una combinación de interacciones de moléculas de adhesión y quimiocinas. Aunque los eosinófilos, al igual que los neutrófilos, se unen a las células endoteliales que expresan la selectina E, a diferencia de los neutrófilos los eosinófilos, expresan el ligando del antígeno de expresión tardía-4 (VLA-4) denominado molécula de adhesión a la célula vascular-1 (VCAM-1). La IL-4 es capaz de inducir la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales sin inducir expresión de selectina E. El reclutamiento y la infiltración de los eosinófilos también dependen de diversas sustancias quimiotácticas, incluidas quimiocinas, como la eotaxina y la proteína quimiotáctica de los monocitos 5, el C5a del complemento y los mediadores lipídicos, factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrieno B₄ (LTB₄). Aunque la IL-5 no es directamente quimiotáctica para los eosinófilos, aumenta la respuesta de los eosinófilos a la eotaxina.¹⁶⁻¹⁹

Las células T reguladoras son células con capacidad de suprimir la respuesta inmune. Existen dos grandes grupos de células T reguladoras, las T reguladoras CD 25 + alto, Foxp3 + y las células T reguladoras productoras de interleucina 10 (IL-10). Existen fuertes evidencias de una función deficiente de estos grupos de células en pacientes con enfermedad alérgica. Las células T reguladoras pueden suprimir la inflamación de la vía aérea y la hiperreactividad bronquial en modelos animales de enfermedad respiratoria alérgica.^{12,17,18}

PAPEL DE LAS INFECCIONES Y EL MEDIO AMBIENTE, MADURACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y ATOPIA

Se ha producido en los últimos años un hecho aparentemente paradójico. En los países industrializados las infecciones bacterianas graves y las infecciones virales han ido desapareciendo, y ha aumentado la prevalencia de la alergia y del asma bronquial de forma concomitante. Se han descrito muchas hipótesis para tratar de explicar estos hallazgos: potencial papel de la polución atmosférica, las concentraciones de alérgenos en la casa, la nutrición, el número de hermanos y las infecciones durante los primeros años de vida. La heterogeneidad de las enfermedades atópicas limita la valoración del papel de tales factores potencialmente determinantes.^{20,21}

Investigaciones recientes apoyan la teoría del efecto potencialmente protector de las infecciones durante las épocas tempranas de la vida sobre el desarrollo de atopia más adelante en la infancia.²² También existen evidencias de que el número de hermanos contribuye a la expresión de atopia.²² Cuando estos son mayores, el número es inversamente proporcional a la prevalencia de alergia. *Strachan*²³ describió este fenómeno en el año 1989. Propuso que la infección en épocas tempranas de la vida producida por una situación de contacto poco higiénica con los hermanos mayores o adquirida de forma prenatal de la madre infectada por sus hijos mayores, puede prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas.²³ Esta hipótesis se ha explicado por un desequilibrio en la activación de los linfocitos T cooperadores. La diferenciación de las células T cooperadoras 0 (Th0) en células T cooperadoras efectoras (Th efectoras) depende continuamente de múltiples señales reguladoras lo cual está relacionado a su vez con el tipo de célula que presenta el antígeno, con una importancia crucial del microambiente donde se lleva a efecto dicha presentación. Esto implica que cada vez que sea presentado un antígeno a las

células T se decidirá que tipo de células efectoras se necesitan dependiendo de si el antígeno representa o no un peligro para el mantenimiento de la homeostasis. Durante el embarazo las células fetales y maternas estimulan la diferenciación de las células Th 0 en Th 2 y T reguladoras, lo cual se demuestra por la alta concentración de IL-4, IL-10 y factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta) que presentan en la interfase materno-fetal. Esta diferenciación predominante de las células Th 0 a Th 2 y T reguladoras que ocurre intraútero desempeñará un papel muy importante en la vida posnatal, como podemos apreciar en la figura 1, en la cual se esquematiza la patogenia del asma bronquial. En condiciones normales, el estímulo inmunogénico que reciba el niño en su temprana vida invertirá el resultado de Th2 y T reguladoras hacia un predominio de Th1, lo cual se evidencia por el predominio de interferón gamma (IFN-gamma).²⁴⁻²⁷

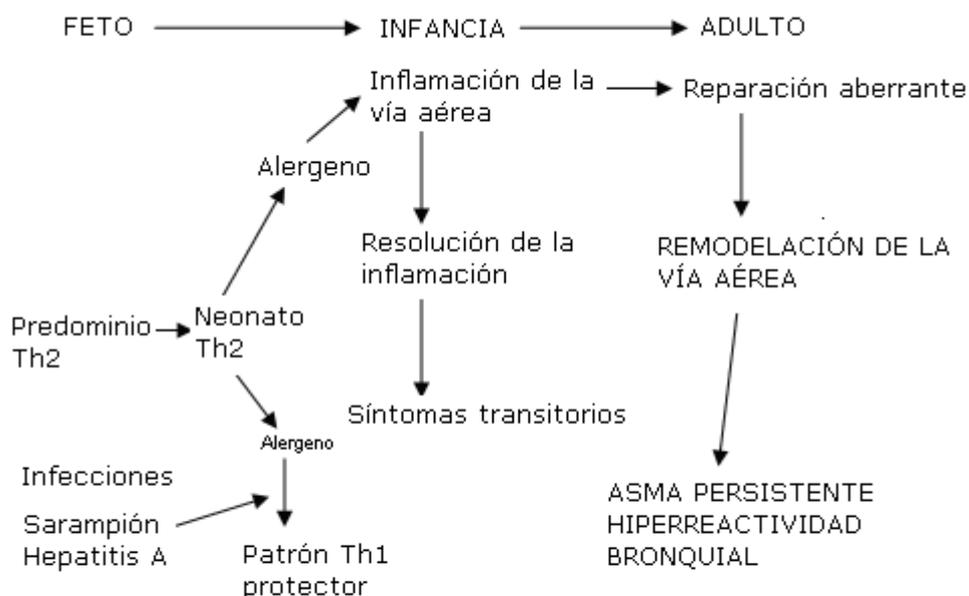


Fig. Patogenia del asma bronquial.

El IFN-gamma se produce en el curso de las infecciones virales e inhibe la proliferación de los clones Th2 y la subsiguiente producción de IgE por las células B. De ahí que una activación predominante de Th1 en el curso de infecciones recurrentes virales o bacterianas puede prevenir la proliferación de clones Th2 y el desarrollo de enfermedad alérgica. Las infecciones repetidas durante las primeras etapas de la vida ayudan al sistema inmune a madurar hacia un fenotipo equilibrado el cual no favorecerá la sensibilización alérgica ni las manifestaciones atópicas en la infancia.²⁸⁻³⁰

En niños en quienes persista el patrón de respuesta Th2 luego de la exposición al alérgeno al cual se encuentren previamente sensibilizados, se desarrollará una inflamación importante a nivel del árbol respiratorio. En aquellos en los cuales ocurra una resolución de esta inflamación se desarrollarán síntomas transitorios de asma bronquial (asma bronquial intermitente). Sin embargo, en aquellos en los cuales ocurra una reparación aberrante que trae como consecuencia el remodelado de la vía aérea se desarrollará el asma persistente.

Por otro lado, los estudios epidemiológicos y clínicos han sugerido que existe una relación causal entre las infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y el desarrollo de hiperreactividad de las vías aéreas y alergias respiratorias en niños. Las infecciones virales alteran los mecanismos de regulación de la síntesis de IgE y tienen una influencia sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. Se propone que la inflamación de las vías aéreas inducida por virus aumenta la permeabilidad de la mucosa respiratoria para antígenos y, en consecuencia, la probabilidad de sensibilización del individuo; por lo tanto, como muchas infecciones respiratorias virales, ocasionan daño al epitelio de las vías aéreas. Entre los virus de mayor incidencia encontramos el virus sincitial respiratorio, el virus de la parainfluenza y el rinovirus.²⁸⁻³¹

Cuando nace un neonato, este emerge del útero estéril hacia un medio en el que se expone de inmediato a una alta concentración de microorganismos. Para sobrevivir el neonato debe ser capaz de controlar la invasión microbiana en muy poco tiempo. Sin embargo, estamos en presencia de un sistema inmune incapaz de tener un arranque muy rápido por sí mismo. Los órganos fetales, y en parte también del organismo recién nacido, no pueden reaccionar todavía ante una acción antigénica con la misma intensidad inmunológica que en el individuo adulto.³²

Existe un retardo en la maduración de la respuesta inmune celular de tipo Th1 en los niños con antecedentes de atopia familiar durante la primera infancia, debido a una síntesis disminuida de IL-12 en período neonatal, no estabilización de la maquinaria transcripcional del IFN gamma, entre otras. A esta maduración retardada pueden contribuir también factores prenatales que se reforzarían en las madres con enfermedades alérgicas, porque existe: restricción de la capacidad del sistema inmune fetal para sintetizar citocinas, se producen inhibidores de citocinas por la placenta, ocurre un silenciamiento de genes para IFN gamma en células CD4+ cooperadoras, están presentes células asesinas naturales (NK) uterinas diferentes a las de la sangre y con funciones no citotóxicas sino de construcción tisular, así como el predominio de un patrón de respuesta Th2 por células de la placenta y del sistema inmune fetal porque el patrón de secreción Th1 es altamente tóxico para la placenta. A la deficiencia neonatal "normal" se añaden las condicionadas por el riesgo de padecer enfermedades alérgicas.³²

INVESTIGACIONES INMUNOEPIDEMIOLÓGICAS EFECTUADAS EN EL MUNDO, PATRONES DE RESPUESTA INMUNE ENCONTRADOS EN PACIENTES ASMÁTICOS Y SU RELACIÓN CON LOS DISTINTOS FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD

Se han llevado a efecto en el mundo varias investigaciones epidemiológicas de asma bronquial que han incluido elementos de la respuesta inmune como evaluación inmunoepidemiológica. El más grande de estos estudios es el de cohorte de Tucson: *Tucson Children's Respiratory Study* (TCRS). Este estudio comenzó en el año 1980, incluye un total de 1 246 sujetos y persigue explorar las relaciones entre un gran número de factores de riesgo y la aparición de enfermedades agudas del tracto respiratorio bajo y enfermedades respiratorias crónicas en la adolescencia y en la juventud temprana.³³

Los datos acerca de los distintos fenotipos y la posterior inclusión de marcadores genéticos en este estudio da la oportunidad de relacionar la maduración y regulación del sistema inmune con las infecciones respiratorias bajas agudas en la infancia temprana y el posterior desarrollo de asma bronquial, alergia, rasgos relacionados con asma y alergia y factores de riesgo. El bloque de inmunología de

este proyecto fue diseñado inicialmente con la finalidad de explorar la premisa de que la respuesta mediada por IgE resultaba crítica y constituía causa de alergia y asma bronquial. Los resultados epidemiológicos longitudinales obtenidos han demostrado que la regulación genética de estas respuestas es importante en el fenotipo individual de estas afecciones.³³

Dos eventos relacionados con la alergia mostraron una relación estadísticamente significativa con los niveles en sangre de IgE. El primero es la relación predictiva directa de desarrollar eczema en el primer año de vida. La segunda es la relación entre los niveles de IgE en sangre y la prevalencia de infección respiratoria baja viral la cual es inversa en el primer año de vida. Estos hallazgos llevaron a la conclusión de que tanto los infantes que comienzan con infecciones respiratorias bajas al tercer año de edad como los que comienzan en el primer y segundo año y continúan con estos cuadros son los más susceptibles de desarrollar sibilancia crónica y asma bronquial.³³

Los niveles de IgE en sangre no mostraron relación con el desarrollo de asma bronquial. Estudios subsecuentes han demostrado que los niveles de IgE se encuentran elevados durante la primera infección respiratoria baja en los niños, que luego desarrollarán sibilancias persistentes como en aquellos que desarrollarán sibilancias transitorias y solo con infección respiratoria baja en el primero o segundo año de edad. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que los infantes 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. Otro hallazgo que le da fuerzas a esta hipótesis es el hecho de que aparece una eosinopenia que ocurre en algunas infecciones respiratorias virales y esta no aparece en infantes que luego desarrollarán sibilancias persistentes. Los niveles de IgE al parecer están regulados, tanto por mecanismos presentes al nacimiento y que son independientes del asma, como por insultos ambientales reguladores de la respuesta inmune que desencadenan o revelan la susceptibilidad a desarrollar asma bronquial.³³

En este estudio además se definió cuáles eran los alérgenos más importantes, lo cual fue posible por la realización de las pruebas cutáneas de sensibilización que se llevaron a efecto a los seis años de edad. El único alérgeno por la prueba cutánea que se relacionó de una manera significativa con el diagnóstico clínico de asma fue *Alternaria alternata*. El césped de Bermuda fue el sensibilizante más frecuente en la población general, pero no mostró una asociación estadísticamente significativa con el asma bronquial. Por su parte, *Dermatophafoides farinae* fue encontrado como un sensibilizante infrecuente y no asociado de forma significativa con el asma bronquial. 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.³³

De manera alternativa al concepto de que la IgE es el mayor factor causante de asma, se expone la hipótesis de que los hallazgos histopatológicos del asma se deben más bien a una actividad marcada de células Th2, independientemente de su función en la iniciación de las funciones dependientes de IgE. Se encontraron evidencias que relacionan al asma con la secreción de citocinas del patrón Th2 a partir de las células T de sangre periférica. Otros estudios reportan una relación directa entre la capacidad de producir IL-4 y los niveles de IgE, así como una relación inversa entre la capacidad de producción de INF-gamma en edades tempranas de la vida y la subsecuente reactividad a los pruebas cutáneas. En este estudio se da un vuelco al concepto de que los niveles de IgE actúan de manera causal en el desarrollo del asma. Por el contrario, sugieren que la relación estrecha que existe entre los niveles elevados de IgE y el desarrollo de esta enfermedad

responde a que como resultado del asma los mecanismos por los cuales se regula la síntesis de IgE son diferentes en estos pacientes a los que ocurren en la población no asmática.³³

Se encontraron evidencias acerca de la existencia de dos subfenotipos de asma, uno que es diagnosticado con mayor frecuencia antes de la edad de tres años, los cuales presentan como factor de riesgo la existencia de infecciones respiratorias bajas en edades tempranas de la vida, una alta tasa de remisión entre las edades de 6 y 11 años, no relación con la positividad en las pruebas cutáneas y relación directa con los niveles de IgE total. Un segundo subfenotipo con positividad a las pruebas cutáneas para *Alternaria*, diagnosticado más comúnmente durante o después de la edad de tres años, sin relación con el desarrollo de infecciones respiratorias bajas en edades tempranas, sin remisión significativa alrededor de la edad de 11 años, directamente asociada a los niveles de IgE total. Estas distintas formas de asma ocurren en subpoblaciones distintas con diferentes bases de susceptibilidad las cuales están por determinar.

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.³³

Por su parte, *Simons* y otros determinaron las variaciones en los distintos fenotipos clínicos de asma bronquial como resultado de las diferencias en las respuestas obtenidas en células T luego de la estimulación por alérgenos. Encontraron que el sensibilizante predominante era el polvo de casa. La atopia estuvo fuertemente asociada a la respuesta de citocinas con patrón Th2. El tamaño de la respuesta a pruebas cutáneas fue asociado positivamente con el alérgeno del polvo de casa e inducida por la IL-5 y se asoció de forma negativa con la secreción de IL-10. El desarrollo de asma fue asociado con la eosinofilia y con la secreción de IL-5, interleucina 9 (IL-9) e IL-13 tras la estimulación con polvo de casa, con niveles elevados de IgE alérgenespecífica y con niveles elevados de IgE total, así como con una respuesta policlonal de citocinas: IL-5, IL-13, IFN-gamma, TNF-alfa. El desarrollo de asma en atópicos se relacionó con secreción de IL-5 e IL-13 tras la estimulación con polvo de casa. En los no atópicos, el desarrollo de sibilancias se asoció con respuesta alérgeno específica a polvo de casa y secreción policlonal de IL-10, INF-gamma y TNF alfa.³⁴

Estamos en presencia de una enfermedad poligénica y multifactorial, donde el acúmulo de evidencias señala hacia la existencia de distintos patrones de respuesta inmune y diferentes fenotipos de la entidad. Solo con el diseño de estudios inmunoepidemiológicos robustos y que incluyan variables que definan patrones de respuesta inmune podremos definir estas variaciones en la inmunopatología del asma bronquial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbara Hellriegel. Immunoepidemiology bridging the gap between immunology and epidemiology. *Trends in Parasitology* 2001;17(2):102-6.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2006;59(5):469-78.

3. Rodríguez de la Vega A, Tejeiro A, Robí A. Investigación sobre prevalencia nacional de asma bronquial en Cuba. Rev Cubana Adm Salud. 1983;9(2):95-118.
4. Venero Fernández S, Varona P, Fabrè D. Asma bronquial y rinitis en escolares de Ciudad de La Habana. Centro ISAAC Cuba, 2001-2002. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2009 [citado mayo 2010];47(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Varona P. Encuesta Nacional de Asma y Enfermedades alérgicas en jóvenes. Informe Técnico. La Habana: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM); 2005.
6. Venero Fernández S, Suarez Medina R, Fernández H. Epidemiology of Asthma Mortality in Cuba and its Relation to Climate, 1989 to 2003. Revista MEDIC REVIEW. [Internet]. Summer 2008 [cited may 2010];10(3): [about 18 p.]. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=3&id=19&a=vahtml>
7. Meneses Ruiz, Álvarez Muñiz M, Morales Laberón M, Turtós Carbonell L, Díaz Rivero N. Estimación de los costos en salud para la evaluación de externalidades. [Internet]. 2003 [citado mayo 2010]; p. 13. Disponible en: <http://www.energia.inf.cu/evento-gce/segundo%20taller/trabajos/Externalidades.doc>
8. Padilla González C, Estela González B, Palmero Brizuela N, Triana Rodríguez G, Lazo Álvarez MA, Peralta Pérez M, et. al. Costo directo de la atención por asma bronquial en niños, en el puesto principal de urgencias del municipio playa durante el primer semestre de 2002. MEDISAN [Internet]. 2003 [citado mayo 2010];7(1):49. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_1_03/san43103.htm
9. Varona Pérez P, García Roche R, Díaz-Perera Fernández G, Gálvez M, Bonet Gorbea M, González C, Van Der Stuyft P. Uso de servicios de salud y gastos de bolsillo por asma en niños de 5 a 14 años de edad. Ciudad de La Habana, 2002. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2005 [citado mayo 2010];43(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hie/vol43_3_05/hie04305.htm
10. Abbas A. Inmunología celular y molecular. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2003.
11. Stite D. Enfermedades atópicas. En: Inmunología básica y clínica. México: Manual Moderno. 2003.
12. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a ùne balance between allergen-speciùc T regulatory 1 and T helper 2 cells. J Exp Med. 2004,19(9):1567-75.
13. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. N Engl J Med. 2007;357(18):1841-54.
14. Gyllfors P, Kumlin M, Dahlen S, Gaber F, Ehrens P, Dahlen B. Relation between bronchial responsiveness to inhaled leukotriene D4 and markers of leukotriene biosynthesis. Thorax. 2005;60(11):2-908.

15. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH et al: Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006;354(7):697-708.
16. Pawliczak R, Logun C, Madara P, Barb J, Suffredini A, Munson P, et al. Influence of IFN- γ on gene expression in normal human bronchial epithelial cells: modulation of IFN- γ effects by dexamethasone. *Physiol Genomics*. 2005;23(1):28-45.
17. Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17(3):138-46.
18. Walter M, Holtzman MA Centennial History of Research on Asthma Pathogenesis *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(6):4839.
19. Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1370-7.
20. Matricardi P, Rosmini F, Ferrignol L. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ [Internet]*. 1997;314:999-1003 [cited Dec 2010]. Available from: <http://www.hepatitis.org.uk/s-crina/bmj/1997/bmj-06.htm>
21. Mejias A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad? *An Esp Pediatr [Internet]*. 2002;57(3):199-204 [citado diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/anales-pediatria-37/asma-virus-respiratorio-sincitial-mito-o-realidad-13035387-editorial-2002>
22. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 328(7450):1223-6.
23. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
24. Griego SD, Weston CB, Adamms JL. Role of p-38 mitogen-activated protein kinase in rhinovirus-induced cytokines production by bronchial epithelial cells. *J Immunol*. 2000;165(9):5211-20.
25. Cunningham AF, Johnston SL, Julius SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J*. 1998;11(2):345-9.
26. Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR, et al. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Research*. 2000;31(5):431-69.
27. Arenillas PS, Godoy FA, Einisman FH, García PD, Harris DP. Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por Helicobacter pylori. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(2):108-15.
28. Wennergren G. Impact of viral infection on bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;7(9):10-3.

29. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. Community study of role of viral infection in exacerbation of asthma in 9-11 years old children. *Br Med J*. 1995;310(6980):1225-29.
30. Wiliannson HA, Schltz P. An association between acute bronchitis and asthma. *J Fam Pract*. 1997;24(1):35-8.
31. Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernández-Beros ME, Rogers L, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One*. 2008;3(12). Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004060>
32. Nguyen M, Leuridan E, Zhang T, De Wit D, Willems F, Van Damme P, Goldman M, Goriely S. Acquisition of adult-like TLR4 and TLR9 responses during the first year of life. *PLoS One*. 2010;5(4). Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010407>
33. Taussig L, Wright A, Holberg C, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-76.
34. Simons E. An Immunoepidemiological Approach to Asthma: Identification of in-Vitro T-Cell Response Patterns Associated With Different Wheezing Phenotypes in Children. *Pediatrics*. 2006;118(Suppl. 1):S29-S30.

Recibido: 9 de noviembre de 2010.
Aprobado: 12 de diciembre de 2010.

MSc. *Hermes Fundora Hernández*. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), sito: Infanta 1158 entre Clavel y Llinas. Centro Habana, CP 10300. Ciudad de la Habana, Cuba. Correo electrónico: hermes.fundora@infomed.sld.cu