

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Maestría en Biociencias Aplicadas con mención en Biodescubrimiento

### **Variantes genéticas en el gen NR3C1 asociado a la falta de respuesta a glucocorticoides en niños asmáticos en Cuenca-Ecuador**


Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Magíster en Biociencias Aplicadas con mención en Biodescubrimiento

**Autor:**

Eduardo Andrés Barnuevo Flores

**Director:**

Angélica María Ochoa Avilés

ORCID:  0000-0001-7926-3644

**Cuenca, Ecuador**

2025-03-10

## Resumen

El uso de glucocorticoides es el tratamiento de primera línea del asma, pero se estima que entre un 5 y 15% de niños presentan una falta de respuesta hacia estos medicamentos. Esto está asociado a variaciones genéticas, entre las cuales destacan los SNPs presentes en el gen NR3C1. Se estima que existen alrededor de 2571 SNPs inmersos en la patogénesis de esta enfermedad. En este estudio, nuestro objetivo fue identificar los SNPs *Bcll* (rs10052957) y *Tthlll* (rs41423247) en el gen *NR3C1*, sus frecuencias alélicas y genotípicas y determinar si están o no asociados con el control y la ocurrencia de exacerbaciones en niños asmáticos de 5-17 años de la ciudad de Cuenca-Ecuador. Para esto se incluyeron en el estudio 150 niños asmáticos y se registraron variables sociodemográficas, nivel de control del asma, el estado nutricional y la ocurrencia de exacerbaciones de seis meses de seguimiento a los pacientes. Los genotipos fueron estudiados mediante el método PCR en tiempo real a través de sondas Taqman. Nuestros estudios revelaron que las variantes del SNP *Tthlll*: AA, AG y GG tienen una frecuencia del 0,68%, 26,03% y 73,29% respectivamente. Mientras que para el SNP *Bcll* la frecuencia de los genotipos GG, GC y CC fue del 59,59%, 35,62% y 4,79%. Asimismo, el análisis de asociación de SNPs y el control del asma reveló que en el modelo aditivo existe una asociación significativa entre el genotipo C/C del *Bcll* ( $p < 0,03$ ) y el asma controlada.

*Palabras clave del autor:* asma, glucocorticoides, genotipos



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

### Abstract

The use of glucocorticoids is the first-line treatment for asthma, but it is estimated that between 5 and 15% of children present a lack of response to these drugs. This is associated with genetic variations, among which SNPs present in the NR3C1 gene stand out. It is estimated that there are around 2571 SNPs involved in the pathogenesis of this disease. In this study, our objective was to identify the SNPs *Bcll* (rs10052957) and *Tthllll* (rs41423247) in the NR3C1 gene, their allelic and genotypic frequencies and to determine whether or not they are associated with the control and occurrence of exacerbations in asthmatic children aged 5-17 years in the city of Cuenca-Ecuador. For this purpose, 150 asthmatic children were included in the study and sociodemographic variables, level of asthma control, nutritional status and the occurrence of exacerbations were recorded during six months of patient follow-up. Genotypes were studied by real-time PCR method using Taqman probes. Our studies revealed that the *Tthllll* SNP variants AA, AG and GG have a frequency of 0.68%, 26.03% and 73.29% respectively. While for *Bcll* SNP the frequency of GG, GC and CC genotypes was 59.59%, 35.62% and 4.79%. Likewise, the association analysis of SNPs and asthma control revealed that in the additive model there is a significant association between the *Bcll* C/C genotype ( $p < 0.03$ ) and controlled asthma.

*Keywords:* asthma, glucocorticoids, genotypes



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

**Institutional Repository:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

**Índice de contenido**

1. Introducción .....	7
2. Materiales y métodos .....	9
2.1. Diseño de estudio y población .....	9
2.2. Consideraciones éticas.....	9
2.3. Recolección de datos.....	10
2.4. Extracción de muestras de sangre .....	10
2.5. Extracción de ADN.....	10
2.6. Genotipificación.....	11
2.7. Análisis de datos .....	12
3. Resultados.....	13
3.1. Características sociodemográficas.....	13
3.2. Ocurrencia de exacerbaciones y tratamiento de la enfermedad .....	14
3.3. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs TthIII y BcII .....	15
3.4. Regresiones logísticas entre la ocurrencia de exacerbaciones y variables sociodemográficas y SNPs.....	16
3.5. Análisis de asociación de SNPs con el control de .....	22
4. Discusiones.....	22

**Índice de tablas**

Tabla 1. Estadística descriptiva de las variables sociodemográficas de 150 pacientes asmáticos a partir de datos recolectados en los meses de marzo 2021 a septiembre de 2021 en la ciudad de Cuenca-Ecuador. ....	13
Tabla 2. Estadística descriptiva de la ocurrencia de exacerbaciones, tratamiento utilizado para la enfermedad (corticosteroides inhalados y beta-2 adrenérgicos) de 150 pacientes asmáticos con datos recolectados en el cuestionario de seguimiento durante seis meses en la ciudad de Cuenca-Ecuador. ....	14
Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNPs TthIII y BcII del gen NR3C1 de 146 pacientes asmáticos de la ciudad de Cuenca-Ecuador (Nota: 4 datos perdidos) .....	16
Tabla 4. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas y polimorfismos (SNPs) con la ocurrencia de dificultades respiratorias en 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador. ....	18
Tabla 5. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas y polimorfismos (SNPs) con la ocurrencia de sibilancias en 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca-Ecuador. ....	19
Tabla 6. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas y polimorfismos (SNPs) con la ocurrencia de crisis asmáticas en 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca-Ecuador. ....	19
Tabla 7. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas y polimorfismos (SNPs) con la ocurrencia de exacerbaciones en 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca-Ecuador. ....	21
Tabla 8. Análisis de asociación de SNP y control del asma de 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.....	22

## Agradecimientos

Agradezco a Dios y a mi familia por ser el pilar fundamental en este logro profesional.

También a mi tutora Angélica que con sus conocimientos y enseñanzas facilitó la realización de este trabajo.

## 1. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por presentar síntomas variables de sibilancias, disnea, opresión torácica o tos, y por una limitación variable del flujo aéreo espiratorio (GINA, 2019). Esta enfermedad afecta diferentes grupos etarios y se cree que en los últimos años este problema de salud ha tenido una alta prevalencia, afectando alrededor de 300 millones de personas (Nathan et al., 2004; Larocca & Moreno, 2016; Zambrano-Rivera, 2016), especialmente a personas menores de 18 años con una prevalencia del 9,4% (Rodríguez-Galván et al., 2021). A nivel mundial se estima que la prevalencia del asma varía entre 1 y 18% en diferentes países (Manti et al., 2021), mientras que en Latinoamérica se estima que existe alrededor de 40 millones de pacientes asmáticos, con una prevalencia infantil mayor al 15% en más de la mitad de los países latinoamericanos (Forno et al., 2015), lo que la ha convertido en la enfermedad crónica más común en niños. Ecuador posee una de las prevalencias de asma infantil más baja (10,9%), ubicándose solo por debajo de Guatemala, México y Argentina con un 2,6, 6,9 y 9,3% respectivamente, sin embargo, según el Ministerio de Salud Pública en el año 2016, se registraron 15954 atenciones ambulatorias a nivel nacional, de las cuales el 55% está representada en edades pediátricas en comparación del año 2010, donde se registraron 3275 casos, de los cuales solamente el 10% estuvo concentrado en la población infantil (Alvear et al., 2019; Luzardo-Palacios, 2018)

Los glucocorticoides inhalados (GCI) son los medicamentos más efectivos y constituyen el tratamiento preventivo de primera línea para esta enfermedad, sobre todo en etapas tempranas (Kelly et al. 2012; GINA, 2019). El uso correcto de GCI se relaciona con mejora en la función pulmonar, disminución de la hiperreactividad bronquial, reducción de exacerbaciones, prevención de reagudizaciones y disminución en el número de hospitalizaciones y muertes relacionadas con asma (Rodríguez Rodríguez et al., 2017). La evidencia demuestra que el uso de GCI a dosis bajas es seguro en niños asmáticos, con una baja tasa de efectos adversos (Cuevas-Schacht et al., 2020). Sin embargo, se estima que entre un 5 y 15% de niños presentan una falta de respuesta hacia estos medicamentos (Salah et al., 2020). Esta falta de respuesta está asociada tanto a factores ambientales como a variaciones genéticas, estas últimas pueden ser consideradas como marcadores genéticos respecto a una respuesta al tratamiento con GCI (Farzan et al., 2017).

Los GCI ingresan a través de la membrana celular, para luego unirse al receptor de glucocorticoides (GR) en el citoplasma, cuyo complejo actuará sobre la expresión de los genes inflamatorios que son los responsables de codificar proteínas como citocinas y quimiocinas,

moléculas de adhesión, enzimas y receptores inflamatorios, que son los agentes provocantes del asma (Marwick et al., 2010). Dentro de este marco el gen del GR (*NR3C1*) es muy importante, ya que participa en la modulación inflamatoria del asma, por lo tanto, también juega un papel trascendental en el tratamiento del asma. Este gen que se encuentra presente en el cromosoma 5q31-q32, está constituido por nueve exones (DeRijk & Ron de Kloet, 2008), y codifica la proteína glucocorticoides receptora (GR) de 777 residuos de aminoácidos (Duong-Thi-Ly et al., 2017). Los polimorfismos de sustitución de un nucleótido simple (SNP) han sido ampliamente estudiados, ya que afectan la expresión del gen y originan cambios en los procesos de corte y empalme de ARN, perturbando así el marco de respuesta celular hacia los GCIs. (Pietras et al., 2011; Salah et al., 2019). Se estima que existen alrededor de 2571 SNPs inmersos en la patogénesis del asma (Fleury et al., 2003), entre los más estudiados son el SNP *Tth111I* (rs10052957), que se encuentra en la región promotora del gen *NR3C1* y se localiza en un intrón de 27kb, encima del sitio de inicio de la transcripción entre los exones Ex1C y Ex1H, el cual provoca un cambio de citosina por timina en la región promotora (Nicolaidis et al., 2010; Koper et al., 2014). El SNP *BclI* (rs41423247) provoca un cambio de citosina por guanina en la región promotora en el intrón dos, el cual se encuentra entre los exones 2 y 3 y afecta el proceso de empalme del gen *NR3C1* alternativo provocando hipersensibilidad a los GCIs (Russcher et al., 2005). Varios estudios han demostrado una fuerte relación entre los diferentes SNPs y el asma. Osman et al., 2020 encontraron que el SNP *BclI* no está asociado con pacientes sanos (controles) pero si con pacientes asmáticos, asimismo encontraron que el alelo salvaje G está mayormente presente en pacientes que no poseen un control asmático. Panek et al., 2013 descubrieron que existe una correlación entre la presencia del SNP *Tth111I* y el control del asma.

Por lo tanto, la identificación de SNPs en el gen *NR3C1* es relevante, para generar pautas para el tratamiento de enfermedades crónicas como es el caso del asma (García de la Rubia & Pérez Sánchez, 2016). Además, pueden ser utilizados como marcadores para este tipo de enfermedades, es decir, si un paciente presenta SNPs en este gen puede ser tomado como un agente de riesgo de presentar una falta de respuesta hacia el tratamiento de dicha enfermedad (Orellana et al., 2019). O también pueden ser utilizados para esclarecer patrones o procesos biológicos en pacientes asmáticos, de manera que se puede entender los mecanismos de susceptibilidad (Sendín-Hernández, 2015). Es importante mencionar que los estudios que examinan la genética de esta enfermedad son relativamente pocos en América latina, los cuales se centran en algunos subgrupos de la región (brasileños, costarricenses, mexicanos, colombianos, venezolanos) (Forno et al., 2015), dentro de este marco en Ecuador no existen

estudios similares, sobre todo en poblaciones andinas, por lo cual sería un aporte de alto impacto para el país y la región; y permitirá entender como las variaciones genéticas juegan un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad.

En este trabajo, se pretende identificar los SNPs (rs10052957 y rs41423247) en el gen *NR3C1*, sus frecuencias alélicas y genotípicas y determinar si están o no asociados con el control y la ocurrencia de exacerbaciones en niños asmáticos de 5-17 años de la ciudad de Cuenca-Ecuador.

## **2. Materiales y métodos**

### **2.1. Diseño de estudio y población**

Los participantes incluidos en el presente estudio forman parte de un estudio de mayor magnitud denominado: “Factores asociados a la respuesta terapéutica en niños asmáticos en el contexto del SARS-CoV-2” (Morillo et al., 2022), realizado entre mayo de 2019 y mayo de 2020 en la ciudad de Cuenca, Portoviejo y Quito. En este estudio se incluyó únicamente a la muestra de la ciudad de Cuenca. El estudio macro es de carácter prospectivo y reclutó a 150 niños de 5 a 17 años que fueron atendidos ya sea en consulta externa o emergencia en los siguientes hospitales de la ciudad: Hospital Vicente Corral Moscoso, Hospital José Carrasco Arteaga (IESS), Hospital Municipal del Niño y la Mujer, Hospital Especializado Fundación Humanitaria Pablo Jaramillo Crespo y tuvieron un diagnóstico de asma. Posteriormente los padres de familia de los pacientes fueron contactados vía telefónica, se les informó y explicó los procedimientos y los fines del estudio de manera clara y precisa para que ellos determinen si deseaban que sus hijos formen parte de dicho estudio, luego se procedió a preguntar sobre el estado actual del asma, de manera que fueron elegibles aquellos que presentaban síntomas actuales.

Los criterios de inclusión de pacientes fueron los siguientes: a) edad entre 5-17 años, b) niños con consentimiento informado firmado por el padre de familia o representante legal, c) niños mayores de 12 años con asentimiento informado firmado y d) diagnóstico de asma. Mientras que los criterios de exclusión de pacientes fueron los siguientes: a) presencia de dificultades verbales o de comunicación y b) presencia de enfermedades sistémicas con síntomas respiratorios similares como fibrosis quística o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

### **2.2. Consideraciones éticas**

Este estudio y los consentimientos informados fueron aprobados por el Comité Expedito de la Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud del Ministerio de Salud Pública del

Ecuador (N° 096-2021). Todas las personas involucradas firmaron un acuerdo de confidencialidad. Cualquier publicación no incluirá los nombres de los participantes.

### **2.3. Recolección de datos**

Personal capacitado efectuó un seguimiento de los pacientes por un tiempo de seis meses. Cada paciente fue evaluado a intervalos mensuales. El seguimiento uno fue de carácter presencial, mientras que los seguimientos restantes fueron mediante vía telefónica. En el seguimiento uno se aplicó un cuestionario general para registrar y describir las características sociodemográficas de los pacientes asmáticos como la edad del niño, peso, talla, sexo del niño etnia a la que pertenece y el nivel de educación de los padres. Adicionalmente se determinó el estado nutricional de los niños, el cual se calculó mediante el puntaje Z score del índice de masa corporal para la edad basados en parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para esto se utilizaron los datos de peso y talla de acuerdo a puntos de corte para cada edad según el sexo. De esta manera se estableció el estado nutricional de la siguiente manera: peso normal: z mayor o igual a -2 y menor o igual a 1; bajo peso: z menor a -2; sobre peso: z mayor a 1 y menor a 2; obesidad: z mayor a 2.

En los siguientes seguimientos se aplicaron cuestionarios de seguimiento, para registrar la ocurrencia de dificultad respiratoria, sibilancias y crisis de asma, además de un registro detallado del tratamiento farmacológico en el último mes. Las exacerbaciones están dadas por los problemas antes mencionados, de esta manera las exacerbaciones se definieron como los problemas notificados por los padres en el mes anterior durante los seis meses de seguimiento.

### **2.4. Extracción de muestras de sangre**

En el seguimiento uno se reunió de manera presencial con los pacientes, se precedió a tomar su consentimiento para seguir con la extracción de las muestras de sangre, las cuales se obtuvieron por venopunción y fueron almacenadas en tubos EDTA de 5ml y previamente codificados. Una vez finalizada la extracción de sangre, las muestras fueron centrifugadas a 3400 rpm durante 12 minutos y conservadas a -80 °C para su posterior análisis. Se obtuvieron solamente 146 muestras de sangre, debido a que cuatro pacientes no dieron su consentimiento para esta fase del estudio.

### **2.5. Extracción de ADN**

A partir de la capa leucocitaria extraída a través del proceso de centrifugación (3400 rpm por 12 minutos) en el laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Cuenca se extrajo y purifico

ADN basándose en el protocolo del Kit Genra Puregene Blood (Qiagen), posteriormente fueron almacenadas, codificadas y conservadas a -20 °C.

## 2.6. Genotipificación

Con las muestras de ADN ya descongeladas se procedió a realizar la genotipificación de los polimorfismos (SNPs) *Tth111I* (rs10052957) y *BclI* (rs41423247) del gen NR3C1 en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas FEPIS de la Universidad Internacional del Ecuador. Previamente antes de realizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (qPCR) se procedió a resuspender las muestras de ADN mediante agitación vorticial (vortex) y luego centrifugadas brevemente por un lapso de 5 a 10 segundos. Posteriormente en una placa de 96 pocillos, en cada uno de estos se añadió 1 µl de ADN, 5 µl de 2X Taqman Master Mix, 0,5 µ de 20X working stock y 3,5 µ de H<sub>2</sub>O; esta placa fue sellada por una lámina de aluminio para evitar la contaminación de las muestras y se procedió a centrifugar para resuspender todo el material en cada pocillo. Después la placa fue introducida en el equipo Applied Biosystem QuantStudio 7500 para realizar la qPCR. Las condiciones del ciclado fueron las siguientes: 1) Incubación inicial a 95°C por un tiempo de 10 minutos (activación del ADN polimerasa), 2) Desnaturalización a 95°C por un tiempo de 15 segundos y 40 ciclos y 3) Alineamiento a 60 °C por un tiempo de 1 minuto y 40 ciclos. En la amplificación por PCR se utilizaron kit de ensayos de sondas TaqMan de tipo comercial de la compañía Thermo Fisher Scientific, cuyo funcionamiento se basa en la actividad de la enzima Taq polimerasa 5'-3. En cada ensayo se añaden los primers que son complementarios al fragmento de ADN que se requiere amplificar y la sonda TaqMan. Cada sonda tiene unido un fluoróforo diferente, de forma covalente al extremo 5'. En el extremo 3' de la sonda hay un grupo que previene la liberación de la fluorescencia si la sonda no se degrada llamado quencher. Durante la etapa de extensión en la reacción de la PCR las sondas se hibridan con los fragmentos de ADN por acción de la Taq polimerasa, en el polimorfismo que nos interesa y, permitiendo que se libere el fluoróforo del quencher, de manera que se libera la fluorescencia y es captada y procesada por el software del equipo (Vieira, 2012; Patia, 2016). En este estudio se ha trabajado con dos sondas, las cuales están marcadas con dos fluoróforos: VIC y FAM. Para ambos SNPs el fluoróforo VIC se une al alelo polimórfico y el fluoróforo FAM se une al alelo salvaje.

Para el SNP rs10052957 se utilizaron los siguientes primers: El cebador de inicio fue 5'AATGAAGGTGATGTATTCAGACTCA3' y el cebador de reversa fue 3'TCAAGGCAAGGACCTGATCTATCTT5'. Mientras que para el SNP rs41423247 se utilizó el

cebador de inicio 5'CACCAATTCCTCTCTTAAAGAGATT3' y el cebador de reversa 3'ATCAGCAGACATAACTTGTCTACTT5'.

## 2.7. Análisis de datos

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa estadístico Stata 14 (StataCorp, 2015). Para esto se utilizó datos de los seis meses de seguimiento. Las variables cualitativas como el género, etnia y nivel de educación de los padres fueron descritas en forma de frecuencias absolutas y relativas. Asimismo, las variables cuantitativas como edad, ocurrencia de exacerbaciones, uso de glucocorticoides y uso de Beta 2-adrenérgicos fueron analizadas a través de medidas de tendencia central. Las exacerbaciones se analizaron por separado para cada síntoma, es decir las medidas de tendencia central fueron calculadas para lo que es dificultad respiratoria, sibilancias y crisis asmáticas, de igual manera se construyó una nueva variable (exacerbaciones) que combinó la ocurrencia de los tres síntomas.

La distribución de frecuencias alélicas y genotípicas en base a la ecuación del equilibrio Hardy-Weinberg se calculó utilizando el paquete "SNPassoc" (Moreno et al., 2018) en el programa estadístico R Studio versión 4.1.2 (R Core Team 2021).

Para determinar si existen correlaciones significativas entre las variables independientes (género, edad, etnia, SNPs y estado nutricional) y la variable dependiente (ocurrencias de exacerbaciones) se aplicó un análisis de regresión logística en el programa estadístico Stata 14 asumiendo un modelo de herencia genético recesivo (StataCorp, 2015). Para este tipo de regresiones se utilizó este modelo de herencia para los SNPs, pues de acuerdo a diferentes autores este modelo se ajusta perfectamente para análisis de asociación (Los et al., 1999; Møller-Larsen et al., 2008; Bijanzadeh et al., 2011).

Por último, se procedió a realizar un análisis de asociación de SNPs para comprobar si existen asociaciones significativas en los distintos modelos de herencia genética con relación a los SNPs y el control del asma, el cual fue ajustado para cada una de las variables (género, edad, etnia y estado nutricional) en el programa estadístico R Studio versión 4.1.2 (R Core Team 2021) utilizando el paquete "SNPassoc" (Moreno et al., 2018).

Es importante mencionar que esta investigación es un estudio exploratorio descriptivo, en el cual a través de bibliografía se determinaron los polimorfismos (SNPs) que están asociados a la falta de respuesta terapéutica de GCIs. Adicionalmente se realizaron las regresiones logísticas y asociaciones de SNPs para verificar si existen relaciones con las diferentes variables antes descritas y mencionadas.

### 3. Resultados

#### 3.1. Características sociodemográficas

La edad promedio de los 150 pacientes asmáticos fue de  $9.89 \pm 3.06$  años. El 57% de los pacientes fue del sexo masculino y el 43% fue del sexo femenino. El 97% se identificó con la etnia mestiza y el 3% con otros. Por último, el 25% de los padres y el 18% de las madres tuvo educación básica o menor, el 45% y 42% bachillerato y el 29% y 39% instrucción superior (Tabla 1).

Tabla 1. Estadística descriptiva de las variables sociodemográficas de 150 pacientes asmáticos de la ciudad de Cuenca-Ecuador.

Variable	Cuenca (n=150)
<b>Edad (años)</b>	
Media (SD)	9.89 (3.06)
Mediana (Q1-Q3)	10 (7-12)
<b>Sexo, n(%)</b>	
Masculino	86 (57.33)
Femenino	64 (42.67)
<b>Etnia, n(%)</b>	
Mestizo	145 (96.67)
Otros <sup>a</sup>	5 (3.33)
<b>Nivel de educación del padre, n(%)</b>	
Analfabeto / Educación básica	38(25.33)
Bachillerato	67(44.67)
Superior	44 (29.33)
<b>Nivel de educación de la madre, n(%)</b>	
Analfabeto / Educación básica	27(18.00)
Bachillerato	63(42.00)
Superior	59(39.33)

Nota: <sup>a</sup> En la variable etnia, el porcentaje otro incluye la etnia afroecuatoriana y blanca. En el nivel de educación de los padres existe un dato perdido

### 3.2. Ocurrencia de exacerbaciones y tratamiento de la enfermedad

Respecto a la ocurrencia de exacerbaciones (dificultad respiratoria, sibilancias o crisis asmáticas) los pacientes presentaron un promedio de  $5,77 \pm 9,71$  episodios (min= 0, max= 51) durante los seis meses de seguimiento. Al analizar los diferentes episodios, la dificultad respiratoria se presentó en un promedio de  $3,05 \pm 6,07$  veces (min=0, max=43) durante los seis meses de seguimiento. Las sibilancias, en un promedio de  $2,44 \pm 5,29$  veces (min= 0, max= 40) y las crisis asmáticas en un promedio de  $0,29 \pm 1,04$  veces (min= 0, max= 9) (Tabla 2).

En cuanto al tratamiento del asma, el promedio de uso de corticosteroides inhalados fue de  $1,71 \pm 2,12$  veces (min= 0 max= 6), mientras que el promedio de uso de beta-2-adrenérgicos es de  $1,15 \pm 1,49$  veces (min= 0 max= 6) (Tabla 2).

Tabla 2. Estadística descriptiva de la ocurrencia de exacerbaciones, tratamiento utilizado para la enfermedad (corticosteroides inhalados y beta-2 adrenérgicos) de 150 pacientes asmáticos con datos recolectados en el cuestionario de seguimiento durante seis meses en la ciudad de Cuenca-Ecuador.

<b>Exacerbaciones de asma <sup>a</sup></b>	
Media (SD)	5.77 (9.71)
Mediana (Q1-Q3)	2 (0-8)
Min – Max	0-51
<b>Dificultad respiratoria</b>	
Media (SD)	3.05 (6.07)
Mediana (Q1-Q3)	1 (0-3)
Min – Max	0-43
<b>Sibilancias</b>	
Media (SD)	2.44 (5.29)
Mediana (Q1-Q3)	0 (0-2)

Min – Max	0-40
<b>Crisis asmática</b>	
Media (SD)	0.29 (1.04)
Mediana (Q1-Q3)	0 (0-0)
Min – Max	0-9
<b>Uso de corticosteroides <sup>b</sup></b>	
Media (SD)	1.71 (2.12)
Mediana (Q1-Q3)	0 (0-4)
Min – Max	0-5
<b>Uso de Beta-2 adrenérgico <sup>c</sup></b>	
Media (SD)	1.15 (1.49)
Median (Q1-Q3)	1 (0-2)
Min – Max	0-6

<sup>a</sup> La exacerbación del asma se definió como el número de ataques agudos de asma o episodios de sibilancias con dificultad respiratoria notificados por los padres en el mes anterior durante los seis meses de seguimiento.

<sup>b</sup> Uso de corticosteroides inhalados en el mes anterior durante los seis meses de seguimiento.

<sup>c</sup> Uso de Beta-2 adrenérgicos en el mes anterior durante los seis meses de seguimiento.

### 3.3. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs *TthIII* y *BcII*

La distribución del SNP *TthIII* del gen NR3C1 de los receptores de glucocorticoides (GR) AA, AG y GG de los pacientes asmáticos fue del 0,68%, 26,03% y 73,29% respectivamente. La distribución de la frecuencia de los alelos A y G fue del 13,70% y 86,30%. Para el SNP *BcII* la frecuencia de los genotipos GG, GC y CC fue del 59,59%, 35,62% y 4,79% respectivamente; y la frecuencia de los alelos G y C fue del 77,40% y 22,60%. Las poblaciones para los dos SNP presentan equilibrio Hardy Weimberg (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNPs *TthIII* y *BclI* del gen NR3C1 de 146 pacientes asmáticos de la ciudad de Cuenca-Ecuador (Nota: 4 datos perdidos)

<b>SNP <i>TthIII</i> (rs10052957)</b>				
		<b>Pacientes asmáticos (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>HWE</b>
<b>Frecuencias genotípicas</b>	<b>AA</b>	1	0,68%	0,48
	<b>AG</b>	38	26,03%	
	<b>GG</b>	107	73,29%	
<b>Total</b>	146	100%		
<b>Frecuencias alélicas</b>	<b>A</b>	40	13,70%	
	<b>G</b>	252	86,30%	
<b>SNP <i>BclI</i> (rs41423247)</b>				
		<b>Pacientes asmáticos (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>HWE</b>
<b>Frecuencias genotípicas</b>	<b>GG</b>	87	59,59%	1
	<b>GC</b>	52	35,62%	
	<b>CC</b>	7	4,79%	
<b>Total</b>	146	100%		
<b>Frecuencias alélicas</b>	<b>C</b>	226	77,40%	
	<b>G</b>	66	22,60%	

HWE= Equilibrio Hardy Weimberg

### 3.4. Regresiones logísticas entre la ocurrencia de exacerbaciones y variables sociodemográficas y SNPs

En las Tablas 4, 5, 6 y 7 los análisis de regresión logística no mostraron asociaciones significativas con el riesgo de presentar dificultades respiratorias, sibilancias, crisis asmáticas o algún tipo de exacerbación en general.

Tabla 4. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas (n=150) y polimorfismos (SNPs) (n=146) con la ocurrencia de dificultades respiratorias en pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.

Variable	Resumen	Total	Dificultad respiratoria alguna vez	Dificultad respiratoria nunca	OR	valor P	95%CI-L	95%CI-H
			83 (55.33%)	67 (44.67%)				
<b>Género (n=150)</b>	Masculino	64 (42.67%)	41 (49.40%)	23 (34.33%)	1			
	Femenino	86 (57.33%)	42 (50.60%)	44 (65.67%)	1.87	0.07	0.96	3.62
<b>Edad (n=150)</b>	Media/SD	9.89/3.06	10.05/3.24	9.69/2.84	1.03	0.47	0.94	1.16
	Mediana/(q1-q3)	10/(7-12)	10/(7-12)	10/(7-12)				
	Min-max	5-17	5-17	5-16				
<b>Etnia (n=150)</b>	Otro	5(3.33%)	3 (3.61%)	2 (2.99%)	1			
	Mestizo	145(96.67%)	80 (96.39%)	65 (97.01%)	0.82	0.83	0.13	5.06
<b>SNP rs41423247 (n=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (G/C)	139 (40.41%)	78 (96.30%)	61 (93.85%)	1			
	Homocigoto polimórfico (C/C)	7 (59.59%)	3 (3.70%)	4 (6.15%)	1.70	0.5	0.37	7.90
<b>SNP rs10052957 (N=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (A/G)	145 (99.32%)	81 (100%)	64 (98.46%)	1			
	Homocigoto polimórfico (A/A)	1 (0.68%)	0 (0%)	1 (1.54%)	1	omitted*		
<b>Estado nutricional (n=148)</b>	Bajo peso-normal	74 (50%)	46 (56.10%)	28 (42.42%)	1			
	Sobrepeso-obesidad	74 (50%)	36 (43.90%)	38 (57.58%)	0.57	0.09	0.30	1.11

Nota: El \* significa que la asociación es omitida porque no hubo pacientes que presenten este tipo de exacerbación. En base a la revisión bibliográfica se probó el modelo de herencia genética recesivo en el que se agrupan el homocigoto salvaje y el heterocigoto frente al homocigoto polimórfico. Para los SNPs rs41423247 y rs10052957 existen cuatro datos perdidos y para el estado nutricional existen dos datos perdidos. OR: Odds ratio.

Tabla 5. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas (n=150) y polimorfismos (SNPs) (n=146) con la ocurrencia de sibilancias en pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.

Variable	Resumen	Total	Sibilancias alguna vez	Sibilancias nunca	OR	valor P	95%CI-L	95%CI-H
			66 (44%)	84 (56%)				
<b>Género (n=150)</b>	Masculino	64 (42.67%)	29 (43.94%)	35 (41.67%)	1			
	Femenino	86 (57.33%)	37 (56.06%)	49 (58.33%)	1.10	0.78	0.57	2.11
<b>Edad (n=150)</b>	Media/SD	9.89/3.06	9.82/3.15	9.94/3	0.99	0.81	0.89	1.10
	Mediana/(q1-q3)	10/(7-12)	10/(7-12)	10/(8-12)				
	Min-max	5-17	5-17	5-16				
<b>Etnia (n=150)</b>	Otro	5(3.33%)	3 (4.55%)	2 (2.38%)	1			
	Mestizo	145(96.67%)	63 (95.45%)	82 (97.62%)	0.51	0.47	0.083	3.16
<b>SNP rs41423247 (n=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (G/C)	139 (95.21%)	63 (96.92%)	76 (93.83%)	1			
	Homocigoto polimórfico (C/C)	7 (4.79%)	2 (3.08%)	5 (6.17%)	2.07	0.39	0.39	11.05
<b>SNP rs10052957 (N=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (A/G)	145 (99.32%)	65 (100%)	80 (98.77%)	1			
	Homocigoto polimórfico (A/A)	1 (0.68%)	0 (0%)	1 (1.23%)	1	omitted*		
<b>Estado nutricional (n=148)</b>	Bajo peso-normal	74 (50%)	28 (43.08%)	46 (55.42%)	1			
	Sobrepeso-obesidad	74 (50%)	37 (56.92%)	37 (44.58%)	1.64	0.14	0.85	3.16

Nota: El \* significa que la asociación es omitida porque no hubo pacientes que presenten este tipo de exacerbación. En base a la revisión bibliográfica se probó el modelo de herencia genética recesivo en el que se agrupan el homocigoto salvaje y el heterocigoto frente al homocigoto polimórfico. Para los SNPs rs41423247 y rs10052957 existen cuatro datos perdidos y para el estado nutricional existen dos datos perdidos. OR: Odds ratio.

Tabla 6. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas (n=150) y polimorfismos (SNPs) (n=146) con la ocurrencia de crisis asmáticas en pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.

Variable	Resumen	Total	Crisis asmáticas alguna vez	Crisis asmáticas nunca	OR	valor P	95%CI-L	95%CI-H
			23 (15.33%)	127 (84.67%)				
<b>Género (n=150)</b>	Masculino	64 (42.67%)	14 (60.87%)	50 (39.37%)	1			
	Femenino	86 (57.33%)	9 (39.13%)	77 (60.63%)	2.40	0.06	0.96	5.95
<b>Edad (n=150)</b>	Media/SD	9.89/3.06	9.65/3.17	9.93/3.05	0.97	0.69	0.84	1.12
	Mediana/(q1-q3)	10/(7-12)	9/(7-12)	10/(7-12)				
	Min-max	5-17	5-16	5-17				
<b>Etnia (n=150)</b>	Otro	5(3.33%)	0(0%)	5 (3.94%)	1			
	Mestizo	145(96.67%)	23 (100%)	122 (96.06%)	1	omitted*		
<b>SNP rs41423247 (n=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (G/C)	139 (95.21%)	23 (100%)	116 (94.31%)	1			
	Homocigoto polimórfico (C/C)	7 (4.79%)	0 (0%)	7 (5.69%)	1	omitted*		
<b>SNP rs10052957 (N=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (A/G)	145 (99.32%)	23 (100%)	122 (99.19%)	1			
	Homocigoto polimórfico (A/A)	1 (0.68%)	0 (0%)	1 (0.81%)	1	omitted*		
<b>Estado nutricional (n=148)</b>	Bajo peso-normal	74 (50%)	15 (65.22%)	59 (47.20%)	1			
	Sobrepeso-obesidad	74 (50%)	8 (34.78%)	66 (52.80%)	0.48	0.12	0.19	1.20

Nota: El \* significa que la asociación es omitida porque no hubo pacientes que presenten este tipo de exacerbación. En base a la revisión bibliográfica se probó el modelo de herencia genética recesivo en el que se agrupan el homocigoto salvaje y el heterocigoto frente al homocigoto polimórfico. Para los SNPs rs41423247 y rs10052957 existen cuatro datos perdidos y para el estado nutricional existen dos datos perdidos. OR: Odds ratio.

Tabla 7. Regresiones logísticas de variables sociodemográficas (n=150) y polimorfismos (SNPs) (n=146) con la ocurrencia de exacerbaciones en 150 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.

Variable	Resumen	Total	Exacerbaciones alguna vez	Exacerbaciones nunca	OR	valor P	95%CI-L	95%CI-H
			66 (44%)	84 (56%)				
<b>Género (n=150)</b>	Masculino	64 (42.67%)	50 (47.17%)	14 (31.82%)	1			
	Femenino	86 (57.33%)	56 (52.83%)	30 (68.18%)	1.91	0.09	0.91	4.01
<b>Edad (n=150)</b>	Media/SD	9.89/3.06	9.96/3.11	9.70/2.98				
	Mediana/(q1-q3)	10/(7-12)	10/(7-12)	10/(7-12)	1.03	0.64	0.92	1.15
	Min-max	5-17	5-17	5-16				
<b>Etnia (n=150)</b>	Otro	5(3.33%)	5 (4.72%)	0 (0%)	1			
	Mestizo	145(96.67%)	101 (95.28%)	44 (100%)	1	omitted*		
<b>SNP rs41423247 (n=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (G/C)	139 (95.21%)	101 (97.12%)	38 (90.48%)	1			
	Homocigoto polimórfico (C/C)	7 (4.79%)	3 (2.88%)	4 (9.52%)	3.54	0.11	0.76	16.58
<b>SNP rs10052957 (N=146)</b>	Homocigoto salvaje(G/G) / Heterocigoto (A/G)	145 (99.32%)	104 (100%)	41 (97.62%)	1			
	Homocigoto polimórfico (A/A)	1 (0.68%)	0 (0%)	1 (2.38%)	1	omitted*		
<b>Estado nutricional (n=148)</b>	Bajo peso-normal	74 (50%)	54 (51.92%)	20 (45.45%)	1			
	Sobrepeso-obesidad	74 (50%)	50 (48.08%)	24 (54.55%)	0.77	0.47	0.38	1.57

Nota: El \* significa que la asociación es omitida porque no hubo pacientes que presenten este tipo de exacerbación. En base a la revisión bibliográfica se probó el modelo de herencia genética recesivo en el que se agrupan el homocigoto salvaje y el heterocigoto frente al homocigoto polimórfico. Para los SNPs rs41423247 y rs10052957 existen cuatro datos perdidos y para el estado nutricional existen dos datos perdidos. OR: Odds ratio.

### 3.5. Análisis de asociación de SNPs con el control de

El análisis de asociación de SNPs ajustado para cada variable no mostró ninguna asociación significativa a excepción del polimorfismo rs41423247 y el control del asma (OR=0,52, 95% IC=0.28-0.94, valor  $p < 0,03$ , Tabla 8), de manera que, los pacientes asmáticos con el genotipo C/C tienen 48% menos de probabilidad de presentar asma no controlada.

Tabla 8. Análisis de asociación de SNP entre los modelos de herencia genética y el control del asma de 146 pacientes asmáticos de 5-17 años en la ciudad de Cuenca- Ecuador.

<b>Dominante</b>	<b>AC</b>	<b>%</b>	<b>AN</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>lower</b>	<b>upper</b>	<b>p-value</b>	<b>AIC</b>
Homocigoto salvaje (G/G)	20	47.6	67	64.4	1.00				
Heterocigoto (G/C)- Homocigoto polimórfico (C/C)	22	52.4	37	35.6	0.50	0.24	1.04	0.06	175.7
<b>Recesivo</b>	<b>AC</b>	<b>%</b>	<b>AN</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>lower</b>	<b>upper</b>	<b>p-value</b>	<b>AIC</b>
Homocigoto salvaje (G/G)- Heterocigoto (G/C)	38	90.5	101	97.1	1				
Homocigoto polimórfico C/C	4	9.5	3	2.9	0.28	0.06	1.32	0.11	176.6
<b>Aditivo</b>	<b>AC</b>	<b>%</b>	<b>AN</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>lower</b>	<b>upper</b>	<b>p-value</b>	<b>AIC</b>
0,1,2	42	28.8	104	71.2	0.52	0.28	0.94	0.0313	174.6

AC=Asma controlada, AN=Asma no controlada, OR=Odds ratio, AIC=índice de confianza estadística

## 4. Discusiones

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del aparato respiratorio, que provoca hiperreactividad bronquial, episodios de recurrentes de sibilancias, tos, disnea, etc., y está determinada tanto por factores genéticos como ambientales (Mancilla-Hernández et al., 2015).

En este estudio las exacerbaciones más comunes de los pacientes asmáticos son las dificultades respiratorias y las sibilancias, características importantes de esta enfermedad. Esto concuerda con un estudio realizado por Mancilla-Hernández et al., 2015 en una población mexicana donde revelaron que los síntomas más frecuentes y considerados como factores de riesgo para esta enfermedad son este tipo de exacerbaciones. De esta manera, es importante destacar que las sibilancias son el problema más habitual en edades pediátricas (Betancourt-Peña et al., 2021)

Nuestro estudio también se enfoca en los factores genéticos, por lo tanto, hace referencia a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen NR3C1, los cuales según diversos

estudios están relacionados con esta enfermedad. Dentro de este marco en el análisis de frecuencias genotípicas se reveló que existe una menor frecuencia del genotipo homocigoto polimórfico (C/C) para el polimorfismo *BclI* (rs41423247) en comparación del genotipo homocigoto salvaje (G/G), para el polimorfismo *TthIII* (rs10052957) la frecuencia del genotipo homocigoto polimórfico A/A igualmente fue menor con relación al genotipo homocigoto salvaje (G/G), estos resultados concuerdan con un estudio realizado por Al-shami et al., 2021 en una población iraquí en pacientes entre 5-17 años de edad, donde observaron una disminución del genotipo polimórfico C/C para el SNP *BclI* y del genotipo A/A para el polimorfismo *TthIII* con relación al grupo de pacientes asmáticos estudiados. Por otra parte Cheng et al., 2016 revelaron altas frecuencias del SNP *TthIII* para el genotipo A/A y bajas frecuencias de las variantes AG y GG en una población china.

Respecto al análisis de regresiones logísticas, el polimorfismo *BclI* no reveló relaciones significativas, sin embargo, un estudio realizado por Osman et al., 2020, encontraron que en una población infante egipcia los genotipos G/C y GG están relacionados con una mayor pérdida de control de los síntomas asmáticos. Para el SNP *TthIII* (rs10052957) tampoco hubieron relaciones significativas, pero estudios similares demuestran que el genotipo homocigoto polimórfico (A/A) se asocia con factores de riesgo significativos para el desarrollo de asma grave y con niveles más altos de control de la enfermedad (Panek et al., 2013). Por lo tanto, según estas evidencias los portadores con las variantes del genotipo salvaje G/G para el SNP *BclI* y A/A para el *TthIII* suelen manifestar la enfermedad con una alta probabilidad.

Asimismo, el análisis de asociación de SNPs entre los modelos de herencia genética y el control del asma reveló que en el modelo aditivo existe una asociación significativa entre el genotipo C/C y el asma controlada; es decir, que los pacientes no presentaron algún tipo de exacerbación durante los seis meses de seguimiento (correcto control del asma). De acuerdo con nuestro análisis, Osman et al., 2020 observaron que el genotipo CC se asociaba con niños asmáticos con buen control de la enfermedad. Asimismo, Salah et al., 2020 observaron que el genotipo C/C se asociaba con los síntomas de asma controlados 3 meses después del tratamiento y el genotipo GG se asociaba con síntomas de asma deficientes, esta última asociación no se reveló en nuestro estudio. Para el SNP *TthIII* tampoco se revelaron asociaciones significativas, pero algunos reportes indican que las variantes AG y GG se correlacionan con un bajo riesgo de asma no controlada (Cheng et al., 2016). Esto coincide con reportes de que los genotipos para el alelo salvaje tienen una baja probabilidad de manifestar la enfermedad (Iniesta et al., 2005).

Es importante también mencionar que los heterocigotos para ambos SNPs no tuvieron ninguna asociación significativa; sin embargo, los individuos con este genotipo son portadores tanto del alelo salvaje como del polimórfico, por lo tanto tienen también la probabilidad de manifestar la enfermedad, pero para que ocurra dicha manifestación es necesario una exposición, que en este caso serían los factores ambientales como la contaminación ambiental causada por los medios de transporte, presencia de polvo en las casas, cambios de temperatura en el lugar que vive, etc. (Iniesta et al., 2005).

En conclusión, en nuestro estudio no se presentaron relaciones o asociaciones significativas con la ocurrencia de exacerbaciones; sin embargo, en las asociaciones con relación a los modelos de herencia genética, los individuos que poseen la variante del genotipo polimórfico (C/C) del polimorfismo *BclI* estuvo asociado con un buen control del asma. El SNP *TthIII* no presentó ninguna relación u asociación significativa.

Además, es primordial destacar la relevancia de la metodología de sondas Taqman a través de PCR en tiempo real en este estudio, la cual es muy utilizada en este tipo de estudios a nivel mundial, ya que existen muchas sondas prediseñadas y ya descritas para un sinnúmero de SNPs, lo que representa un ahorro de tiempo y recursos para este tipo de investigaciones.

### Referencias

- Al-shami, H. M., Al-awadi, S. J., & Khaleel, K. J. (2021). Association of Glucocorticoid Receptor Gene NR3C1 ( Tth111 I , Bcl i ) Polymorphisms with Asthma Children in Iraq. 25(4), 14055–14062.
- Betancourt-Peña, J., Olaya-Tamayo, R., Giraldo-Mosquera, M., Arredondo-Florez, E., Carrillo, H., & Ávila-Valencia, J. C. (2021). Resumen Introducción Materiales y métodos. *Universidad y Salud*, 2(23), 85–91. <https://doi.org/https://doi.org/10.22267/rus.212302.219>
- Bijanzadeh, M., Mahesh, P. A., & Ramachandra, N. B. (2011). An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian Journal of Medical Research*, 134(2), 149–161.
- Cheng, Z., Dai, L. L., Liu, Q., Liu, M., Wang, Q., Li, P. F., Wang, H., Jia, L. Q., & An, L. (2016). Correlation between polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene NR3C1 and susceptibility to asthma in a Chinese population from the Henan Province. *Genetics and Molecular Research*, 15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15028507>
- Cuevas-Schacht, F., Gómez-Vera, J., López-Estrada, E. D. C., Magdaleno-Maldonado, G., Maldonado-Hernández, J. G., Moncayo-Coello, C. V., Rojo-Gutiérrez, M. I., Ochoa-Vázquez, D., Pech-Alonso, B., Llópiz-Avilés, M. T., Boy-Ojeda, A. E., & Lezama-Armenta, A. A. (2020). Recommendations from experts for asthma awareness in Mexico. *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*, 79(2), 116–120. <https://doi.org/10.35366/94638>
- DeRijk, R. H., & Ron de Kloet, E. (2008). Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience. *European Journal of Pharmacology*, 583(2–3), 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.072>
- Duong-Thi-Ly, H., Nguyen-Thi-Thu, H., Nguyen-Hoang, L., Nguyen-Thi-Bich, H., Craig, T. J., & Duong-Quy, S. (2017). Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review. *Journal of International Medical Research*, 45(6), 1818–1830. <https://doi.org/10.1177/0300060516683877>
- Farzan, N., Vijverberg, S. J. H., Arets, H. G., Raaijmakers, J. A. M., & Maitland-van der Zee, A. H. (2017). Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. *Clinical and Experimental Allergy*, 47(2), 271–293. <https://doi.org/10.1111/cea.12844>

- Fleury, I., Beaulieu, P., Primeau, M., Labuda, D., Sinnett, D., & Krajinovic, M. (2003). Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clinical Chemistry*, 49(9), 1528–1531. <https://doi.org/10.1373/49.9.1528>
- Forno, E., Gogna, M., Cepeda, A., Yañez, A., Solé, D., Cooper, P., Avila, L., Soto-Quiros, M., Castro-Rodriguez, J. A., & Celedón, J. C. (2015). Asthma in Latin America. *Thorax*, 70(9), 898–905. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207199>
- García de la Rubia, S., & Pérez Sánchez, S. (2016). Asma: Conceptos, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Pediatría Integral*, XX(2), 80–93. [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)
- GINA, G. I. for A. (2019). Guía de Bolsillo para el Manejo y Prevención del Asma (para adultos y niños mayores de 5 años). In *Global Initiative for Asthma*.
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 19(4), 333–341. <https://doi.org/10.1157/13078029>
- Kelly, H. W., Pharm, D., Sternberg, A. L., Sc, M., Lescher, R., Fuhlbrigge, A. L., Williams, P., Zeiger, R. S., Ph, D., Tonascia, J., Ph, D., & Strunk, R. C. (2012). Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *The New England Journal of Medicine Original*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203229>
- Koper, J. W., Van Rossum, E. F. C., & Van Den Akker, E. L. T. (2014). Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids*, 92, 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.015>
- Larocca, N. E., & Moreno, D. (2016). La ingeniería social : desde la acción científica hacia la reflexión pluripolar Glucocorticoid receptor polymorphism in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Venezuela. *Observador Del Conocimiento*, 3(2), 147–154. [http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev\\_ODC/article/view/213](http://www.oncti.gob.ve/ojs/index.php/rev_ODC/article/view/213)
- Los, H., Koppelman, G. H., & Postma, D. S. (1999). The importance of genetic influences in asthma. *European Respiratory Journal*, 14(5), 1210–1227. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14512109>
- Luzardo-Palacios, V. M. (2018). Some expectations about asthma. Algunas expectativas sobre el asma. *Dominio de Las Ciencias*, 4(1), 17–27.

- Mancilla-Hernández, E., Medina-Ávalos, M. A., Barnica-Alvarado, R. H., Soto-Candia, D., Guerrero-Venegas, R., & Zecua-Nájera, Y. (2015). Prevalencia de asma y determinación de los síntomas como indicadores de riesgo. *Revista Alergia México*, 62(4), 271–278. <https://doi.org/10.29262/ram.v62i4.91>
- Manti, S., Licari, A., Leonardi, S., & Marseglia, G. L. (2021). Management of asthma exacerbations in the paediatric population: A systematic review. *European Respiratory Review*, 30(161). <https://doi.org/10.1183/16000617.0367-2020>
- Marwick, J. A., Adcock, I. M., & Chung, K. F. (2010). Overcoming reduced glucocorticoid sensitivity in airway disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Drugs*, 70(8), 929–948. <https://doi.org/10.2165/10898520-000000000-00000>
- Møller-Larsen, S., Nyegaard, M., Haagerup, A., Vestbo, J., Kruse, T. A., & Børghlum, A. D. (2008). Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*, 63(12), 1064–1069. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.094128>
- Morillo, D., Mena-Bucheli, S., Ochoa, A., Chico, M. E., Rodas, C., Maldonado, A., Arteaga, K., Alchundia, J., Solorzano, K., Rodriguez, A., Figueiredo, C., Ardura-Garcia, C., Bachmann, M., Perkin, M. R., Chis Ster, I., Cruz, A., Romero, N. C., & Cooper, P. (2022). Prospective study of factors associated with asthma attack recurrence (ATTACK) in children from three Ecuadorian cities during COVID-19: a study protocol. *BMJ Open*, 12(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056295>
- Nathan, R. A., Sorkness, C. A., Kosinski, M., Schatz, M., Li, J. T., Marcus, P., Murray, J. J., & Pendergraft, T. B. (2004). Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
- Nicolaides, N. C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2010). The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function. *Steroids*, 75(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.09.002>
- Orellana, J. C., Pereira, M. I., Rodríguez, M., Lauría, M. J., Pogonza, R. E., Miño, O., Pautasso, M. E., Boni, A. R., & Varela, T. (2019). Polimorfismos genéticos asociados con riesgo de tener asma en la infancia en una provincia argentina. *Archivos De Alergia E Inmunología Clínica*, 50(1), 16–27. <https://netmd.org/alergologia-inmunologia-clinica/cardiologia-news->

5/polimorfismos-geneticos-asociados-con-riesgo-de-tener-asma-en-la-infancia-en-una-provincia-de-argentina

- Osman, H., Abd Elkader, K., Riad, N., Shaaban, H., & Mohamed, N. (2020). The effect of BclI polymorphism of NR3C1 gene on asthma phenotypes in Egyptian children. *The Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology*, 18(2), 71–77. <https://doi.org/10.21608/ejpa.2020.31274.1008>
- Panek, M., Pietras, T., Fabijan, A., Miłanowski, M., Wieteska, Ł., Górski, P., Kuna, P., & Szemraj, J. (2013). Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(2), 572–580. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.809>
- Pietras, T., Panek, M., Tworek, D., Oszejca, K., Wujcik, R., Górski, P., Kuna, P., & Szemraj, J. (2011). The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: Pilot study. *Molecular Biology Reports*, 38(6), 3953–3958. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0512-5>
- Rodríguez-Galván, Y. E., Ramos-García, B. del C., & Ramos-López, J. D. (2021). Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares de la zona centro en el estado de San Luis Potosí. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 30(2), 43–49. <https://doi.org/10.35366/101641>
- Rodríguez Rodríguez, M., Antolín Américo, D., Barbarroja Escudero, J., & Sánchez González, M. J. (2017). Actualización en asma. *Medicine (Spain)*, 12(30), 1745–1756. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.03.010>
- Russcher, H., Smit, P., Van den Akker, E. L. T., Van Rossum, E. F. C., Brinkmann, A. O., De Jong, F. H., Lamberts, S. W. J., & Koper, J. W. (2005). Two Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Directly Affect Glucocorticoid-Regulated Gene Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(10), 5804–5810. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0646>
- Salah, K., Al Shafie, M., Gaber, O., & Awad, M. (2020). Association between glucocorticosteroid receptor (NR3C1) gene polymorphism and bronchial asthma in children. *Zagazig University Medical Journal*, 26(1), 123–131. <https://doi.org/10.21608/zumj.2019.11975.1204>
- Sendín Hernández, M. P. (2015). *Caracterización clínico-biológica de la enfermedad alérgica en*

*nuestra población. Análisis de fenotipos en el asma alérgica* [Universidad de Salamanca].  
<https://doi.org/10.14201/gredos.129687>

Zambrano-Rivera, M. M. (2016). Características clínicas y epidemiológicas del asma bronquial en niños asmáticos en crisis. *Dominio de Las Ciencias*, 2(4), 51–59.