



CARACTERIZACIÓN DEL POLIMORFISMO V4 Y T1 DEL GEN *ADAM33* Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DEL ASMA

CHARACTERIZATION OF THE V4 AND T1 POLYMORPHISM OF THE *ADAM33* GENE AND ITS ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF ASTHMA

Arrascue Vega-Clarisa¹, Menéndez Núñez-Rossana¹, Walter Gutiérrez Celestino-Segura^{1,a}, Luis Miguel Serquén-López², Alain Monsalve-Mera^{3,b}

RESUMEN

Objetivos: Determinar asociación entre la presencia de los polimorfismos V4 del gen *ADAM33* y la enfermedad del asma y describir la frecuencia del polimorfismo T1 en pacientes de un hospital de la región Lambayeque. **Métodos:** Diseño de casos y controles. Escenario: Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – EsSalud, nivel de complejidad III-1. Población: pacientes entre 5-17 años atendidos por consultorio externo. Los casos fueron los pacientes diagnosticados según las directrices de Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Los controles fueron pacientes sin diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar crónica ni antecedentes familiares de asma. **Resultados:** En su mayoría tanto casos como controles no presentaron el polimorfismo V4, siendo positivo solo en el 46% de los casos y 31% de los controles. Cuando se evaluó la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, el OR fue de 1,93 (IC95%: 0,62 – 6,00), con un valor no significativo ($p = 0,196$) para la prueba de Xi-cuadrado de Pearson. Sin embargo, el polimorfismo T1 estuvo presente en el 87% de casos; y la proporción de tumbesinos con la mutación fue mucho más baja que la de otras regiones. **Conclusión:** No se encontró asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma en pacientes de un hospital de Lambayeque. El polimorfismo T1 se presenta con bastante frecuencia en los pacientes asmáticos del hospital Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – ESSalud.

Palabras clave: Asma; polimorfismo genético y en *ADAM33* (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objectives: To determine the association between the presence of V4 polymorphisms of the *ADAM33* gene and asthma disease and to describe the frequency of T1 polymorphism in patients from a hospital in the Lambayeque region. **Method:** Design of cases and controls. Location: Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo - EsSalud, level of complexity III-1. Population: patients between 5-17 years old attended by an outpatient clinic. The cases were patients diagnosed according to the Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 guidelines. Controls were patients without a diagnosis of any chronic lung disease or a family history of asthma. **Results:** In most cases, both cases and controls did not present the V4 polymorphism, I feel positive only in 46% of cases and 31% of controls. When the association between the V4 polymorphism and the presence of asthma was evaluated, the OR was 1.93 (95% CI: 0.62 - 6.00), with a non-significant value ($p = 0.196$) for the Xi test --Pearson square. However, the T1 polymorphism was present in 87% of cases; and the proportion of Tumbesinos with the mutation was much lower than that of other regions. **Conclusions:** No association was found between the V4 polymorphism and the presence of asthma in patients from a Lambayeque hospital. The T1 polymorphism occurs quite frequently in asthmatic patients at Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo - ESSalud.

Key words: Asthma; SNPs; ADAM proteins (source: MeSH NLM).

¹ Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo-Perú.

² Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo-Perú.

³ BioforLatam.

^a Médico Neumólogo Pediatra, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

^b Mg. Física Aplicada.

Citar como: Arrascue Vega-Clarisa, Menéndez Núñez-Rossana, Walter Gutiérrez Celestino-Segura, Luis Miguel Serquén-López, Alain Monsalve-Mera. Caracterización del polimorfismo V4 y T1 del gen *ADAM33* y su asociación con el desarrollo del asma. Rev. Fac. Med. Hum. Abril 2021; 21(2):261-268. DOI 10.25176/RFMH.v21i2.3450

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica infantil más común^(1,2), a nivel mundial, en los niños, se ha incrementado 200% en los últimos 20 años⁽³⁾. En Latinoamérica, el Perú se encuentra en el grupo de prevalencias intermedias con un 21,47%⁽⁴⁾. Un estudio de niños en Ica, encontró una prevalencia de 13,5% de esta enfermedad, predominando los niños menores de 5 años (39%)⁽⁵⁾. En la provincia de Chiclayo, departamento de Lambayeque, el 2017, reportó 622 casos de Asma, siendo es 52% niños menores de 11 años y para el 2018 el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo reportó 331 casos de asma alérgica⁽⁶⁾.

La incidencia del asma aumenta conforme las comunidades adoptan formas de vida occidentales y se urbanizan⁽⁷⁾. Si bien existen diversos factores de riesgo desencadenantes como la exposición a aeroalergenos⁽⁸⁾ y las infecciones virales, lo que finalmente genera esta enfermedad es la idiosincrasia de la población junto a factores ambientales como genéticos^(3,9-11).

Numerosos estudios demuestran que el polimorfismo V4 en el gen *ADAM33* está significativamente relacionado con la susceptibilidad al asma^(1,4,12-16), así como con la disminución acelerada del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) en la espirometría^(17,18); sin embargo, estas asociaciones varían según el grupo étnico⁽¹⁹⁾, por ejemplo en Shangai y Shandog (China) se demostró que en poblaciones caucásicas y asiáticas el polimorfismo V4 se asoció con el asma, además en el análisis de subgrupos por fuente de los controles se encontró asociaciones significativas entre este polimorfismo y el riesgo de asma en subgrupos poblacionales y hospitalarios^(14,20), así mismo, en la población de Uyghur (China) se demostró que los polimorfismos T2 (AG + AA) y V4 (CG + GG) contribuyeron a una mayor susceptibilidad al Asma⁽¹⁸⁾. En el noreste de Irán, Kamiri M., encontró asociaciones entre los polimorfismos del alelo C del T1 con pacientes asmáticos graves y el alelo G del nucleótido V4 con los asmáticos moderados, respectivamente ($p = 0,006$, $p = 0,01$)⁽⁸⁾ y en el estudio de Foley SC realizado en Canadá la expresión de ARNm de *ADAM33* fue significativamente mayor en el asma moderada y grave en comparación con el asma leve ($p < 0,05$) y los controles⁽²¹⁾. En población india se encontró que polimorfismos en F+1, ST+4, V4 y alelos mutantes se asociaron significativamente con un mayor riesgo de asma ($p = 0,031 - < 0,001$)⁽²²⁾. En Caracas (Venezuela)

se concluyó que el polimorfismo V4 está asociado con el asma, estando asociado el genotipo G/G a un riesgo aumentado de presentarla y C/C con un riesgo disminuido⁽¹³⁾. Sin embargo, en poblaciones asiáticas y latinoamericana los resultados son contradictorios^(1,15,23-26), en un metaanálisis sobre polimorfismos de un gen desintegrina y metaloproteasa 33 (*ADAM33*) y el riesgo de asma, se reportaron asociaciones significativas entre el asma y los polimorfismos T1, V4, F+1 y T+1 en la población general, y en el caso del análisis de subgrupos por etnia, solo se encontró un resultado positivo para los polimorfismos T1, V4, F+1 y T2 en Asia, pero no se encontraron dichas asociaciones en Europa ni América latina, concluyéndose que los polimorfismos T1, V4, F+1, T2 y T+1 en el gen *ADAM33* son factores de riesgo para el asma, especialmente en la población asiática⁽¹⁵⁾, aunque Zhu SF demostró ausencia de asociación para el polimorfismo del gen *ADAM33* en población Mongólica⁽²⁵⁾. Respecto de población latinoamericana, Denise L concluyó que el gen *ADAM33* no es un factor de riesgo importante para el asma o para los fenotipos asociados con el asma en mexicanos o en Puertorriqueños⁽²⁶⁾. En Colombia Vergara y col. no encontraron asociación entre la presencia de asma y los polimorfismos de alelos, genotipos y haplotipos del *ADAM33*; tampoco encontraron asociación en las subcategorías de los pacientes asmáticos grave, moderado, ni leve en comparación con los de control⁽²³⁾.

Así, hasta el momento los polimorfismos del gen *ADAM33* se han asociado con la presencia de asma en poblaciones caucásicas, africanas, hispanas y asiáticas; sin embargo, esta información es escasa en población mestiza e inexistente en población peruana.

Considerando que la población peruana tiene una gran riqueza étnica, además de la alta prevalencia presente en el país y el incremento continuo de esta tendencia, es interesante explorar esta asociación. Por ello, el objetivo del estudio fue determinar asociación entre la presencia del polimorfismo V4 del gen *ADAM33* y asma, y describir el polimorfismo T1 en pacientes de un hospital de la región Lambayeque.

MÉTODOS

Población y muestra

Se elaboró un estudio con diseño de casos y controles para el polimorfismo V4, y uno transversal descriptivo para el T1. Se compararon dos grupos en el rango de edad entre 5-17 años atendidos por



consultorio externo del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo-ESSalud (Hospital III-1) del departamento de Lambayeque, durante el año 2019: los casos fueron pacientes diagnosticados según las directrices de Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 y aquellos con ausencia de síntomas debido a utilización de medicamentos antiasmáticos, así mismo, se excluyeron pacientes con crisis asmáticas; los sujetos de control no presentaron diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar crónica ni antecedentes familiares de asma. En ambos grupos, se excluyeron aquellas muestras de hisopado bucal que dejaron de ser viables.

Se realizó un muestreo aleatorio simple para la obtención de los casos y los controles (V4), y un estudio censal para T1. Para estimar el tamaño de la muestra, se calculó 23 casos y 23 controles para el polimorfismo V4, teniendo 6,375 como OR esperado⁽²⁵⁾; y para el polimorfismo T1, la muestra estuvo constituida por todos los que pacientes asmáticos que aceptaron participar. Se calculó con el software OpenEpi, utilizando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, una razón de controles por caso de 1. Todos los participantes firmaron un consentimiento y asentimiento informado, y el estudio se ajustó a los principios éticos de la investigación en seres humanos consignados en la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Perú. Además, el estudio contó con la aprobación del Comité de Bioética de la facultad de medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo con N° de resolución N°593-2018-USAT-FMED y el Comité de Ética Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo.

Toma de muestra y parámetros clínicos

Una vez finalizada la consulta se realizó el hisopado bucal en el mismo consultorio, a través de la invitación realizada por un médico neumólogo pediatra. La muestra de células bucales se obtuvo a partir del hisopado bucal con un hisopo estéril, que luego fue guardado en un tubo tapa rosca estéril

de 15mL conteniendo 2mL de suero fisiológico. Las muestras se transportaron en un cooler con cadena de frío al Laboratorio de Investigación de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, en donde se refrigeraron hasta su procesamiento.

A través de una ficha de recolección de datos se obtuvieron datos generales de los pacientes como su edad, sexo, procedencia, duración de la enfermedad, y el control del asma que se obtuvo aplicando una encuesta recomendada por el GINA que constaba de cuatro preguntas. El tiempo promedio de la toma de muestra y del llenado del cuestionario fue de 10 minutos.

Extracción del ADN genómico y genotipificación

El ADN genómico se obtuvo usando el Kit de extracción PROMEGA, siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. Los polimorfismos T1 (rs2280091) y V4 (rs2787094) del gen ADAM33 se determinaron mediante PCR. La mezcla de amplificación para un volumen final de reacción de 20 µl contenía 20 ng de ADN genómico y una concentración final de 2.5 uM de cloruro de magnesio, 200 uM de DNTPs y 1 uM de cada cebador. Se empleó el termociclador (Biorad, EEUU) bajo las siguientes condiciones de temperatura: denaturación inicial a 95°C por 5 minutos, ciclos de 95°C por 30 segundos, hibridación a 65° por 30 segundos y extensión a 72° por 30 segundos, una extensión final de 72° por 5 minutos se efectuó para posteriormente almacenar los productos de amplificación a 4°C hasta su electroforesis (Tabla 1). La electroforesis se realizó en poliacrilamida al 2%.

Técnica RFLP

Los productos de amplificación de los genes T1 con 374bp y V4 de 400bp fueron cortados con las enzimas NcoI y PstI respectivamente el tiempo de incubación fue de 37° por 15 horas para las dos enzimas en un volumen final de 37 ul. Los productos de restricción se observaron en gel de poliacrilamida al 2% y visualizados con transiluminador UV.

Tabla 1. Primers y programas de PCR para genotipificar ADAM3 por PCR-RFLP.

SNP ID	Gen/SNP primer	Secuencia	Programa de PCR
Rs2787094	ADAM33 V4C/G F ADAM33 V4C/G R	5'-ACACACAGAATGGGGGAGAG-3' 5'-CCAGAAGCAAAGGTCACACA-3'	94°C 5 min; 35 ciclos, 94°C 30s, 53°C 30 s, 72°C 30 s; 72°C 5 min
Rs2280091	ADAM33 T1A/G F ADAM33 T1A/G R	5'-ACTCAAGGTGACTGGGTGCT-3' 5'-GAGGGCATGAGGCTCACTTG-3'	94°C 5min; 35 ciclos, 94°C 30s, 54°C 30s, 72°C 30 s; 72°C 5 min



Tabla 2. Enzimas de restricción y longitud de los fragmentos digeridos.

	V4C/G	T1A/G
Enzima de restricción	PstI G: 168+206 C: 374	NcoI A:140+260 G:400

Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central, especialmente medianas, y de dispersión para describir las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas.

Para determinar la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, se empleó la prueba

de Xi-cuadrado de Pearson, y posteriormente se calculó el OR. El polimorfismo T1 se describió con frecuencias absolutas y relativas. Para todas las pruebas se empleó un nivel de confianza del 95%, y un nivel de significancia del 5% o 0,05. Para todos los análisis estadísticos se empleó el software SPSS versión 25.0 (IBM, Nueva York).

RESULTADOS

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de casos y controles.

Variable	Casos V4 n (%)	Controles V4 n (%)	Valor - p	Casos ^{&} (T1)
Sexo				
Masculino	17 (65)	13 (50)	-	15 (40)
Femenino	9	13 (50)	-	23 (60)
Edad (Med; RI)	8; 5-10,3	9; 7-11,3	-	9,5; 7-11,3
Procedencia				
Lambayeque	18 (70)	21 (81)	-	20 (53)
Tumbes	4 (15)	2 (7,5)	-	12 (32)
Cajamarca	2 (7,5)	1 (4)	-	2 (5)
Otros	2 (7,5)	2 (7,5)	-	4 (10)
Tiempo de enfermedad (Med; RI)	3; 2 – 6,3	-	-	3; 1 – 5,3
Tiempo enfermedad categorizado				
1 – 5 años	17 (65)	-	-	26 (69)
> 5 años	7 (27)	-	-	9 (24)
< 1 año	2 (8)	-	-	3 (7)
Control del asma				
Parcialmente controlado	14 (54)	-	-	17 (45)
Bien controlado	8 (31)	-	-	16 (42)
No controlado	4 (15)	-	-	5 (13)
V4				
Negativo	14 (54%)	18 (69%)	-	-
Positivo	12 (46%)	8 (31%)	-	-
T1				
Negativo	-	-	-	5 (13)
Positivo	-	-	-	33 (87)

* n = 26 niños. Med = mediana. RI = rango intercuartílico. & = 38 pacientes.



Con respecto a las variables sociodemográficas la mediana de edad global fue de 9 años (RIC: 6 – 11 años), los casos V4 tuvieron una mediana de edad de 8 (RIC: 5 - 10,3) y los controles V4 tuvieron una mediana de edad de 9 años (RIC: 7 – 11,3). La proporción de casos hombres fue de 65% y 40% para V4 y T1, respectivamente; mientras que en los controles la proporción de hombres y mujeres fue similar (50%).

El 54% de pacientes que presentaban el polimorfismo V4 tenían el asma parcialmente controlado, mientras que los pacientes que presentaban el polimorfismo T1, el 45% estaba parcialmente controlado y el 16% bien controlado. En ambos grupos solo el 15 y 13% no estaban controlados.

La mediana para el tiempo de enfermedad tanto para

los casos con el polimorfismo V4 y T1 fue de 3 años (RIC: 2 – 6,3 y RIC: 1 – 5,3 años), respectivamente; así mismo, más de la mitad en ambos grupos (65 y 69% para V4 y T1) presentaron un tiempo de enfermedad que oscilaba entre 1 a 5 años.

Con respecto a la procedencia, ambos grupos procedían en su mayoría de Lambayeque. Con respecto al polimorfismo V4, en su mayoría tanto casos como controles no presentaron el polimorfismo, siendo positivo solo en el 46% de los casos y 31% de los controles. Sin embargo, el polimorfismo T1 estuvo presente en el 87% de casos.

Cuando se evaluó la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, el OR fue de 1,93 (IC95%: 0,62 – 6,00), valor $p = 0,196$ por la prueba de χ^2 de Pearson.

Tabla 4. Frecuencia de polimorfismoV4 según el sexo.

V4	Femenino	Masculino	Total
Negativo	13	19	32
Positivo	9	11	20
Total	22	30	52

No se encontraron diferencias respecto de la proporción de varones y mujeres con la presencia de la mutación. Respecto del total de mujeres, el 41%

presentó el polimorfismo, mientras que del total de varones el 37% lo presentó.

Tabla 5. Frecuencia de polimorfismoV4 según el Control del asma.

V4	Bien Controlado	No Controlado	Parcialmente Controlado	Total
Negativo (C)	6	2	6	32
Positivo (G)	2	2	8	20
Total	8	4	14	52

La razón de casos con presencia y ausencia del factor según el tiempo de enfermedad se mantiene cercano a 1:1. Considerando la clasificación según el tipo de control del asma, la proporción de secuencias con citosina y guanina para los pacientes catalogados

como “no controlados” y “parcialmente controlados” se mantuvo en 1:1, excepto para el caso de los pacientes “bien controlados”, cuya proporción de pacientes con C a G fue de 3:1.

Tabla 6. Frecuencia de polimorfismo V4 según la procedencia.

V4	Amazonas	Cajamarca	Lambayeque	Trujillo	Tumbes	Total
Negativo	0	2	23	1	6	32
Positivo	1	1	16	1	1	20
Total	1	3	39	2	7	52

La razón de factores positivos a negativos fue de aprox. 1:1, excepto para Tumbes, donde la proporción de tumbesinos con la mutación es mucho más baja que la de otras regiones. Respecto del total de pacientes procedentes de Tumbes, solamente 14% presentó la mutación, mientras que en Cajamarca fue del 33%, y Lambayeque del 41%.

DE T1

De los 37 pacientes con asma a quienes se les evaluó el polimorfismo T1, el 87% presentó el polimorfismo, y solamente 5 pacientes no lo presentaron, de ellos, 3 procedieron de Lambayeque, 3 presentaban asma bien controlado, 3 fueron varones, y 3 presentaron de uno a cinco años de enfermedad.

DISCUSIÓN

Las variaciones genéticas de *ADAM33* pueden conducir a cambios anormales de las células del músculo liso y los fibroblastos, lo que da como resultado una hiperreactividad y remodelación de las vías respiratorias, que se correlaciona con el desarrollo de inflamación en la patogénesis del Asma⁽²⁷⁾.

Utilizando un diseño de casos y controles no se encontró asociación de polimorfismos individuales ni en haplotipos de V4 del gen *ADAM33* con el desarrollo del asma en la población pediátrica del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. Esto contrasta con los resultados de diversos estudios, donde se encontró que los polimorfismos de *ADAM33* y varios haplotipos eran fuertemente asociados con el asma a predominio de población caucásica, asiática y venezolana^(8,13,16,20,21,25,27-29).

En el estudio de Van Eerdewegh y colaboradores se estratificó a los pacientes basado en la presencia de hiperreactividad bronquial, y en el presente estudio

se estratificó a los pacientes según la gravedad del asma.

Se emplearon las mismas enzimas de restricción, secuencias de amplificación, entre otros, con respecto a un estudio en población venezolana, que sí encontró asociación con el polimorfismo V4 en los genotipos C/C (OR: 0,14) y G/G (OR: 2,10). Es posible que las diferencias de los resultados de asociación se deban a la heterogeneidad fenotípica^(13,16).

Nuestros resultados sugieren que el polimorfismo V4 del gen *ADAM33* no sería un gen importante para el asma ni para la gravedad del asma en nuestra población. La base genética del asma puede diferir entre grupos étnicos: se identificó que un subconjunto particular de polimorfismos del gen *ADAM33* como factores de riesgo de asma en etnias caucásicas del Reino Unido y Estados Unidos⁽¹⁴⁾, de la misma manera se identificaron los polimorfismos V4 y T1 como factores de riesgo de asma en población venezolana⁽¹¹⁾, sin embargo, esto contrasta con los resultados de un estudio realizado en población portorriqueña y mexicana en la que no se evidenció dicha asociación⁽²⁶⁾.

A conocimiento de los autores, este es el primer estudio sobre análisis del polimorfismo V4 en niños latinos peruanos. Las diferencias en los factores de riesgo genéticos o ambientales pueden explicar las diferencias observadas⁽³⁰⁾; sin embargo, estudios posteriores son necesarios para abarcar mayor población de otras regiones, por ejemplo, en este estudio, se encontró que los pacientes asmáticos procedentes de la región Tumbes presentaron una proporción de mutación mucho menor a la de otras regiones, solamente el 14% a comparación de Cajamarca y Lambayeque que fue del 33% y 41%, respectivamente.

Una de las variantes del *ADAM33*, el polimorfismo V4 estaría relacionado con el empalme del ARNm



del gen, mientras que T1 está relacionado con la eliminación de un sitio de fosforilación importante para la señalización celular. Las modificaciones en la estabilidad del ARNm que afectan la cantidad de enzima secretada pueden estar involucradas con un mayor recambio celular y por ende con una mayor probabilidad de desarrollo de asma⁽¹³⁾. En un metaanálisis de 29 estudios de casos y controles se encontró asociación general entre T1 y la presencia de asma; sin embargo, cuando se analizó según etnicidad, se encontró asociación positiva para T1 en población asiática, mas no en población europea ni latinoamericana – solamente fueron analizados dos casos y controles de dos países (Brasil y Colombia)⁽¹⁵⁾ – esto concuerda con la ausencia de asociación hallada para el polimorfismo T1 y la presencia de asma en población mejicana y portorriqueña⁽²⁶⁾, sin embargo, discrepa con lo hallado en población venezolana: en el estudio de Martínez, para T1, se encontró asociación entre la presencia del diplotipo GGAA de ADAM33 (V4/T1) y un riesgo aumentado de presentar asma⁽¹³⁾.

Agradecimiento: Se agradece el financiamiento parcial por parte de la Universidad Santo Toribio de Mogrovejo.

Contribuciones de autoría: Los autores desarrollaron la idea original del proyecto, la planeación del trabajo, la ejecución del proyecto, la revisión y análisis de los resultados y la elaboración del artículo.

Financiamiento: El 40% del estudio fue autofinan-

En el presente trabajo se encontró que la frecuencia del polimorfismo T1 fue elevada en los pacientes asmáticos del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo-ESSalud (87%), sin embargo, se recomienda estudiar la frecuencia de dicho polimorfismo también en controles, de modo que se pueda determinar el nivel de asociación. Estos resultados son de particular importancia para el Perú debido a la alta prevalencia de asma, la alta morbilidad y mortalidad en esta población^(2,4,6). Identificación de factores de riesgo genéticos ambientales y étnicos específicos para el asma permiten comprender los mecanismos y desarrollar terapias más eficaces y específicas para estas poblaciones.

CONCLUSIÓN

Existe ausencia de asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma en pacientes pediátricos de un hospital de Lambayeque; sin embargo, el polimorfismo T1 se presenta con elevada frecuencia (87%) en los pacientes asmáticos del hospital Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – ESSalud.

ciado, el otro 60% tuvo un financiamiento interno por parte de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 13 de diciembre 2020

Aprobado: 07 de febrero 2021

Correspondencia: Alain Eduard Monsalve Mera

Dirección: Av. Mariscal Nieto N°480, Chiclayo, Lambayeque-Perú.

Teléfono: (+51) 919060424

Correo: monsalvemera@gmail.com



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma [Internet]. Vol. 134, Indian Journal of Medical Research. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2011 [citado 10 de septiembre de 2020]. p. 149-61. Disponible en: /pmc/articles/PMC3181014/?report=abstract
2. Viviana Lezana JCA. Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica [Internet]. Neumología Pediátrica. 2017 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 45-8. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/Consideraciones.pdf>
3. Huerta López JG, Jiménez Gutiérrez C, Diana Regina Gómez García D, Martha Gabriela Tavera Rodríguez D, Manuel López Andrade J. Evaluación de la calidad clínica y metodológica de las guías de práctica clínica para el manejo del asma en pacientes pediátricos [Internet]. Vol. 20, Núm. 1 • Enero-Abril. Medigraphic; 2011 [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* [Internet]. 26 de agosto de 2006 [citado 13 de octubre de 2020];368(9537):733-43. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673606692830/fulltext>
5. Munayco C V, Arana J, Torres-Chang J, Saravia L, Soto-Cabezas G. Prevalencia y factores asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un Área Rural del Sur del Perú. Vol. 26, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009.
6. Gerencia Regional de Salud. Boletín informativo/asma [Internet]. 2018 [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.regionlambayeque.gob.pe/web/?pass=NA==>
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Revised 2006 [Internet]. 2006 [citado 6 de febrero de 2021]. Disponible en: www.ginasthma.org.
8. Zand Karimi MR, Faridhosseini R, Abbaszadegan MR, Jabbari Azad F, Shirvani A, Riyahi A, et al. Association of ADAM33 gene polymorphisms with allergic asthma. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(9):716-21.
9. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* [Internet]. 1998 [citado 10 de septiembre de 2020];12(2):315-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9727780/>
10. Gupta A, Chakraborty S, Agrawal A. Molecular and genomic basis of bronchial asthma. En: *Clinical Molecular Medicine*. Elsevier; 2020. p. 353-66.
11. Modena BD, Doroudchi A, Patel P, Sathish V. Leveraging genomics to uncover the genetic, environmental and age-related factors leading to asthma. En: *Genomic and Precision Medicine: Infectious and Inflammatory Disease*. Elsevier; 2019. p. 331-81.
12. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases [Internet]. Vol. 35, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 19-44. Disponible en: /pmc/articles/PMC4415518/?report=abstract
13. Martínez D, Lema D, Del D, Moreno C, García AH, Garmendia JV, et al. Polimorfismos de nucleótidos simples V4 y T1 del gen ADAM33 en pacientes venezolano-nos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Invest Clin* [Internet]. 2016;57(2):176-86. Disponible en: <http://www.scielo.org/ve/pdf/ic/v57n2/art06.pdf>
14. Zheng W, Wang L, Su X, Hu XF. Association between V4 polymorphism in the ADAM33 gene and asthma risk: A meta-analysis. *Genet Mol Res* [Internet]. 6 de febrero de 2015 [citado 13 de octubre de 2020];14(1):989-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730038/>
15. Liang S, Wei X, Gong C, Wei J, Chen Z, Deng J. A disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene polymorphisms and the risk of asthma: A meta-analysis [Internet]. Vol. 74, Human Immunology. Hum Immunol; 2013 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 648-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380143/>
16. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* [Internet]. 25 de julio de 2002 [citado 13 de octubre de 2020];418(6896):426-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110844/>
17. Van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Scheuten JP, Boezen HM. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population [Internet]. Vol. 172, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Am J Respir Crit Care Med; 2005 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 329-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879414/>
18. Wang J, Simayi M, Wushouer Q, Xia Y, He Y, Yan F, et al. Association between polymorphisms in ADAM33, CD14, and TLR4 with asthma in the Uyghur population in China. *Genet Mol Res* [Internet]. 18 de junio de 2014 [citado 13 de octubre de 2020];13(2):4680-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036518/>
19. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, et al. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de octubre de 2003 [citado 13 de octubre de 2020];112(4):717-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14564349/>
20. Li HF, Yan LP, Wang K, Li XT, Liu HX, Tan W. Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 20, Respiratory Research. BioMed Central Ltd.; 2019 [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: /pmc/articles/PMC6385425/?report=abstract
21. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, Fiset PO, Chakir J, Bourbeau J, et al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. abril de 2007 [citado 10 de septiembre de 2020];119(4):863-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339047/>
22. Awasthi S, Tripathi P, Ganesh S, Husain N. Association of ADAM33 gene polymorphisms with asthma in Indian children. *J Hum Genet* [Internet]. marzo de 2011 [citado 13 de octubre de 2020];56(3):188-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21179102/>
23. Vergara CI, Acevedo N, Jiménez S, Martínez B, Mercado D, Gusmão L, et al. A Six-SNP Haplotype of ADAM33 & Associated with Asthma in a Population of Cartagena, Colombia. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. abril de 2010 [citado 10 de septiembre de 2020];152(1):32-40. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/260081>
24. Deng R, Zhao F, Zhong X. T1 polymorphism in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) gene may contribute to the risk of childhood asthma in Asians. *Inflamm Res* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 13 de octubre de 2020];66(5):413-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285393/>
25. Zhu S, Li J. Association between polymorphism of ADAM33 gene and bronchial asthma in Mongolian population. *Natl Med J China* [Internet]. 20 de septiembre de 2016 [citado 10 de septiembre de 2020];96(35):2791-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/27686544>
26. Lind DL, Choudhry S, Ung N, Ziv E, Avila PC, Salari K, et al. ADAM33 Is Not Associated with Asthma in Puerto Rican or Mexican Populations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2003 [citado 10 de septiembre de 2020];168(11):1312-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958057/>
27. Sun FJ, Zou LY, Tong DM, Lu XY, Li J, Deng CB. Association between ADAM metalloproteinase domain 33 gene polymorphism and risk of childhood asthma: A meta-analysis. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2017 [citado 9 de septiembre de 2020];50(10). Disponible en: /pmc/articles/PMC5579965/?report=abstract
28. Sabar MF, Ghani MU, Shahid M, Sumrin A, Ali A, Akram M, et al. Genetic variants of ADAM33 are associated with asthma susceptibility in the Punjabi population of Pakistan. *J Asthma* [Internet]. 20 de abril de 2016 [citado 9 de septiembre de 2020];53(4):341-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26666372/>
29. Shen B, Lin R, Wang CC, Rei J, Sun Y, Yang Y Le, et al. ADAM33 gene polymorphisms identified to be associated with asthma in a Chinese Li population. *Biomed Reports* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 9 de septiembre de 2020];6(3):323-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451394/>
30. González Burchard E, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice [Internet]. Vol. 348, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 2003 [citado 13 de octubre de 2020]. p. 1170-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12646676/>