



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA

**CARGA DE ASMA ALÉRGICA A NIVEL NACIONAL (2009-2019) Y
CONCENTRACIÓN DE miRNAs SÉRICOS EN PACIENTES CON LA
ENFERMEDAD**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
M. en C. ANA LUISA LOPEZ-BAGO MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RICARDO LASCURAIN LEDESMA
FACULTAD DE MEDICINA

COMITÉ TUTOR
DRA. GLORIA SOLDEVILA MELGAREJO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS
DR. CESAR GONZALEZ BONILLA
FACULTAD DE MEDICINA

MÉXICO, CDMX, MARZO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado:

**Carga de Asma Alérgica a Nivel Nacional (2009-2019) y
Concentración de miRNAs Séricos en Pacientes con la Enfermedad**

que presenté para obtener el grado de ----Doctorado ----- es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi programa de posgrado, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de graduación.

Atentamente

Ana Luisa Lopez-Bago Martínez

303502409

(Nombre, firma y Número de cuenta de la persona alumna)

Para mamá y Martina
Con y por ustedes, siempre.

Agradecimientos

Al Dr. Chávez, Dr. Lascuráin y Dr. Zenteno, por ser camino, brújula y destino.

A Jesús y a Daniel, por su paciencia y rescate.

A Leslie y Maga por su ejemplo, porque son familia y cómplices de viaje.

A los 70s por un inicio lleno de finales, por reparar lo que parecía irreparable.

A Bruno, Jacque, Sinu y Bea por ser pasado, presente y futuro.

A Mari Carmen porque contigo hasta ser neurocirujana se hace fácil.

A mis Brujas y mi tribu femenina, que no suelta, que no duda, que sostiene, que siempre está.

A Carla y Paulette, por entender, por acompañar, aconsejar y arreglar.

A Ángel por proporcionar los medios sin titubear.

A Mono y Olga, gracias por crecer conmigo, por compartir la vida.

A Rosalía por ser guía.

A los abuelos.

A ti Oscar.

ÍNDICE

Abreviaturas	6
Resumen	7
Introducción	8
Fisiopatogenia del asma alérgica: Desarrollo de la respuesta Th2	10
Procesamiento y presentación antigénica, migración a ganglios linfáticos	13
Activación del Linfocito T	15
Polarización a Th2	17
Regulación de la respuesta Th2 a través de miRNAs	19
Antecedentes	23
Justificación	24
Hipótesis	24
Objetivos	24
Material y métodos	25
Estudio epidemiológico	25
Concentración de miRNAs	28
Resultados y discusión	33
Cambios temporales en la carga de asma en México de 1990 a 2019	33
Carga de asma en México en 2019 por sexo	35
Carga de asma en México en 2019 por grupo de edad	37
Carga y tendencias del asma a nivel subnacional.	41
Importancia de los miRNAs en el asma alérgica	48
miRNAs diferencialmente expresados en pacientes con asma	48
Expresión diferencial de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 en pacientes con asma	51
Relación de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 a con parámetros Clínicos	54
Conclusiones	60
Bibliografía	61
Anexos	71

ABREVIATURAS

APC: Célula Presentadora de Antígeno (por siglas en inglés *Antigen Presenting Cell*)

CD: Grupo de moléculas de diferenciación (por siglas en inglés *Cluster of Differentiation*)

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Asociado a Enzimas (por siglas en inglés *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

ICOS: Coestimulador inducible de células T (por siglas en inglés *Inducible T-cell Costimulator*)

ICOSL: Ligando de ICOS

hrICOSL: ICOSL recombinante humano (por siglas en inglés *human recombinant ICOSL*)

IFM: Intensidad Media de Fluorescencia

IFN-gamma: Interferón gamma

IL: Interleucina

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad (por siglas en inglés *Major Histocompatibility Complex*)

PAF: Factor Activador de plaquetas (por siglas en inglés *Platelet-Activating Factor*)

PBS: Tampón fosfato salino (por siglas en inglés *Phosphate Buffered Saline*)

Ig: Inmunoglobulina

RT-qPCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa en tiempo real (por siglas en inglés *Reverse Transcriptase-quantitive Polymerase Chain Reaction*)

RNA: Ácido ribonucleico (por siglas en inglés *Ribonucleic acid*)

TCR: Receptor de célula T (por siglas en inglés *T Cell Receptor*)

BCR: Receptor de célula B (por siglas en inglés *B Cell Receptor*)

SLAM: Antígeno coestimulador de la superficie de células T (por sus siglas en inglés *Signaling Lymphocytic Actiation Molecule*)

GBD: Por sus siglas en inglés Global Burden of Disease

YLL: Por sus siglas en inglés Year of life lost

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria inferior en la que existe una hiperreactividad ante distintos estímulos. En este trabajo primero se analizó el estatus epidemiológico del asma en México utilizando la información publicada por el *Global Burden Diseases 2019* proveniente de 46 fuentes de datos. Se consideró carga del asma y los componentes fatales y no fatales. Los resultados muestran que durante la última década (2010 a 2019), la prevalencia aumentó 8.2%, y la incidencia 11.3%, mientras que la mortalidad y los años de vida ajustados por discapacidad disminuyeron 23.3 y 1.6%, respectivamente. La tasa de prevalencia afectó a la población pediátrica de 5 a 9 años y con valores crecientes en adultos mayores de 75 años y más. Esto indica que el asma es aún un problema de salud pública. Para enfrentarlo es importante conocer la fisiopatología del asma y buscar blancos moleculares para diagnóstico y tratamiento. Se ha propuesto que la activación de linfocitos T causantes del asma se puede regular mediante miRNAs que son pequeñas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) que funcionan como reguladores. Cada miRNA se une específicamente a un RNA mensajero por complementariedad de bases lo que impide la transducción y la síntesis proteica.

Para el análisis se utilizaron sueros sanguíneos de 9 pacientes con asma y 9 de sujetos sanos, se realizó una reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa mediante el uso de la retrotranscriptasa (RT-qPCR) para valorar la concentración de 84 miRNAs. De este primer estudio se eligieron 4 miRNAs asociados a la enfermedad. Luego, en 6 muestras de pacientes y 6 de sujetos sanos se midió la expresión de los 4 miRNAs por RT-qPCR. En un análisis de expresión diferencial se encontró que miRNA19a y miRNA126 se sobreexpresan, mientras los miRNA221 y miRNA193 se subexpresan en pacientes con asma.

Posteriormente, se analizaron distintos parámetros clínicos, resultando que miRNA19a y miRNA126 disminuyen cuando hay menor restricción a la entrada de aire. Sin embargo, la subexpresión de miRNA19a y miRNA126 se asocia a mayor cantidad de eosinófilos e IgE sérica. En cambio, la subexpresión del miRNA221 se relaciona con menor cantidad de eosinófilos e IgE sérica. Lo anterior sugiere que los miRNAs pueden ser indicadores diagnósticos o terapéuticos de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El asma, es una enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria inferior, caracterizada por un incremento de la reactividad frente a distintos estímulos. Se caracteriza por periodos de obstrucción reversible al flujo de aire que se conocen como exacerbaciones o ataques de asma (1).

El flujo de aire se obstruye por diferentes factores que estrechan la luz del árbol respiratorio. La inflamación en la vía respiratoria ocasiona broncoconstricción e incremento en la producción de moco, lo que culmina en la característica triada de: dificultad respiratoria (disnea), sibilancias y tos; en algunos pacientes se les agrega dolor u opresión en el pecho (2). Aproximadamente 70% de los casos de asma se asocian con el incremento de la concentración de inmunoglobulina E (IgE), a este tipo de asma se le conoce como alérgica o extrínseca; el 30% restante se asocia a estímulos no inmunológicos como fármacos, ejercicio o temperaturas extremas, denominándose asma intrínseca (3).

La piedra angular del tratamiento del asma alérgica es la prevención a largo plazo para controlar la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias (4), esto incluye la prevención de la exposición al alérgeno, para lo que es necesario educar al paciente para poder controlar sobre todo los factores intradomiciliarios que sea posible modificar, así como el uso sistemático de medicación preventiva (5). Una vez que comienza la exacerbación, el tratamiento a corto plazo incluye broncodilatadores e inmunomoduladores para reducir la inflamación local y recuperar la función ventilatoria (5, 6).

La gravedad del cuadro clínico varía desde una molestia hasta un ataque que ponga en riesgo la vida. De igual manera, la actividad diaria de algunos pacientes puede verse significativamente afectada. El asma constituye una de las causas más frecuentes de ausentismo laboral y escolar, ocasiona una gran pérdida de recursos en el sistema de salud. Por ejemplo, en 2019 se registró a nivel mundial que el asma fue responsable de 21.6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), lo que corresponde al 21% de los AVAD debidos a enfermedades crónicas respiratorias (5, 7). Hasta la fecha, el asma se diagnostica por sintomatología y se

trata de la misma forma, es decir, con medicamentos para reducir el cuadro clínico, manteniendo la enfermedad únicamente controlada. Esto refleja un conocimiento incompleto de su fisiopatología y favorece una mayor morbilidad y mortalidad. Es importante resaltar, que en México las infecciones agudas respiratorias fueron la principal causa de hospitalización a nivel nacional, enfermedades que comúnmente agravan el asma. La mayoría de las hospitalizaciones se observan en menores de 15 años, (de las hospitalizaciones por asma, 72.53% son en este grupo de edad) y se ha observado un incremento en la mortalidad hospitalaria entre 2010 y 2018 (8).

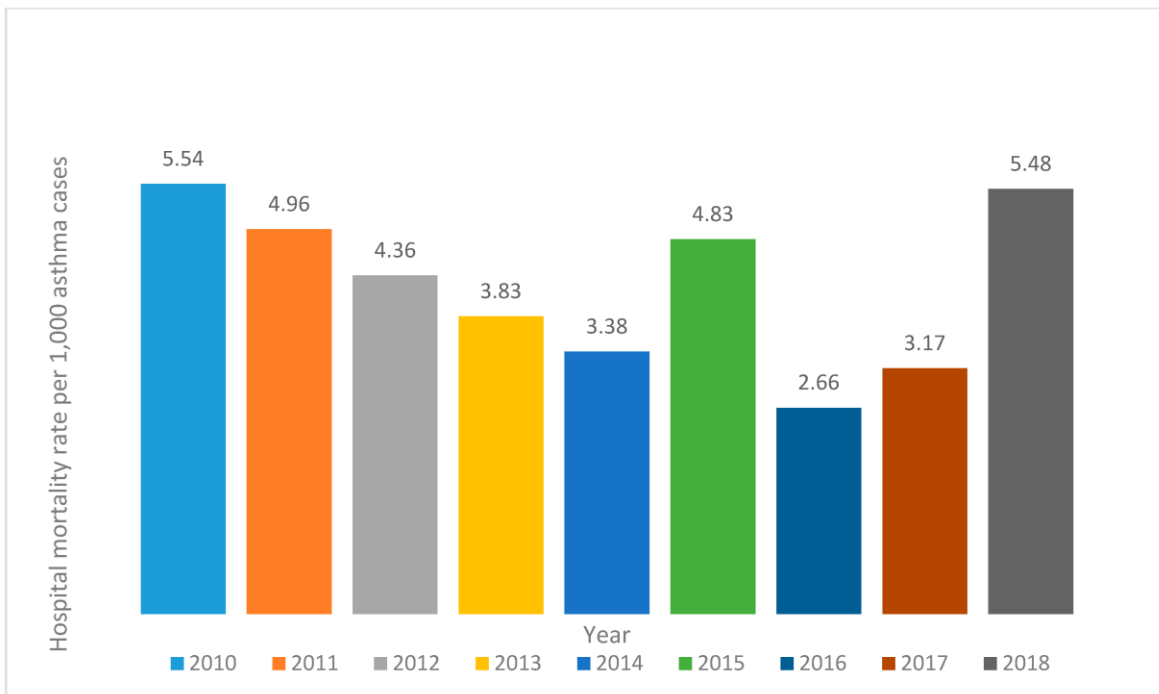


Figura 1. Tasa de mortalidad por asma por 1,000 hospitalizaciones en México de 2010 a 2018. Obtenida de DOI: 10.3390/ijerph17145071 (8).

Fisiopatogenia del asma alérgica: Desarrollo de la respuesta Th2

La hiperreactividad de la vía aérea está dada por una hipersensibilidad de la vía respiratoria hacia algún antígeno en particular (9). Para que se desarrolle la reactividad es necesario que se asocie la predisposición genética denominada atopia, así como factores ambientales; es decir, la presencia del antígeno ambiental, el cual ingresa al sistema cuando el paciente lo inhala. Una vez dentro del tracto respiratorio, las células dendríticas (DC, por siglas en inglés), lo capturan, procesan y presentan a los linfocitos T CD4⁺ mediante moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por siglas en inglés) de clase II. Los linfocitos T CD4⁺ que reconocen al antígeno, se diferencian en linfocitos Th2, los cuales secretan su característico perfil de citocinas. Cabe mencionar que mientras la respuesta Th1 promueve una respuesta de TNF e IFN-gamma contra patógenos intracelulares, la respuesta Th2 la genera mediante IL-4, IL-5 e IL-13 para eliminar patógenos extracelulares (1, 10).

En la respuesta alérgica hay un desequilibrio entre Th1/Th2 con una respuesta excesiva de linfocitos Th2 (9). Entre las citocinas que producirán se encuentra la IL-4, la cual en el centro germinal inducirá cambio de isotipo en los linfocitos B; la IL-13 que incrementará la producción de moco por el epitelio bronquial; y la IL-5 que reclutará eosinófilos que, al estimularse mediante IgE degranularán liberando mediadores que causan la sintomatología del asma (9, 11). Las razones por la que solo algunos sujetos desarrollan alergia es aún incompleta, dentro de las hipótesis más aceptadas se encuentra “la teoría de la higiene”, que postula que el desarrollo de infecciones intracelulares (donde predomina una respuesta tipo Th1) reduce la respuesta Th2. Esta teoría se puede sustentar por la alta incidencia de enfermedades alérgicas en lugares con menor exposición a esos microorganismos (12). Otra hipótesis propone la desviación del ambiente inhibitorio regulado por citocinas supresoras como IL-10 o TGF-beta que en circunstancias normales reduce el desarrollo de respuestas alérgicas (13). En ambas hipótesis, se sugiere que ocurre un desequilibrio en la respuesta Th1/Th2, la cual se encontrará hiperpolarizada hacia un perfil tipo Th2.

Los linfocitos Th2 son centrales para el desarrollo de la inflamación intrapulmonar y la perpetuación de este tipo de respuesta inmunitaria en el asma alérgica. La proliferación y diferenciación de los linfocitos T maduros, requieren tres señales, el contacto del MHC con TCR, la señal dada por las moléculas coestimuladoras y la señal emitida por el perfil de citocinas. El contacto MHC con TCR confiere especificidad en la respuesta inmunitaria ya que se reconoce al antígeno presentado por el MHC-II en la superficie de la DC por el TCR del linfocito T CD4⁺ (14). El desarrollo de la respuesta Th2 en alergias pulmonares se ha estudiado tanto en modelos animales, como en muestras humanas. La inflamación y sintomatología resultante de la reexposición al antígeno, corresponde a la reactivación de diferentes subpoblaciones celulares, incluidos mastocitos, eosinófilos y linfocitos Th2 de memoria específicas para ese antígeno (15). En la primera exposición de un individuo atópico con el antígeno inductor (alérgeno), el sujeto se sensibiliza, lo que promueve la respuesta Th2, que causa incremento en las cantidades de IgE específica para el alérgeno y genera una población de linfocitos Th de memoria que podrán responder rápidamente ante exposiciones subsecuentes (16).

En el primer encuentro con el alérgeno, las DCs lo captan y presentan por medio del MHC-II a los linfocitos T CD4⁺ específicos. Estos linfocitos se activan y migran hacia los folículos del ganglio debido a la expresión de CXCR5 y reconocen nuevamente los complejos oligopéptido-MHC-II en los linfocitos B activados por el alérgeno, los cuales salen del folículo en virtud de la expresión de CCR7 (1). El resultado de la interacción entre linfocitos T y B activados por el mismo alérgeno es la formación de un foco extrafolicular que genera linfocitos T CD4⁺ de memoria, linfocitos Th2, linfocitos B de memoria y células plasmáticas productoras principalmente de IgM. Todas estas poblaciones celulares son de vida corta. En el foco extrafolicular, durante la presentación de antígeno de los linfocitos B a los T CD4⁺, se expresa SLAM (molécula de activación linfocítica de señalización, por sus siglas en inglés *Signaling Lymphocytic Activation Molecule*) en un porcentaje de ambas poblaciones y la unión de SLAM con SLAM causa nuevamente la expresión de CXCR5 en el linfocito B SLAM⁺. Debido a lo anterior, ambas estirpes de linfocitos

ingresan al folículo primario donde el linfocito T $CD4^+CXCR5^+$ se convierte en cooperador folicular (Tfh), el cual sustituye al CD28 por el coestimulador inducible (ICOS) (1). El linfocito Tfh dentro del folículo secreta IL-7 entre otras citocinas; IL-7 que es un factor de crecimiento y diferenciación; IL-21 que ayuda a la formación del folículo secundario o centro germinal e IL-4 que proporcionan ayuda a los linfocitos B para la expansión clonal y diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos. En el centro germinal, los linfocitos B que proliferan, expresan CXCR4 y se ubican en la denominada zona oscura donde se mantienen retenidos por el ligando CXCL12. En la zona oscura del centro germinal, los linfocitos B sufren hipermutación somática en los dominios variables de su BCR. Después de varias divisiones celulares dejan de expresar CXCR4 y migran a la zona clara donde interactúan con las DC foliculares y con los linfocitos Tfh (1). Las DC foliculares seleccionan positivamente a los linfocitos B de alta afinidad por el alérgeno. El cambio de isotipo de IgM a IgE en el BCR depende de las citocinas secretadas por los linfocitos Tfh y por la interacción de CD40 del linfocito B y el CD154 (CD40L) del linfocito Tfh (1). En presencia de IL-4 y por la unión del CD40 y CD40L, el linfocito B se diferencia en célula plasmática productora de IgE de alta afinidad (17). La IgE que llega a la sangre se une rápidamente a los receptores de IgE de alta afinidad (FceRI) en la superficie de mastocitos y basófilos, y a los receptores de IgE de baja afinidad (FCeRII o CD23) en la superficie de los linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos (1).

Una vez que los mastocitos están recubiertos de IgE específica de antígeno, en una segunda exposición, la presencia del alérgeno causará entrecruzamiento de IgE, lo que conlleva a la activación y liberación de aminas vasoactivas y mediadores lipídicos (18), esto ocasiona la sintomatología clásica unos minutos posteriores a la reexposición. La exposición continua y constante del alérgeno producirá inflamación crónica que, junto con la remodelación de la vía aérea dejará un daño a largo plazo y anomalías estructurales y fisiológicas (19).

Procesamiento y presentación antigénica, migración a ganglios linfáticos

Cuando una persona alérgica inhala el alérgeno, éste entra en el epitelio de la vía respiratoria y las DC que residen ahí lo capturan, la internalización del alérgeno causa un cambio en la DC que expresará CCR7 (receptor propio de los linfocitos T) y migrará al ganglio linfático más cercano madurando en el trayecto (20).

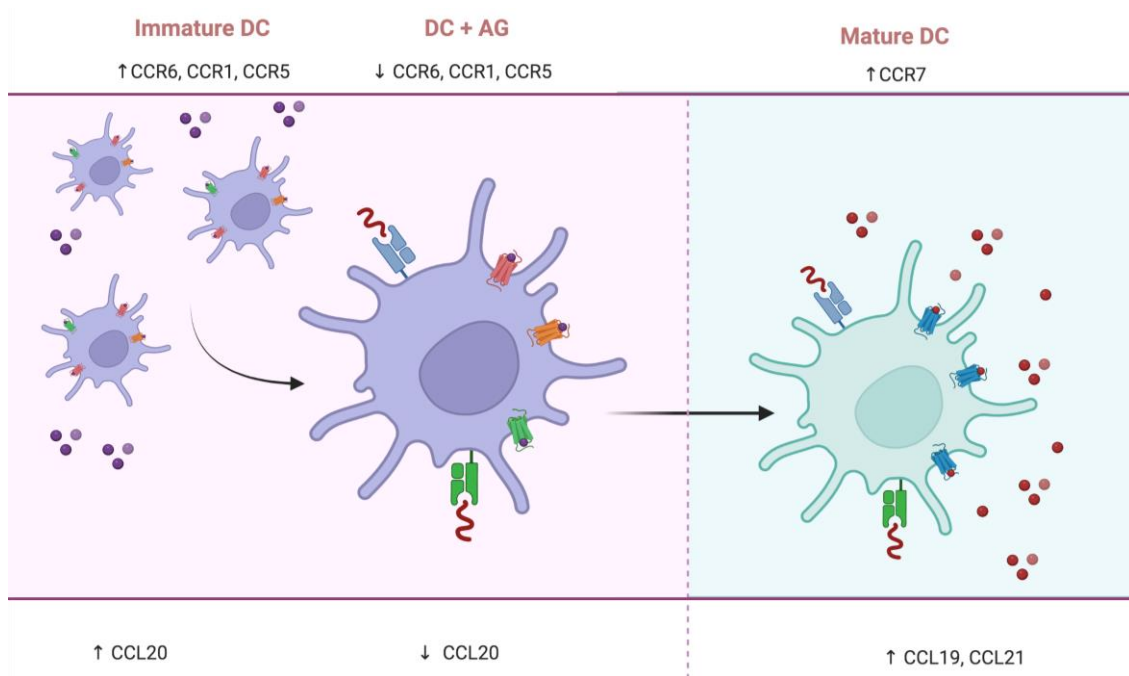


Figura 2: Quimiocinas en la maduración de las DC. Las DC inmaduras expresan CCR6, CCR1 y CCR5, por lo que las quimiocinas secretadas localmente, como CCL-20 atraerán más DC (Yang et al., 1999a; Yang et al., 1999b). Tras la captación del antígeno, las DC son menos sensibles a CCL20 y a otras quimiocinas específicas para las DC inmaduras (Dieu et al., 1998; Sallusto et al., 1998; Sozzani et al., 1999). Al madurar, las DC incrementan CCR7 y adquieren capacidad de respuesta a CCL19 y CCL21. Realizado con biorender.

En sujetos no alérgicos, este tipo de antígenos, desencadenan una respuesta tolerogénica, mientras que los individuos alérgicos, desarrollan una respuesta inflamatoria. Esta diferencia puede deberse a muchos factores, entre ellos está la interacción entre el epitelio respiratorio y las DCs: el epitelio puede proveer las

citocinas propicias para hacer un ambiente tolerogénico o producir DC promotoras de Th2 (21, 22). Se ha demostrado que los pacientes alérgicos no producen las citocinas que se requieren para generar un ambiente tolerogénico, algunos antígenos pueden modular las funciones celulares del epitelio, mediante mecanismos mediados por proteasas; por ejemplo, la serina y cisteína presentes en *Derp-1* (proteína del ácaro del polvo, uno de los alérgenos más comunes) estimulan la producción de IL-6, GM-CSF y otras citocinas asociadas a Th2 (23).

Diferentes quimiocinas son importantes en la regulación y migración de las DC de los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos que drenan este tejido. La acumulación de DC en tejidos no linfáticos durante las primeras fases de la inflamación se asocia con producción local de quimiocinas. Como consecuencia, las DC en proceso de maduración abandonan el tejido inflamado, entran a la circulación linfática, pierden su capacidad de fagocitar y migran hacia la zona paracortical del ganglio linfático. Una vez ahí son excelentes células presentadoras de antígenos, incrementan la expresión de CD80/CD86, CD40 y moléculas del MHC (1). Los linfocitos T de la zona paracortical necesitan estar activados por las DC provenientes de las mucosas (1). Las DC que llegan a la zona paracortical pueden convertirse en una fuente adicional de CCL19 y CCL21, amplificando la señal quimiotáctica (24). Dado que estas quimiocinas atraen tanto a las DC maduras como a los linfocitos T *naïve*, es probable que desempeñen un papel clave en la facilitación de la interacción entre estas células (25, 26).

En el ganglio linfático ocurren dos eventos principales: el desarrollo de linfocitos B capaces de producir IgE específicas del alérgeno y la diferenciación de linfocitos T capaces de generar respuestas específicas de antígeno en tejidos no linfoides. En un perfil Th2, el linfocito T secreta IL-4, IL-5 e IL-13. Una vez que las DC foliculares seleccionan a los linfocitos B, éstos se diferencian en plasmablastos de larga vida, los cuales pasan a la médula del ganglio y salen por los vasos eferentes hacia los tejidos (1).

Activación del Linfocito T

Como se mencionó, el linfocito T CD4⁺ reconoce al antígeno peptídico presentado por las moléculas MHC-II expresadas en las DCs. El reconocimiento del complejo antígeno peptídico-MHC-II por el TCR induce la activación de los linfocitos T CD4⁺ y su posterior división celular, siempre que la duración del contacto y la fuerza de la interacción (es decir, la avidéz) entre el linfocito T y la DC sean suficientes para la activación del TCR (27). La interacción de receptores da como resultado la formación de una “sinapsis inmunológica”, en la cual, también interactúan varias moléculas coestimuladoras y de adhesión (28-30). La interacción entre el MHC y el TCR, así como el reconocimiento por las regiones no polimórficas del MHC por CD4, da lugar a un cambio conformacional en la porción citosólica del TCR lo que expone a los motivos ITAMs permitiendo que sean fosforilados. Estos ITAMs son lugares de acoplamiento para la proteína asociada a cadenas Zeta (ZAP-70), que se convierte en un sustrato para la enzima cinasa LcK que fosforila residuos de tirosinas de ZAP-70. La molécula ZAP-70 adquiere su propia actividad tirosina cinasa y es capaz de fosforilar otras moléculas citoplásmicas transmisoras de señales. ZAP-70 fosforila al LAT (*Linker for Activation of T Cell*) que sirve para unir varios componentes que dan pie a las siguientes vías de transducción de señales: la vía de las MAPK, la vía de la PKC y la del PI3K. Estas vías ocasionan la afluencia de Calcio intracelular y la activación celular, medida por el aumento en la expresión de los marcadores de activación (CD25 y CD69) seguida finalmente por la proliferación y diferenciación de linfocitos T (31).

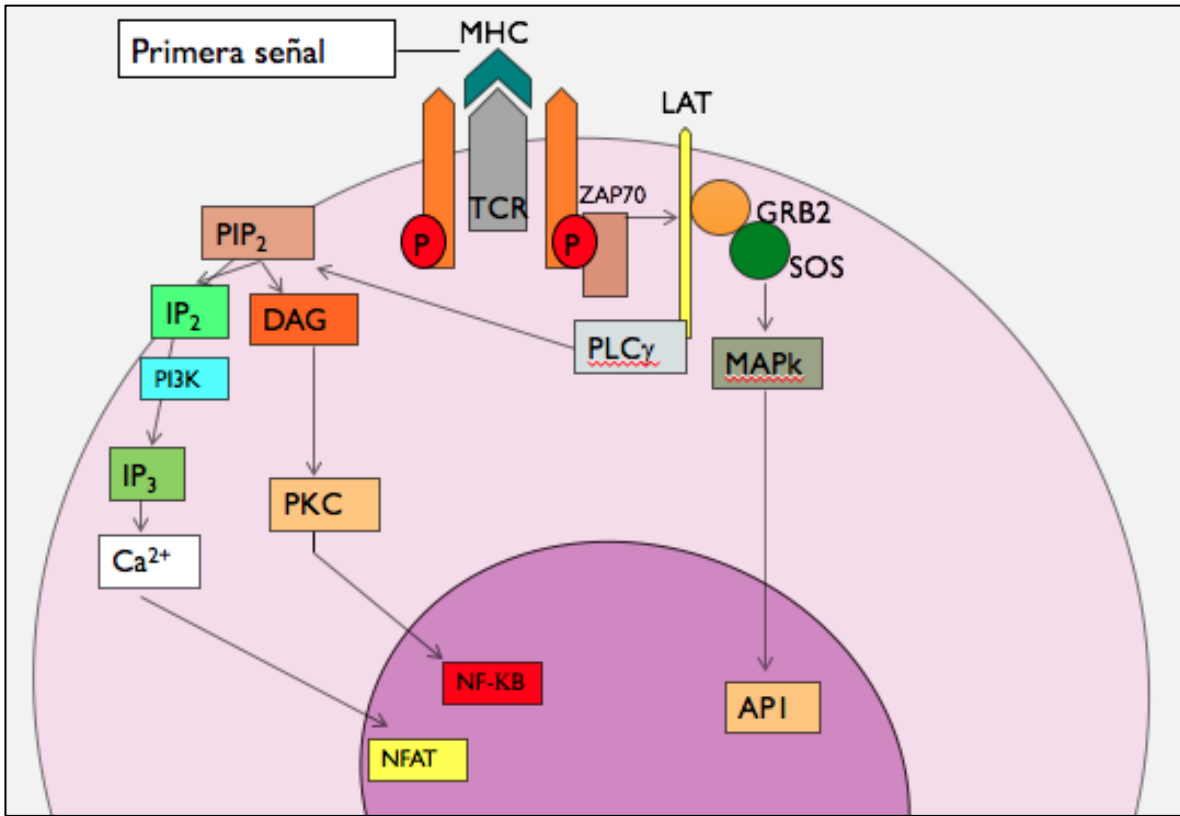


Figura 3. Cascada de señalización para la activación del linfocito T. Tras el reconocimiento del antígeno por el TCR este sufre un cambio conformacional en el que expone los motivos ITAM de las cadenas ζ y CD3, tras su fosforilación ZAP70 adquiere su actividad cinasa y recluta a LAT, en esta proteína se anclarán las distintas enzimas para desencadenar las vías de señalización que darán como resultado la traslocación de AP1, NF κ B y NFAT, factores de transcripción necesarios para la activación del linfocito (1).

Es importante reiterar que para la activación celular se necesitan tres señales; la primera ya descrita, se da mediante el reconocimiento del antígeno-MHC-II por el TCR y hace que la respuesta sea específica, pues el MHC presenta un oligopéptido del antígeno que se ha procesado, lo que hace que el linfocito al que se lo presenta responda únicamente a ese fragmento peptídico en combinación con el MHC-II (32). La segunda señal se establece por las moléculas de coestimulación, que se describen más adelante y la tercera señal está dada por las citocinas del ambiente, las cuales, dentro de muchas otras funciones, ayudan a que el linfocito T CD4⁺ se polarice (32).

Polarización a Th2

La polarización del linfocito T CD4⁺ en una célula efectora depende de muchos factores, entre ellos la procedencia del antígeno, la dosis, la coestimulación, el ambiente en el que las células se encuentran inmersas, factores genéticos y transcripcionales. Como mencionamos en apartados anteriores, “la teoría de la higiene” es la más aceptada en cuanto al desarrollo de la fisiopatología de las alergias (12, 33). En los últimos 30 años, algunos estudios han contribuido a sustentarla, y explican como en una respuesta montada contra un microorganismo, la DC reconoce a los distintos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por siglas en inglés) por medio de diversos receptores innatos de reconocimiento de patrones (PRRs), lo que produce un desvío de la respuesta hacia una inmunidad de defensa contra el microorganismo agresor. Se ha demostrado que cuando el TLR4 reconoce sus ligandos activa a MyD88, que da como resultado la síntesis de IL-12 e IL-23, que a su vez ayuda a la polarización Th1 (1). Sin embargo, cuando lo que se presenta no es un microorganismo sino una proteína inocua, por ejemplo, un alérgeno, no se monta una respuesta antipatógeno. Utilizando el mismo ejemplo, en ausencia de un PAMP proveniente de un patógeno, MyD88 no se activa y el TLR4 induce la expresión de Notch que se transloca al núcleo celular interactuando con el represor transcripcional RBPJkappa, que se une al promotor de GATA-3 induciendo su transcripción. GATA3 se une a elementos críticos de los promotores de IL-5 e IL-13. Notch también regula directamente la expresión de IL-4 en linfocitos Th2 activados. La expresión conjunta de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-3 ayuda a que el microambiente se polarice a una respuesta tipo Th2 (34-38).

Los linfocitos T *naïve* expresan un nivel basal de GATA3, que se inhibe en los linfocitos Th1 y se incrementa en los Th2. La unión de GATA-3 a sus promotores, polariza a la célula hacia un linaje Th2 y crea patrones epigenéticos hereditarios. Por ejemplo, DNasa hipersensible para los sitios del locus de IL-4 y los sitios intergénicos de IL-4 e IL13 (38). De esto se puede deducir que la ausencia de contacto con microorganismos patógenos (sobre todo en la infancia) deja al sistema

más susceptible de montar una respuesta Th2 ante el encuentro con distintos alérgenos y esta tendencia se puede heredar (38).

Es importante recalcar que la polarización a una población celular Th2 requiere la presencia de IL-4 en el medio, una vez que ésta se une a su receptor, se transducen las señales para que STAT6, junto con NFAT, AP-1, NF- κ B y GATA-3 (el principal regulador de Th2) activen la transcripción de IL-4 (39, 40). Sin embargo, los principales productores de IL-4 son los linfocitos Th ya diferenciados, se sabe que los mastocitos, basófilos y los linfocitos NK pueden producir estas citocinas, pero su síntesis no induce la polarización. Por lo que la fuente primaria del microambiente polarizador continúa en debate. Es posible que la explicación sea que GATA-3 induce el desarrollo de linfocitos Th2 en ausencia de STAT-6, lo que sería un proceso independiente de IL-4 (41). Diversas líneas de investigación sugieren que las DC pueden dirigir la polarización de los linfocitos T *naïve* por medio de moléculas coestimuladoras o por la producción de citocinas (42). A pesar de que las DC producen IL-4 no se ha demostrado que sinteticen IL-6 e IL-10, la última es indispensable para influir en el desarrollo de linfocitos Th2 (42).

La polarización estará guiada en primera instancia por la interacción con el TCR, dependiendo del tipo de antígeno que sea presentado así como la fuerza de señal que este desencadene. La activación de los linfocitos T *naïve* por el TCR permite la síntesis de concentraciones bajas pero detectables tanto de IL-4 como de IFN-gamma (a los 30 min de activación) (38). Primero, el TCR inicia los cambios en la cromatina y los factores de transcripción específicos para que cada población celular mantenga e incremente la accesibilidad en los locus específicos de citocinas (38).

La unión de IL-4 con su receptor resulta en la activación de Jak1 y Jak3, que fosforilarán la cadena alfa del IL-4R lo que permite la asociación de STAT-6 al promotor de IL-4 y al *enhancer 3'* (43). La activación por STAT-6 incrementa la expresión de la transcripción específica por GATA-3 (STAT-6 no es indispensable para la polarización). El complejo IL-4/STAT-6 es una vía para la expresión de IL-4, tanto el promotor de IL-4 como el *enhancer 3'* contienen sitios de unión para STAT-6 (43). La molécula C-Maf también sirve como activador de genes para este tipo de

respuesta, es inducida por el TCR y quizá por algunas moléculas coestimuladoras como ICOS (44).

Regulación de la respuesta Th2 a través miRNAs

Es posible regular la vía de transducción para la polarización a Th2 por medio de microRNAs (miRNAs). Sin embargo, este mecanismo tampoco está del todo estudiado, los miRNAs son reguladores postranscripcionales de 21 nucleótidos (nt) aproximadamente. Cada miRNA se une a su RNA mensajero (mRNA, por siglas en inglés) blanco por complementariedad de bases (un miRNA puede regular muchos mRNAs y un mRNA está regulado por varios miRNAs). Generalmente, se unen en la región UTR 3', la unión del miRNA al mRNA permite una represión transduccional y bloquea la síntesis de la proteína. Así, el ribosoma no traduce al mRNA, porque el miRNA bloquea su reconocimiento y entonces no se sintetiza la proteína y hay un decaimiento en su cantidad (45, 46).

La RNA polimerasa II genera el transcrito primario (pri-miRNA), esta enzima origina una estructura en forma de horquilla con los extremos largos. La estructura se une a la molécula Drosha (RNAsaIII), la cual junto con la molécula DGCR8 forman el microprocesador. DGCR8 reconoce los extremos de ssRNA de la horquilla y permite que Drosha reconozca su sustrato, que es la unión entre ssRNA y dsRNA. Drosha a su vez regula a DGCR8 mediante la unión de la horquilla en el segundo exón de DGCR8. Después del corte que hace Drosha queda el Pre-miRNA (de 65 nt, aproximadamente), y es exportado mediante la proteína exportina 5 (47). Una vez en el citoplasma, el pre-miRNA se une a la molécula Dicer, que va a escindir, aproximadamente 22 nt después del corte que realizó previamente Drosha, quita la cabeza de la horquilla de manera asimétrica, de este corte dependerá la actividad del miRNA (47). El dsRNA formado por el corte de Dicer consta de una cadena que permanece en el complejo (que será el miRNA activo) y otra cadena (denominada miRNA*) que se degradará en el citoplasma (47). La termodinámica de los extremos terminales del dúplex (es decir el corte de Dicer) es lo que determina qué cadena se degrada. Una vez que se separa el duplex miRNA/miRNA*, el miRNA activo se incorpora en la proteína Argonauta (Ago), que pertenece al complejo RISC (*RNA-*

induced silencing complex) y forma miRISC que es el complejo efector, el cual se une al mRNA complementario, causando su degradación o inhibición translacional (48).

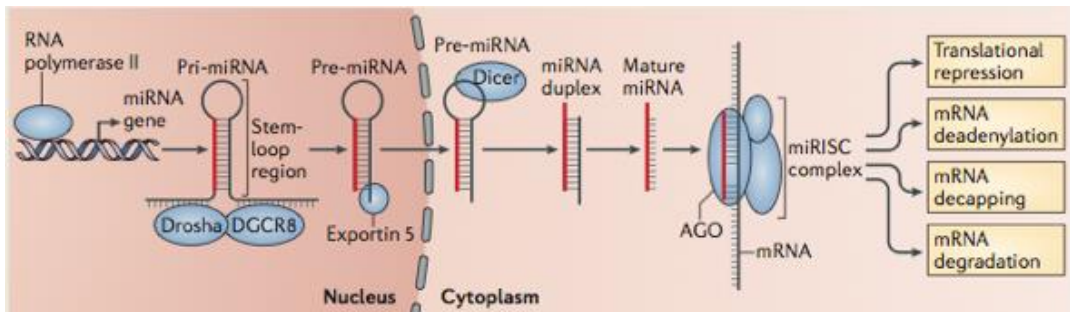


Figura 4. Biogénesis de los miRNAs. La RNA polimerasa II genera pre-miRNA, el cual será procesado por esta enzima origina una estructura en forma de horquilla con los extremos largos. La estructura se une a la molécula Drosha/DGCR8 dando como resultado el pre-miRNA que es exportado al citoplasma en donde se une a Dicer, que va a escindir la cabeza de la horquilla. Una de las dos cadenas se degrada una vez que se separa el duplex miRNA/miRNA*, el miRNA activo se incorpora en la proteína Argonauta (Ago), que pertenece al complejo RISC (*RNA-induced silencing complex*) y forma miRISC que es el complejo efector, el cual se une al mRNA complementario, ocasionando su degradación o inhibición translacional. Obtenida de DOI: 10.1038/nri3494 (46).

La mayoría de los miRNAs se detectan de manera intracelular, pero algunos denominados miRNA circulantes o extracelulares (ECmiRNA) se encuentran en distintos fluidos corporales. Estudios recientes demostraron que los miRNAs no sólo están presentes en el suero o plasma, también se han encontrado en biofluidos como: saliva, lágrimas, orina, leche materna, calostro, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, lavado bronquial y líquido seminal (49-56). El perfil de expresión en los diferentes biofluidos tiene un patrón específico que se relaciona con diferentes condiciones fisiológicas. Lo que podría indicar que no se liberan pasivamente, si no de manera selectiva (50). Esto se ha demostrado en diferentes estudios, por ejemplo, Levänen B y colaboradores demostraron un perfil diferente en los miRNAs exosomales entre sujetos sanos y los pacientes con asma, así como un perfil diferencial entre los distintos estadios de asma (56).

Los miRNAs extracelulares (EC) son sumamente estables, la razón de esto no se conoce con exactitud, pero se han observado diferentes mecanismos que podrían explicar como los miRNAs EC se protegen de la actividad endógena de las

RNAsas en la circulación. Por ejemplo, algunos miRNAs están conjugados con proteínas que los protegen de la actividad de las DNAsas y RNAsas (57), otros se hallan dentro de complejos de lípidos o lipoproteínas (58), y por último también se ha observado que pueden involucrarse con vesículas membranales (exosomas, micropartículas y cuerpos apoptóticos) que los protegen de la actividad de las RNAsas del entorno extracelular. Los exosomas pueden formarse a través de la gemación hacia dentro de las membranas endosómicas, dando lugar a cuerpos multivesiculares intracelulares (MVBs, por siglas en inglés) que posteriormente se fusionan con la membrana plasmática, liberando los exosomas al exterior (48).

Es importante destacar que los miRNAs dentro de los exosomas representan un mecanismo recién descubierto de comunicación intercelular, pudiendo influir en la expresión génica de las células receptoras (59). El equipo de Hadi Valadi en 2007 demostró que al añadir exosomas conteniendo mRNA de mastocitos de ratón a mastocitos humanos se detectan proteínas de ratón en las células humanas. Esto demuestra la directa influencia de un miRNA exosomal en la transcripción génica de mRNA exógeno en una célula blanco humana (59). En otro estudio se demostró que los miRNA exosomales promueven el silenciamiento de genes de forma similar a los miRNA celulares (59).

Los miRNAs extracelulares o circulantes son captados por las células receptoras, no se ha esclarecido el mecanismo pero es posible que sea por endocitosis o por la unión a los receptores presentes en la membrana celular capaces de reconocer proteínas de unión al RNA. Como se puede observar en la figura 5, los miRNA exosomales son procesados por la misma maquinaria que la célula utiliza en la biogénesis de sus propios miRNAs, por lo que tendrán una gran capacidad dentro de la célula para regular la expresión génica de los genes codificadores de las proteínas objetivo (48).

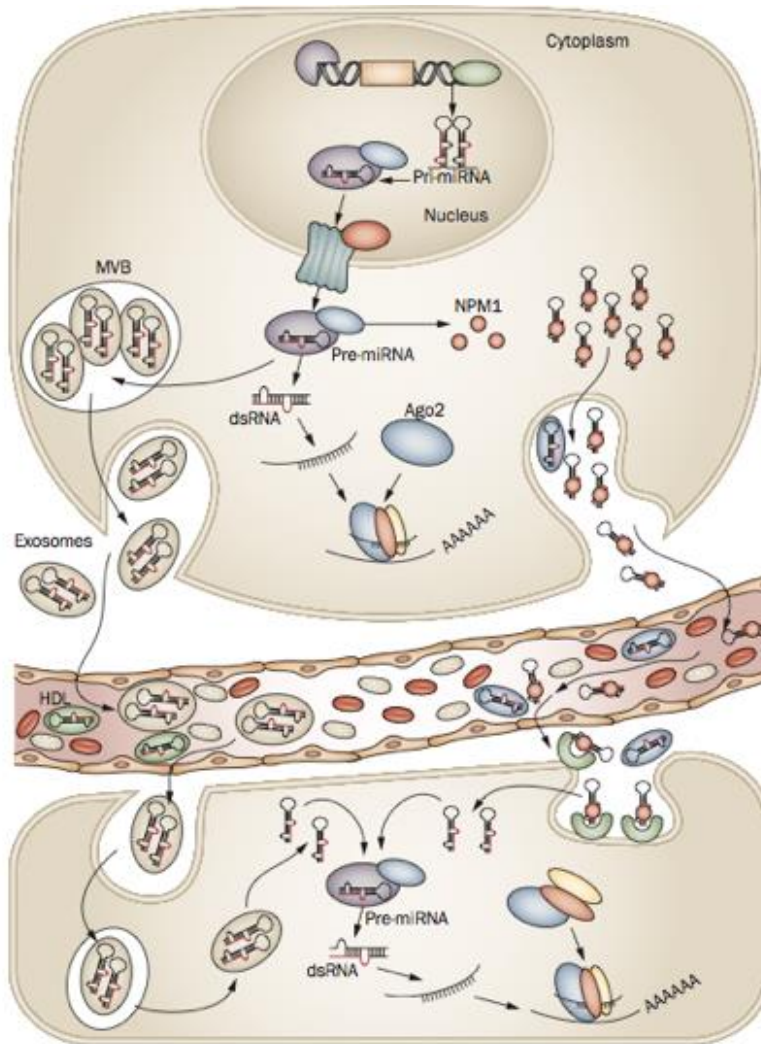


Figura 5: miRNAs Extracelulares. Después de ser transcritas en el núcleo, las moléculas de pre-miRNAs son procesadas por Dicer en el citoplasma, estos pueden ser empaquetados y transportados usando exosomas y cuerpos multivesiculares intracelulares (MVBs) o proteínas de unión a RNA 92,104-108. Una vez captados por la célula receptora, serán procesados por la misma maquinaria que utiliza en la biogénesis de sus miRNAs. Obtenida de DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.76 (48).

Los miRNAs extracelulares han despertado gran interés en el campo del diagnóstico médico debido a su potencial como biomarcadores para diversas enfermedades, se ha demostrado que los patrones de expresión de miRNAs circulantes pueden variar en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas (56). Por esta razón son prometedores candidatos tanto para el diagnóstico como para el monitoreo de muchas enfermedades.

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad crónica que actualmente tiene una tendencia creciente tanto en la población adulta como en la población pediátrica (60). La prevalencia mundial del asma se sitúa en el 3.54% (IC, índice de confianza, del 3.01% - 4.16%) y aunque los patrones de prevalencia son similares en todos los grupos de edad, la carga en términos de prevalencia es mayor en adolescentes (61). Es importante mencionar que un cuadro grave de la enfermedad causa un problema importante para el paciente y para los servicios de salud, puesto que disminuye la calidad de vida sustancialmente y puede ocasionar la muerte prematura. Alrededor de mil personas mueren cada día a causa del asma (61) y estas muertes son un serio motivo de preocupación porque muchas de ellas se pueden prevenir. Todo ello hace que el asma represente una fuerte carga económica mundial y un preocupante problema de salud pública. Por lo que es necesario prestar atención al desarrollo de enfoques de prevención y gestión que sean rentables en todo el mundo, tanto para los países desarrollados como para los países en desarrollo (62). En este sentido, aunque en México se han realizado estudios y encuestas aisladas por diferentes organizaciones que presentan resultados heterogéneos de prevalencia, aún no se cuenta con un estudio actualizado que utilice datos consistentes publicados recientemente y describa la carga nacional y subnacional de esta enfermedad en la población mexicana.

Es importante considerar que la mortalidad en esta enfermedad es un reflejo de un diagnóstico poco efectivo de la misma, así como de un tratamiento que no modifica la fisiopatología, únicamente disminuye la sintomatología. Para el diagnóstico es necesario encontrar marcadores bioquímicos poco invasivos que se puedan utilizar para identificar con mayor facilidad a los pacientes y quizá en un futuro encontrar blancos terapéuticos. En ese sentido ya se mencionó que, en los últimos años los miRNAs al ser moléculas estables y localizarse en distintos compartimentos del organismo se han propuesto como biomarcadores diagnósticos en una gran cantidad de enfermedades. Por ejemplo, Simpson LJ y colaboradores, realizaron una medición de 190 miRNAs en linfocitos T CD4⁺ obtenidos de lavado bronquio alveolar de pacientes con asma alérgica e identificaron que el miR19a se

encuentra elevado en los pacientes con asma comparado con el grupo control. Este grupo de investigación también identificó que modulando la expresión de miRNA19a se altera la síntesis de citocinas tanto en ratones como en humanos (63). De igual manera, el miRNA 126 se ha propuesto como un regulador de la respuesta Th2. En un estudio se observó que el bloqueo selectivo de esta molécula causa menor inflamación, disminución en el reclutamiento de eosinófilos y en la secreción de moco (64). Estos dos últimos miRNAs también se encontraron incrementados en pacientes con rinitis alérgica en comparación con los controles (65)

También se ha observado que el miRNA 221 es un importante modulador en la remodelación de la vía aérea. Jing P y colaboradores valoraron los cambios histológicos que suceden en la vía aérea tras disminuir la expresión de miRNA 126. Observaron menor hiperreactividad bronquial, metaplasia de la mucosa, inflamación y remodelación de la vía aérea en un modelo asmático en ratón (66).

Otro miRNA que se ha identificado como un regulador en la fisiopatología del asma es el miR193; este miRNA se encontró disminuido en el plasma de pacientes asmáticos posterior a 8 semanas de tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-5 (67).

Justificación

Es importante conocer la epidemiología del asma a nivel nacional. Para poder tener métodos diagnósticos y tratamientos más certeros es necesario estudiar distintos reguladores bioquímicos de su fisiopatología.

Hipótesis

La expresión de diferentes microRNAs indica la presencia y gravedad del asma alérgica.

Objetivo General

Evaluar la distribución del asma en México y analizar los microRNAs en el plasma de pacientes con asma alérgica

Objetivos Particulares

1. Evaluar la distribución del asma en México con base en los resultados del estudio Global Burden of Disease (GBD) 2019.
2. Comparar la concentración de miRNA 17-92 en plasma de pacientes con asma alérgica y sujetos sanos.
3. Comparar la concentración de citocinas Th1/Th2 en plasma de pacientes con asma alérgica y sujetos sanos.
4. Correlacionar la concentración de miRNAS 17-92 con los parámetros paraclínicos y la cantidad de la citocinas producidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio Epidemiológico

Visión general de la GBD (Global Burden of Disease)

En el presente estudio se utilizaron las estimaciones producidas por la publicación más reciente del GBD 2019 (por sus siglas en inglés *Global Burden of Disease*), las cuales están disponibles en la base de datos pública *Global Health Data Exchange* (GHDx) del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME). Las estimaciones producidas por la GBD cumplen con la declaración *Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting* (GATHER) (68).

Definición de caso

En la 10^a revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el asma corresponde al código J45 (J45.0, 45.1, 45.8 y 45.9). La GBD 2019, define al asma como una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por espasmos bronquiales causados generalmente por reacciones alérgicas o de hipersensibilidad que ocasionan dificultad respiratoria. La definición

de caso incluye sibilancias en el último año y el informe de un diagnóstico médico (60).

Fuentes de datos

En 2019, la GBD utilizó 2,891 fuentes de datos para estimar los componentes mortales (2,478) y no mortales (413) de la carga mundial de asma (69). Las fuentes de datos incluían encuestas representativas a nivel de población (nacional y subnacional), sistemas de registros vitales, artículos científicos centrados en describir la prevalencia, revisiones sistemáticas y meta-análisis, datos de vigilancia epidemiológica, información sobre reclamaciones médicas y visitas a los servicios de salud. Para el caso de México, se utilizaron 46 fuentes de datos, las cuales se enlistan en el cuadro 1.

Estimación del componente fatal

Para el componente fatal (muertes y años de vida perdidos), se utilizó el modelo de ensamblaje de causas de muerte (CODEm), que es una herramienta estándar y optimizada de GBD que se basa en un ensamblaje de diferentes métodos de modelización e incorpora covariables que producen estimaciones de alta validez predictiva (60 y 70).

El proceso incluye 1) estandarización de las fuentes de datos, 2) mapeo según la CIE, 3) división por sexo y edad, 4) redistribución de los códigos basura, 5) reducción de ruido y 6) generación de la base de datos. A partir de la base de datos, se introducen covariables (consumo acumulado de cigarrillos durante 10 y 5 años, índice de acceso y calidad de la asistencia sanitaria, contaminación exterior por combustibles y PM_{2.5}, renta per cápita, educación e índice sociodemográfico) y se elaboran modelos para estimar 1) el número de muertes por asma por localidad/año/edad/sexo y 2) el número de YLL (por sus siglas en inglés *Year of life lost*), que representan la suma de años de vida perdidos por muerte prematura multiplicada por la esperanza de vida estándar de una localidad (71,72).

Estimación del componente no mortal

Se realizó el procesamiento de los datos, que consistió en 1) división por edad y sexo, utilizando la herramienta Meta-regression Bayesian Trimming (MR-BRT) para desglosar las estimaciones por sexo de forma proporcional a los informes existentes y ajustando un *spline* cúbico a la edad que mostraba valores altos de prevalencia de asma en varones de edad temprana y un posterior aumento en mujeres de edad avanzada; 2) modelar la tasa de exceso de mortalidad; y 3) ajustar el sesgo con MR-BRT, lo que permitió mejorar la comparabilidad entre diferentes definiciones de casos y diseños de estudios, así como datos de reclamaciones médicas y estudios de vigilancia (60, 73). Posteriormente, a partir de los datos procesados, se generó la base de datos y se utilizó en la herramienta *Disease Modeling Meta-Regression 2.1* (DisMod-MR 2.1) mediante la cual se estimaron la prevalencia y la incidencia por localidad/año/edad/sexo. Las covariables predictoras incluyeron el índice de acceso y la calidad de la atención sanitaria, la renta per cápita y la variable de exposición estandarizada (combina la exposición a todos los factores de riesgo de asma).

Para estimar el número de años vividos con discapacidad (YLD), los casos prevalentes se separaron por gravedad en cuatro grupos utilizando encuestas de gastos médicos: asintomáticos, controlados, parcialmente controlados y no controlados, y se ajustaron con el peso de la discapacidad según cada nivel de gravedad (Cuadro 2). Los YLD representan los años de vida perdidos debido a la discapacidad causada por una enfermedad y se obtienen multiplicando el peso de la discapacidad (0 = ninguna pérdida de salud a 1 = muerte) causada por una secuela específica de la enfermedad por la prevalencia de esa enfermedad (72).

Métricas y normas de notificación

Para estimar la carga del asma en México, se utilizaron datos disponibles públicamente de la herramienta de consulta en línea GHDx, se recopilaron datos a nivel nacional y subnacional para los 32 estados por sexo y grupos de edad de 5 años para el período de 1990 a 2019 (74, 75). Para resumir la carga del asma, se

utilizaron recuentos, así como la tasa bruta y estandarizada por edad por cada 100,000 personas para la prevalencia, la incidencia, la mortalidad y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Los AVAD incorporan la carga mortal y no mortal del asma y corresponden a la suma de AVAD y AVAD. Todas las estimaciones se realizaron por localidad, año, sexo y grupo de edad, con intervalos de incertidumbre (UI) del 95%. Para las estimaciones, la incertidumbre se propagó a través de cada paso de modelización, con IU que representaban los percentiles 2.5 y 97.5 de la distribución de 1.000. Además, se evaluaron las tendencias en la carga de asma utilizando estimaciones anuales para la serie temporal de 1990 a 2019 y el cambio porcentual bruto, estandarizado por edad, para cada medición durante la última década (2010 a 2019).

Concentración de miRNAs

Características del lugar donde se realizó el estudio

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER), de la Ciudad de México y en la Unidad Médica de alta Especialidad (UME), Hospital de especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la Ciudad de México.

Diseño y tipo de estudio

Se trató de un estudio de prospectivo, comparativo y observacional, en el cual se analizaron de manera transversal algunos estudios paraclínicos y proteínas séricas, realizados en dos centros hospitalarios.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de cualquier género (masculino o femenino)
2. Asma moderado persistente
3. Edades de 5 a 70 años
4. IgE mayor a 100UI/ml
5. Eosinófilos igual o mayor al 5% en sangre
6. Pruebas cutáneas positivas
7. Periodo de lavado mayor a 4 semanas para esteroides sistémicos

Criterios de Exclusión:

Pacientes que presenten:

1. Inmunodeficiencias
2. Enfermedades metabólicas
3. Enfermedades tumorales
4. Autoinmunidad
5. Neumopatías crónicas
6. Que hayan tenido inmunoterapia

Criterios de Eliminación:

1. Muestra sanguínea insuficiente.
2. Coproparasitoscópico positivo

Descripción General del Estudio.

Se realizó una toma de sangre periférica a los pacientes mayores de 5 años, con diagnóstico de asma moderado persistente, según la clasificación de GINA. De cada paciente se obtuvo sangre venosa periférica y de esta sangre se obtuvo el plasma que se conservó a -70°C antes de su estudio. También se realizó una revisión de las características demográficas, estudios clínicos y paraclínicos de los pacientes con diagnóstico de asma moderado persistente para buscar su asociación con la cantidad de miRNAs 17-92 en el desarrollo de una respuesta Th2. En total fueron 52 muestras de sujetos sanos y 58 de pacientes con asma alérgica.

La operacionalización de las variables se muestra en el anexo 3 y se clasificaron de la siguiente manera:

Sociodemográficas: sexo y edad.

Estudios paraclínicos: eosinófilos, IgE, FEV1pre, FEV1post, Pruebas cutáneas y número de alérgenos a los que el paciente es alérgico.

miRNAs: MiR-19a, miR-126, miR-221 y miR-193.

Separación de plasma de sangre periférica

Se obtuvieron 15 mL de sangre venosa periférica en tubos con ácido etilen diamino tetraacético (EDTA) 7.3 mg/mL, las muestras se mantuvieron a 4°C durante su transporte. La sangre se centrifugó durante 5 minutos a 1,500 rpm y con una micropipeta se colectó el plasma, el cual se conservó a -70°C hasta su uso.

Extracción RNA total de plasma

Se realizó la extracción de RNA total a partir de plasma sanguíneo de 9 pacientes asmáticos y 9 sujetos sanos utilizando el kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen, Sciences, Germantown, MD, USA), en el cual se reconstituyeron las muestras utilizando 200 µl de cada una. Posteriormente, se añadió 1000 µl de QIAzol y con ayuda de un agitador vortex se homogeneizaron las muestras. A este homogeneizado se le adicionó cloroformo y la mezcla fue separada mediante centrifugación en fase acuosa y fase orgánica. La fase acuosa fue recuperada y adicionada con etanol. Esta muestra se aplicó a una columna del kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen, Sciences, Germantown, MD, USA) donde el RNA total se une a la membrana, mientras que el cloroformo y otros contaminantes fueron lavados y eliminados. Por último el RNA total fue eluído en agua libre de RNAsas y cuantificado en un nanodrop.

Obtención de miRNAs

Con el objetivo de mejorar el rendimiento del ensayo se hizo una mezcla utilizando 5 muestras de pacientes asmáticos, con los mejores parámetros de cantidad y calidad de RNA total y otra mezcla con 5 muestras de los sujetos sanos que hubieran cumplido con los criterios de selección mencionados. Los miRNAs se

capturaron y enriquecieron selectivamente mediante columnas de fibra de sílice para ambas mezclas.

Tamizaje de miRNAs en plasma

Para determinar la expresión de 84 miRNAs con mayor detección en plasma se llevó a cabo una reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa por medio del uso de la retrotranscriptasa (RT-qPCR, por siglas en inglés) utilizando 107.1 ng del sistema miScript (Qiagen, Sciences, Germantown, MD, USA) para la elaboración del ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA, por siglas en inglés).

Análisis expresión de 84 miRNAs

Se llevó a cabo el análisis en el Data Analysis Center (Qiagen, Sciences, Germantown, MD, USA). El análisis consistió en normalizar la expresión de los 84 miRNAs utilizando *C. elegans* miR-39, miR-16, miR-21, miR-191, 3 snoRNA miScript SNORD61, SNORD95 y SNORD96A.

RT-qPCR de miRNAs diferencialmente expresados en pacientes asmáticos

A partir del análisis de enfermedades respiratorias y expresión de los 84 miRNAs plasmáticos, se eligió un miRNA sobreexpresado y tres subexpresados. La validación de los miRNAs seleccionados se realizó en 6 muestras de pacientes con asma mediante el sistema miRcury (Qiagen Sciences, Germantown, MD, USA). El cDNA fue preparado a partir de 20 ng de miRNA. El equipo que se utilizó para realizar la RT-qPCR fue un termociclador de Applied biosystems, QuantStudio 12K Flex. El método delta-delta Ct fue llevado a cabo para la cuantificación de la expresión relativa.

Análisis de Datos.

Los datos recolectados se registraron en una hoja de cálculo Excel y se analizaron mediante los paquetes estadísticos R y PRIMS-9 de GraphPad. Para el ordenamiento de las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central, de media, moda y mediana; y de dispersión con desviación estándar. Para las

comparaciones entre variables cuantitativas, porcentajes y frecuencias se usó la prueba de χ^2 cuadrada, tomando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

En variables cualitativas se utilizó la t de Student o U de Mann Whitney según su distribución en la campana de Gauss. Se buscó la asociación con razón de momios e intervalos de confianza. Finalmente, se realizaron análisis multivariados con regresiones lineales y logísticas.

Aspectos Éticos.

De acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se considera que los análisis estadísticos son investigación sin riesgo, ya que en la primera parte de este estudio se realiza solamente revisión de base de datos en expediente electrónico, respetándose los principios éticos básicos. Por lo cual, se respetó lo establecido en la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, donde se menciona que en los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será requerida para la autorización de proyecto (76).

Para la medición de miRNAs se siguieron los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki en la cual se establecen los principios básicos que todo médico debe tener para con los pacientes, sobre todo al momento de realizar una investigación biomédica, dichas investigaciones deben comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, así como mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas y aunque este sea el objetivo primario jamás deberá ir por encima de los derechos e intereses de la persona que participa en la investigación (77). Por lo anterior, para la obtención de muestras sanguíneas, todos los participantes firmaron el consentimiento informado en cada una de las instituciones mencionadas (INER y CMN "La Raza, IMSS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cambios temporales en la carga de asma en México de 1990 a 2019

Se observaron cambios en las estimaciones de la carga de asma en México, de 2010 a 2019, en las estimaciones hubo aumento que varió entre 1.56 y 12.31%. La prevalencia y la incidencia mostraron el mayor aumento en el periodo.

Cuadro 1. Carga estimada de asma por década y cambio porcentual de 2010 a 2019 en la población general en México.

Parámetro	Conteos (intervalo de incertidumbre al 95%)			% de cambio de 2010 a 2019
	1990	2000	2010	
Prevalencia	3,193,956 (2,488,868 a 4,169,496)	2,962,753 (2,357,733 a 3,736,388)	2,985,740 (2,326,062 a 3,862,882)	12.31 (7.51 a 17.35)
Incidencia	617,319 (455,781 a 841,052)	548,240 (415,215 a 717,186)	551,725 (408,040 a 751,456)	9.84 (4.01 a 15.72)
Mortalidad	2,871 (3 a 3,052)	2,137 (3 a 2,272)	1,630 (3 a 1,795)	1.56 (-15.11 a 17.56)
AVADs	210,448 (160,471 a 281,254)	177,374 (132,575 a 241,540)	160,769 (115,591 a 228,457)	7.01 (1.04 a 12.96)

AVAD = años de vida ajustados en función de la discapacidad

Una tendencia similar se observó en la tasa de prevalencia e incidencia estandarizada por edad por 100,000 personas, a pesar de la reducción sustancial de 1990 a 2010, aumentó 8,22 y 11,3%, respectivamente, entre 2010 y 2019 (Figura 6A y 6B). Por el contrario, tanto la tasa de mortalidad como la de AVAD tendieron a disminuir entre 1990 y 2019, aunque en ambas mediciones se observó una desaceleración diferencial en la reducción durante la última década, ya que la tasa de mortalidad estandarizada por edad por 100.000 personas disminuyó un 23,3% (intervalo de incertidumbre del 95%, 11,40 a 35,38%) entre 2010 y 2019 y un 1,64% (8,40 a 5,24%) la tasa de AVAD en el mismo periodo (Figura 6C y 6D).

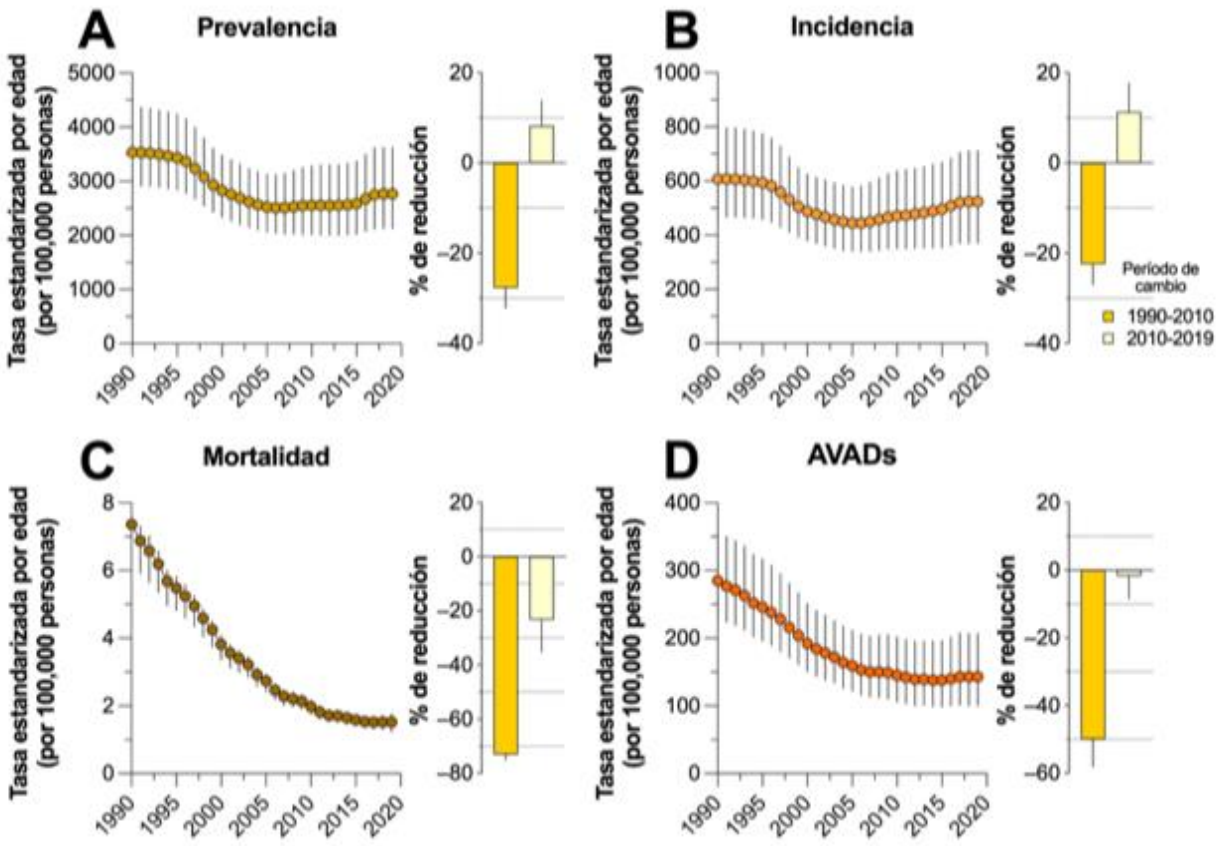


Figura 6. Cambio temporal de la carga de asma en México según la tasa estandarizada por edad de A) prevalencia, B) incidencia, C) mortalidad y D) AVAD por 100,000 personas de 1990 a 2019 y por década de estudio.

Estos resultados indican que el asma debe considerarse un problema de salud pública ya que afectó a 3.35 millones de personas en México en 2019. Este valor corresponde a una prevalencia de 2.85% (2.2 a 3.72%) en la población mexicana, que a pesar de ser menor a la prevalencia mundial de (3.53% [3.01 a 4.16]) aún ocasiona una pérdida significativa en la salud del país (78).

De acuerdo con nuestros resultados, la carga de asma en México tuvo un patrón temporal contrastante durante la última década de 2010 a 2019; la prevalencia aumentó 8.2%, al igual que la incidencia 11.3%, mientras que la mortalidad y los AVAD disminuyeron 23.3 y 1.6%, respectivamente. Aunque la incidencia y la prevalencia del asma se han mantenido estables, ha habido algunas

variaciones en diferentes regiones geográficas del mundo (76). En general, los países de ingresos bajos presentan una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias, incluida el asma. No obstante, algunos autores han observado cambios inesperados en la prevalencia del asma, que ha disminuido en los países de ingresos bajos, pero ha aumentado en los de ingresos medios. En cambio, en los países de ingresos altos y medios-altos, la prevalencia del asma se mantiene estable (79). Esto puede explicarse porque el infradiagnóstico del asma es frecuente en los países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, varios factores endógenos podrían cambiar la prevalencia del asma entre países, por ejemplo, la etnia (80), el microbioma pulmonar (81), la depresión, la ansiedad y el estrés emocional (82). Además, los factores de riesgo exógenos podrían influir en los cambios de la prevalencia del asma: la exposición a microbios, pólenes, humo, polvo y mucho más, o factores protectores, como el contacto en la primera infancia con animales de granja (83). Además, el aumento de la contaminación, el cambio climático en curso y el calentamiento global son factores también relacionados con las diferencias observadas en la prevalencia del asma durante las últimas décadas (84,86). De hecho, la contaminación atmosférica asociada a la urbanización y el cambio a una dieta occidental son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (82).

Carga de asma en México en 2019 por sexo

En México se estimaron 3.35 millones (2.59 a 4.37 millones) de casos prevalentes de asma en la población general en 2019 (Cuadro 1), de los cuales 50.48% correspondió a mujeres (1.69 millones, 1.33 a 2.16) con una tasa estandarizada por edad mayor en varones que en mujeres (2,767.1 vs. 2,746.4 casos prevalentes por 100,000 personas, respectivamente) (Cuadro 2). En cuanto a la incidencia de asma, en 2019 se produjeron 606.000 nuevos casos (433.053 a 811.132) en varones y mujeres de todas las edades (Cuadro 1), con una menor proporción de casos incidentes en mujeres (48,72% del total) y una mayor tasa de incidencia estandarizada por edad en varones (537,7, 375,1 a 745,6 por 100.000 personas) (Cuadro 2).

Un total de 1,655 (3 a 1 931) personas fallecieron por asma en México en 2019 (Cuadro 1), las mujeres fueron el sexo más afectado por la enfermedad, ya que aportaron 54.52% del total de defunciones, aunque con una tasa estandarizada por edad similar de 1.4 y 1.2 defunciones por cada 100,000 personas para mujeres y hombres, respectivamente (Cuadro 2). Además, en la población general, el cómputo de AVAD debidos al asma se estimó en 172,041 (120,406 a 249,530), con una carga de la enfermedad ligeramente superior en las mujeres que en los hombres a juzgar por los 88,271 AVAD (62,589 a 126,512) estimados en las mujeres, que correspondían al 51.3% del total, y una tasa estandarizada por edad superior en las mujeres que correspondía a 143.1 (100.9 a 206.9) AVAD por 100,000 personas (Cuadro 2).

Cuadro 2. Carga estimada de asma en México en 2019

Métrica	Recuentos (95% UI)			Tasa estandarizada por edad por 100.000 (IC 95%)	
	Mujer	Hombre	Contribución femenina (%)	Mujer	Hombre
Prevalencia	1.692.794 (1.334.895 a 2.166.356)	1.660.561 (1.267.499 a 2.211.723)	50.48	2.746,4 (2.137,3 a 3.560,5)	2.767,1 (2.106,6 a 3.697,1)
Incidencia	295.287 (216.132 a 390.011)	310.713 (216.900 a 428.426)	48.72	507,8 (367,0 a 676,8)	537,7 (375,1 a 745,6)
Fallecimientos	903 (2 a 1.123)	753 (1 a 929)	54.52	1,4 (1,1 a 1,7)	1,2 (1,5 a 0,9)
AVAD	88.271 (62.589 a 126.512)	83.769 (58.016 a 122.582)	51.30	143,1 (100,9 a 206,9)	141,9 (98,6 a 206,9)

AVAD = años de vida ajustados en función de la discapacidad

Carga de asma en México en 2019 por grupo de edad

La carga de asma en México varió según el grupo de edad y el sexo. Los grupos de edad más jóvenes (1-14 años) representaron 51.18% del total de casos prevalentes (Cuadro 3), con una mayor contribución de casos en varones que en mujeres, tendencia que se invirtió para los grupos restantes (Figura 7A). La tasa de prevalencia por 100,000 habitantes osciló entre 1,193 y 6,687 casos, con el valor más alto en la población pediátrica de 5-9 años y con valores crecientes en los adultos mayores de 75 años y más (Figura 7A y Cuadro 4). Los niños menores de 14 años representaron el 73.04% de los casos incidentes de asma, con el pico de la distribución en los lactantes de 1-4 años (Cuadro 3) y una mayor incidencia en los niños de los dos primeros grupos de edad (Figura 7B). Con un valor de 2,463 (1,440 a 3,895) casos por 100,000 habitantes, la población de 1-4 años presentó la mayor tasa de incidencia de asma, que disminuyó de forma constante a medida que aumentaba la edad, aunque hubo una tendencia hacia valores más altos después de los 75 años (Figura 7B y Cuadro 4).

La mortalidad por asma tuvo un comportamiento diferente, ya que el mayor número de muertes se observó entre los adultos mayores de 70 años, alcanzó el valor máximo en las personas de 80-84 años (Cuadro 3). En contraste con las mediciones anteriores, las mujeres presentaron un número igual o mayor de muertes que los hombres en todos los grupos de edad (Figura 7C). En la población menor de 50 años, la tasa de mortalidad por 100.000 personas fue cercana a cero, pero aumentó a partir de los 75 años hasta alcanzar su valor máximo de 104 muertes (75 a 127) en el grupo de edad >95 años (Figura 7C Cuadro 4). Finalmente, la distribución del número de AVAD y su tasa por 100.000 personas mostró un comportamiento contrastado entre grupos de edad (Figura 7D), ya que la población <14 años acumuló el mayor número de AVAD (Cuadro 3), con una mayor proporción en varones. Las tasas más elevadas de AVAD por 100,000 personas se observaron en las personas >85 años (Figura 7D y Cuadro 4).

Cuadro 3. Estimaciones de prevalencia, incidencia, mortalidad y AVADs debidos a asma en México por grupo de edad en 2019.

Grupo de edad	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	AVADs
1-4	428,338 (244,811 a 683,550)	206,823 (120,919 a 326,983)	34 (3 a 58)	20,295 (11,571 a 34,442)
5-9	723,419 (452,895 a 1,166,406)	148,023 (74,191 a 265,416)	7 (3 a 10)	29,916 (16,275 a 52,729)
10-14	564,805 (348,405 a 885,009)	87,796 (39,137 a 143,312)	10 (3 a 12)	23,553 (13,027 a 40,110)
15-19	367,593 (229,086 a 563,674)	50,138 (28,679 a 78,080)	12 (3 a 15)	15,631 (8,716 a 25,976)
20-24	223,506 (141,648 a 332,259)	28,153 (11,868 a 50,964)	18 (3 a 22)	10,112 (5,817 a 16,235)
25-29	173,735 (110,603 a 263,407)	18,488 (10,470 a 28,699)	22 (3 a 27)	8,250 (5,053 a 13,138)
30-34	160,316 (107,075 a 234,010)	12,376 (5,794 a 21,027)	26 (3 a 32)	7,792 (5,023 a 11,712)
35-39	143,634 (99,693 a 207,459)	9,496 (4,844 a 16,329)	33 (3 a 41)	7,330 (4,955 a 10,802)
40-44	122,755 (86,777 a 171,114)	7,778 (3,396 a 14,545)	47 (3 a 60)	6,980 (4,827 a 9,691)
45-49	104,242 (75,518 a 145,131)	6,969 (3,106 a 12,614)	58 (3 a 73)	6,443 (4,565 a 8,807)
50-54	83,814 (60,253 a 116,427)	5,957 (2,754 a 10,007)	70 (3 a 89)	5,809 (4,276 a 7,834)
55-59	66,838 (48,329 a 90,479)	5,059 (2,233 a 8,980)	86 (3 a 107)	5,308 (4,069 a 6,927)
60-64	53,765 (37,566 a 73,084)	4,360 (2,149 a 7,378)	107 (3 a 133)	4,974 (3,842 a 6,340)
65-69	40,283 (29,711 a 51,972)	3,491 (1,564 a 6,589)	127 (3 a 155)	4,445 (3,568 a 5,491)
70-74	32,533 (23,224 a 44,857)	3,069 (1,493 a 5,399)	164 (3 a 196)	4,308 (3,501 a 5,205)
75-79	24,479 (17,995 a 32,797)	2,509 (1,333 a 4,077)	196 (3 a 233)	3,837 (3,141 a 4,558)
80-84	17,684 (12,990 a 24,109)	2,310 (1,466 a 3,545)	221 (3 a 263)	3,177 (2,571 a 3,752)
85-89	12,477 (9,453 a 16,557)	1,880 (1,302 a 2,602)	208 (3 a 249)	2,270 (1,791 a 2,691)
90-94	6,585 (4,876 a 8,825)	972 (586 a 1,430)	136 (3 a 165)	1,156 (887 a 1,387)
>95	2,555 (1,726 a 3,666)	354 (185 a 540)	71 (3 a 87)	455 (344 a 552)

AVADs = Años de vida ajustados por discapacidad

Cuadro 4. Tasa de prevalencia, incidencia, mortalidad y AVADs debidos a asma por cada 100,000 personas en México por grupo de edad en 2019.

Grupo de edad	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	AVADs
1-4	5,102 (2,916 a 8,142)	2,463 (1,440 a 3,895)	0.41 (0.29 a 0.70)	242 (138 a 410)
5-9	6,687 (4,186 a 10,782)	1,368 (686 a 2,453)	0.07 (0.05 a 0.10)	277 (150 a 487)
10-14	5,133 (3,166 a 8,043)	798 (356 a 1,302)	0.09 (0.07 a 0.11)	214 (118 a 365)
15-19	3,363 (2,096 a 5,157)	459 (262 a 714)	0.11 (0.09 a 0.14)	143 (80 a 238)
20-24	2,089 (1,324 a 3,105)	263 (111 a 476)	0.17 (0.13 a 0.21)	94 (54 a 152)
25-29	1,718 (1,094 a 2,605)	183 (104 a 284)	0.22 (0.17 a 0.27)	82 (50 a 130)
30-34	1,686 (1,126 a 2,461)	130 (61 a 221)	0.28 (0.21 a 0.34)	82 (53 a 123)
35-39	1,609 (1,116 a 2,323)	106 (54 a 183)	0.37 (0.28 a 0.46)	82 (55 a 121)
40-44	1,467 (1,037 a 2,045)	93 (41 a 174)	0.56 (0.43 a 0.71)	83 (58 a 116)
45-49	1,347 (976 a 1,875)	90 (40 a 163)	0.75 (0.58 a 0.94)	83 (59 a 114)
50-54	1,260 (906 a 1,751)	90 (41 a 150)	1.06 (0.81 a 1.34)	87 (64 a 118)
55-59	1,211 (876 a 1,639)	92 (40 a 163)	1.56 (1.18 a 1.93)	96 (74 a 125)
60-64	1,193 (834 a 1,622)	97 (48 a 164)	2.37 (1.84 a 2.95)	110 (85 a 141)
65-69	1,213 (895 a 1,565)	105 (47 a 198)	3.82 (2.95 a 4.67)	134 (107 a 165)
70-74	1,269 (906 a 1,749)	120 (58 a 211)	6.39 (5.07 a 7.65)	168 (137 a 203)
75-79	1,371 (1,008 a 1,837)	141 (75 a 228)	11.00 (8.79 a 13.03)	215 (176 a 255)
80-84	1,577 (1,159 a 2,150)	206 (131 a 316)	19.69 (15.71 a 23.46)	283 (229 a 335)
85-89	2,086 (1,581 a 2,769)	314 (218 a 435)	34.86 (26.86 a 41.72)	380 (300 a 450)
90-94	2,837 (2,101 a 3,803)	419 (252 a 616)	58.66 (43.35 a 71.03)	498 (382 a 598)
>95	3,723 (2,515 a 5,343)	516 (270 a 786)	103.75 (75.10 a 126.59)	662 (501 a 804)

AVADs = Años de vida ajustados por discapacidad

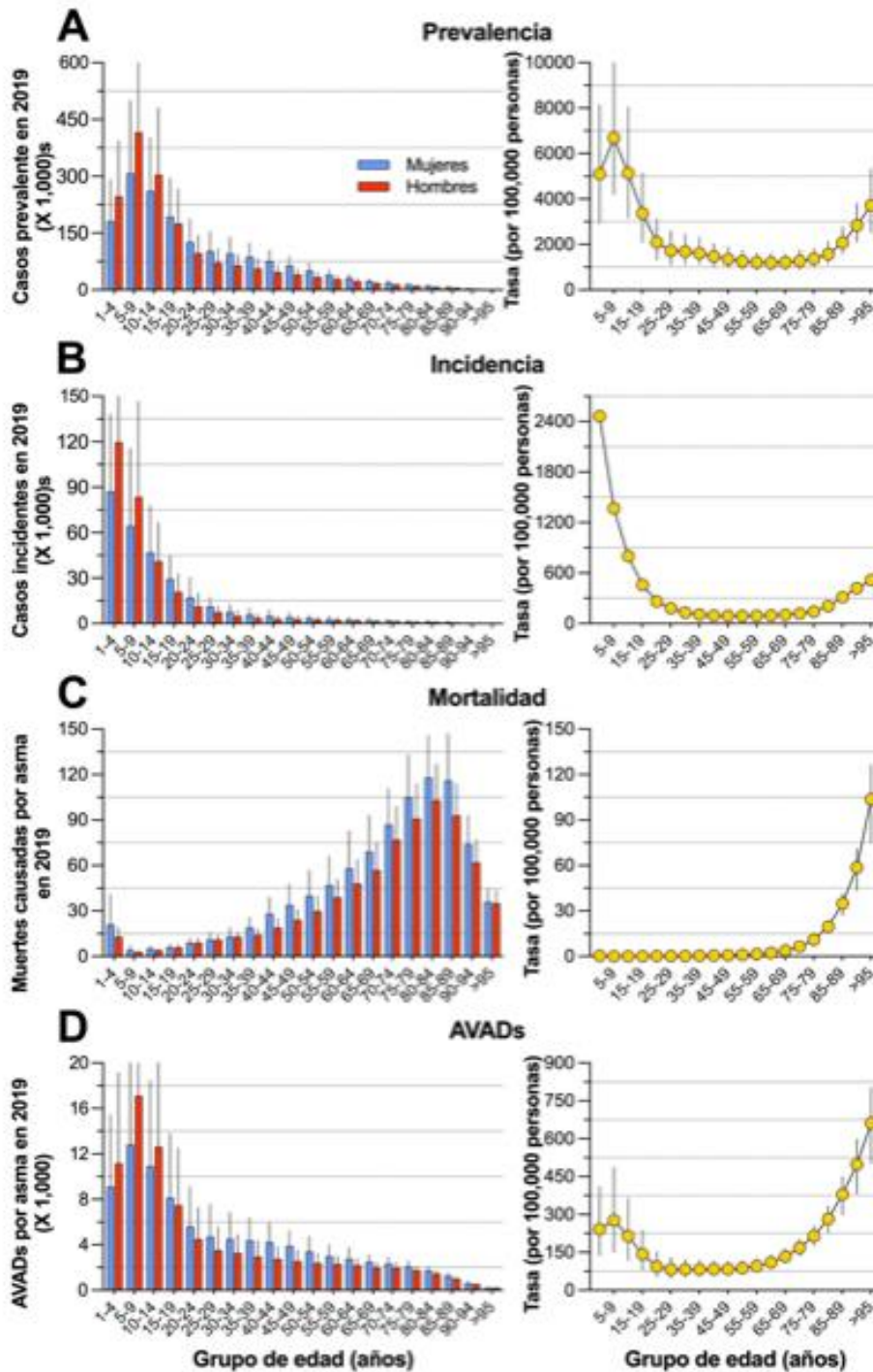


Figura 7. Distribución de A) prevalencia, B) incidencia, C) mortalidad y D) AVAD causados por asma en México en 2019 por grupo de edad y sexo (panel izquierdo) y tasa por 100 000 personas por grupo de edad (panel derecho).

El asma sigue siendo un problema de salud pública en todo el mundo, que varía ampliamente a nivel global, ya que en adultos la prevalencia oscila entre el 0.2 y el 21.0% y entre el 2.8 y el 37.6% en niños (86). Otros estudios han mostrado diferencias en la prevalencia del asma entre los adolescentes, que oscila entre el 0.9% en la India y el 21.3% en Sudáfrica (87). Por el contrario, la prevalencia del asma infantil en China parece ser muy baja (0.9 a 1.5%) (88). Nuestros resultados indicaron una disparidad de sexo y edad en la carga de asma, ya que esta enfermedad respiratoria afectaba diferencialmente a mujeres y varones según el grupo de edad. La prevalencia del asma fue mayor en los niños que en las niñas entre 1 y 14 años. Un resultado similar se observó en la incidencia, que presentó valores más elevados entre los niños de 1 a 9 años. No obstante, los valores se invirtieron después de la pubertad, siendo la prevalencia y la incidencia mayores en las mujeres que en los varones. Estos resultados coinciden con un sesgo de sexo bien documentado en la prevalencia del asma (89,90), y con la mayor incidencia de asma en la infancia a una edad media de 10 años (91).

Carga y tendencias del asma a nivel subnacional.

A nivel subnacional, hubo patrones contrastantes de la carga de asma en hombres y mujeres de todas las edades (Cuadro 5). Entre los 32 estados de México, la prevalencia bruta varió de 21,021 a 411,104 casos y de 3,621 a 78,148 casos incidentes en 2019. Colima, Baja California sur, Campeche, Nayarit y Tlaxcala presentaron los valores más bajos para ambas estimaciones, mientras que Puebla, Jalisco, Veracruz y México se caracterizaron por tener las prevalencias e incidencias más altas de la enfermedad. Para ejemplificar la heterogeneidad de la distribución espacial de la carga de asma, la Figura 8A presenta un mapa con la contribución relativa de cada entidad federativa al total nacional de AVAD por asma en 2019. El mapa muestra que los mayores porcentajes de AVAD ocurrieron en algunas entidades distribuidas en el cinturón central (Jalisco, México, Puebla y Veracruz) y en la región sur del país. Sin embargo, otros estados, como Colima, Morelos y

Tlaxcala, tuvieron contribuciones bajas de entre 0.65 y 1.51% del total nacional de AVAD, a pesar de que estos estados también se ubican en el cinturón central del país. Resultados similares se presentaron con el conteo de defunciones en 2019 (Cuadro 5).

Además de la heterogeneidad espacial, también hubo disparidades temporales en los cambios en las estimaciones brutas de la carga de asma de 2010 a 2019 entre los 32 estados de México (Cuadro 6). En primer lugar, la prevalencia cruda y los casos de incidencia tendieron a aumentar en todas las localidades a nivel subnacional, con porcentajes que variaron entre 2.58 y 40.23 para la primera y 0.43 y 33.74 para la segunda de 2010 a 2019. En segundo lugar, el cambio en el conteo de AVAD y muertes por asma presentó un comportamiento contrastante pues Baja California Sur, Quintana Roo, Querétaro y Colima presentaron incrementos considerables de entre 20 y 40% en el número de AVAD, mientras que sólo Veracruz, Guerrero y Tabasco mostraron una ligera reducción en el periodo (Figura 8B). En contraste, 10 de los 32 estados del país mostraron una reducción en el número de defunciones por asma durante la misma década de análisis (Cuadro 6).

Por último, para analizar comparativamente el cambio en la carga de asma entre los estados y la referencia nacional, se trazó la tasa estandarizada por edad (por cada 100,000 personas) para el inicio y el final del periodo (1990 y 2019) para cada estado y se comparó con la media nacional. En la Figura 8C, se observó una gran disparidad inicial con tasas que oscilaban entre 386,9 y 180,19 AVAD por 100.000 personas, que disminuyeron a estimaciones comparables (109.94 a 184.95) en 2019 en todos los estados, entre los cuales nueve estaban por debajo de la media nacional.

Cuadro 5. Estimaciones de prevalencia, incidencia, mortalidad y AVADs (Años de Vida Ajustados a Discapacidad) debidos a asma en hombres y mujeres de todas las edades a nivel subnacional en 2019.

Estado	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	AVADs
Aguascalientes	39,552 (30,248 a 51,584)	7,139 (5,105 a 9,709)	13 (3 a 16)	1,905 (1,292 a 2,815)
Baja California	89,895 (66,494 a 124,590)	16,171 (11,227 a 22,466)	34 (3 a 43)	4,475 (3,055 a 6,627)
Baja California Sur	22,624 (17,598 a 29,638)	3,923 (2,848 a 5,221)	8 (3 a 10)	1,097 (758 a 1,607)
Campeche	26,738 (20,923 a 34,202)	4,742 (3,440 a 6,369)	16 (3 a 20)	1,420 (1,024 a 2,015)
Chiapas	182,534 (140,349 a 239,902)	35,008 (25,085 a 47,363)	90 (3 a 112)	9,646 (6,871 a 13,861)
Chihuahua	99,401 (78,083 a 127,597)	17,438 (12,774 a 23,139)	53 (3 a 65)	5,296 (3,747 a 7,561)
Coahuila	87,106 (67,647 a 114,809)	15,703 (11,314 a 21,552)	30 (3 a 38)	4,175 (2,858 a 6,222)
Colima	21,022 (16,609 a 26,933)	3,622 (2,677 a 4,811)	12 (3 a 16)	1,120 (800 a 1,602)
Durango	51,734 (40,242 a 67,383)	9,502 (6,814 a 12,919)	25 (3 a 31)	2,651 (1,839 a 3,843)
Guanajuato	180,201 (140,901 a 235,132)	32,211 (23,419 a 43,874)	95 (3 a 120)	9,369 (6,696 a 13,497)
Guerrero	109,944 (85,730 a 142,810)	20,729 (14,952 a 28,419)	59 (3 a 73)	5,788 (4,091 a 8,251)
Hidalgo	84,608 (65,886 a 109,624)	15,197 (10,885 a 20,388)	36 (3 a 44)	4,206 (2,908 a 6,115)
Jalisco	210,128 (159,098 a 277,945)	38,074 (27,237 a 51,774)	94 (3 a 114)	10,639 (7,332 a 15,513)
México	411,104 (306,297 a 565,103)	78,148 (54,450 a 107,696)	133 (3 a 161)	19,865 (13,320 a 29,752)
Ciudad de México	180,254 (135,839 a 242,480)	31,548 (22,379 a 43,108)	72 (3 a 92)	8,711 (5,854 a 12,975)
Michoacán	135,148 (105,064 a 175,809)	24,406 (17,395 a 32,515)	81 (3 a 102)	7,169 (5,115 a 10,116)
Morelos	50,616 (39,064 a 65,569)	9,109 (6,470 a 12,249)	27 (3 a 34)	2,601 (1,814 a 3,776)
Nayarit	35,118 (27,458 a 45,495)	6,296 (4,537 a 8,383)	21 (3 a 27)	1,871 (1,320 a 2,667)
Nuevo León	118,887 (87,905 a 163,375)	21,674 (15,186 a 29,669)	35 (3 a 44)	5,521 (3,644 a 8,305)
Oaxaca	118,404 (91,317 a 154,221)	21,754 (15,621 a 29,205)	67 (3 a 84)	6,120 (4,327 a 8,763)
Puebla	187,367 (144,627 a 244,713)	34,375 (24,725 a 46,168)	97 (3 a 121)	9,711 (6,814 a 13,806)
Querétaro	61,067 (47,352 a 79,671)	10,962 (7,826 a 14,564)	22 (3 a 28)	2,976 (2,059 a 4,329)
Quintana Roo	49,239 (38,517 a 63,102)	8,666 (6,295 a 11,377)	21 (3 a 26)	2,490 (1,752 a 3,578)
San Luis Potosí	79,398 (61,369 a 103,834)	14,314 (10,307 a 19,425)	40 (3 a 50)	4,009 (2,790 a 5,832)
Sinaloa	83,040 (65,246 a 106,742)	14,462 (10,566 a 19,396)	48 (3 a 60)	4,366 (3,112 a 6,180)
Sonora	82,365 (64,011 a 106,114)	14,393 (10,439 a 19,255)	36 (3 a 44)	4,126 (2,888 a 6,011)
Tabasco	70,217 (54,283 a 91,172)	12,465 (9,062 a 16,707)	45 (3 a 57)	3,890 (2,801 a 5,479)
Tamaulipas	100,191 (78,468 a 129,739)	17,482 (12,640 a 23,248)	35 (3 a 43)	4,790 (3,266 a 7,044)
Tlaxcala	37,227 (28,405 a 48,861)	6,726 (4,805 a 8,981)	9 (3 a 11)	1,689 (1,117 a 2,508)
Veracruz	242,689 (191,544 a 302,969)	41,124 (30,732 a 53,940)	230 (3 a 284)	14,658 (10,873 a 19,680)
Yucatán	59,166 (46,348 a 75,655)	10,246 (7,479 a 13,525)	45 (3 a 57)	3,257 (2,340 a 4,567)
Zacatecas	46,372 (36,446 a 58,920)	8,392 (6,030 a 11,228)	28 (3 a 34)	2,434 (1,717 a 3,465)

Cuadro 6. Porcentaje de cambio de 2010 a 2019 de las estimaciones de prevalencia, incidencia, mortalidad y AVADs debido a asma a nivel subnacional.

Estado	% de cambio de 2010 a 2019 (intervalo de incertidumbre al 95%)			
	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	AVADs
Aguascalientes	22.48 (14.60 a 30.37)	18.29 (8.34 a 25.99)	0.13 (-19.20 a 22.87)	15.66 (6.55 a 24.42)
Baja California	23.56 (14.17 a 34.61)	19.79 (10.52 a 29.19)	8.20 (-13.28 a 32.22)	15.42 (3.48 a 26.50)
Baja California Sur	40.23 (30.79 a 49.22)	33.74 (25.68 a 42.05)	38.47 (2.53 a 77.63)	40.02 (29.55 a 52.22)
Campeche	18.05 (11.19 a 25.66)	15.73 (8.20 a 23.36)	11.50 (-10.44 a 36.98)	14.19 (5.42 a 23.75)
Chiapas	25.61 (16.76 a 35.38)	25.00 (16.29 a 34.42)	1.25 (-19.47 a 26.59)	15.97 (5.69 a 27.18)
Chihuahua	9.44 (2.40 a 16.68)	5.89 (-1.37 a 12.45)	-0.01 (-21.03 a 21.82)	4.53 (-4.21 a 13.03)
Coahuila	23.17 (15.35 a 31.87)	20.59 (12.82 a 29.92)	3.84 (-16.39 a 26.41)	18.03 (8.50 a 27.41)
Colima	21.50 (13.64 a 30.11)	16.77 (7.78 a 24.34)	22.62 (-8.25 a 58.62)	20.35 (9.85 a 32.36)
Durango	13.13 (5.76 a 20.97)	10.77 (2.63 a 19.07)	-11.28 (-28.40 a 9.70)	4.68 (-4.07 a 13.41)
Guanajuato	14.78 (8.20 a 22.34)	9.92 (2.99 a 17.35)	6.77 (-18.61 a 34.57)	10.53 (1.55 a 19.87)
Guerrero	7.71 (-0.20 a 16.31)	4.58 (-3.62 a 11.70)	-7.23 (-28.63 a 16.33)	-1.48 (-11.23 a 7.99)
Hidalgo	16.97 (9.18 a 25.12)	12.75 (5.20 a 20.68)	1.70 (-19.81 a 25.28)	10.96 (1.94 a 20.15)
Jalisco	6.11 (-2.14 a 15.99)	5.18 (-2.95 a 14.40)	-5.16 (-23.87 a 13.66)	1.94 (-6.69 a 11.08)
México	13.29 (4.49 a 23.04)	12.16 (3.82 a 21.33)	5.61 (-13.61 a 27.75)	9.29 (-0.19 a 18.90)
Ciudad de México	4.12 (-3.41 a 11.61)	1.17 (-6.03 a 8.90)	-3.38 (-21.95 a 18.61)	0.87 (-6.88 a 8.94)
Michoacán	9.23 (2.65 a 16.35)	6.60 (-1.22 a 13.75)	-4.19 (-25.68 a 18.09)	2.23 (-6.05 a 10.50)
Morelos	5.31 (-1.70 a 12.75)	4.91 (-1.70 a 12.16)	12.19 (-12.26 a 39.10)	4.44 (-3.48 a 12.69)
Nayarit	16.75 (9.67 a 23.94)	15.07 (7.40 a 21.95)	7.57 (-17.65 a 35.47)	12.80 (3.36 a 22.51)
Nuevo León	17.91 (9.91 a 27.60)	14.88 (6.39 a 24.49)	3.63 (-17.95 a 27.32)	13.84 (4.88 a 23.76)
Oaxaca	10.40 (3.13 a 18.29)	7.44 (-0.38 a 14.93)	-3.29 (-23.83 a 18.52)	3.44 (-5.04 a 12.37)
Puebla	14.29 (6.91 a 22.40)	10.81 (2.89 a 18.84)	1.54 (-18.55 a 26.26)	8.11 (-0.97 a 17.99)
Querétaro	25.61 (17.55 a 34.30)	21.71 (13.30 a 30.23)	13.64 (-11.12 a 39.78)	21.50 (12.66 a 31.06)
Quintana Roo	36.21 (27.37 a 45.60)	32.12 (23.45 a 40.52)	29.93 (2.80 a 63.01)	30.85 (20.66 a 41.69)
San Luis Potosí	13.50 (6.01 a 20.95)	9.13 (1.36 a 16.77)	4.82 (-19.92 a 31.43)	9.52 (0.84 a 18.02)
Sinaloa	7.78 (0.76 a 15.60)	5.20 (-2.56 a 11.82)	10.13 (-14.46 a 37.44)	5.62 (-3.19 a 15.26)
Sonora	16.18 (8.60 a 24.47)	11.93 (4.22 a 19.76)	-1.66 (-20.95 a 18.96)	9.06 (-0.12 a 17.74)
Tabasco	2.63 (-5.01 a 11.14)	1.98 (-5.57 a 9.22)	1.44 (-18.86 a 23.94)	-0.95 (-9.59 a 8.29)
Tamaulipas	4.11 (-3.39 a 11.90)	1.01 (-6.40 a 7.85)	-0.64 (-19.79 a 20.31)	1.47 (-6.35 a 9.56)
Tlaxcala	22.96 (14.19 a 32.22)	17.96 (10.15 a 26.48)	3.47 (-17.87 a 29.21)	19.02 (8.89 a 28.89)
Veracruz	2.58 (-3.79 a 9.05)	0.43 (-7.01 a 7.03)	1.27 (-18.43 a 21.72)	-2.52 (-11.15 a 6.84)
Yucatán	3.12 (-3.50 a 10.46)	2.18 (-4.50 a 9.08)	-1.97 (-21.03 a 20.79)	1.43 (-7.03 a 9.97)
Zacatecas	12.65 (5.64 a 20.45)	9.84 (2.85 a 16.46)	-2.94 (-25.20 a 19.08)	6.45 (-2.55 a 15.24)

AVADs = Años de vida ajustados por discapacidad

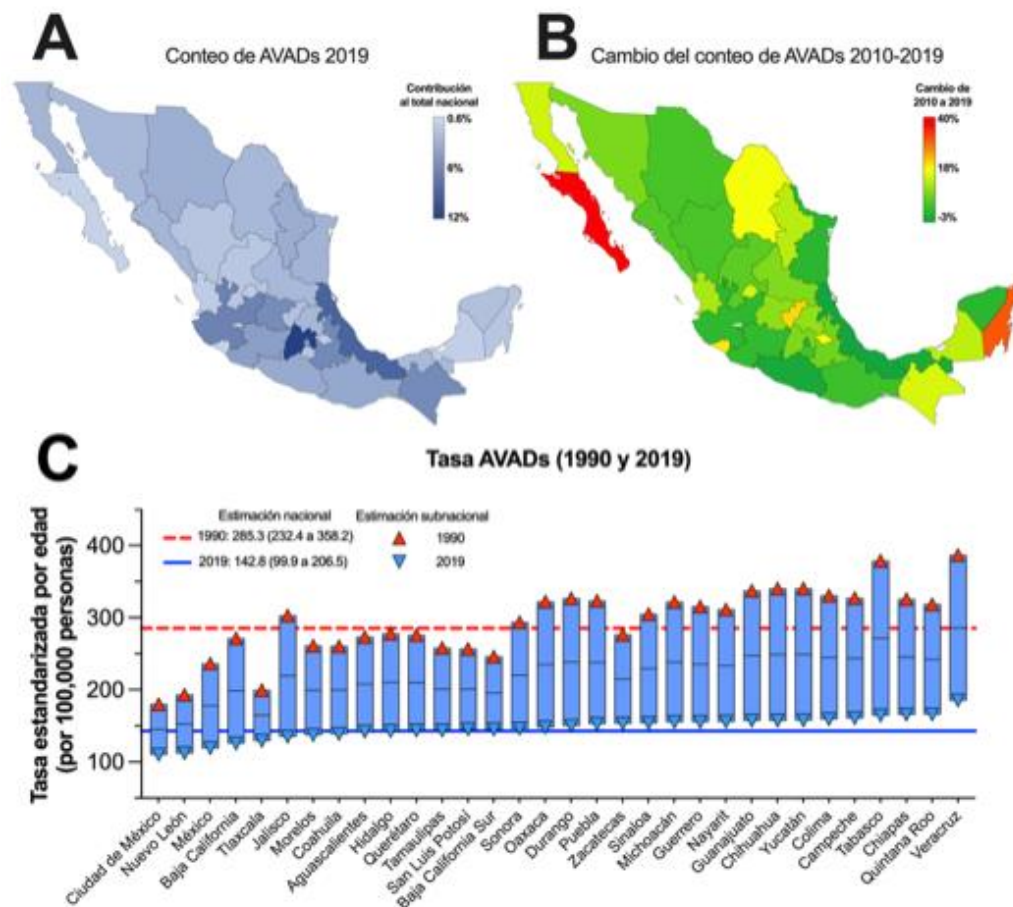


Figura 8. A) Contribución relativa de cada estado al total de AVAD debidos al asma en 2019, B) cambio porcentual en el recuento de AVAD por estado de 2010 a 2019, y C) cambio en la tasa de AVAD estandarizada por edad por cada 100.00 personas a nivel subnacional de 1990 a 2019

Resultados similares se presentan en la Figura 9, que resume el cambio en las tasas de prevalencia, incidencia y mortalidad estandarizadas por edad por cada 100,000 personas a nivel subnacional de 1990 a 2019. En general, hubo estimaciones altas y heterogéneas al inicio del periodo, que disminuyeron de manera consistente en todos los estados para 2019. Sólo seis estados tuvieron tasas estandarizadas de prevalencia e incidencia por debajo del promedio nacional en 2019, mientras que 15 estados tuvieron una tasa de mortalidad por asma por debajo del parámetro nacional. La Ciudad de México, Nuevo León y Estado de México se ubicaron consistentemente por debajo del promedio nacional, mientras que Quintana Roo y Veracruz fueron los dos estados con los valores más altos para las tres medidas.

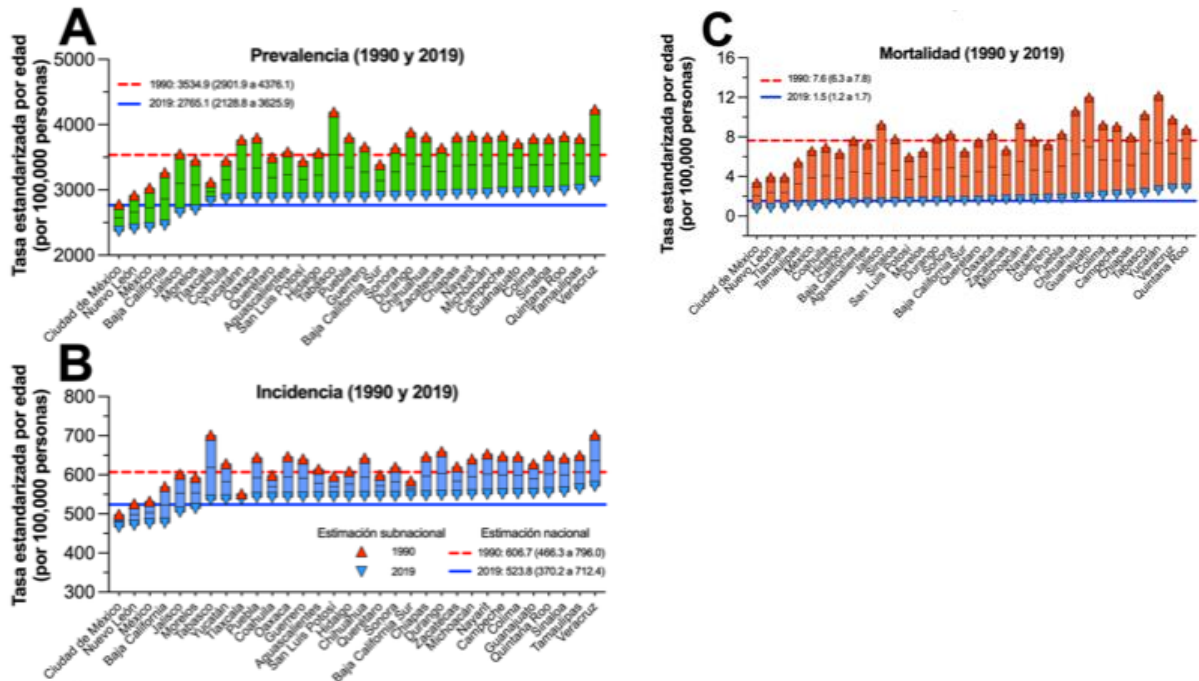


Figura 9. Cambio temporal en la carga de asma a nivel subnacional según la A) prevalencia, B) incidencia y C) tasa de mortalidad estandarizada por edad por 100.000 personas de 1990 a 2019.

Aunque el asma se considera una enfermedad relacionada con el medio urbano en los países latinoamericanos (92), nuestros resultados indican que los países de bajos ingresos de la región centroamericana tuvieron estimaciones de prevalencia de asma más altas. Por lo tanto, no sólo el entorno urbano y la mayor contaminación que se encuentra en las ciudades, sino también la pobreza y la falta de acceso a la atención sanitaria podrían contribuir a la mayor carga de asma en los países de la región. Del mismo modo, la idea de que las zonas rurales de los países de América Latina están protegidas contra el asma y, por lo tanto, tienen una prevalencia menor, contrasta con nuestros resultados, a juzgar por los valores más altos de prevalencia de asma en los países de América Central, que se caracterizan por una mayor proporción en zonas rurales (93). Sin embargo, esta discrepancia en la región también podría explicarse por la rápida urbanización y la migración desde las zonas rurales, que son factores demográficos que probablemente impulsan la

epidemia de asma en la región (94). Los factores que podrían explicar la disparidad regional encontrada en los resultados de la GBD podrían relacionarse con las diferencias en la definición de caso entre los países, el número y la calidad de las fuentes de entrada de datos utilizadas para modelar la carga y los años cubiertos para cada país.

Es importante mencionar que encontramos cuatro limitaciones principales en nuestro estudio. 1) el reducido número de fuentes de entrada de datos utilizadas para modelar la carga del asma, 2) la falta de estudios nacionales y subnacionales representativos con los que comparar nuestros resultados, 3) el alto nivel de incertidumbre hallado en varios lugares y años cubiertos debido a la escasez de fuentes de entrada para esos estados, y 4) la falta de resultados de la GBD divididos por gravedad de la enfermedad.

Es evidente que se necesitan más estudios nacionales y subnacionales representativos en México para evaluar el origen de las diferencias geográficas documentadas, se carece de una estrategia nacional contra el asma, la cual podría ayudar a reducir las disparidades locales reportadas en este trabajo (94). Además, sin un adecuado diagnóstico y control de la enfermedad, habrá un crecimiento continuo del asma no controlada que resultará en una excesiva pérdida de salud y carga económica (95), especialmente entre la población más vulnerable, aumentando así la brecha entre las personas que carecen de acceso a la atención médica. Por lo tanto, proporcionar una gestión sanitaria más sostenible para el control del asma debería ayudar a reducir la carga evitable causada por esta enfermedad y, concomitantemente, aumentar la calidad de vida de los pacientes, así como reducir el coste asociado al asma no controlada. En ese sentido es indispensable profundizar en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad y buscar nuevos blancos diagnósticos y potenciales tratamientos.

Importancia de los miRNAs en el asma alérgica

El siguiente objetivo de este trabajo fue determinar una asociación de las moléculas microRNAs (miRNAs) con el asma alérgica. En las últimas 2 décadas, los miRNAs han sido postulados como candidatos para ser blancos de diagnóstico y tratamiento, puesto que se encuentran implicados en la fisiopatología de las enfermedades, condición que se replica en el asma. Se ha informado que, en el asma, los miRNAs regulan enzimas inhibitoras de la síntesis de citocinas tipo Th2 por los linfocitos T CD4⁺ activados por el alérgeno (100). Razón por la cual los miRNAs son candidatos atractivos como biomarcadores puesto que son moléculas estables que se pueden cuantificar en líquidos extracelulares y se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, siendo posible detectarlos con métodos poco invasivos para los pacientes.

miRNAs diferencialmente expresados en pacientes con asma

Para nuestro estudio, inicialmente se realizó un análisis de la expresión diferencial de 84 miRNAs hallados con mayor frecuencia en el plasma sanguíneo. Para esto, se extrajo RNA total de 9 plasmas de pacientes con asma alérgica y 9 de sujetos sanos. Después de cuantificar RNA mediante nanodrop, se eligieron las 6 muestras de cada grupo con mejor concentración total y calidad. Con el objetivo de mejorar el rendimiento del ensayo se mezclaron las 6 muestras de pacientes con asma y las 6 muestras de los sujetos sanos que hubieran cumplido con los criterios antes mencionados. En ambas mezclas los miRNAs se capturaron de manera selectiva y después de enriquecerlos se realizó una RT-qPCR mediante el sistema miScript (Qiagen, Sciences, Germantown, MD, USA). Los resultados se muestran en la figura 10 donde se grafica la expresión normalizada de los 84 miRNAs; en el eje de las abscisas se muestra la expresión normalizada del grupo control y en el eje de las ordenadas la de los pacientes asmáticos. El área marcada por las líneas punteadas comprende los miRNAs que no tuvieron una expresión diferencial mientras que la línea continua dicta la expresión basal en el ensayo de RT-qPCR. Los miRNAs que se encuentran por debajo de esta área, marcados con verde son

los subexpresados, y los que se encuentran por arriba, marcados en rojo, son los sobreexpresados.

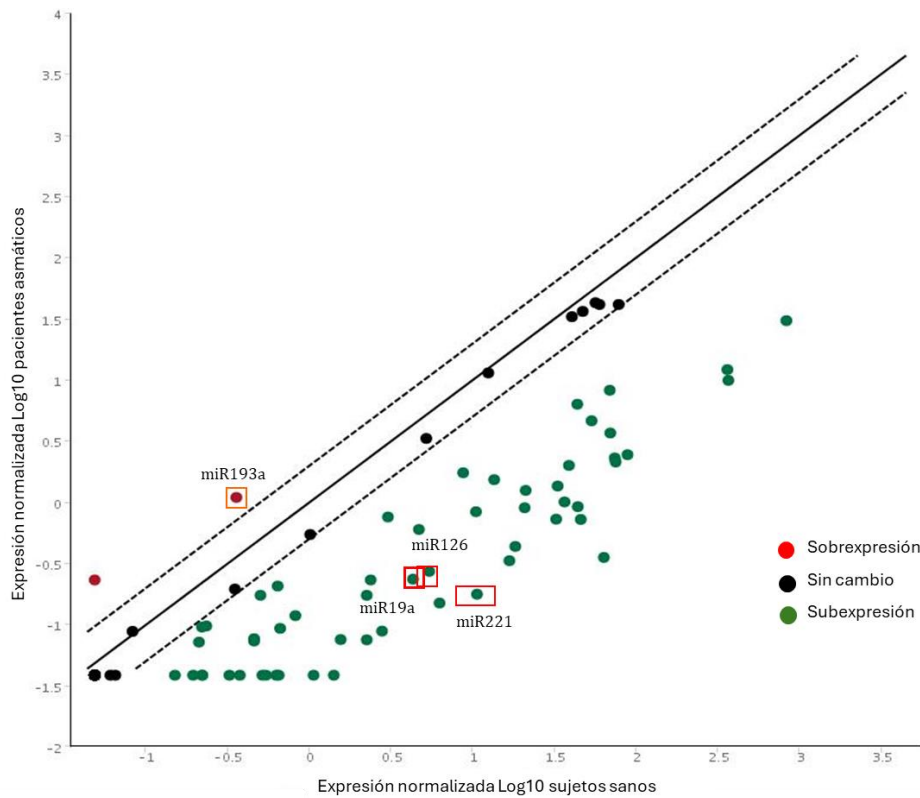


Figura 10: Expresión diferencial de 84 miRNAs de pacientes con asma. El eje X denota la expresión normalizada del grupo control y el eje Y, la expresión normalizada de los pacientes con asma alérgica. Los miRNAs subexpresados se representan en puntos de color verde, los miRNAs sobreexpresados en puntos de color rojo y los que se mantuvieron sin cambio en color negro.

Con estos parámetros se observa sobreexpresión de dos miRNAs: el miR-885 y el miR193a. Yang y colaboradores han reportado la implicación de miR-885 en la ruta de señalización del receptor de la vitamina D en personas con un genotipo rs739837. Este genotipo es interesante puesto que los autores mediante regresión logística hallan que el blanco de miR-885 es un regulador inhibitorio del receptor de vitamina D, el cual influye en la gravedad del asma (96). Lo anterior resalta la importancia del miRNA-885 en la patología de las vías respiratorias. Con respecto a miR-193, Rial M y colaboradores han detectado que disminuye en los pacientes asmáticos tras 8 semanas de tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-5

(97). El miR193 también se ha identificado como regulador de genes involucrados en la reacción asmática. Jian B y colaboradores han observado en cáncer gástrico que miRNA193 regula al gen PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) (98). Esto es relevante para nuestro estudio debido a que PTEN es un gen que contribuye en la remodelación y el crecimiento de músculo liso en un modelo murino con asma alérgica (99). La molécula PTEN participa en un sistema complejo de señalización que afecta diversas funciones celulares puesto que regula a la enzima PI3K. En un modelo de ratón con asma inducida con ovoalbúmina, se ha observado que PI3K aumenta significativamente tras el reto con el alérgeno, mientras que la proteína PTEN y su actividad enzimática disminuyen. En dicho modelo, la expresión de PTEN prácticamente desaparece de los bronquiolos de los ratones retados con el alérgeno (100). Estos reportes señalan a miRNA193 como un regulador potencial de la patología, lo que sustenta nuestros resultados ya que esta molécula también la encontramos sobrepresada en pacientes con asma.

Los miRNAs además de ser reguladores intracelulares se pueden hallar en diversos compartimentos del organismo, el plasma entre ellos. Esto es importante puesto que los sitúa como potenciales biomarcadores en distintas enfermedades por el hecho de ser detectados de un modo poco invasivo para los pacientes. Se ha observado que la concentración de miRNAs en plasma tiene una regulación diferencial en personas con asma en comparación con los sujetos sanos. Pamganiban y colaboradores identificaron que el miRNA1248 interacciona con el transcrito de IL-5, funcionando como regulador positivo para incrementar la producción de la citocina (100) este estudio comprueba que otros miRNAs ya se han identificado anteriormente como reguladores de la patología.

Expresión diferencial de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 en pacientes con asma

El siguiente paso fue hacer una revisión bibliográfica de los 84 miRNAs mostrados en la figura 10, se encontró que miRNA19a, miRNA126, miRNA193 y miRNA221 son los que están implicados con mayor relevancia en el asma alérgica por lo que se eligieron para continuar con el estudio. El miRNA19a se ha relacionado con la fisiopatología del asma, así como con la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 (63). De la misma manera, el grupo de Cui Y. encontró asociación de la concentración de miRNA126 plasmático con la regulación inmunológica en niños asmáticos. Los autores informaron que la cantidad de este miRNA en el plasma fue directamente proporcional a la cantidad de IL-4 y al porcentaje de linfocitos Th17, así como con parámetros clínicos indicadores de la gravedad de la enfermedad. A su vez el miRNA126 resultó inversamente proporcional a la concentración del IFN-gamma y de linfocitos T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (101). Asimismo, el miRNA221 también se ha visto implicado en la inflamación de la vía aérea en pacientes asmáticos (102), mientras que el miRNA193 se ha encontrado elevado en pacientes con asma persistente en comparación con aquellos pacientes que tuvieron remisión (103). Cabe mencionar que nosotros también observamos sobreexpresión del miRNA193 en pacientes asmáticos, mientras se detecta subexpresión de los miRNA19, 126 y 221 (Fig. 10). Por lo anterior, se realizó un análisis de los miRNAs19a, 126, 193 y 221 mediante una RT-qPCR utilizando muestras de plasma de 6 pacientes con asma alérgica y 6 de sujetos sanos. La expresión diferencial de los 4 miRNAs se presenta en la figura 11 mediante 4 gráficas de medianas e intercuartilares, a pesar de no haber diferencias estadísticas significativas, se nota sobreexpresión de los miRNA19a y miRNA126; y subexpresión de los miRNA193 y miRNA221 en los pacientes con asma. La subexpresión del miRNA193 se agrupa de manera más consistente en comparación con la de los sujetos sanos.

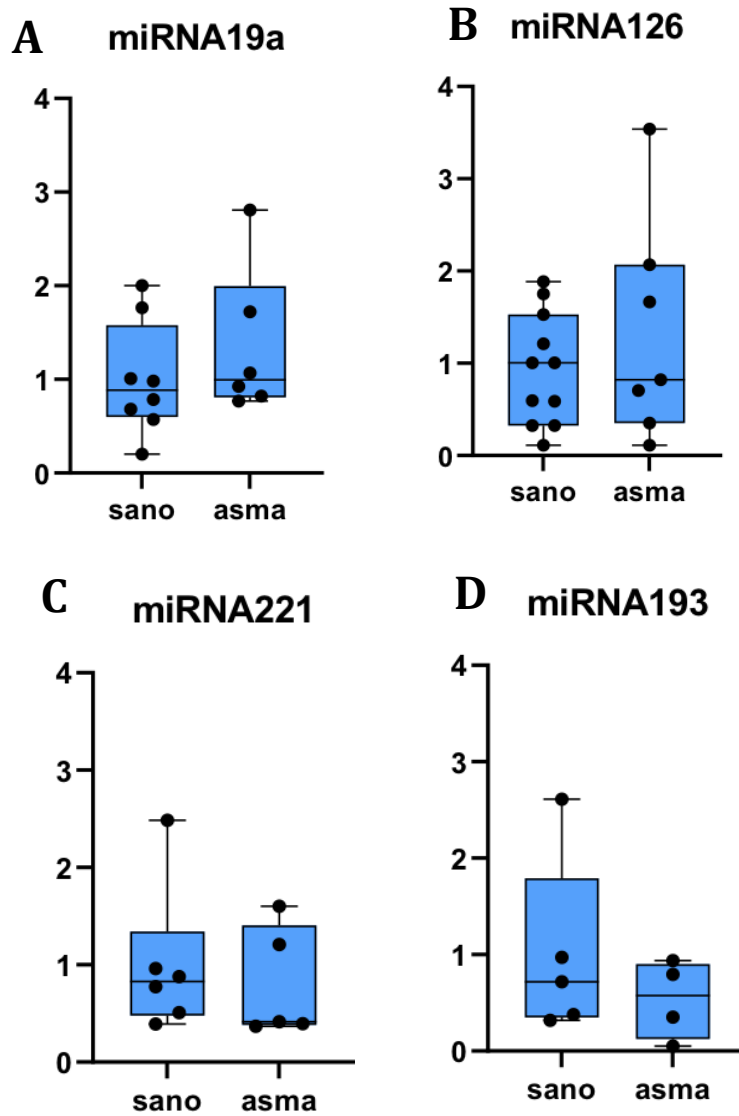


Figura 11: Expresión diferencial de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193. Grafica de medianas e intercuartiles. Cada punto corresponde a un sujeto. La línea horizontal dentro de las cajas representa la mediana y las líneas verticales corresponden a los máximos y mínimos. En el eje de las ordenadas se muestra la expresión relativa (delta-delta Ct).

Con el objetivo de contrastar las diferencias se realizó un mapa de calor de los cuatro miRNAs de ambos grupos experimentales (Fig. 12A). Los miRNAs en color rojo brillante corresponden a los que no mostraron cambios en la expresión y los de color verde son los que tuvieron menor expresión. Al comparar los dos grupos

experimentales encontramos que el miRNA221 tiene un porcentaje de subexpresión del 47.6%, mientras que el miRNA193 del 42% en pacientes asmáticos. En cambio, el miRNA19a incrementa 32% y el miRNA126 muestra un 44.1% de aumento en los pacientes en comparación con los sujetos sanos.

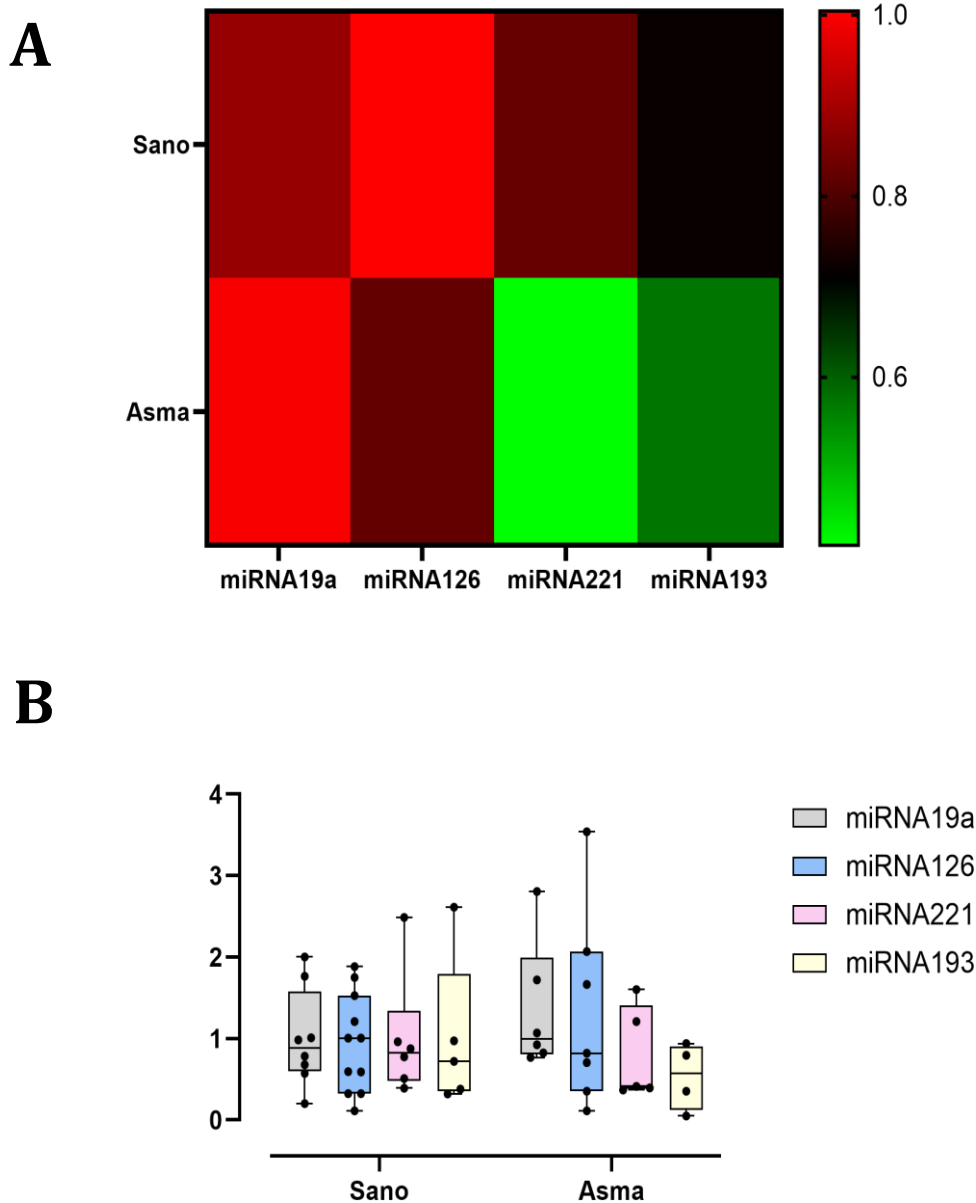


Figura 12: **Expresión relativa de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193.** A) Mapa de calor muestra la expresión de los miRNAs, utilizando el rojo brillante cuando no hay cambio con respecto al control y el verde cuando hay subexpresión, el valor observado es delta delta Ct. B) Gráfica de medianas e intercuantiles donde se muestra primer cuartil, la mediana y tercer cuartil con máximos y mínimos, en el eje de las ordenadas se grafica delta delta Ct.

En la figura 12B se muestra una gráfica donde se observa la mediana, el primero y el tercer cuartil con máximos y mínimos. En esta figura la subexpresión del miRNA193 tiene una distribución más homogénea cuando se compara con el resto de los microRNAs, sugiriendo ser un mejor biomarcador. Además, miRNA193 se ha identificado como regulador de PTEN pudiendo ser un regulador esencial en la inflamación en el asma alérgica e incluso un blanco potencial para tratamiento de la enfermedad.

Relación de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 a con parámetros Clínicos

El siguiente análisis relaciona los parámetros clínicos de los pacientes con asma alérgica y la sobreexpresión o subexpresión de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 mediante 8 gráficas de puntos en las que se asocia la expresión de los miRNAs con los parámetros clínicos FEV1 pre, FEV1 post, IgE y eosinófilos. El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1, por siglas en inglés) es una medida que se utiliza al realizar la espirometría y se refiere a la cantidad de aire exhalado abruptamente en el primer segundo posterior a una inhalación máxima y nos da información de la capacidad pulmonar que tiene el paciente y qué grado de inflamación presenta en la vía aérea, en este caso debida a la condición alérgica que padece.

En la figura 13 se muestran 4 gráficas de puntos de tres variables. En los ejes de las ordenadas y las abscisas se muestran respectivamente los parámetros clínicos FEV1 previo a inhalación del broncodilatador (FEV1 pre) y posterior a su aplicación (FEV1 post). Cada punto representa un paciente, el color azul claro indica menor expresión y el azul oscuro mayor expresión del miRNA. La relación de los miRNA19a y miRNA126 con FEV1 pre y post fue muy similar, cuando hubo menor gravedad de la enfermedad, las moléculas se observaron disminuidas. Lo cual sugiere que son indicadores de la gravedad del asma, pudiendo ser buenos biomarcadores para ayudar a estratificar la enfermedad. Sin embargo, con los miRNA221 y miRNA193 la relación fue menos directa, pues los pacientes con alta expresión de estas moléculas presentaron una baja respuesta al broncodilatador.

De igual manera, pacientes con baja expresión de miRNA221 y miRNA193, presentan mejor respuesta al tratamiento. En este sentido, Alvin T Kho y colaboradores realizaron un análisis de 754 miRNAs de suero sanguíneo en 160 pacientes con asma con el propósito de asociar la expresión de miRNAs con el cociente de FEV1/FVC (capacidad vital forzada). Sus resultados tuvieron cierta similitud con los nuestros ya que obtuvieron una relación del FEV1/FVC con otro microRNA, el miRNA126 (104).

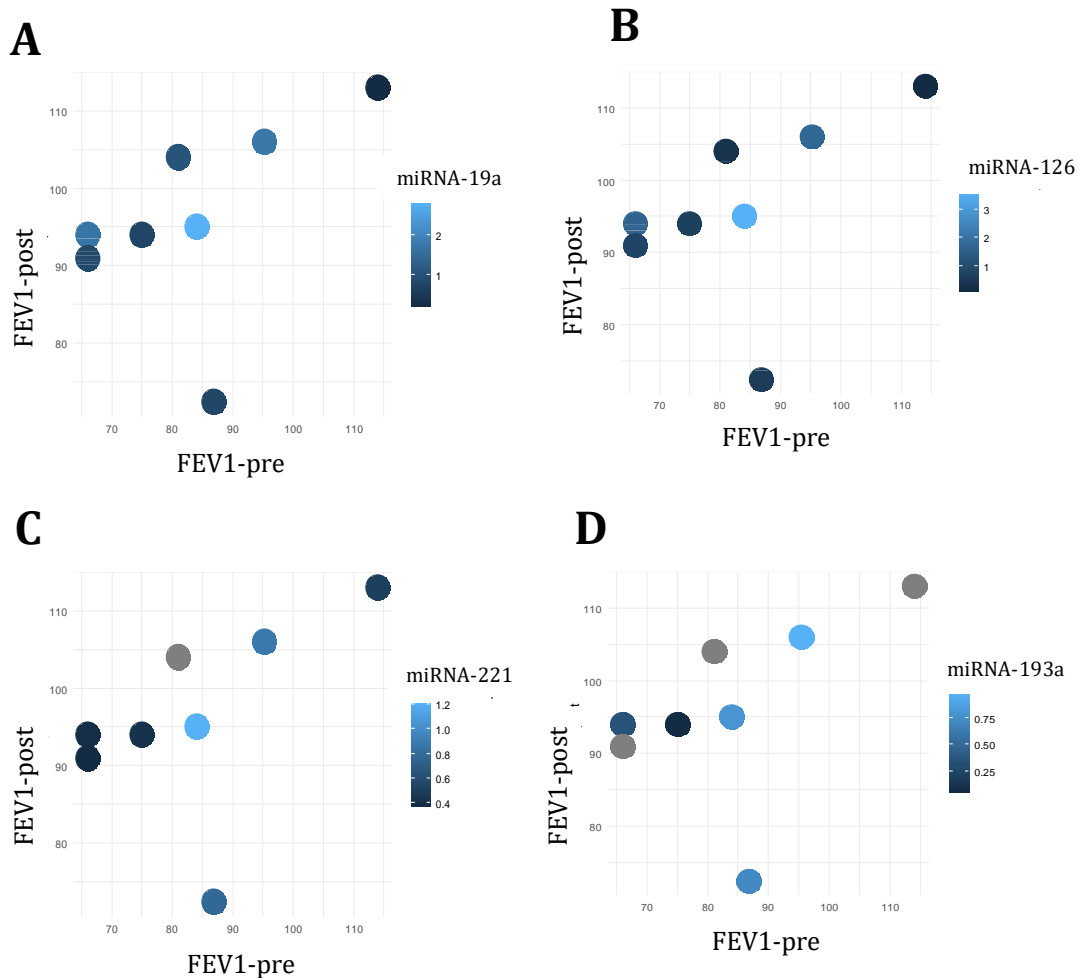


Figura 13. Relación de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 a con FEV1pre y FEV1post. Grafica de puntos, cada punto representa un paciente, el color azul claro indica una mayor expresión relativa de miRNA, el color azul oscuro indica una menor expresión, el gris representa ausencia de la expresión del miRNA. Eje X: FEV1pre, eje Y: FEV1post (mL) Gráfica realizada con R.

Con respecto a utilizar miRNAs como biomarcadores, Jia M y colaboradores obtuvieron un perfil de miRNAs en muestras de la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica, realizando una regresión logística multivariada encontraron que los miRNA19a y miRNA126 podrían funcionar como factores predictivos del cuadro alérgico ya que se detectan sobreexpresados (105). Haj-Salem y colaboradores por su parte identificaron sobreexpresión de miRNA19a en el epitelio bronquial de pacientes con asma grave en comparación con pacientes con asma intermedio. Además, identificaron que el miRNA19a aumenta la proliferación de las células del epitelio bronquial mediante la unión al mRNA de TGF-beta (106). Simpson L. y colaboradores construyeron un perfil de expresión de miRNAs que se expresan en los linfocitos T infiltrantes de la vía respiratoria. Los autores encontraron en muestras de pacientes con asma que el miRNA19a promueve la producción de citocinas Th2 (63). Nosotros hallamos al miRNA19a incrementado en el plasma de pacientes asmáticos, lo que concuerda con los hallazgos de Haj-Salem (106). No obstante, Sun Q y colaboradores observaron disminución de miRNA19a en las células del músculo liso de la vía aérea de pacientes con asma. Los autores relacionaron la disminución de miRNA19a con el incremento en la proliferación celular y la deposición de fibronectina, lo que induce el cuadro asmático (107). Esta discordancia puede deberse a que nosotros usamos plasma sanguíneo, mientras que el equipo de Sun utilizó muestras de músculo liso obtenidas de biopsias.

El siguiente parámetro fue relacionar los miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193 con IgE sérica y eosinófilos de los pacientes con asma alérgica (Fig. 14). En el eje de las ordenadas se representa la cantidad de IgE y en el de las abscisas la densidad celular de eosinófilos sanguíneos. En la figura 14 podemos identificar que mientras menos expresión de miRNA19a se encuentre en el plasma mayor concentración de eosinófilos e IgE sérica se presenta. La subexpresión de miRNA19a parece ser indicativo de un panorama adverso sugestivo de gravedad en el cuadro de asma alérgica. Con respecto a los miRNA126 y miRNA193 se observa una relación similar (Figs. 14B y 14D, respectivamente). En el caso del miRNA221 esta relación se mantiene, pero la menor concentración de eosinófilos e

IgE también se relaciona a una baja expresión de moléculas miRNA221 (Fig. 14C), lo que concuerda con las figuras anteriores.

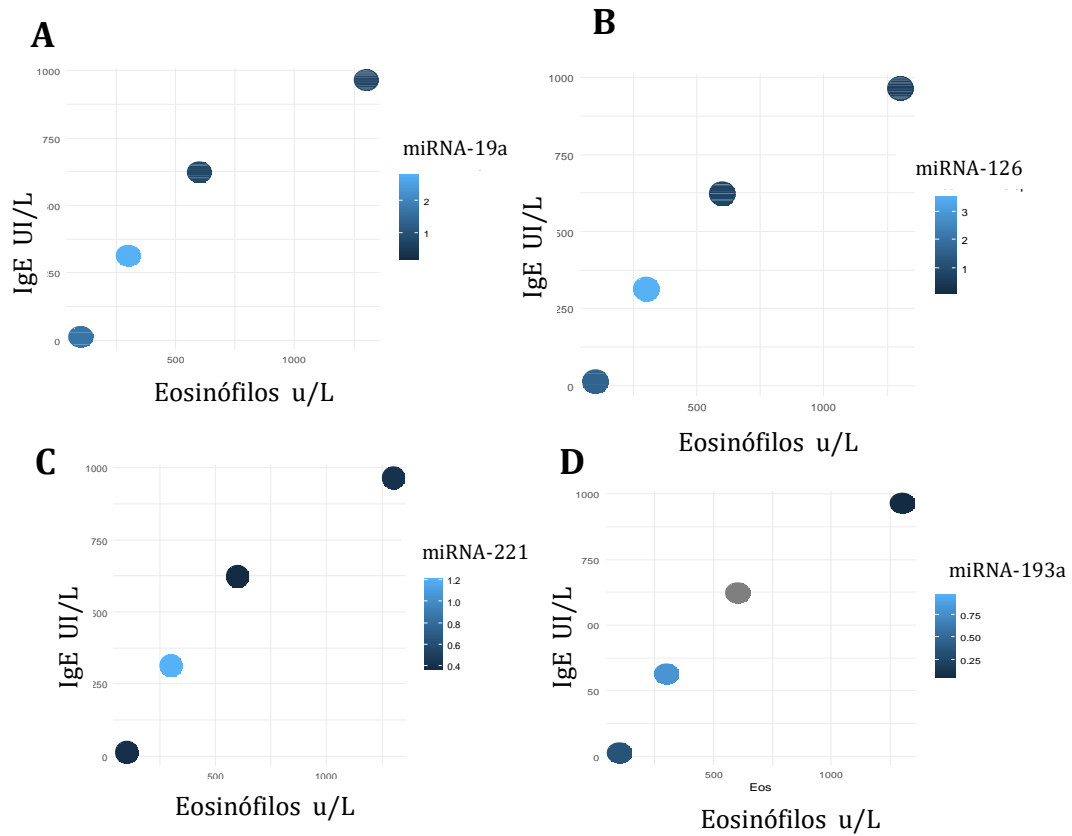


Figura 14. Relación de miRNA19a, miRNA126, miRNA221 y miRNA193a eosinófilos e IgE. Gráfica de puntos, donde cada punto representa un paciente, el color azul claro indica sobreexpresión de miRNA, el color azul oscuro indica una subexpresión, el gris representa ausencia de la expresión del miRNA. El eje de las Y denota la concentración de IgE (Unidades Internacionales por litro), mientras que el eje X la cantidad de eosinófilos (unidades por litro). Gráfica realizada con R.

De manera reiterada, los miRNAs se han propuesto como biomarcadores por otros autores haciendo distintas mediciones para evaluar la gravedad. De nuevo, Kho AT y colaboradores hallaron un aumento en la expresión de miRNAs en el plasma de niños asmáticos. Ellos realizaron mediciones de miRNAs séricos antes de iniciar tratamiento con glucocorticoides. Las mediciones se continuaron en el siguiente año con la intención de predecir las exacerbaciones. Los autores encontraron la expresión de 12 miRNAs asociados con un riesgo de exacerbación (108). Este antecedente muestra que los miRNAs son moléculas que pueden ser asociadas con la fisiopatología.

El aumento plasmático de miRNA126 encontrado en nuestro estudio podría ser relevante en la fisiopatología del asma. Nuestro hallazgo concuerda con el de Ishizaki T y su equipo, quienes identificaron que el miRNA126 modula la activación y la producción de citocinas en mastocitos derivados de la médula ósea (109). Así mismo, Jun Huang en otro padecimiento reporta que miRNA126 incrementa la respuesta inflamatoria en monocitos obtenidos de pacientes con VIH (110).

Nosotros encontramos sobreexpresión de miRNA19a y miRNA126 en los pacientes con asma, después de revisar la literatura, podemos deducir que estas moléculas funcionan como reguladores postranscripcionales de las proteínas que controlan la inflamación en la vía aérea y de esta manera agravar la patología alérgica. El miRNA193 lo encontramos subexpresado en el plasma de pacientes con asma alérgica lo que concuerda con el estudio realizado por el equipo de Lu Xia quienes observaron que miRNA193 se subexpresa, aumentando la expresión de NF- κ B en tejidos de colon inflamado de pacientes con colitis ulcerosa activa, lo que a su vez induce un efecto inflamatorio (111). Sin embargo, Valeria D'Argenio y colaboradores reportan aumento de miRNA193 en el plasma de lactantes alérgicos a la leche de vaca (112). La disminución de miRNA193 tanto en nuestro estudio como en el de Lu Xia podría señalar a esta molécula como un regulador de la inflamación; al estar disminuido favorece el proceso inflamatorio (113). En ese sentido, Yang M y colaboradores informaron que el miRNA193 también está implicado en la diferenciación de algunas células. Los autores usaron eosinófilos derivados de la médula ósea de ratones BALB/c e identificaron que el miRNA193 se asocia a la expresión del receptor alfa de la IL-5 (114).

En distintas patologías pulmonares humanas se ha implicado al miRNA221; en un estudio de 2018, el equipo de Kan Zhang demostró que la subexpresión de esta molécula en plasma, en epitelio bronquial y en esputo de pacientes asmáticos se asocia con la inflamación eosinófilica de la vía aérea (115). Singh SP y Cols en un modelo murino con exposición al humo de tabaco *in utero*, identificaron que se desarrolla una transmisión de asma exacerbada (116). Al analizar el tejido pulmonar de la primera y segunda generación de ratones observaron sobreexpresión de este miRNA en pulmón (117). Mayoral y colaboradores utilizaron mastocitos de ratón y

los transfectaron con los miRNAs objetivo. Uno de estos miRNAs, el miRNA221 tiene efectos importantes en los mastocitos, por lo que sugieren que contribuye en gran nivel a las patologías como el asma (118). Los autores hallaron que miRNA221 contribuye de manera muy importante a la degranulación de mastocitos, producción de citocinas y adherencia celular al inducir una respuesta en estas células (118). Esta información es de suma relevancia puesto que acorde con nuestros resultados, la subexpresión del miRNA221 se asocia con un cuadro clínico asmático, con incremento de inflamación de la vía aérea.

Los resultados de este estudio reflejan datos sumamente interesantes; como se mencionó anteriormente los miRNAs son candidatos atractivos como biomarcadores puesto que son moléculas estables que se pueden cuantificar en líquidos extracelulares y se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, por lo que es posible obtenerlos con métodos poco invasivos para los pacientes. Demostramos que miRNA19a y miRNA126 se encuentran sobreexpresados; mientras que miRNA221 y miRNA193 se encuentran subexpresados en los sujetos asmáticos. Con lo que logramos observar en las figuras 11 y 12, miRNA193 resulta tener una distribución más homogénea que los demás miRNAs, en ese sentido sería un mejor biomarcador, además como mencionamos miRNA193 se ha identificado como un regulador de PTEN lo que hace pensar que miRNA193 podría ser un regulador esencial en la inflamación en el asma alérgica e incluso ser un blanco potencial para tratamiento dirigido de la enfermedad.

La relación de miRNA19a y miRNA126 con FEV1 pre y post es muy similar, cuando hay menor gravedad de la enfermedad, las dos moléculas se observan disminuidas. Sin embargo, con los miRNA221 y miRNA193 se observa una relación menos directa, pues pacientes que con una concentración alta de estas moléculas tienen una baja respuesta al broncodilatador y pacientes que, con una concentración baja, tienen mejor respuesta al tratamiento. Esto apunta a que miRNA19a y miRNA126 resultarían buenos biomarcadores para analizar la gravedad de la enfermedad y poder ayudar a su estratificación.

CONCLUSIONES

En México, el asma representa un problema de salud pública, tiene una tendencia creciente en incidencia y prevalencia. La carga de esta enfermedad afecta de manera diferencial a hombres y mujeres de distintos grupos de edad, presentándose la mayor incidencia, prevalencia y AVAD en etapas tempranas de la vida y la mayor mortalidad por asma en edades avanzadas. Estos resultados y la existencia de disparidades geográficas ponen de manifiesto la necesidad tanto de una estrategia nacional como de un plan subnacional de control del asma para reducir las pérdidas de salud evitables y reducir la brecha entre la población afectada de cada estado federal de la República Mexicana. Además, el diagnóstico certero y mejores blancos terapéuticos pueden influir de manera sustancial en el control poblacional. En ese sentido los miRNAs resultan moléculas prometedoras, puesto que son estudios no invasivos y con distintos puntos de control en la fisiopatología, nosotros encontramos miRNA19a y miRNA126 sobreexpresado y miRNA 221 y 193 subexpresado en sujetos asmáticos. Mostramos también una relación con la gravedad de la enfermedad, en la que se observa que cuando hay menor gravedad de la enfermedad, miRNA19a y miRNA126 están sobreexpresadas, mientras que con miRNA221 y miRNA193 algunos pacientes que tienen una sobreexpresión tienen una respuesta baja al broncodilatador, y pacientes que tienen una subexpresión tienen mejor respuesta al tratamiento. Es importante expandir el estudio de estas cuatro moléculas para poderlas utilizar tanto como posibles biomarcadores como blancos terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas Abul K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Cellular and Molecular Immunology*. In Elsevier: Vol. 10a ed.
2. de la Rubia, S. G., & Sánchez, S. P. (2016). Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral*. 20(2), 80-93.
3. Villajos, I. S. G., Hernández, N. H., Pérez, R. V., Campos, M., García-Alonso, A. M., & López, M. Á. (1998). Diferente expresión de CD45RA y CD45RO por linfocitos T CD4+ en asma intrínseca y extrínseca. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín*. 13(3), 160-166.
4. Herrera-García, J. C., Sánchez-Casas, G. A., Arellano-Jaramillo, L. E., Lechuga-Hernández, S., Carreto-Sulvaran, C., Arellano-Montellano, E. I., & Contreras-Andrade, R. I. (2015). Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. *Medicina Interna de México*. 31(6), 693-700.
5. Becerril-Ángeles, M., & Pérez Chavira, R. (2011). Martínez Aguilar Nora. Tratamiento del asma persistente y de difícil control: actualización de la terapia anti-IgE. *Rev Alerg Mex*. 58 (Supl 1), 1-18
6. Papi, A., Blasi, F., Canonica, G. W., Morandi, L., Richeldi, L., & Rossi, A. (2020). Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 16, 1-11.
7. López-Tiro, J., Contreras-Contreras, A., Rodríguez-Arellano, M. E., & Costa-Urrutia, P. (2022). Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study. *World Allergy Organization Journal*. 15(7), 100662.
8. Carrillo, G., Mendez-Domínguez, N., Datta-Banik, R., Figueroa-Lopez, F., Estrella-Chan, B., Alvarez-Baeza, A., & Garza, N. (2020). Asthma mortality and hospitalizations in Mexico from 2010 to 2018: retrospective epidemiologic profile. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(14), 5071.
9. Pazmiño, F. A., & Navarrete-Jiménez, M. L. (2014). Immunologic mechanisms involved in the pathology of allergic asthma. *Revista de la Facultad de Medicina*. 62(2), 265-277.
10. Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., & Coffman, R. L. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology (Baltimore, MD.: 1950)*. 136(7), 2348-2357.
11. Mazzeo, G., Bianco, A., Catena, E., De Palma, R., & Abbate, G. F. (2000). Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy*. 55, 6-9.

12. Wills-Karp, M., Santeliz, J., & Karp, C. L. (2001). The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews Immunology*. 1(1), 69-75.
13. Umetsu, D. T., McIntire, J. J., Akbari, O., Macaubas, C., & DeKruyff, R. H. (2002). Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nature immunology*. 3(8), 715-720.
14. Sckisel, G. D., Bouchlaka, M. N., Monjazebe, A. M., Crittenden, M., Curti, B. D., Wilkins, D. E., & Murphy, W. J. (2015). Out-of-sequence signal 3 paralyzes primary CD4+ T-cell-dependent immunity. *Immunity*, 43(2), 240-250.
15. Carrillo, G., Mendez-Domínguez, N., Datta-Banik, R., Figueroa-Lopez, F., Estrella-Chan, B., Alvarez-Baeza, A., & Garza, N. (2020). Asthma mortality and hospitalizations in Mexico from 2010 to 2018: retrospective epidemiologic profile. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(14), 5071.
16. Renz, H. (1995). The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation. *Experimental Dermatology*. 4(4), 173-182.
17. Brady, K., Fitzgerald, S., Ingvarsson, S., Borrebaeck, C. A., & Moynagh, P. N. (2001). CD40 employs p38 MAP kinase in IgE isotype switching. *Biochemical and biophysical research communications*. 289(1), 276-281.
18. Turner, H., & Kinet, J. P. (1999). Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature*. 402 (Suppl 6760), 24-30.
19. Dournes, G., & Laurent, F. (2012). Airway remodelling in asthma and COPD: findings, similarities, and differences using quantitative CT. *Pulmonary Medicine*. 2012, 670414
20. Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., ... & Palucka, K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annual review of immunology*. 18(1), 767-811.
21. Kaliński, P., Hilkens, C. M., Wierenga, E. A., & Kapsenberg, M. L. (1999). T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunology Today*. 20(12), 561-567.
22. Soumelis, V., Reche, P. A., Kanzler, H., Yuan, W., Edward, G., Homey, B., ... & Liu, Y. J. (2002). Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature Immunology*. 3(7), 673-680.
23. Asokanathan, N., Graham, P. T., Fink, J., Knight, D. A., Bakker, A. J., McWilliam, A. S., ... & Stewart, G. A. (2002). Activation of protease-activated receptor (PAR)-1, PAR-2, and PAR-4 stimulates IL-6, IL-8, and prostaglandin E2 release from human respiratory epithelial cells. *The Journal of Immunology*. 168(7), 3577-3585.
24. Dieu, M. C., Vanbervliet, B., Vicari, A., Bridon, J. M., Oldham, E., Ait-Yahia, S., ... & Caux, C. (1998). Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *The Journal of Experimental Medicine*. 188(2), 373-386.

25. Campbell, J. J., Bowman, E. P., Murphy, K., Youngman, K. R., Siani, M. A., Thompson, D. A., ... & Butcher, E. C. (1998). 6-C-kine (SLC), a lymphocyte adhesion-triggering chemokine expressed by high endothelium, is an agonist for the MIP-3 β receptor CCR7. *The Journal of Cell Biology*. 141(4), 1053-1059.
26. Gunn, M. D., Kyuwa, S., Tam, C., Kakiuchi, T., Matsuzawa, A., Williams, L. T., & Nakano, H. (1999). Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. *The Journal of Experimental Medicine*. 189(3), 451-460.
27. Borovsky, Z., Mishan-Eisenberg, G., Yaniv, E., & Rachmilewitz, J. (2002). Serial triggering of T cell receptors results in incremental accumulation of signaling intermediates. *Journal of Biological Chemistry*. 277(24), 21529-21536.
28. Bachmann, M. F., McKall-Faienza, K., Schmits, R., Bouchard, D., Beach, J., Speiser, D. E., ... & Ohashi, P. S. (1997). Distinct roles for LFA-1 and CD28 during activation of naive T cells: adhesion versus costimulation. *Immunity*. 7(4), 549-557.
29. Geijtenbeek, T. B., Torensma, R., van Vliet, S. J., van Duijnhoven, G. C., Adema, G. J., van Kooyk, Y., & Figdor, C. G. (2000). Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell*. 100(5), 575-585.
30. Grakoui, A., Bromley, S. K., Sumen, C., Davis, M. M., Shaw, A. S., Allen, P. M., & Dustin, M. L. (1999). The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science*. 285(5425), 221-227.
31. Gunzer, M., Schäfer, A., Borgmann, S., Grabbe, S., Zänker, K. S., Bröcker, E. B., ... & Friedl, P. (2000). Antigen presentation in extracellular matrix: interactions of T cells with dendritic cells are dynamic, short lived, and sequential. *Immunity*. 13(3), 323-332.
32. Sharpe, A. H., & Freeman, G. J. (2002). The B7-CD28 superfamily. *Nature Reviews Immunology*. 2(2), 116-126
33. Martínez-Ramírez, Imelda, Aviles-Salas, Alejandro, Nava-Reyes, Hector, Ramos-Godínez, María del Pilar, Carvajal-Sandoval, Guillermo, Zamudio-Cortes, Pedro, & Parra-Hernández, Elías. (2006). Alteración de la actividad inflamatoria regulada por T H1-T H2 en asma. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 19(2), 136-142.
34. Amsen, D., Blander, J. M., Lee, G. R., Tanigaki, K., Honjo, T., & Flavell, R. A. (2004). Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell*. 117(4), 515-526.
35. Tanigaki, K., Tsuji, M., Yamamoto, N., Han, H., Tsukada, J., Inoue, H., & Honjo, T. (2004). Regulation of $\alpha\beta/\gamma\delta$ T cell lineage commitment and peripheral T cell responses by Notch/RBP-J signaling. *Immunity*. 20(5), 611-622.
36. Minter, L. M., Turley, D. M., Das, P., Shin, H. M., Joshi, I., Lawlor, R. G., & Osborne, B. A. (2005). Inhibitors of γ -secretase block in vivo and in vitro T helper

type 1 polarization by preventing Notch upregulation of Tbx21. *Nature Immunology*. 6(7), 680-688.

37. Maekawa, Y., Tsukumo, S. I., Chiba, S., Hirai, H., Hayashi, Y., Okada, H., & Yasutomo, K. (2003). Delta1-Notch3 interactions bias the functional differentiation of activated CD4+ T cells. *Immunity*. 19(4), 549-559.
38. Ansel, K. M., Lee, D. U., & Rao, A. (2003). An epigenetic view of helper T cell differentiation. *Nature Immunology*. 4(7), 616-623.
39. Hwang, E. S., Choi, A., & Ho, I. (2002). Transcriptional regulation of GATA-3 by an intronic regulatory region and fetal liver zinc finger protein 1. *The Journal of Immunology*. 169(1), 248-253.
40. Farrar, J. D., Ouyang, W., Löhning, M., Assenmacher, M., Radbruch, A., Kanagawa, O., & Murphy, K. M. (2001). An instructive component in T helper cell type 2 (Th2) development mediated by GATA-3. *The Journal of Experimental Medicine*. 193(5), 643-650.
41. Ouyang, W., Löhning, M., Gao, Z., Assenmacher, M., Ranganath, S., Radbruch, A., & Murphy, K. M. (2000). Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity*. 12(1), 27-37.
42. Moser, M., & Murphy, K. M. (2000). Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nature Immunology*. 1(3), 199-205.
43. Zhang, D. H., Yang, L., Cohn, L., Parkyn, L., Homer, R., Ray, P., & Ray, A. (1999). Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3. *Immunity*. 11(4), 473-482.
44. Kim, J. I., Ho, I. C., Grusby, M. J., & Glimcher, L. H. (1999). The transcription factor c-Maf controls the production of interleukin-4 but not other Th2 cytokines. *Immunity*. 10(6), 745-751.
45. Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 15(8), 509-524.
46. Baumjohann, D., & Ansel, K. M. (2013). MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nature Reviews Immunology*. 13(9), 666-678
47. Ender, C., & Meister, G. (2010). Argonaute proteins at a glance. *Journal of Cell Science*. 123(11), 1819-1823.
48. Cortez, M. A., Bueso-Ramos, C., Ferdin, J., Lopez-Berestein, G., Sood, A. K., & Calin, G. A. (2011). MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 8(8), 467-477.
49. Chen, X., Ba, Y., Ma, L., Cai, X., Yin, Y., Wang, K., & Zhang, C. Y. (2008). Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research*. 18(10), 997-1006.
50. Noferesti, S. S., Sohel, M. M. H., Hoelker, M., Salilew-Wondim, D., Tholen, E., Looft, C., & Tesfaye, D. (2015). Controlled ovarian hyperstimulation induced

changes in the expression of circulatory miRNA in bovine follicular fluid and blood plasma. *Journal of Ovarian Research*. 8, 1-16.

51. Arroyo, J. D., Chevillet, J. R., Kroh, E. M., Ruf, I. K., Pritchard, C. C., Gibson, D. F., ... & Tewari, M. (2011). Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 108(12), 5003-5008
52. Chim, S. S., Shing, T. K., Hung, E. C., Leung, T. Y., Lau, T. K., Chiu, R. W., & Dennis Lo, Y. M. (2008). Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clinical Chemistry*. 54(3), 482-490.
53. da Silveira, J. C., Veeramachaneni, D. R., Winger, Q. A., Carnevale, E. M., & Bouma, G. J. (2012). Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle. *Biology of Reproduction*. 86(3), 71-1.
54. Sang, Q., Yao, Z., Wang, H., Feng, R., Wang, H., Zhao, X., ... & Wang, L. (2013). Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98(7), 3068-3079.
55. Soheli, M. M. H., Hoelker, M., Noferesti, S. S., Salilew-Wondim, D., Tholen, E., Looft, C., & Tesfaye, D. (2013). Exosomal and non-exosomal transport of extracellular microRNAs in follicular fluid: implications for bovine oocyte developmental competence. *PLoS One*. 8(11), e78505.
56. Levänen, B., Bhakta, N. R., Paredes, P. T., Barbeau, R., Hiltbrunner, S., Pollack, J. L., & Wheelock, Å. M. (2013). Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(3), 894-903.
57. Sisco, K. L. (2001). Is RNA in serum bound to nucleoprotein complexes?. *Clinical Chemistry*. 47(9), 1744-1745.
58. El-Hefnawy, T., Raja, S., Kelly, L., Bigbee, W. L., Kirkwood, J. M., Luketich, J. D., & Godfrey, T. E. (2004). Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for cancer diagnostics. *Clinical Chemistry*. 50(3), 564-573.
59. Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 9(6), 654-659
60. GBD Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Available online: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accessed on 21/01/2022).
61. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Nov 25;26(Suppl 1):1-104. doi: 10.5588/ijtld.22.1010. PMID: 36303302

62. Brasier, A.R. (2014) *Heterogeneity in asthma*, 1 ed.; Humana New York: New York
63. Simpson, L. J., Patel, S., Bhakta, N. R., Choy, D. F., Brightbill, H. D., Ren, X. & Ansel, K. M. (2014). A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nature Immunology*. 15(12), 1162-1170.
64. Mattes, J., Collison, A., Plank, M., Phipps, S., & Foster, P. S. (2009). Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 106(44), 18704-18709.
65. Jia, M., Chu, C., & Wang, M. (2018). Correlation of microRNA profiles with disease risk and severity of allergic rhinitis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 11(3), 1791.
66. Pan, J., Yang, Q., Zhou, Y., Deng, H., Zhu, Y., Zhao, D., & Liu, F. (2020). MicroRNA-221 modulates airway remodeling via the PI3K/AKT pathway in OVA-induced chronic murine asthma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 8, 495
67. Rial, M. J., Cañas, J. A., Rodrigo-Muñoz, J. M., Valverde-Monge, M., Sastre, B., Sastre, J., & Del Pozo, V. (2021). Changes in serum microRNAs after anti-IL-5 biological treatment of severe asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(7), 3558.
68. Garcia-Garcia, M. L., Rey, C. C., & del Rosal Rabes, T. (2016). Pediatric asthma and viral infection. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 52(5), 269-273.
69. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/data-input-sources>
70. Soriano, J. B., Kendrick, P. J., Paulson, K. R., Gupta, V., Abrams, E. M., Adedoyin, R. A., ... & Moradi, M. (2020). Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 8(6), 585-596.
71. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/code/cod-2>.
72. World Health Organization. Asthma; WHO: Geneve, 15/12/2022 2022
73. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/code/nonfatal-2>
74. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
75. Bush, A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatrica* 2018, 70, 13.
76. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012
77. De Helsinki, D. (2017). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Asociación Médica Mundial*.
78. GBD Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Available online: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accessed on 21/01/2022).

79. Martinez, A.; de la Rosa, R.; Mujahid, M.; Thakur, N. (2021) Structural racism and its pathways to asthma and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 148, 1112-1120.
80. Chung, K.F (2017). Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139, 1071-1081.
81. Rehman, A.; Amin, F.; Sadeeqa, S. (2018). Prevalence of asthma and its management: A review. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 68. 1823-1827.
82. Vedanthan, P.K.; Mahesh, P.A.; Vedanthan, R.; Holla, A.D.; Liu, A.H. (2006). Effect of animal contact and microbial exposures on the prevalence of atopy and asthma in urban vs rural children in India. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 96, 571-578.
83. D'Amato, G.; Holgate, S.T.; Pawankar, R.; Ledford, D.K.; Cecchi, L.; Al-Ahmad, M.; Al-Enezi, F.; Al- Muhsen, S.; Ansotegui, I.; Baena-Cagnani, C.E. (2015). Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organization Journal*. 8, 1-52.
84. Krishna, M.T.; Mahesh, P.A.; Vedanthan, P.K.; Mehta, V.; Moitra, S.; Christopher, D.J. (2020). Pediatric allergic diseases in the Indian subcontinent—Epidemiology, risk factors and current challenges. *Pediatric Allergy and Immunology*. 31, 735-744.
85. Skevaki, C.; Ngocho, J.S.; Amour, C.; Schmid-Grendelmeier, P.; Mmbaga, B.T.; Renz, H. (2021) Epidemiology and management of asthma and atopic dermatitis in Sub-Saharan Africa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 148, 1378-1386.
86. To, T.; Stanojevic, S.; Moores, G.; Gershon, A.S.; Bateman, E.D.; Cruz, A.A.; Boulet, L.-P. (2012) Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 12, 1- 8.
87. Asher, M.I.; Rutter, C.E.; Bissell, K.; Chiang, C.-Y.; El Sony, A.; Ellwood, E.; Ellwood, P.; García-Marcos, L.; Marks, G.B.; Morales, E. (2021) Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *The Lancet*. 398, 1569-1580.
88. Yangzong, Y.; Shi, Z.; Nafstad, P.; Håheim, L.L.; Luobu, O.; Bjertness, E. (2012). The prevalence of childhood asthma in China: a systematic review. *BMC Public Health*. 12, 1-10.
89. Shah, R.; Newcomb, D.C. (2018) Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 9, 2997.
90. De Martinis, M.; Sirufo, M.M.; Suppa, M.; Di Silvestre, D.; Ginaldi, L. (2020) Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 21, 1535.

91. Honkamäki, J.; Hisinger-Mölkänen, H.; Ilmarinen, P.; Piirilä, P.; Tuomisto, L.E.; Andersén, H.; Huhtala, H.; Sovijärvi, A.; Backman, H.; Lundbäck, B. (2019) Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respiratory Medicine*. 154, 56-62.
92. Cooper, P.; Rodrigues, L.; Cruz, A.; Barreto, M. (2009) Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 64, 5-17.
93. Schei, M.A.; Hessen, J.O.; Smith, K.R.; Bruce, N.; McCracken, J.; Lopez, V. (2004) Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 14, S110-S117.
94. Asher, I.; Haahtela, T.; Selroos, O.; Ellwood, P.; Ellwood, E. (2017). Global Asthma Network survey suggests more national asthma strategies could reduce burden of asthma. *Allergologia et Immunopathologia*. 45, 105- 114.
95. Yaghoubi, M.; Adibi, A.; Safari, A.; FitzGerald, J.M.; Sadatsafavi, M. (2019). The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 200, 1102-1112.
96. Yang, G. S., Hou, W., & Ou, J. L.(2020). Rs739837 affects the severity of asthma by disrupting the binding of microRNA-885. *Personalized Medicine*. 17(2), 121-127.
97. Rial, M. J., Cañas, J. A., Rodrigo-Muñoz, J. M., Valverde-Monge, M., Sastre, B., Sastre, J., & Del Pozo, V. (2021) Changes in serum microRNAs after anti-IL-5 biological treatment of severe asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(7), 3558.
98. Jian, B., Li, Z., Xiao, D., He, G., Bai, L., & Yang, Q. (2016). Downregulation of microRNA-193-3p inhibits tumor proliferation migration and chemoresistance in human gastric cancer by regulating PTEN gene. *Tumor Biology*. 37, 8941-8949.
99. Wen, X., Yan, J., Han, X. R., Zheng, G. H., Tang, R., Liu, L. F., ... & Zheng, Y. L. (2018). PTEN gene silencing contributes to airway remodeling and induces airway smooth muscle cell proliferation in mice with allergic asthma. *Journal of Thoracic Disease*. 10(1), 202.
100. Jia, M., Chu, C., & Wang, M. (2018). Correlation of microRNA profiles with disease risk and severity of allergic rhinitis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 11(3), 1791.
101. Tian, M., Ji, Y., Wang, T., Zhang, W., Zhou, Y., & Cui, Y (2018). Changes in circulating microRNA-126 levels are associated with immune imbalance in children with acute asthma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 32:1-7
102. Qin, H. B., Xu, B., Mei, J. J., Li, D., Liu, J. J., Zhao, D. Y., & Liu, F. (2012) Inhibition of miRNA-221 suppresses the airway inflammation in asthma. *Inflammation*. 35: 1595-1599.
103. Boudewijn, I. M., Roffel, M. P., Vermeulen, C. J., Nawijn, M. C., Kok, K., Terpstra, M. M., & van den Berge, M. (2020). A novel role for bronchial microRNAs and long

- noncoding RNAs in asthma remission. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 202(4), 614-618.
104. Kho, A. T., Sharma, S., Davis, J. S., Spina, J., Howard, D., McEnroy, K., & Tantisira, K. G. (2016). Circulating MicroRNAs: association with lung function in asthma. *PloS One*. 11(6).
 105. Jia, M., Chu, C., & Wang, M. (2018). Correlation of microRNA profiles with disease risk and severity of allergic rhinitis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 11(3), 1791.
 106. Haj-Salem, I., Fakhfakh, R., Bérubé, J. C., Jacques, E., Plante, S., Simard, M. J., & Chakir, J. (2015). MicroRNA-19a enhances proliferation of bronchial epithelial cells by targeting TGF β R2 gene in severe asthma. *Allergy*. 70(2), 212-219.
 107. Sun, Q., Liu, L. I., Wang, H., Mandal, J., Khan, P., Hostettler, K. E. & Roth, M. (2017). Constitutive high expression of protein arginine methyltransferase 1 in asthmatic airway smooth muscle cells is caused by reduced microRNA-19a expression and leads to enhanced remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 140(2), 510-524.
 108. Kho, A. T., McGeachie, M. J., Moore, K. G., Sylvia, J. M., Weiss, S. T., & Tantisira, K. G. (2018) Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma. *Respiratory Research*. 19, 1-9.
 109. Ishizaki, T., Tamiya, T., Taniguchi, K., Morita, R., Kato, R., Okamoto, F. & Yoshimura, A. (2011). miR126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through suppressing Spred1. *Genes to Cells*. 16(7), 803-814.
 110. Huang, J., Zhu, L., Qiu, C., Xu, X., Zhang, L., Ding, X., & Zhang, X. (2017). MicroRNA miR-126-5p enhances the inflammatory responses of monocytes to lipopolysaccharide stimulation by suppressing cylindromatosis in chronic HIV-1 infection. *Journal of Virology*. 91(10), 10-1128.
 111. Dai, X., Chen, X., Chen, Q., Shi, L., Liang, H., Zhou, Z. & Xia, L. (2015). MicroRNA-193a-3p reduces intestinal inflammation in response to microbiota via down-regulation of colonic PepT1. *Journal of Biological Chemistry*. 290(26), 16099-16115.
 112. D'Argenio, V., Del Monaco, V., Paparo, L., De Palma, F. D. E., Nocerino, R., D'Alessio, F., Visconte, F., Discepolo, V., Del Vecchio, L., Salvatore, F., & Berni Canani, R. (2018). Altered miR-193a-5p expression in children with cow's milk allergy. *Allergy*. 73(2), 379–386.
 113. Dai, X., Chen, X., Chen, Q., Shi, L., Liang, H., Zhou, Z., & Xia, L. (2015). MicroRNA-193a-3p reduces intestinal inflammation in response to microbiota via down-regulation of colonic PepT1. *Journal of Biological Chemistry*. 290(26), 16099-16115.
 114. Yang, M., Eysers, F., Xiang, Y., Guo, M., Young, I. G., Rosenberg, H. F., & Foster, P. S. (2014). Expression profiling of differentiating eosinophils in bone marrow

cultures predicts functional links between microRNAs and their target mRNAs. *PloS One*, 9(5), e97537.

115. Zhang, K., Liang, Y., Feng, Y., Wu, W., Zhang, H., He, J., ... & Zhen, G. (2018). Decreased epithelial and sputum miR-221-3p associates with airway eosinophilic inflammation and CXCL17 expression in asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2018. 315(2), L253-L264.
116. Singh, S. P., Chand, H. S., Langley, R. J., Mishra, N., Barrett, T., Rudolph, K., ... & Sopori, M. (2017). Gestational exposure to sidestream (secondhand) cigarette smoke promotes transgenerational epigenetic transmission of exacerbated allergic asthma and bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Immunology*. 198(10), 3815-3822.
117. Xiao, R., Noël, A., Perveen, Z., & Penn, A. L. (2016). In utero exposure to second-hand smoke activates pro-asthmatic and oncogenic miRNAs in adult asthmatic mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 57(3), 190-199.
118. Mayoral, R. J., Deho, L., Rusca, N., Bartonicek, N., Saini, H. K., Enright, A. J., & Monticelli, S. (2011) MiR-221 influences effector functions and actin cytoskeleton in mast cells. *PloS One*. 6(10), e26133.

ANEXOS

Anexo 1. Lista de las 46 fuentes de entrada de datos de México utilizadas por la GBD para estimar la carga del asma.

Título	Período cubierto	Geografía	Tipo de datos	Tipo de datos secundarios
Asociación entre obesidad y asma en niños preescolares mexicanos	01/2005 a 12/2005	México	Literatura científica	
Asma en adolescentes tardíos del occidente de México: prevalencia y factores asociados	01/2009 a 12/2009	México	Literatura científica	
Variación mundial de la prevalencia y gravedad de los síntomas del asma: tercera fase del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia	01/2000 a 12/2003	Global	Literatura científica	
Asociación entre obesidad y asma en niños preescolares mexicanos	01/2005 a 12/2005	México	Literatura científica	
Asma en adolescentes tardíos del occidente de México: prevalencia y factores asociados	01/2009 a 12/2009	México	Literatura científica	
Variación mundial de la prevalencia y gravedad de los síntomas del asma: tercera fase del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia	01/2000 a 12/2003	Global	Literatura científica	
México - Encuesta sobre Salud, Bienestar y Envejecimiento en América Latina y el Caribe 1999-2000	10/1999 a 12/2000	México, Distrito Federal	Encuesta	Hogar
Encuesta sobre la vida familiar en México 2002	01/2002 a 12/2002	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
Encuesta sobre la vida familiar en México 2005-2006	01/2005 a 12/2006	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
Encuesta sobre la vida familiar en México 2008-2013	11/2008 a 10/2013	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
Estudio sobre salud y envejecimiento en México 2012	10/2012 a 11/2012	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
Encuesta de Ingresos y Gastos de los Hogares de México 2002	08/2002 a 11/2002	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional

Anuario de Morbilidad de México 2012	01/2012 a 12/2012	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Anuario de morbilidad de México 2013	01/2013 a 12/2013	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Anuario de morbilidad de México 2014	01/2014 a 12/2014	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
México Encuesta Nacional de Salud 1994	01/1994 a 12/1994	México	Encuesta	Transversal, Hogar, Individual, Entrevista
Encuesta Nacional de Salud de México 1999-2000	09/1999 a 03/2000	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
México Encuesta Nacional de Nutrición 1998-1999	10/1998 a 03/1999	México	Encuesta	Nacionalmente representativo, Urbano-rural representativo
México Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño 2002-2003	11/2002 a 04/2003	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
México Encuesta Nacional de Salud Escolar 2008	09/2007 a 06/2008	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México (ENSANUT) 2018-2019	07/2018 a 06/2019	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
México Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2005-2006	10/2005 a 05/2006	México	Encuesta	Hogares, Representatividad subnacional
México Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011-2012	06/2011 a 12/2012	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
México Iniciativa Salud Mesoamericana Censo de línea de base y encuesta de hogares 2013	01/2013 a 06/2013	México, Chiapas	Encuesta	Transversal, Hogar, Individual, Entrevista
México Secretaría de Salud Altas hospitalarias 2011	01/2011 a 12/2011	México	Datos administrativos	Alta, Hospitalización, Representatividad subnacional
México Secretaría de Salud Altas hospitalarias 2014	01/2014 a 12/2014	México	Datos administrativos	Alta, Hospitalización, Subnacionalmente representativo
Boletín de Epidemiología SUIVE de México Semana 1 de 2017 - No. 1 Vol. 34	01/2010 a 01/2017	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional

Boletín de epidemiología SUIVE de México semana 2 de 2017 - núm. 2, vol. 34	01/1981 a 01/2017	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 52 1995	01/1995 a 12/1995	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 52 1996	01/1996 a 12/1996	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 53 1997	01/1997 a 12/1997	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 52 1998	01/1998 a 12/1998	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 52 1999	01/1999 a 12/1999	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Epidemiológico SUIVE México Semana 52 2000	01/2000 a 12/2000	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín epidemiológico SUIVE de México semana 52 2013	01/2013 a 12/2013	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín de epidemiología SUIVE de México semana 53 de 2014	01/2014 a 12/2014	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín epidemiológico SUIVE de México semana 52 de 2015	01/2015 a 12/2015	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín epidemiológico SUIVE de México semana 52 de 2016	01/2016 a 12/2016	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
México SUIVE Boletín semanal de epidemiología 2017	01/2016 a 12/2017	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
México SUIVE Boletín semanal de epidemiología 2018	01/2009 a 12/2018	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
México SUIVE Boletín semanal de epidemiología 2019	01/2013 a 12/2019	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional
Boletín Semanal de Epidemiología SUIVE México 2020	01/2015 a 12/2020	México	Vigilancia epidemiológica	Representatividad subnacional

México Estudio de la OMS sobre el Envejecimiento Global y la Salud de los Adultos 2009-2010	01/2009 a 12/2010	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional
México Encuesta Mundial de Salud 2002-2003	11/2002 a 08/2003	México	Encuesta	Hogar, Individual,
Locales Población general COVID-19 Encuesta sobre la perturbación de los servicios sanitarios 2020	2020-07-01	Global	Encuesta	Transversal, Individual
Locales Población general COVID-19 Encuesta sobre la perturbación de los servicios sanitarios 2020	2020-07-01	Global	Encuesta	Transversal, Individual
Locales Población general COVID-19 Encuesta sobre la perturbación de los servicios de salud 2021	05/2021 a 06/2021	Global	Encuesta	Transversal, Individual
Variaciones regionales en la prevalencia de síntomas asmáticos en niños latinoamericanos	01/2001 a 12/2003	América	Literatura científica	
Variaciones mundiales en la prevalencia de los síntomas del asma: el Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia (ISAAC)	01/1986 a 12/1996	Global	Literatura científica	
Registro Civil de México - Defunciones	1980 a 2017	México	Encuesta	Representatividad nacional y subnacional

Anexo 2. Ponderaciones de estado de salud y discapacidad definidas por la GBD ⁽¹⁾.

Gravedad del asma (% del total, intervalo de incertidumbre del 95%)	Definición del estado de salud	Peso por discapacidad
Asintomáticos (36,2; 35,0 a 37,3)		
Controlada (19,9; 13,6 a 27,8)	Una persona que experimenta tos y sibilancias una vez al mes pero sin interferir en sus actividades diarias	0,015 (0,007 a 0,026)
Parcialmente controlado (20,6, 15,1 a 25,8)	Una persona que experimenta tos y sibilancias una vez a la semana y tiene alguna dificultad con las actividades diarias.	0,036 (0,022 a 0,055)
No controlada (23,3, 18,7 a 30,3)	Una persona que experimenta tos, sibilancias y dificultad para respirar más de dos veces por semana, lo que le causa dificultades con las actividades cotidianas y le despierta durante la	0,133 (0,086 a 0,192)

Anexo 3. Operacionalización de las variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala medición	Unidad medida
Características demográficas					
Sexo	Nominación dada para diferenciar masculino de femenino.	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Edad	Cantidad de años cumplidos	Años cumplidos	Cuantitativa	Discreta	Años
Estudios paraclínicos					
Eosinofilos	Célula del sistema inmune la cual tiene gránulos especializados en liberar proteínas durante las infecciones por elmintos, las reacciones alérgicas y el asma.	Numero de eosinófilos obtenidos en biometría hemática.	Cuantitativa	Discreta	Células por microlitro de sangre
IgE	Isotipo de anticuerpo implicada en las respuestas alérgicas a y en la respuesta inmune efectiva contra helmintos.	Unidades internacionales de IgE obtenidos en la biometría hemática.	Cuantitativa	Continua	Unidades por mililitro
FEV1pre	Volumen espiratorio forzado en el primer	Cantidad de aire espirado en el primer	Cuantitativa	Continua	Porcentaje

	segundo, antes de la aplicación del broncodilatador	segundo de la exalación			
FEV1pos	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, posterior a la aplicación del broncodilatador	Cantidad de aire espirado en el primer segundo de la exalación posterior a la aplicación de un broncodilatador	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Pruebas cutáneas	Aplicación de un antígeno intradérmico que en personas sensibilizadas causará un habón.	Si la aplicación del alérgeno resultó en una pápula o habón será alérgico. Si el paciente no responde a ningún alérgeno será no alérgico. Si el paciente no responde al control positivo (histamina) es anérgico.	Cualitativa	Nominal	1. Si alérgico 2. No alérgico 3. anérgico
Número de alérgenos	Cantidad de alérgenos a los que la persona resulta alérgica en las pruebas cutáneas.	Número de habones a los que el paciente es positivo tras la aplicación de los alérgenos.	Cuantitativa	Discreta	Número de alérgenos

miRNAs					
miR-19a	RNA no codificante pequeño (20-24 nt) pertenece la familia de miRNAs17-92. Es un miRNA policistrónico o con funciones pleiotrópicas en la supervivencia, proliferación, diferenciación y angiogénesis celular.	Se utilizó el método delta-delta CT para calcular el <i>fold gene</i> relativo de la expresión génica de las muestras al realizar la PCR.	Cuantitativa	Continua	delta delta: D/Promedios CT Normales
miR-126	Tiene expresión anormal en muchas enfermedades como retinopatía diabética y enfermedades oncológicas	Se utilizó el método delta-delta CT para calcular el <i>fold gene</i> relativo de la expresión génica de las muestras al realizar la PCR.	Cuantitativa	Continua	delta delta: D/Promedios CT Normales
miR-221	miR-221/miR-222 miRNAs homologos involucrados en varios tipos de progresión y desarrollo del cáncer: controlando las vías de	Se utilizó el método delta-delta CT para calcular el <i>fold gene</i> relativo de la expresión génica de las muestras al realizar la PCR.	Cuantitativa	Continua	delta delta: D/Promedios CT Normales

	señalización proliferativa, evitando las muertes celulares resultantes de los supresores tumorales, controlando la angiogénesis e incluso apoyando la transición epitelial-mesenquimal.				
miR-193	Involucrado en procesos oncológicos de ovario, modula a STAT3.	Se utilizó el método delta-delta CT para calcular el <i>fold gene</i> relativo de la expresión génica de las muestras al realizar la PCR.	Cuantitativa	Continua	delta delta: D/Promedios CT Normales

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Regulación de la respuesta TH2 en linfocitos ICOS+ de sangre periférica mediante miRNAs 17-92

Investigador principal: Dr. Ricardo Lascurain Ledesma

Sede donde se realizará el estudio: Facultad de Medicina, UNAM

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. Se ha encontrado que en los pacientes con asma alérgica hay un grupo de moléculas llamadas miRNAs 17-92, que se encuentran incrementadas y que podrían estar interviniendo en el desarrollo de la enfermedad. El propósito de este estudio es determinar la forma en la que estas moléculas regulan la respuesta alérgica para así encontrar posibles blancos terapéuticos y un diagnóstico más certero de la enfermedad.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Este estudio de investigación tiene como objetivos realizar una medición de los miRNAs 17-92 en sangre de pacientes con asma alérgica y posteriormente evaluar el efecto de las mismas en el desarrollo de la enfermedad midiendo algunos marcadores inflamatorios propios del asma. Esperamos encontrar posibles tratamientos eficaces, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio NO causará beneficio directo para usted, sin embargo su participación ayudará a que la ciencia avance en la comprensión del asma, ya que en estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que estas moléculas (miRNAs 17-92) se encuentran incrementados en algunas células pulmonares de los pacientes con asma alérgica. Con este estudio se conocerá de manera clara la forma en la que estas moléculas regulan la respuesta inflamatoria característica del asma alérgica.

Este estudio se dará a conocer en una revista especializada de circulación internacional, y permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le solicitarán la donación de 20 mL de sangre (equivalentes a dos tubos de vidrio). La extracción de sangre se realizará de su brazo y se utilizará material nuevo y estéril. Se medirán las moléculas mencionadas anteriormente y las células se cultivarán para su posterior análisis.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de una sola fase que implica la toma de sangre y un cuestionario sobre sus hábitos y antecedentes médicos. Es posible que tenga una pequeña molestia por la punción venosa y en algunos pacientes en raras ocasiones aparece un moretón o hematoma en el sitio de la punción. En caso de presentarse el moretón, la molestia desaparecerá en dos a tres días sin dejar ninguna consecuencia. Cabe mencionar que en muy raras ocasiones, solo que el paciente tenga un problema vascular, pudiera presentarse inflamación de la vena, posterior a la toma de sangre, en estos casos habrá vigilancia médica y si lo requiere se le administrarán medicamentos para disminuir la inflamación y se le indicará el procedimiento a seguir.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio: Teléfono: 5623 2136
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante): He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha _____

8. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: Regulación de la respuesta TH2 en linfocitos ICOS+ de sangre periférica mediante miRNAs 17-92

Investigador principal: Dr. Ricardo Lascurain Ledesma

Sede donde se realizará el estudio: Facultad de Medicina, UNAM

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha _____

Testigo Fecha _____

Testigo Fecha _____




c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

El trabajo realizado en esta tesis fue financiado parcialmente por el presupuesto anual asignado al Dr. Ricardo Lascuráin por la División de Investigación de la Facultad de Medicina, UNAM y por el programa PAPIIT-DGAPA IN220107-2

Article

Sex, Age, and Regional Disparities in the Burden of Asthma in Mexico from 1990 to 2019: A Secondary Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019

Ana Lopez-Bago¹, Ricardo Lascurain^{2,*}, Pavel E. Hernandez-Carreño³, Francisco Gallardo-Vera⁴, Jesus Argueta-Donohue⁵, Francisco Jimenez-Trejo⁶, David A. Fuentes-Zavaleta⁷, Saul A. Beltran-Ontiveros⁸, Delia M. Becerril-Camacho⁹, Victor A. Contreras-Rodriguez¹⁰ and Daniel Diaz^{11,*}

- ¹ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán 04510, Ciudad de México, Mexico; analopezbago@facmed.unam.mx
 - ² Unidad de Vinculación Científica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, Tlalpan 14610, Ciudad de México, Mexico
 - ³ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán 04510, Ciudad de México, Mexico; pavel.hernandez.mvz@uas.edu.mx
 - ⁴ Laboratorio de Biología Molecular y Bioseguridad Nivel III, Centro Médico Naval, Coyoacán 04470, Ciudad de México, Mexico; jfgallardo81@gmail.com
 - ⁵ Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Tlalpan 14370, Ciudad de México, Mexico; jadclear@yahoo.com
 - ⁶ Laboratorio de Morfología Celular y Tisular, Instituto Nacional de Pediatría, Coyoacán 04530, Ciudad de México, Mexico; trejofj@hotmail.com
 - ⁷ Laboratorio de Neuropsicología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán 04510, Ciudad de México, Mexico; dfuenteszmd@gmail.com
 - ⁸ Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80030, Sinaloa, Mexico; saul.beltran@uas.edu.mx
 - ⁹ Laboratorio de Biomedicina, Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Culiacán, Culiacán Rosales 80020, Sinaloa, Mexico; deliabecerril76@gmail.com
 - ¹⁰ Unidad Académica de Criminalística, Criminología y Ciencias Forenses, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80040, Sinaloa, Mexico; victorcontreras@uas.edu.mx
 - ¹¹ Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán 04510, Ciudad de México, Mexico
- * Correspondence: rlascurain@yahoo.com.mx (R.L.); ddiaz@ciencias.unam.mx (D.D.)



Citation: Lopez-Bago, A.; Lascurain, R.; Hernandez-Carreño, P.E.; Gallardo-Vera, F.; Argueta-Donohue, J.; Jimenez-Trejo, F.; Fuentes-Zavaleta, D.A.; Beltran-Ontiveros, S.A.; Becerril-Camacho, D.M.; Contreras-Rodriguez, V.A.; et al. Sex, Age, and Regional Disparities in the Burden of Asthma in Mexico from 1990 to 2019: A Secondary Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Sustainability* **2023**, *15*, 12599. <https://doi.org/10.3390/su151612599>

Academic Editors: Mihajlo (Michael) Jakovljevic and Lotfi Aleya

Received: 17 June 2023

Revised: 4 August 2023

Accepted: 17 August 2023

Published: 20 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Asthma is the most prevalent cause of chronic respiratory diseases. Herein, we evaluate the asthma burden in Mexico based on results from the Global Burden of Disease (GBD 2019) study 2019. Using data from the GBD 2019, we estimated asthma prevalence, incidence, mortality, and disability-adjusted lived years (DALYs) counts and crude and age-standardized rates per 100,000 people with a 95% uncertainty interval (UI) by sex and age at the national and subnational levels in Mexico from 1990 to 2019. At the national level, asthma affected 3.35 million (95% UI, 2.59–4.37) people, with 606.0 thousand (433.0–811.1) new incident cases and 1655 (3–1931) deaths during 2019. Asthma caused a slightly higher burden in females and affected mainly age groups between 1 and 14 years of age. The burden of asthma gradually decreased from 1990 to 2010. However, during the last decade (2010–2019), prevalence increased by 8.2%, as did incidence, by 11.3%, whereas mortality and DALYs decreased by 23.3 and 1.6%, respectively. Finally, the burden of asthma displayed a heterogeneous pattern of disease at the subnational level. In conclusion, asthma causes a significant health loss in Mexico that differentially affects the population distributed among the states of the country, thus causing health disparities that should be addressed to provide sustainable asthma diagnosis and control to reduce its burden, especially in the early stages of life.

Keywords: allergic diseases; atopic march; burden of disease; chronic respiratory diseases; DALYs; epidemiology; incidence; prevalence

1. Introduction

Globally, asthma is one of the most common chronic respiratory diseases affecting people of all ages [1]. Clinically, asthma is defined as chronic inflammation of the airways characterized by bronchial hyperresponsiveness to a wide variety of stimuli, such as pollen, cat hair, and household dust. Episodic asthma attacks result in reversible airway obstruction causing symptoms such as coughing, recurrent wheezing, shortness of breath and chest tightness, among others [2,3]. Asthma has no cure, but good management with inhaled medications, mainly bronchodilators and steroids, in conjunction with a reduction in exposure to asthma-triggering stimuli is needed to reduce inflammation and control the disease [4], thus allowing asthmatic people to live a normal life [5]. Nevertheless, asthma management and control in people living in low-income countries have been reported to be inadequate [6].

According to recent results from the Global Burden of Disease study 2019 (GBD 2019), the global prevalence of asthma was estimated at 3.54%, affecting 264.2 million people and causing 37 million new incident cases, with 461 thousand deaths worldwide in the general population during 2019 [7]. These figures explain why asthma represents a significant global economic burden and a worrying public health problem, which needs attention to develop prevention and cost-effective management approaches in middle- and low-income countries [2]. Therefore, there is an ongoing international and cooperative effort focused on describing the burden of asthma, as well as its control and management in different settings and locations in the world [8–12]. In Mexico, although several studies and surveys have been conducted on the epidemiology of asthma [13–17], these are limited to some locations, age groups, and years covered. In addition, given that Latin American countries are characterized by enormous contrasts in social, cultural, genetic, and environmental conditions both between and within localities, a heterogeneous epidemiology of asthma within a country is expected [18]. Thus, there is a need to estimate and describe the national and subnational burden of disease caused by asthma in Mexico.

In the present study, we conducted a secondary analysis using updated and reliable data from the most recent iteration of the GBD 2019 study [19]. Our analysis assessed the burden of disease caused by asthma in the general population of Mexico and by sex and age group from 1990 to 2019 at the national and subnational levels. The results from this study will be helpful in identifying the trends of asthma and finding any existing health disparities caused by this chronic respiratory disease. Likewise, describing the subnational pattern will be useful to guide location-specific efforts aimed at alleviating health loss due to asthma in places where the burden is the highest. Given that asthma is considered a public health issue, knowing its epidemiology represents an opportunity to respond to a growing problem by providing sustainable health management that incorporates efficient diagnosis and control measures in the most vulnerable population affected by this disease.

2. Methods

2.1. Overview of the Global Burden of Disease Study

The GBD 2019 study represents the most comprehensive global effort to understand the 369 leading causes of disease and injury affecting the population [19], including the study of the risk factors associated with health loss in men and women of all age groups in 204 countries and regions [20]. The present study was conducted in compliance with the GBD protocol by members of the GBD Mexico collaborative network [21,22]. Our study presents a secondary analysis of the estimates produced by the GBD in the last iteration of 2019 at the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), which is an independent institute at the University of Washington. Accordingly, our study used the estimations publicly available from the Global Health Data Exchange (GHDx) database of the IHME. The estimates produced by the GBD complied with the Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting (GATHER) statement [23].

2.2. Case Definition

According to the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD–10) of the World Health Organization (WHO), asthma corresponds to code J45 (J45.0, 45.1, 45.8, and 45.9). According to the GBD 2019, asthma is defined as a chronic lung disease characterized by bronchial spasms usually caused by allergic or hypersensitivity reactions that make breathing difficult. The case definition includes wheezing in the past year and self-report of a medical diagnosis (GBD 2019 two-pagers Asthma Level 3, pp. 24–25) [19].

2.3. Data Sources for the Modeling and Data Collection Process

In 2019, the GBD used 2891 data sources to estimate the fatal (2478) and nonfatal (413) components of the global burden of asthma, which are available for consultation at the following link: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/data-input-sources> (accessed on 12 April 2023). The GBD relies on secondary data and data collected by health ministries, a vast network of scientists, medical professionals, and government officials, all of whom participate in the creation of the most accurate disease and mortality estimates in the world. The primary data collection process consists of the following six steps: research design, project planning, instrument development, training and pilot, data collection, and analysis. The details are described in the Protocol for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors available at https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/GBD/March2020_GBD%20Protocol_v4.pdf (accessed on 1 August 2023).

In the case of asthma, the GBD relied primarily on data collected by other research organizations, and these data are gathered mainly by the GBD collaborator network that is formed by >7000 persons across the globe. This is because local stakeholders and in-country partners have the necessary expertise to localize specific data for a given country. Data sources included: (1) representative censuses, household surveys, and epidemiological surveillance data at the population level (national and subnational), from which data were captured on the use, access to, expenditure on, and perceived quality of treatment for the disease; (2) vital record systems and verbal autopsies, from which information was collected regarding the signs, symptoms, and demographic characteristics of the population with a disease, or questionnaires are used to determine the individual's cause of death by obtaining information from someone familiar with the deceased; (3) scientific articles focused on describing prevalence, systematic reviews and meta-analyses, and epidemiological surveillance data; and 4) information on medical claims and visits to health services. For the case of Mexico, 46 data sources were used and are listed in Supplementary Table S1.

2.4. Estimation of the Fatal Component

For the fatal component that includes deaths and years of life lost (YLLs), the GBD used the cause of death assembly model (CODEm), which is a standard and optimized GBD tool that is based on an assembly of different modeling methods. CODEm incorporates covariates that produce estimations of high predictive validity (pages 258–260, Appendix 1 of the GBD 2019 study) [19]. The flowchart and codes needed for the estimation of the fatal component of asthma can be found at the following link: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/code/cod-2> (accessed on 15 March 2023). Briefly, the process includes (1) standardization of the data sources, (2) mapping according to the ICD, (3) sex and age split, (4) redistribution of the junk codes, (5) noise reduction, and (6) generation of the database. From the database, covariates are entered (i.e., cumulative cigarette consumption for 10 and 5 years, healthcare access and quality index, outdoor pollution by fuels and PM2.5, per capita income, education, and the sociodemographic index) and models are produced to estimate (1) the number of deaths due to asthma by locality/year/age/sex and (2) the number of YLLs, which represent the sum of years of life lost due to premature death multiplied by the standard life expectancy for a locality [24].

2.5. Estimation of the Nonfatal Component

The link <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019/code/nonfatal-2> (accessed on 15 March 2023) presents both the flow chart and the codes used by the GBD to generate the nonfatal asthma estimates. Briefly, data processing was first performed, which consisted of (1) age and sex split, using the Meta-regression Bayesian Trimming tool (MR-BRT) to break down the estimates by sex proportionally to existing reports and fitting a cubic spline for age showing high values of asthma prevalence in younger males and a subsequent increase in older females; (2) modeling the excess mortality rate; and (3) adjusting for bias with MR-BRT, which allowed for improved comparability between different case definitions and study designs, as well as data from medical claims and surveillance studies (pages 883–887 of Appendix 1 of the GBD 2019 study) [19]. Then, from the processed data, a database was generated and used in the Disease Modeling Meta-Regression 2.1 (DisMod-MR 2.1) tool by which prevalence and incidence by locality/year/age/sex were estimated. The predictor covariates described below were also included during this process. Additionally, to estimate the number of years lived with disability (YLDs), prevalent cases were separated by severity into four patient groups using medical expenditure surveys: asymptomatic, controlled, partially controlled, and uncontrolled, and adjusted with the disability weight according to each severity level (Supplementary Table S2). YLDs represent the years of life lost due to disability caused by a disease and are obtained by multiplying the disability weight (0 = no health loss to 1 = death) caused by a specific sequela of the disease by the prevalence of that disease [24].

2.6. Predictive Covariates

The GBD used a collection of predictive covariates to model the fatal and nonfatal components of the asthma burden. The covariates, which were obtained from prior studies that found an association between them and asthma epidemiology, were incorporated into the DisMod model and divided into three levels (pages 258–260 and 883–887 of Appendix 1 of the GBD 2019 study) [19]. The first level included cumulative consumption of cigarettes (5 or 10 years) and standardized exposure variable (scalar combining exposure to all asthma risk factors) both of which showed a positive association with the estimations, and the healthcare access and quality index, which showed a negative influence; the second level, those which showed a positive influence on the direction of estimations and included smoking prevalence, indoor air pollution (such as cooking fuels), and outdoor air pollution measured as the concentration of PM_{2.5}; and the third level, those that were negatively associated with the estimates and included 10-year income per capita, education attainment (years per capita), and sociodemographic index (SDI, that integrates three dimensions (fertility, education, and lag-distributed income per capita)). The average standardized betas from each covariate indicated, for instance, that positive coefficients for the cumulative consumption of cigarettes, outdoor pollution, and indoor pollution were positively associated with increased death due to asthma. By contrast, negative coefficients for SDI, income per capita, healthcare access and quality, and years of education were associated with decreased death due to asthma [19].

2.7. Metrics and Reporting Standards

To estimate the burden of asthma in Mexico, we used publicly available data from the online query tool GHDx (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> accessed on 6 January 2023). We collected the estimates at the national and subnational levels for the 32 states by sex and 5-year age groups for the period from 1990 to 2019 [25]. To summarize the burden of asthma, we used counts, as well as the crude and age-standardized rate per 100,000 people for prevalence, incidence, mortality, and disability-adjusted life years (DALYs). DALYs incorporate both the fatal and nonfatal burden of asthma and correspond to the sum of YLLs and YLDs. All estimations were made by locality, year, sex, and age group, with 95% uncertainty intervals (UIs). For the estimates, uncertainty was propagated through each modeling step for 1000 draws, with UIs representing the 25th and 975th

percentiles of the ordered 1000-draw distribution [7]. In addition, we assessed trends in the asthma burden using annual estimates for the 30-year time series and estimated the crude, age-standardized percent change for each measurement over the last decade (2010 to 2019). The GBD 2019 study used Python version 3.7.0 (Python Software Foundation), Stata version 15.1 (StataCorp), and R version 3.4.1 (R Foundation). We used Prism 10 (GraphPad Inc., USA) to create all graphs.

3. Results

3.1. Temporal Changes in the Burden of Asthma in Mexico from 1990 to 2019

In general, changes in the crude estimates of the burden of asthma in Mexico were observed throughout the period studied. Although there was a trend toward a reduction in the number of cases from 1990 to 2000, during the decade from 2010 to 2019, there was an increase in the national burden of asthma. The percentage of deaths due to asthma increased by 1.56%, with prevalence and incidence showing the largest increase in the period (Table 1). A similar trend was observed in the age-standardized prevalence and incidence rate per 100,000 persons; despite the substantial reduction in the period from 1990 to 2010, there was an increase from 8.22 to 11.3%, respectively, between 2010 and 2019 (Figure 1a,b). By contrast, both mortality and DALY rates tended to decrease between 1990 and 2019, although, in both measurements, a differential slowdown in the reduction was observed during the last decade, as the age-standardized mortality rate per 100,000 persons decreased by 23.3% (95% uncertainty interval, 11.40 to 35.38%) from 2010 to 2019, and the DALY rate by 1.64% (8.40 to 5.24%) in the same period (Figure 1c,d).

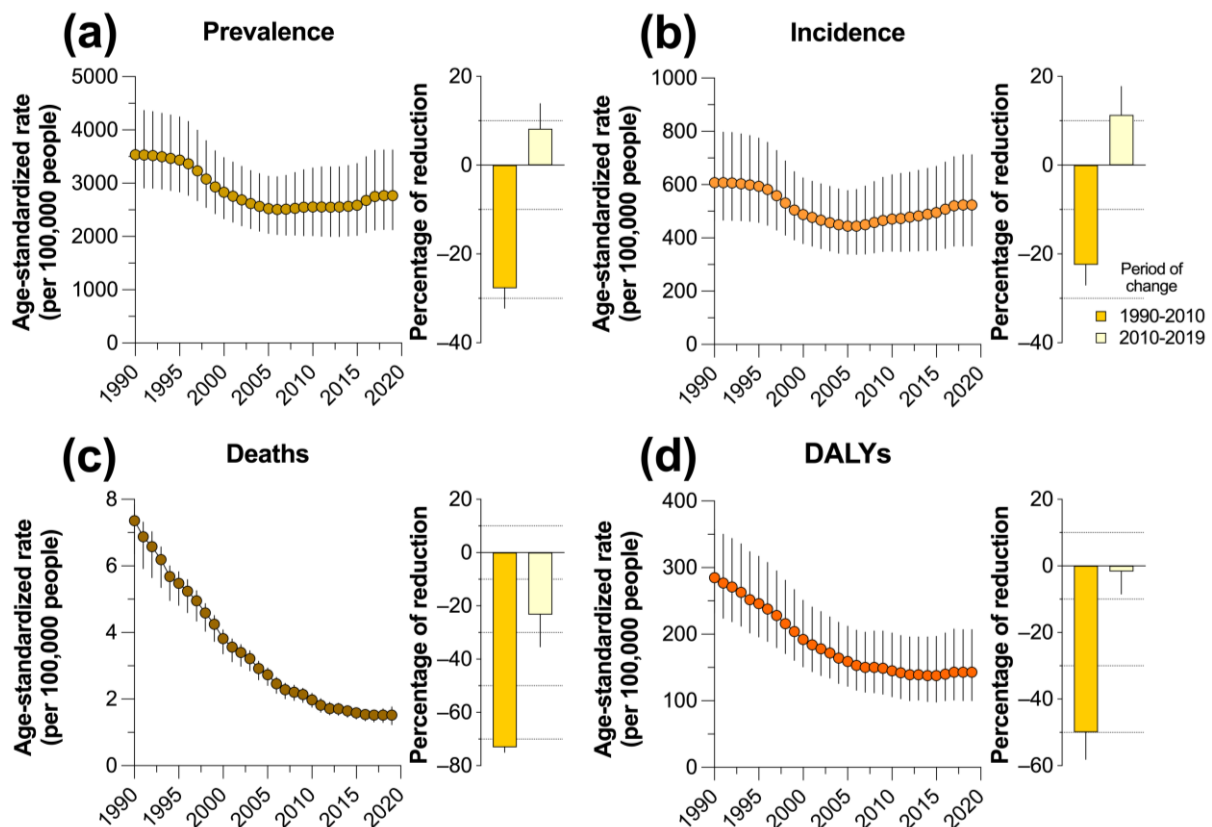


Figure 1. Temporal change in the burden of asthma in Mexico according to the age-standardized rate of (a) prevalence, (b) incidence, (c) mortality, and (d) DALYs per 100,000 persons from 1990 to 2019 and by decade of study.

Table 1. Estimated burden of asthma by decade and percentage change from 2010 to 2019 in the general population in Mexico.

Measure	Counts (95% UI)				Percentage Change from 2010 to 2019
	1990	2000	2010	2019	
Prevalence	3,193,956 (2,488,868 to 4,169,496)	2,962,753 (2,357,733 to 3,736,388)	2,985,740 (2,326,062 to 3,862,882)	3,353,355 (2,591,663 to 4,377,729)	12.31 (7.51 to 17.35)
Incidence	617,319 (455,781 to 841,052)	548,240 (415,215 to 717,186)	551,725 (408,040 to 751,456)	606,000 (433,053 to 811,132)	9.84 (4.01 to 15.72)
Deaths	2871 (3 to 3052)	2137 (3 to 2272)	1630 (3 to 1795)	1655 (3 to 1931)	1.56 (−15.11 to 17.56)
DALYs	210,448 (160,471 to 281,254)	177,374 (132,575 to 241,540)	160,769 (115,591 to 228,457)	172,041 (120,406 to 249,530)	7.01 (1.04 to 12.96)

DALYs = disability-adjusted lived years, 95% UI = 95% uncertainty interval.

3.2. Comparative Global, Regional, and National Burden of Asthma in 2019

Figure 2 depicts the comparative ranking of the age-standardized rates of prevalence, incidence, DALYs, and deaths due to asthma in 2019. The results showed a contrasting pattern at the global level, the five regions in which the GBD divides the American continent, and Mexico, which is located within the Central Latin America region, along with eight other countries. Supplementary Table S3 summarizes the estimates for each measure by location.

	Age-standardized rate (per 100,000 people)				Ranking in 2019
	Prevalence	Incidence	DALYs	Deaths	
High-income North America	1	1	2	8	1
Southern Latin America	2	5	3	6	2
Caribbean	3	2	1	2	3
Tropical Latin America	4	3	5	5	4
Andean Latin America	5	4	6	7	5
Global	6	8	4	1	6
Central Latin America	7	6	7	4	7
Mexico	8	7	8	3	8

Figure 2. Ranking of the age-standardized prevalence, incidence, DALYs, and deaths per 100,000 people due to asthma in 2019. According to the GBD, the American continent is divided into five regions that include 36 countries. Mexico is located within the Central Latin America region, which also includes Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, and Venezuela.

With 9848.1 (8624.3 to 11,312.1) and 6450.2 (5427.8 to 7800.4) prevalent cases per 100,000 people, high-income North America and Southern Latin America were the two top-ranked regions, while Central Latin America and Mexico occupied the lowest positions (3244.4 and 2765.1 prevalent cases, respectively). With respect to the age-standardized incidence, again, high-income North America (1474.1, 1188.9 to 1810.7) was the top-ranked, followed by the Caribbean (938.4 (741.7 to 1179.0) in second place, while Mexico and the global level were ranked at the bottom of the list, with 523.8 and 504.3 incident cases per 100,000 people in 2019. The age-standardized ranking for DALYs and mortality per 100,000 people due to asthma showed a distinct pattern because the Caribbean (422.8, 315.7 to 553.5 DALYs) and the global level (5.8, 4.6 to 7.0 deaths) occupied the top position for

each measure, respectively. Mexico was ranked at the bottom position for DALYs and was ranked at the third highest position for the age-standardized rate of death.

3.3. Burden of Asthma in Mexico in 2019 by Sex

In Mexico, 3.35 million (2.59 to 4.37 million) prevalent cases of asthma were estimated in the general population in 2019 (Table 1), of which 50.48% corresponded to women (1.69 million, 1.33 to 2.16), with a higher age-standardized rate in males than in females (2767.1 vs. 2746.4 prevalent cases per 100,000 persons, respectively) (Table 2). Regarding the incidence of asthma, 606,000 new cases (433,053 to 811,132) occurred in 2019 in males and females of all ages (Table 1), with a lower proportion of incident cases in females (48.72% of total) and a higher age-standardized incidence rate in males (537.7, 375.1 to 745.6 per 100,000 people) (Table 2).

Table 2. Estimated burden of asthma in Mexico in 2019.

Metric	Counts (95% UI)		Female Contribution (%)	Age-Standardized Rate per 100,000 (95% UI)	
	Female	Male		Female	Male
Prevalence	1,692,794 (1,334,895 to 2,166,356)	1,660,561 (1,267,499 to 2,211,723)	50.48	2746.4 (2137.3 to 3560.5)	2767.1 (2106.6 to 3697.1)
Incidence	295,287 (216,132 to 390,011)	310,713 (216,900 to 428,426)	48.72	507.8 (367.0 to 676.8)	537.7 (375.1 to 745.6)
Deaths	903 (2 to 1,123)	753 (1 to 929)	54.52	1.4 (1.1 to 1.7)	1.2 (1.5 to 0.9)
DALYs	88,271 (62,589 to 126,512)	83,769 (58,016 to 122,582)	51.30	143.1 (100.9 to 206.9)	141.9 (98.6 to 206.9)

DALYs = disability-adjusted lived years, 95% UI = 95% uncertainty interval.

A total of 1655 (3 to 1931) people died from asthma in Mexico in 2019 (Table 1), with women being the sex most affected by the disease, as they contributed 54.52% of the total deaths, although with similar age-standardized rates of 1.4 and 1.2 deaths per 100,000 people for females and males, respectively (Table 2). In addition, in the general population, the count of DALYs due to asthma was estimated at 172,041 (120,406 to 249,530), with a slightly higher burden of the disease in women than in men judging by the 88,271 DALYs (62,589 to 126,512) estimated in women, which corresponded to 51.3% of the total, and a higher age-standardized rate in females that corresponded to 143.1 (100.9 to 206.9) DALYs per 100,000 people (Table 2).

3.4. Burden of Asthma in Mexico in 2019 by Age Group

The burden of asthma in Mexico varied according to age group and sex. The three youngest age groups (1–14 years) accounted for 51.18% of the total prevalent cases (Supplementary Table S4), with a higher contribution of cases in males than in females, a trend that was reversed for the remaining groups (Figure 3a). The prevalence rate per 100,000 people ranged from 1193 to 6687 cases, with the highest value in the pediatric population aged 5–9 years and with increasing values in adults aged 75 years and older (Figure 3a and Supplementary Table S5). Children under 14 years of age accounted for 73.04% of incident cases of asthma, with the peak of the distribution in infants aged 1–4 years (Supplementary Table S4) and a higher incidence in children for the first two age groups (Figure 3b). With a value of 2463 (1440 to 3895) cases per 100,000 people, the population aged 1–4 years had the highest asthma incidence rate, which steadily decreased as age increased, although there was a trend toward higher values after the age of 75 years (Figure 3b and Supplementary Table S5).

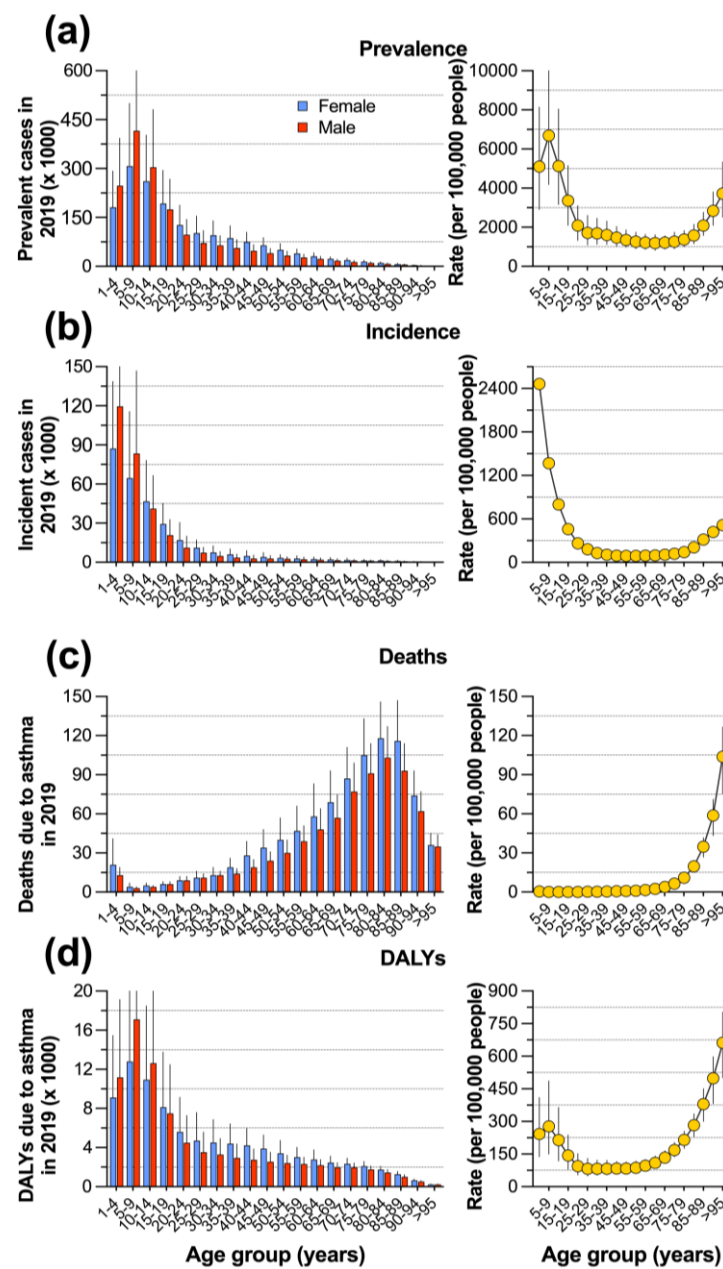


Figure 3. Distribution of (a) prevalence, (b) incidence, (c) mortality, and (d) DALYs caused by asthma in Mexico in 2019 by age group and sex (left panel) and rate per 100,000 persons by age group (right panel).

Mortality due to asthma showed a different pattern since the highest number of deaths was observed among adults older than 70 years, reaching its maximum value in persons aged 80–84 years (Supplementary Table S4). Women presented an equal or higher number of deaths than men in all age groups (Figure 3c). In the population younger than 50 years, the mortality rate per 100,000 people was close to zero but increased from age 75 years onward until reaching its peak of 104 deaths (75 to 127) in the >95 years age group (Figure 3c and Supplementary Table S5). Finally, the distribution of the number of DALYs and their rate per 100,000 people showed contrasting patterns between age groups (Figure 3d), as the population <14 years accumulated the highest DALY count (Supplementary Table S4), with a higher proportion in men. The highest rates of DALYs per 100,000 people were observed in persons >85 years (Figure 3d and Supplementary Table S5).

3.5. Asthma Burden and Trends at the Subnational Level

At the subnational level, there were contrasting patterns of asthma burden in men and women of all ages (Supplementary Table S6). Among the 32 states of Mexico, the crude prevalence ranged from 21,021 to 411,104 cases and from 3621 to 78,148 incident cases in 2019. Colima, Baja California Sur, Campeche, Nayarit, and Tlaxcala had the lowest values for both estimates, while Puebla, Jalisco, Veracruz, and Mexico were characterized by the highest prevalence and incidence of the disease. To exemplify the heterogeneity of the spatial distribution of the asthma burden, Figure 4a shows a map with the relative contribution of each state to the national total DALYs due to asthma in 2019. The map shows that the highest percentages of DALYs occurred in some entities distributed in the central belt (Jalisco, Guanajuato, Estado de Mexico City, Puebla, and Veracruz) and in the southern region of the country. However, other states, such as Colima, Morelos, and Tlaxcala, had low contributions of between 0.65 and 1.51% of the national total DALYs, even though these states are also located in the central belt of the country. Similar results were observed for the number of deaths in 2019 (Supplementary Table S6).

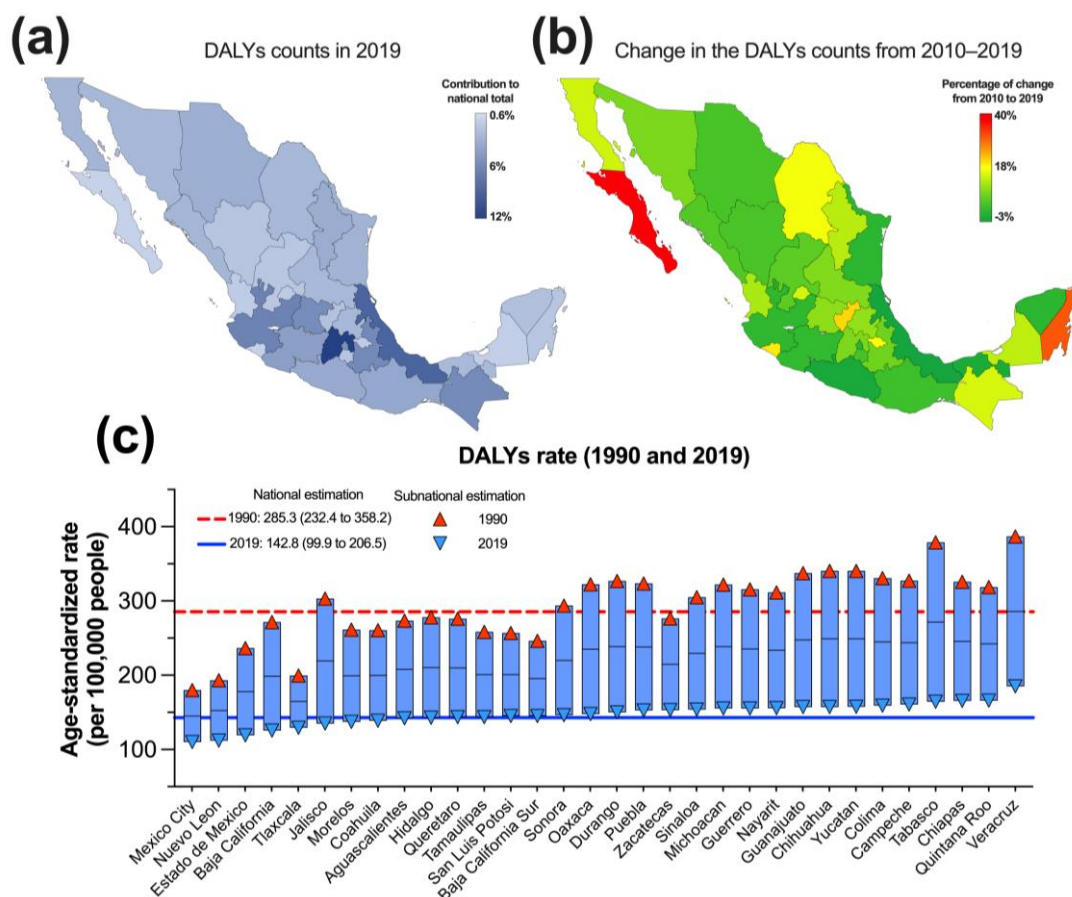


Figure 4. (a) Relative contribution of each state to total DALYs due to asthma in 2019; (b) percentage change in DALYs count by state from 2010 to 2019; and (c) change in age-standardized DALY rate per 100,000 persons at the subnational level from 1990 to 2019. In c, red- and blue-colored triangles indicate the estimation per state during 1990 and 2019, respectively. Red dotted line and blue solid line indicates the national reference estimate in 1990 and 2019, respectively.

In addition to spatial heterogeneity, there were also temporal disparities in the changes in the crude estimates of the asthma burden from 2010 to 2019 among the 32 states of Mexico (Supplementary Table S7). First, crude prevalence and incidence cases tended to increase in all localities at the subnational level, with percentages varying between 2.58 and 40.23 for the former and 0.43 and 33.74 for the latter from 2010 to 2019. Second, the

changes in the count of DALYs and asthma deaths presented a contrasting pattern because Baja California Sur, Quintana Roo, Queretaro, and Colima showed considerable increases of between 20 and 40% in the number of DALYs, whereas only Veracruz, Guerrero, and Tabasco showed a slight reduction during the period (Figure 4b). By contrast, 10 of the 32 states of the country showed a reduction in the number of deaths due to asthma during the same decade (Supplementary Table S7).

Finally, to comparatively analyze the change in the asthma burden between states and the national benchmark, the age-standardized rate (per 100,000 people) for the beginning and end of the period (1990 and 2019) was plotted for each state and compared against the national average. In Figure 4c, a high initial disparity is shown, with rates ranging from 386.9 to 180.19 DALYs per 100,000 people, which declined to comparable estimates (109.94 to 184.95) in 2019 in all states, among which nine were below the national average. Similar results are displayed in Figure 5, which summarizes the change in the age-standardized prevalence, incidence, and mortality rates per 100,000 people at the subnational level from 1990 to 2019. In general, there were high and heterogeneous estimates at the beginning of the period, which decreased across states by 2019. Only 6 states had standardized prevalence and incidence rates below the national average in 2019, while 15 states had an asthma mortality rate below the national benchmark. Mexico City, Nuevo Leon, and Estado de Mexico consistently ranked below the national average, while Quintana Roo and Veracruz were the two states with the highest values for all three measures.

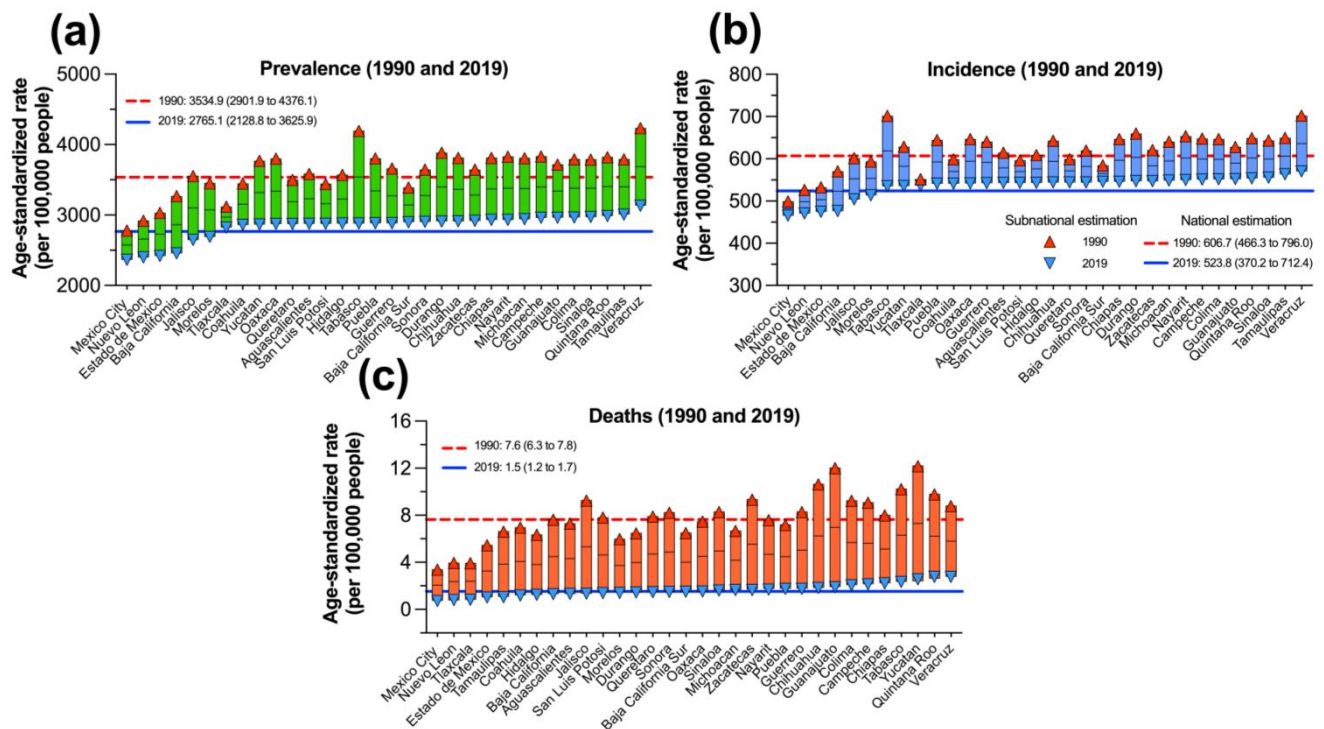


Figure 5. Temporal change in asthma burden at the subnational level according to the (a) prevalence, (b) incidence, and (c) age-standardized mortality rate per 100,000 persons from 1990 to 2019. Red- and blue-colored triangles indicate the estimation per state during 1990 and 2019, respectively. Red dotted lines indicate the national reference estimate in 1990 and blue solid lines represent to the corresponding value during 2019.

4. Discussion

Our results indicate that asthma should be considered a public health problem because it affected 3.35 million people in Mexico in 2019. This value corresponds to a prevalence of 2.85% (2.2 to 3.72%) among the Mexican population, which despite being lower than the global prevalence of 3.53% (3.01 to 4.16) and the 3.34% (2.63 to 4.24) for Central Latin

America where Mexico belongs [25], still represents a significant health loss in the country due to this chronic respiratory disease.

Across the American continent, asthma caused the highest burden in high-income North America and South America, as judged by the 10.31% and 7.06% total prevalent cases due to asthma for the populations of these regions. Comparatively speaking, the burden of disease attributed to asthma in Mexico was the lowest in contrast to the five regions across the American continent. Even though asthma is considered an urban-related disease in Latin American countries [18], our results indicate that low-income countries from the Caribbean, Andean, and Central Latin America regions had higher asthma prevalence estimations. Therefore, not only the urban environment but also poverty and lack of healthcare access might contribute to the higher burden of asthma in countries from the region. Similarly, the idea that the rural areas of Latin American countries are protected against asthma and thus have a lower prevalence contrast with our results, as judged by the higher values of asthma prevalence found across Latin America, which is characterized by a greater proportion of rural areas [26]. However, this discrepancy in the region could also be explained by rapid urbanization and migration from rural locations, which are demographic factors likely to be driving the asthma epidemic in the region [18].

Even though the age-standardized rates of prevalence, incidence, and DALYs per 100,000 people we found for Mexico were among the lowest in the Americas, the death rate due to asthma was ranked third highest, thus indicating greater mortality caused by the disease. Nevertheless, the age-standardized rate of death due to asthma in Mexico was 1.5 (1.2 to 1.8) per 100,000 people, which clearly contrasted with the rate found in the Caribbean (4.5, 3.4 to 5.8) and the global level (5.8, 4.6 to 7.0), which were ranked second and top, respectively. Indeed, the death rate found in Mexico was slightly above the estimates for Central, Tropical, and Southern Latin America, whose values ranged between 1.1 and 1.4 deaths per 100,000 people. Factors that could explain this regional disparity may be related to case definition differences between countries, the number and quality of data input sources used to model the burden, and the years covered for each country. However, further studies with in-depth analysis of the causes of these differences are warranted.

According to our results, the burden of asthma in Mexico showed a contrasting temporal pattern during the decade from 2010 to 2019. Regarding the crude counts, prevalence, incidence, DALYs, and deaths due to asthma showed an increase that varied between 1.56 and 12.31 for this period. By contrast, the age-standardized prevalence increased by 8.2%, as did the incidence, by 11.3%, whereas the mortality and DALY age-standardized rates decreased by 23.3 and 1.6%, respectively. These trends contrasted with the global estimations of asthma, which showed that while the number of patients with asthma increased globally, mainly due to population expansion, the age-standardized prevalence decreased [27]. Recently, there have been some unexpected changes in the prevalence of asthma, which has decreased in low-income countries but increased in middle-income countries, while it remains stable among high-income and upper-middle-income countries [28]. A simple explanation is that the underdiagnosis of asthma is common in low-income countries. Nevertheless, in the United States and some other high-income countries, there has been a rise in the number of asthmatic patients, which at least for the United States has been associated with public health campaigns to increase awareness and diagnosis of this respiratory disease, as well as overdiagnosis [29]. Additionally, it is possible that the reduction in DALYs and mortality due to asthma may be associated with an increase in awareness of the disease associated with the publication and updating of international guidelines, as well as the development and distribution of treatments for the control of the disease [30,31].

Although these arguments may help explain the trends reported herein for Mexico, it is important to consider some additional aspects that may also contribute to the increasing trend of asthma prevalence that we found. First, an elevated body mass index (BMI) has been associated with a higher burden of asthma [7]. Thus, the growing obesity epidemic that Mexico is experiencing may be linked to the rise in the number of asthmatic patients.

Second, air pollution is produced because of urbanization and industrial emissions, both of which are considered major causes of respiratory diseases and asthma development [32]. Third, changes in temperature and the broader distribution and dispersal of allergens and infectious vectors are due to extreme weather events caused by climate change and global warming [33]. Fourth, endogenous and exogenous factors may influence the changing pattern of asthma, among which ethnicity [34], pulmonary microbiome [35], depression, anxiety, and emotional stress are the main endogenous factors, and differential exposure to microbes, pollens, smoke, and dust are considered among the exogenous factors [36]. Nevertheless, future studies are warranted to assess both the extent and magnitude to which these distinct factors are linked to the changing burden of asthma that we report.

Asthma remains a public health problem worldwide and varies broadly globally because, in adults, the prevalence ranges from 0.2 to 21.0% and from 2.8 to 37.6% in children between 6 and 7 years of age [37]. Other studies have shown differences in the prevalence of asthma among adolescents ranging from 0.9% in India to 21.3% in South Africa [38]. By contrast, the prevalence of childhood asthma in China appears to be very low (0.9 to 1.5%) [39]. Our results indicated a sex and age disparity in the burden of asthma because this respiratory disease differentially affected females and males according to age group. Asthma prevalence was higher in boys than in girls between the ages of 1 and 14 years. A similar result was observed in incidence, which exhibited higher values among boys from 1 to 9 years of age. Nonetheless, the values were inverted after puberty, with prevalence and incidence being higher in females than in males. These results concur with a well-documented sex bias in asthma prevalence [40,41] and the highest incidence of asthma occurring in childhood at an average age of 10 years [42].

Our results showed a great geographical disparity in the burden of asthma at the subnational level, which coincided with the complex burden of disease previously documented for other causes of health loss [21,43]. Even though the pattern of disease is expected to vary both between and within countries, the spatial differences documented herein may be partially explained by some of the following factors: First, the estimates that we used were produced by the GBD using a limited amount of data sources, which additionally were scarce for some locations and for some years. As a result, the limited number of data points may have introduced bias into the estimation and a lack of representativeness for some states. Second, the heterogeneous socioeconomic conditions and complex geography across the territory of Mexico that create differential conditions for developing asthma symptoms may contribute to the differences seen among states. Third, several social and lifestyle factors, such as diet, obesity, psychosocial stress, and mental illness, that have been recently investigated and associated with asthma are expected to vary broadly among the population and thus contribute to regional disparities [44]. Fourth, despite the existence of guidelines for the management of asthma in Mexico that have been adapted from high-quality guidelines [45–47], there have been barriers and limitations that prevent their effective implementation across the states of Mexico. For instance, the inaccessibility of some medicines, the opposition of healthcare personnel to accepting changes to new strategies and treatments, the costs of health management, and the accessibility and quality of public and private health services. Finally, given that Mexico lacks a national asthma strategy, which is fundamental to help reduce the local disparities reported in our study [48], awareness of this disease relies on local programs implemented to diagnose and control asthma. However, the lack of a common national plan to tackle this disease may contribute to fueling the differential burden of disease caused by asthma across the states of Mexico. Consequently, in our country, there is still a need to assess whether local asthma programs and accessibility to treatment, along with the changes in regional incomes and exposure to local changing environmental conditions, influence the regional disparities documented herein. Therefore, further subnational representative studies are needed in Mexico to assess the origin of the geographic differences documented in this study.

Although we found that Mexico had a lower prevalence of asthma in comparison to other regions of the American continent, the country possesses a large population of more

than 130 million people; thus, small improvements in the management and outcomes for asthmatic people in the country may induce a relatively large impact on the total number of people affected by asthma. In this regard, Mexico relies on different guidelines for the management of asthma, such as the Mexican Asthma Guide 2017 [49], Comprehensive Asthma Management: Guidelines for Mexico 2021 [50], and Clinical Practice Guideline: Evidence and Recommendations—Treatment of Asthma in the Pediatric Age Group [51]. These guidelines are directed to the health sector and healthcare professionals with the purpose of diffusing information and aiding stakeholders in managing the selection and acquisition of medicines. Additionally, these guides are useful as sources of advice during diagnosis and treatment according to sex, age, and severity of the disease considering the special needs of pregnant women and elderly individuals, and to recommend adjustments in comorbidities such as obesity, anxiety, and depression disorders, among others. However, the reduced availability of scientific publications and reports on the epidemiology of asthma nationally and subrationally in Mexico prevents an understanding of both the magnitude of this disease and the impact of any action taken to reduce its burden. Therefore, our results may provide a useful point of reference in further assessments of the effect of national or local strategies against asthma.

Mexico lacks a national asthma action plan, which is fundamental to achieving a large reduction in the global and national burden of this respiratory disease [48]. Consequently, there is an urgent need for the implementation of a national strategy against asthma by focusing on early detection, providing access to effective anti-inflammatory treatment, and refining the medication strategy to improve adherence and reach an optimal pharmacological treatment, avoiding the underuse of medicines that could lead to unwanted side effects and possible exacerbations of the symptoms [52,53]. In addition, an effective national asthma strategy should consider government commitment, proper registration of outcome data, asthma management guidelines, and education of the public to increase awareness [48]. Without an adequate diagnosis and control of the disease, there will be a continuous growth in uncontrolled asthma that will result in excessive health loss and economic burden [54], especially among the most vulnerable population, thus increasing the gap between people due to lack of access to healthcare. Additional steps should be taken toward reducing the health burden due to asthma in Mexico, for instance, reducing the cost of medication, ensuring its wide distribution and availability, implementing local campaigns in the most affected areas, generating more specialized healthcare providers, establishing asthma clinics across the states, encouraging adherence to treatment, and conducting censuses in schools to determine the effect of asthma on the student population. Consequently, providing more sustainable health management for asthma control should help reduce the preventable burden caused by this disease and concomitantly increase the quality of life of patients as well as reduce the cost associated with uncontrolled asthma.

5. Limitations

Our study has several limitations. First, the reduced number of data input sources used to model the burden of asthma in Mexico created a high level of uncertainty that accompanied the estimates for several locations and years covered. The high heterogeneity documented here mainly arises due to the scarcity of input sources for some states and years, thus introducing bias and affecting the accuracy of the estimates. Consequently, some of the estimates should be taken with caution due to their high amount of uncertainty. Second, although we used the most recent iteration of the GBD data, these estimates may be considered dated and could have changed during recent years in part because of the factors previously described as well as COVID-19. Therefore, this study should be further updated with more recent data. Third, we did not perform a risk factor analysis to understand their specific contribution to the national and subnational burden of asthma in Mexico. The GBD includes metabolic (BMI), behavioral (smoking), and environmental (occupational asthmagens) risks, which are known for their broad variation across the populations of different regions and nations and could have been used to help explain the subnational

heterogeneity. Fourth, there is a lack of an association analysis between the asthma burden and socioeconomic data at the subnational level. The GBD produces the SDI, and it is used as a comparative descriptor of socioeconomic development both between and within countries. Given that asthma burden and income have been positively associated, the inclusion of this analysis could be useful to explain regional disparities.

6. Conclusions

In Mexico, asthma represents a public health problem that has shown an increasing trend in its incidence and prevalence. The burden of this disease differentially affects males and females of distinct age groups, with the highest incidence, prevalence, and DALYs in the early stages of life, and the highest mortality due to asthma among the older population. These results and the existence of geographic disparities highlight the need for both a national strategy and a subnational asthma control plan to reduce preventable health loss and reduce the gap between the affected populations from each state. In addition, raising awareness regarding the appropriate diagnosis and control management by care providers will benefit patients by improving their quality of life. The high heterogeneity found for several locations and years justifies the need to produce more nationally representative studies as well as subnational surveys for Mexico. Adding these data to the GBD modeling process may help to reduce the uncertainty and thus generate more robust and consistent estimates based on a larger number of data sources and with greater coverage at the subnational level, differentiating the presentation of data by sex and age group.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/su151612599/s1>, Supplementary Table S1: List of the 46 data input sources from Mexico used by the GBD to estimate the burden of asthma. Supplementary Table S2: Health state and disability weights defined by the GBD. Supplementary Table S3: Age-standardized estimates per 100,000 people (with 95% UI) of prevalence, incidence, mortality, and DALYs due to asthma in 2019. Supplementary Table S4: Estimates (counts with 95% UI) of prevalence, incidence, mortality, and DALYs due to asthma in Mexico by age group in 2019. Supplementary Table S5: Prevalence, incidence, mortality, and DALYs rate (with 95% UI) due to asthma per 100,000 people in Mexico by age group in 2019. Supplementary Table S6: Estimates (counts with 95% UI) of prevalence, incidence, mortality, and DALYs due to asthma in men and women of all ages at the subnational level in 2019. Supplementary Table S7: Percent change from 2010 to 2019 in estimates of prevalence, incidence, mortality, and DALYs due to asthma at the subnational level.

Author Contributions: To define authorship, we used the CRediT taxonomy. Conceptualization, A.L.-B., R.L. and D.D.; methodology, S.A.B.-O., D.M.B.-C. and V.A.C.-R.; software and visualization, P.E.H.-C., F.J.-T., F.G.-V. and D.A.F.-Z.; formal analysis, A.L.-B., D.A.F.-Z. and D.D.; investigation and writing—review and editing, A.L.-B., R.L., P.E.H.-C. and D.D.; data curation, J.A.-D.; writing—original draft preparation, A.L.-B., R.L. and D.D.; project administration, R.L. and D.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable as this study is based on a secondary analysis and thus does not require Institutional Review.

Informed Consent Statement: Not applicable because we performed a secondary analysis of previously published estimates.

Data Availability Statement: All the datasets used to perform this secondary analysis are available online at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (accessed on 10 January 2023).

Acknowledgments: This article is part of the requirements for the degree of Ph.D. by Ana Lopez-Bago at doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico. Ana Lopez-Bago received a postgraduate student scholarship (CVU 440693) from Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, Mexico.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Soriano, J.B.; Kendrick, P.J.; Paulson, K.R.; Gupta, V.; Abrams, E.M.; Adedoyin, R.A.; Adhikari, T.B.; Advani, S.M.; Agrawal, A.; Ahmadian, E. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 585–596. [[CrossRef](#)]
2. Brasier, A.R. *Heterogeneity in Asthma*, 1st ed.; Humana New York: New York, NY, USA, 2014. [[CrossRef](#)]
3. Garcia-Garcia, M.L.; Rey, C.C.; del Rosal Rabes, T. Pediatric asthma and viral infection. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)* **2016**, *52*, 269–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. World Health Organization. *Asthma*; WHO: Geneva, Switzerland, 2022.
5. Bush, A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatr.* **2018**, *70*, 13. [[CrossRef](#)]
6. Garcia-Marcos, L.; Chiang, C.Y.; Asher, M.I.; Marks, G.B.; El Sony, A.; Masekela, R.; Bissell, K.; Ellwood, E.; Ellwood, P.; Pearce, N.; et al. Asthma management and control in children, adolescents, and adults in 25 countries: A Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet Glob. Health* **2023**, *11*, e218–e228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Momtazmanesh, S.; Moghaddam, S.S.; Ghamari, S.-H.; Rad, E.M.; Rezaei, N.; Shobeiri, P.; Aali, A.; Abbasi-Kangevari, M.; Abbasi-Kangevari, Z.; Abdelmasseh, M. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: An update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EclinicalMedicine* **2023**, *59*, 101936. [[CrossRef](#)]
8. Hansen, S.; von Bülow, A.; Sandin, P.; Ernstsson, O.; Janson, C.; Lehtimäki, L.; Kankaanranta, H.; Ulrik, C.; Aarli, B.B.; Wahl, H.F. Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: Findings from the NORDSTAR cohort. *ERJ Open Res.* **2023**, *9*, 00687-2022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Sanz, A.B.; Martínez-Torres, A.; Díaz, C.G.; Varela, Á.L.-S.; Belinchón, F.J.P.; Aguinaga-Ontoso, I.; Garcia-Marcos, L.; España, G.G. Prevalence and temporal evolution of asthma symptoms in Spain. Global Asthma Network (GAN) study. *An. Pediatria (Engl. Ed.)* **2022**, *97*, 161–171.
10. Mortimer, K.; Reddel, H.K.; Pitrez, P.M.; Bateman, E.D. Asthma management in low and middle income countries: Case for change. *Eur. Respir. J.* **2022**, *60*, 2103179. [[CrossRef](#)]
11. Skevaki, C.; Ngocho, J.S.; Amour, C.; Schmid-Grendelmeier, P.; Mmbaga, B.T.; Renz, H. Epidemiology and management of asthma and atopic dermatitis in Sub-Saharan Africa. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2021**, *148*, 1378–1386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Tosca, M.A.; Marseglia, G.L.; Ciprandi, G. The real-world “ControL’Asma” study: A nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. *Allergol. Et Immunopathol.* **2021**, *49*, 32–39. [[CrossRef](#)]
13. Baeza Bacab, M.A.; Albertos Alpuche, N.E. Prevalencia de asma en niños escolares de Mérida, Yucatán. *Rev. Panam. Salud Pública* **1997**, *2*, 299–302. [[CrossRef](#)]
14. Pérez, G.L.; Maciel, B.M.M.; López, J.H.; Covarrubias, F.M.; López, J.L.; Aguilar, G.; Pérez, J.L.R.; Medina, L.L.; Vargas, F. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev. Alerg. Mex.* **2009**, *56*.
15. Bedolla-Barajas, M.; Morales-Romero, J.; Robles-Figueroa, M.; Fregoso-Fregoso, M. Asma en adolescentes tardíos del occidente de México: Prevalencia y factores asociados. *Arch. Bronconeumol.* **2013**, *49*, 47–53. [[CrossRef](#)]
16. Blanca Estela, D.-R.-N.; Arturo, B.; Nayely, R.-N.; Elsy Maureen, N.-R.; Roberto, G.-A.; Philippa, E.; Luis, G.-M.; Omar Josué, S.-R.; Valente Juan, M.-P.; Beatriz Del Carmen, R.-G.; et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: Prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations—A cross-sectional study. *BMJ Open Respir. Res.* **2020**, *7*, e000658.
17. Ramírez-Leyva, D.H.; Díaz-Sánchez, L.; Citlaly-Ochoa, M.; Ornelas-Aguirre, J.M. Patterns of allergen sensitization in patients with asthma in Yaqui Valley, Mexico. *J. Asthma* **2022**, *59*, 1319–1327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Cooper, P.; Rodrigues, L.; Cruz, A.; Barreto, M. Asthma in Latin America: A public health challenge and research opportunity. *Allergy* **2009**, *64*, 5–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Vos, T.; Lim, S.S.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abbasi, M.; Abbasifard, M.; Abbasi-Kangevari, M.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdelalim, A.; et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, *396*, 1204–1222. [[CrossRef](#)]
20. Murray, C.J.L.; Aravkin, A.Y.; Zheng, P.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abbasi-Kangevari, M.; Abd-Allah, F.; Abdelalim, A.; Abdollahi, M.; Abdollahpour, I.; et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, *396*, 1223–1249. [[CrossRef](#)]
21. Beltran-Ontiveros, S.A.; Fernandez-Galindo, M.A.; Moreno-Ortiz, J.M.; Contreras-Gutierrez, J.A.; Madueña-Molina, J.; Arambula-Meraz, E.; Leal-Leon, E.; Becerril-Camacho, D.M.; Picos-Cardenas, V.J.; Angulo-Rojo, C. Incidence, Mortality, and Trends of Prostate Cancer in Mexico from 2000 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers* **2022**, *14*, 3184. [[CrossRef](#)]
22. Madueña-Angulo, S.E.; Beltran-Ontiveros, S.A.; Leal-Leon, E.; Contreras-Gutierrez, J.A.; Lizarraga-Verdugo, E.; Gutierrez-Arzapalo, P.Y.; Lizarraga-Velarde, S.; Romo-Garcia, E.; Montero-Vela, J.; Moreno-Ortiz, J.M.; et al. National sex- and age-specific burden of blindness and vision impairment by cause in Mexico in 2019: A secondary analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Reg. Health-Am.* **2023**, *24*. [[CrossRef](#)]
23. Stevens, G.A.; Alkema, L.; Black, R.E.; Boerma, J.T.; Collins, G.S.; Ezzati, M.; Grove, J.T.; Hogan, D.R.; Hogan, M.C.; Horton, R.; et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: The GATHER statement. *PLoS Med.* **2016**, *13*, e1002056.

24. James, S.L.; Abate, D.; Abate, K.H.; Abay, S.M.; Abbafati, C.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdela, J.; Abdelalim, A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1789–1858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. GBD Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Available online: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accessed on 21 January 2022).
26. Schei, M.A.; Hessen, J.O.; Smith, K.R.; Bruce, N.; McCracken, J.; Lopez, V. Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2004**, *14*, S110–S117. [[CrossRef](#)]
27. Shin, Y.H.; Hwang, J.; Kwon, R.; Lee, S.W.; Kim, M.S.; Collaborators, G.A.D.; Shin, Y.H.; Hwang, J.; Kwon, R.; Lee, S.W. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy* **2023**, *78*, 2232–2254. [[CrossRef](#)]
28. Pijnenburg, M.W.; Nantanda, R. Rising and falling prevalence of asthma symptoms. *Lancet* **2021**, *398*, 1542–1543. [[CrossRef](#)]
29. Aaron, S.D.; Boulet, L.P.; Reddel, H.K.; Gershon, A.S. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *198*, 1012–1020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Cloutier, M.M.; Baptist, A.P.; Blake, K.V.; Brooks, E.G.; Bryant-Stephens, T.; DiMango, E.; Dixon, A.E.; Elward, K.S.; Hartert, T.; Krishnan, J.A. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: A report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *146*, 1217–1270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Shin, Y.H.; Lee, S.W.; Yon, D.K. Single inhaler as maintenance and reliever therapy (SMART) in childhood asthma in 2021: The paradigm shift in the inhaled corticosteroids reliever therapy era. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 3819–3820. [[CrossRef](#)]
32. Krishna, M.T.; Mahesh, P.A.; Vedanthan, P.K.; Mehta, V.; Moitra, S.; Christopher, D.J. Pediatric allergic diseases in the Indian subcontinent—Epidemiology, risk factors and current challenges. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2020**, *31*, 735–744. [[CrossRef](#)]
33. D’Amato, G.; Holgate, S.T.; Pawankar, R.; Ledford, D.K.; Cecchi, L.; Al-Ahmad, M.; Al-Enezi, F.; Al-Muhsen, S.; Ansotegui, I.; Baena-Cagnani, C.E. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ. J.* **2015**, *8*, 1–52. [[CrossRef](#)]
34. Martinez, A.; de la Rosa, R.; Mujahid, M.; Thakur, N. Structural racism and its pathways to asthma and atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2021**, *148*, 1112–1120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Chung, K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *139*, 1071–1081. [[CrossRef](#)]
36. Rehman, A.; Amin, F.; Sadeeqa, S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J. Pak. Med. Assoc.* **2018**, *68*, 1823–1827. [[PubMed](#)]
37. To, T.; Stanojevic, S.; Moores, G.; Gershon, A.S.; Bateman, E.D.; Cruz, A.A.; Boulet, L.-P. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 204. [[CrossRef](#)]
38. Asher, M.I.; Rutter, C.E.; Bissell, K.; Chiang, C.-Y.; El Sony, A.; Ellwood, E.; Ellwood, P.; García-Marcos, L.; Marks, G.B.; Morales, E. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* **2021**, *398*, 1569–1580. [[CrossRef](#)]
39. Yangzong, Y.; Shi, Z.; Nafstad, P.; Håheim, L.L.; Luobu, O.; Bjertness, E. The prevalence of childhood asthma in China: A systematic review. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Shah, R.; Newcomb, D.C. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. De Martinis, M.; Sirufo, M.M.; Suppa, M.; Di Silvestre, D.; Ginaldi, L. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1535. [[CrossRef](#)]
42. Honkamäki, J.; Hisinger-Mölkänen, H.; Ilmarinen, P.; Piirilä, P.; Tuomisto, L.E.; Andersén, H.; Huhtala, H.; Sovijärvi, A.; Backman, H.; Lundbäck, B. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respir. Med.* **2019**, *154*, 56–62. [[CrossRef](#)]
43. Diaz, D.; Vazquez-Polanco, A.M.; Argueta-Donohue, J.; Stephens, C.R.; Jimenez-Trejo, F.; Ceballos-Liceaga, S.E.; Mantilla-Beniers, N. Incidence of Intestinal Infectious Diseases due to Protozoa and Bacteria in Mexico: Analysis of National Surveillance Records from 2003 to 2012. *BioMed Res. Int.* **2018**, *2018*, 2893012. [[CrossRef](#)]
44. Cooper, P.J.; Figueiredo, C.A.; Rodriguez, A.; Dos Santos, L.M.; Ribeiro-Silva, R.C.; Carneiro, V.L.; Costa, G.; Magalhães, T.; dos Santos de Jesus, T.; Rios, R. Understanding and controlling asthma in Latin America: A review of recent research informed by the SCAALA programme. *Clin. Transl. Allergy* **2023**, *13*, e12232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. James, D.R.; Lyttle, M.D. British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline 141, 2014. *Arch. Dis. Child.-Educ. Pract.* **2016**, *101*, 319–322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Horak, F.; Doberer, D.; Eber, E.; Horak, E.; Pohl, W.; Riedler, J.; Szépfalusi, Z.; Wantke, F.; Zacharasiewicz, A.; Studnicka, M. Diagnosis and management of asthma—Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2016**, *128*, 541–554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Moral, V.P. GEMA4. 0. Guía española para el manejo del asma. *Arch. Bronconeumol.* **2015**, *51*, 2–54. [[CrossRef](#)]
48. Asher, I.; Haahtela, T.; Selroos, O.; Ellwood, P.; Ellwood, E. Global Asthma Network survey suggests more national asthma strategies could reduce burden of asthma. *Allergol. Et Immunopathol.* **2017**, *45*, 105–114. [[CrossRef](#)]

49. Larenas-Linnemann, D.; Salas-Hernández, J.; Vázquez-García, J.C.; Ortiz-Aldana, F.I.; Fernández-Vega, M.; Del Río-Navarro, B.E.; del Carmen Cano-Salas, M.; Luna-Pech, J.A.; Ortega-Martell, J.A.; Romero-Lombard, J. Guía mexicana del asma: GUIMA 2017. *Rev. Alerg. México* **2017**, *64*, s11–s128. [[CrossRef](#)]
50. Larenas-Linnemann, D.; Salas-Hernández, J.; Río-Navarro, D.; Blanca, E.; Luna-Pech, J.A.; Navarrete-Rodríguez, E.M.; Gochicoa, L.; Cano-Salas, M.d.C.; García-Ramírez, U.N.; López-Estrada, E.d.C. MIA 2021, Comprehensive Asthma Management Guidelines for Mexico. *Rev. Alerg. De Mex.* **2021**, *68*, S1–S122.
51. CENETEC. Tratamiento del asma en edad pediátrica. In *Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones*; CENETEC: Mexico City, Mexico, 2020.
52. Bateman, E.D.; Reddel, H.K.; O'Byrne, P.M.; Barnes, P.J.; Zhong, N.; Keen, C.; Jorup, C.; Lamarca, R.; Siwek-Posluszna, A.; FitzGerald, J.M. As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 1877–1887. [[CrossRef](#)]
53. Vrijens, B.; Dima, A.L.; Van Ganse, E.; van Boven, J.F.; Eakin, M.N.; Foster, J.M.; De Bruin, M.; Chisholm, A.; Price, D. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2016**, *4*, 802–812. [[CrossRef](#)]
54. Yaghoubi, M.; Adibi, A.; Safari, A.; FitzGerald, J.M.; Sadatsafavi, M. The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 1102–1112. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.