

INTERNATIONAL

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2024 • Vol. 42 • n. 2

**L'Ossido Nitrico
come Marker T2 nell'Asma**

***Nitric Oxide as a T2
Marker in Asthma***

***El Óxido Nítrico como
Marcador T2 en el Asma***



**La Farmacogenetica
e la Farmacogenomica
nella Terapia dell'Asma**

***Pharmacogenetics
and Pharmacogenomics
in Asthma Therapy***

***Farmacogenética
y Farmacogenómica en
el tratamiento del Asma***

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2024 • Vol. 42 • n. 2

DIRETTORE RESPONSABILE
EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL
Gianni Mistrello

REDAZIONE
EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN
Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO
GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO
Maura Fattorini

STAMPA
PRINT • IMPRENTA
Àncora Arti Grafiche
via Benigno Crespi, 30 - 20159
Milano, Italia • Milan, Italy



AMMINISTRAZIONE
ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.
*Viale Cassala 40, 20143
Milano, Italia • Milan, Italy*
tel. +39 02 581981
fax +39 02 8322512
e-mail: redazione@lofarma.it
www.lofarma.it
www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980
Pubblicazione quadrimestrale
Registration with the Court of Milan n. 306 of 1.8.1980
Four-monthly publication
Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980
Publicación cuatrimestral

Il **Notiziario Allergologico** è on-line su
The **Notiziario Allergologico** is on-line at
El **Notiziario Allergologico** está en-línea en

www.lofarma.it

COPERTINA • COVER • PORTADA



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 133

Discover the story of the cover image on page 134

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 135

ÍNDICE

Notiziario Allergologico, 2024 Vol. 42, n. 2

EDITORIAL

90

Gianni Mistrello



ACTUALIZACIONES

El óxido nítrico en el aire exhalado: marcador de flogosis T2 (Tipo-2) en el asma 92

Giuseppe Guida

Farmacogenética y Farmacogenómica en el tratamiento del Asma 106

Mario Cazzola



RESEÑAS

Alérgenos alimentarios 'ocultos' y poco frecuentes en la edad pediátrica 121

Tomei L. et al.

Sensibilización a la ciclofilina, el panalergeno causante de misteriosas alergias a los pólenes en niños 123

Matricardi et al.

Microbiota orofaríngea y su relevancia en niños asmáticos 125

Ghedini E, Huang YJ.

Alergias alimentarias y microbioma intestinal 127

Gonzalez-Visiedo M et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

FeNO y rinitis alérgica 130

Determinación del FeNO en la monitorización de la AIT 131

Notiziario Allergologico

VERSION PDF

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización del sector de la Alergología y disciplinas afines. Se distribuye en Italia desde hace más de cuarenta años y ahora se vuelve internacional, con un nuevo diseño gráfico que incluye la traducción de los contenidos a tres idiomas: italiano, inglés y español. El objetivo de la revista sigue siendo el mismo: promover la cultura alergológica ofreciendo a los lectores la oportunidad de obtener información a fondo y al día sobre diversos temas, con un enfoque siempre atento al futuro de este sector. Esto es posible gracias a la competencia y autoridad de los autores de los artículos publicados. El carácter divulgativo de los artículos permite que sean accesibles a un gran número de especialistas, no sólo alergólogos, sino también neumólogos, pediatras y dermatólogos.



ESPAÑOL



EDITORIAL

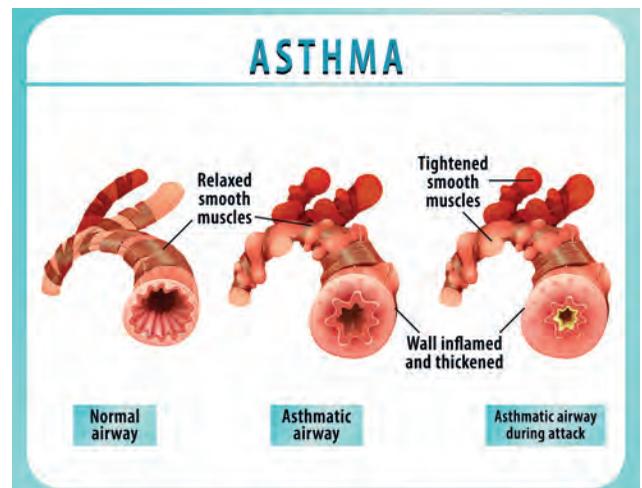
editado de Gianni Mistrello

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por un aumento de la capacidad de respuesta bronquial que provoca síntomas como sibilancias y/o dificultad respiratoria, constricción torácica y tos asociada a episodios de broncoespasmo reversible. La incidencia de la enfermedad ha aumentado considerablemente a lo largo del tiempo y son millones las personas que la padecen.

En este número del Notiziario, centramos la atención en esta patología, ofreciendo a los lectores una visión original del tema, gracias a las contribuciones del Dr. Guida (Dpto. de Ciencias Clínicas y Biológicas, Universidad de Turín) y del Prof. Cazzola (Dpto. de Medicina Experimental, Universidad de Roma Tor Vergata).

En concreto, el Dr. Guida comienza su artículo describiendo con gran detalle el complejo mecanismo que lleva a la producción de óxido nítrico (NO), una molécula que normalmente está presente en el aliento exhalado, ya que es producida por las células epiteliales bronquiales, y que parece representar no sólo una forma inicial de defensa, sino también el resultado de una cascada inmunitaria que es la consecuencia de una serie de estímulos exógenos (alérgenos, virus, contaminantes, factores de estrés, etc.). Sin embargo, cuando su nivel en el aliento exhalado supera las 25 ppb (partes por billón), la persona presenta un estado preinflamatorio indicativo de una inflamación del distrito bronquial que depende de la acumulación de un número significativo de eosinófilos in situ. Hace tiempo que el neumólogo ha enriquecido su caja de herramientas diagnósticas con el uso de un dispositivo adecuado que puede determinar con

precisión la cantidad de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO). Basándose en el resultado de esta investigación, el especialista puede hacerse una idea preliminar del estado inflamatorio bronquial del paciente y, si es necesario, someterlo a otras investigaciones multidisciplinarias para identificar el tipo de asma que padece (por ejemplo, alérgico). La prueba no es invasiva, por lo que puede ser una alternativa viable a otras pruebas más invasivas; consiste en una inhalación a pulmón lleno por parte del paciente, que luego debe exhalar lentamente, con un flujo espiratorio constante durante unos segundos, en una boquilla conectada al medidor que, seguidamente, proporciona los datos. Por su sencillez y su carácter no invasivo, se puede realizar la prueba también con determinadas categorías de pacientes, como los niños, y puede ser muy útil para controlar la eficacia de una te-



rapia en curso y para modularla, personalizando la dosis y reduciendo los posibles riesgos de efectos secundarios. En la conclusión de su contribución el autor pone al día sobre la determinación del FeNO para guiar la terapia del asma con fármacos biológicos, lo cual es particularmente interesante. Numerosos estudios han demostrado que en general las terapias basadas en el uso de fármacos sólo son eficaces para un determinado porcentaje de la población sometida a dichas terapias. Estos son los llamados “respondedores”, mientras que el grupo restante son los “no respondedores”, es decir, aquellos pacientes con efectos secundarios graves. Son varios los factores que pueden influir en la eficacia terapéutica de un medicamento. Entre ellos está la variabilidad genética de persona a persona, “person to person genetic variability”, que puede representar un factor determinante de las diferencias encontradas en un grupo de pacientes sometidos a un determinado “tratamiento farmacológico”. Las mutaciones de los genes diana o de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos pueden influir en la respuesta al fármaco. Está claro que la identificación de enfoques adecuados que puedan predecir qué pacientes serán “respondedores” es vital desde la perspectiva de la medicina personalizada. En tal sentido, la farmacogenética y la farmacogenómica pueden contribuir en gran medida a mejorar la seguridad y la eficacia de un fármaco. A menudo se tiende a utilizar los dos términos indistintamente; en realidad, la farmacogenética se basa en pruebas de genes individuales específicos seleccionados a priori y pone de relieve cómo las mutaciones en estos genes pueden afectar a la respuesta a un fármaco; la farmacogenómica, en cambio, es un enfoque sin hipótesis predefinidas que se aplica a nivel de todo el genoma para identificar

los determinantes multigénicos implicados en la respuesta a un fármaco. El autor del segundo artículo, el profesor Cazola, presenta una visión muy completa de los estudios de farmacogenética y farmacogenómica aplicados a los fármacos utilizados en la terapia del asma. Para cada categoría de fármacos antiasmáticos, se describen los distintos loci genéticos identificados hasta el momento y cómo podrían asociarse a las respuestas terapéuticas. Aunque reconoce que los resultados de los estudios realizados hasta la fecha aportan información significativa sobre su posible uso diagnóstico, el autor destaca que todavía no pueden utilizarse en la práctica clínica para orientar decisiones terapéuticas. Lo mismo dígase para los fármacos biológicos utilizados actualmente. También en este caso los pacientes sometidos a esta terapia presentan una respuesta variable, y es posible que en su eficacia influyan los polimorfismos en los genes que codifican las citocinas o sus receptores. El artículo termina con una referencia a la inmunoterapia alérgeno-específica (AIT), que no difiere de otros enfoques terapéuticos en cuanto a la variabilidad de la eficacia terapéutica en los pacientes tratados. Se ha observado que los pacientes asmáticos con polimorfismos específicos en los genes que codifican las citocinas IL-4 e IL-13 muestran una mayor producción de IgE alérgeno-específica y una mayor gravedad de los síntomas asmáticos. En el caso de las personas alérgicas a la *Alternaria*, los pacientes portadores de estos polimorfismos responden menos a la AIT. Por el contrario, unos altos niveles de transcritos de IL-10 en la sangre de pacientes alérgicos a los ácaros del polvo parecen ser predictivos de la eficacia de la AIT.

Deseo a todos una buena lectura.



El óxido nítrico en el aire exhalado: marcador de flogosis T2 (Tipo-2) en el asma

Giuseppe Guida

*Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Turin (Italia)
AOU San Luigi Gonzaga, SSDU Asma Grave, Enfermedades Pulmonares Raras y Fisiopatología Respiratoria, Orbassano (Italia)*

1. Introducción: el descubrimiento de la inflamación T2 (Tipo-2)

La “definición del asma bronquial” como “enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por infiltración de células inflamatorias, liberación de mediadores y remodelación estructural de las vías respiratorias” (1) fue el resultado de progresivos conocimientos inmunológicos, fisiopatológicos y biomoleculares. La caracterización de la inflamación en el asma ha seguido la evolución de los descubrimientos relativos a los mecanismos y las células que intervienen en la inmunidad adaptativa y natural. Las biopsias bronquiales y el lavado broncoalveolar (BAL) de sujetos con asma mostraron, entre las principales alteraciones, infiltración de eosinófilos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos en mayor número en comparación con los sujetos normales (2). El aislamiento de clones de linfocitos Th1 y Th2 humanos por parte de Romagnani y colaboradores a principios de la década de 1990 llevó a un gran número de conocimientos sobre los efectos de los linfocitos Th1 y Th2 en el sistema inmunitario humano y al posterior paradigma que divide

las citocinas, moléculas mediadoras de las señales de comunicación entre las células del sistema inmunitario, en tipo 1 (Th1-like) y tipo 2 (Th2-like). Varios descubrimientos posteriores demostraron que las citocinas Th1 y Th2 podían ser producidas por células distintas de los linfocitos T CD4+, incluidos los linfocitos T CD8+, los monocitos, las células NK, los linfocitos B, los eosinófilos, los mastocitos, los basófilos y otras células de la inmunidad innata. Desde un punto de vista fisiopatológico, las condiciones que conllevan un predominio de las citocinas de tipo 2 se denominan Type-2 o T2 (3).

2. Inflamación T2 y «alergia»

En 1906, Clemens von Pirquet propuso el término “alergia”. Se trataba de un proceso de sensibilización a una proteína (alérgeno) que provocaba una reacción de hipersensibilidad inmediata tras la readministración de esa sustancia capaz de causar urticaria, angioedema, broncoespasmo y shock. La alergia podía transmitirse pasivamente de un sujeto alérgico a otro no alérgico a través de la sustancia denominada “reagina”, que en 1966 los cónyuges Ishizaka de-

mostraron que era una inmunoglobulina de isotipo E (IgE). Los mecanismos celulares y moleculares implicados en la regulación de la síntesis de la IgE humana se apoyan en la interleucina-4 (IL-4), una citocina Th2-like, mientras que el IFN- γ (Th1-like), regula negativamente la síntesis de IgE inducida por la IL-4 (4). Así pues, las células Th2 específicas de alérgenos parecen desempeñar un papel fundamental en la alergia al inducir la producción de IgE a través de IL-4. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I se caracterizan por una fase efectora, generalmente muy rápida, durante la cual la activación de basófilos y mastocitos mediada por las IgE lleva a la liberación de mediadores inflamatorios y al consiguiente daño tisular. A continuación, se produce una fase de inflamación alérgica tardía, caracterizada principalmente por una inflamación eosinofílica, pero en la que entran en juego otras células como neutrófilos, mastocitos y linfocitos. Las células Th2 fomentan la proliferación, diferenciación y activación de los eosinófilos a través de IL-5 (5). Hallazgos más recientes han llevado a aislar y describir células linfoides de la



Acrónimos

- AEC-CEA células epiteliales de las vías respiratorias;
- AHR-HRB hiperreactividad bronquial;
- BAL-LBA lavado broncoalveolar;
- DAMPs patrones moleculares asociados a daño;
- DEP partículas de gases de escape diésel;
- FeNO óxido nítrico en aire espirado;
- NO óxido nítrico;
- NOS óxido nítrico sintetasa;
- iNOS óxido nítrico sintetasa inducible;
- eNOS óxido nítrico sintetasa constitutiva;
- CRS rinosinusitis crónica;
- NP-PN pólipos nasales;
- PAMPs patrones moleculares asociados a patógenos;
- PRR receptores de reconocimiento de patrones;
- RNS especies reactivas del nitrógeno;
- ROS especies reactivas del oxígeno;
- TRAP contaminación atmosférica relacionada con el tráfico;
- TSLP linfopoyetina estromal tímica.

La medición del monóxido de nitrógeno en aire espirado (FeNO) representa un método sencillo, no invasivo y reproducible para medir la inflamación en las vías respiratorias definidas como de Tipo 2. En el asma, la inflamación T2 es una expresión no sólo de la cascada alérgica clásica mediada por IgE y eosinófilos, sino también de la activación del epitelio bronquial, que responde a estímulos nocivos del entorno externo, como patógenos y contaminantes. La concentración de FeNO en el asma es, por tanto, un índice sensible de la inflamación T2, que varía rápidamente en respuesta a la terapia o a la exacerbación de la enfermedad. Con el tiempo, la aplicación clínica de la FeNO en el asma se ha ampliado debido a su capacidad para coadyuvar en el diagnóstico, predecir las exacerbaciones y medir el cumplimiento terapéutico. Por último, la FeNO se ha convertido en una herramienta esencial para caracterizar a los pacientes con asma grave e iniciarles adecuadamente un fármaco biológico como parte de una estrategia terapéutica personalizada.

inmunidad innata de tipo 2 (ILC2), capaces de secretar citoquinas asociadas clásicamente a los linfocitos Th2, pero no directamente implicadas en la cascada inflamatoria alérgica (6). Las ILC2 se localizan principalmente en los lugares de interfaz con el entorno externo, como la submucosa bronquial, y pueden activarse mediante señales procedentes del epitelio (alarminas). Una vez activadas, las ILC2 producen citoquinas Th2 como IL-4, IL-13, IL-5, pero también pueden estimular la producción de IgE por parte de los linfocitos B, independientemente de los linfocitos T helper (IgE policlonales).

2.1 Inflamación T2 en el asma alérgica

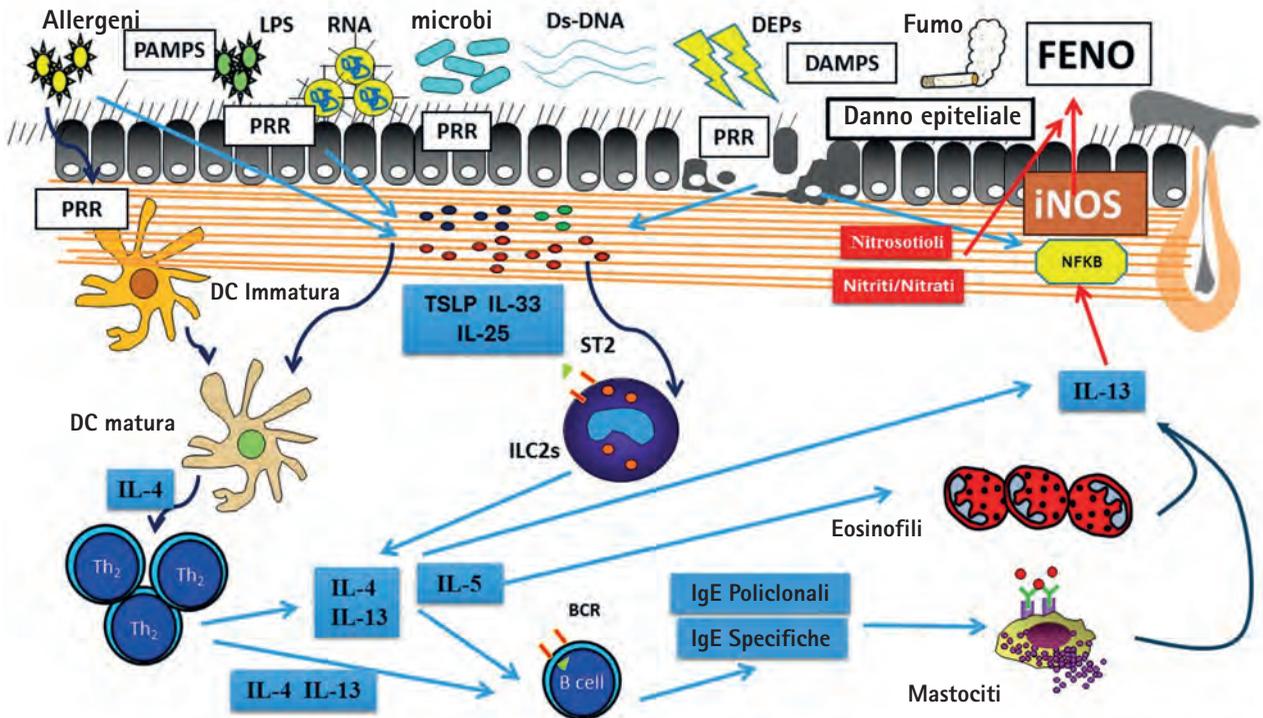
El asma inducida por alergia se asocia a una respuesta Th2 polarizada y el análisis del BAL y de las muestras de biopsias en modelos murinos de asma alérgica demuestra una afluencia de eosinófilos a la mucosa de las vías respiratorias, una sobreproducción de moco y una hiperreactividad bronquial (AHR) inducidas por citoquinas Th2 como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-9. En los tejidos de los asmáticos alérgicos, no sólo se confirma el aumento del número de células que expresan el receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI), sino también el de los infiltrados de células T CD4+, mastocitos y eosinófilos colocalizados con IL-4 e IL-5 (7).

El papel central de los eosinófilos en la fase de respuesta inflamatoria alérgica tardía es evidente en la respuesta broncoconstrictora retardada que se produce 4-6 h después del contacto con el alérgico.



Figura 1

Mecanismos subyacentes al aumento de FeNO en la inflamación T2



no, caracterizada por una AHR prolongada y una fuerte eosinofilia. Los eosinófilos de las vías respiratorias persisten en el asmático alérgico incluso durante 7 días tras inhalar el alérgeno, manteniéndose gracias a la acción de factores quimiotácticos (8). No sólo la IL-5, sino también la IL-13 está implicada en la regulación de las respuestas inflamatorias tardías inducidas por los alérgenos, modulando también la producción de IgE. También se ha demostrado una activación local temprana de las células ILC2 capaces de expresar IL-5 o IL-13

a las 24 horas de la exposición al alérgeno. Además, el aumento del número de ILC2 en el BAL se correlaciona con las concentraciones de IL-33, una alarmina liberada por el epitelio tras la estimulación por parte de determinados alérgenos, como la alternaria, y capaz de fomentar la eosinofiloipoyesis reactiva medular dependiente de IL-5 (9).

2.2 Inflamación T2 en el asma «no alérgica»

Entre el 10% y el 33% de todos los pacientes asmáticos presentan una forma

de asma no alérgica (intrínseca), que tiene un inicio más tardío, un curso clínico más grave en adultos y que se asocia significativamente con pólipos nasales en combinación a menudo con la idiosincrasia frente a la aspirina (ASA) (10). Tanto en el BAL como en las biopsias bronquiales de sujetos con asma intrínseca, se observó un aumento del número de linfocitos Th2 activados y de eosinófilos, así como de IL-5. También altos niveles de IgE y sus receptores indican una síntesis local de IgE incluso con ausencia de un alérgeno.



La exposición a la contaminación atmosférica, el humo del tabaco, las partículas de los gases de escape de los motores diésel, la aspirina y el ejercicio físico inducen una respuesta innata T2 independiente de las células Th2. Debido a la estimulación epitelial, las ILC2 pueden producir grandes cantidades de IL-5, lo que explica esta grave inflamación eosinofílica. A este tipo de respuesta innata contribuye la lipoxina A4, que modula la apoptosis de los eosinófilos (11).

2.3 Desregularización de la inmunidad de barrera epitelial y alarminas

Las células epiteliales de las vías respiratorias (AEC) constituyen el principal mecanismo del tracto respiratorio como primera línea de defensa frente a diversos patógenos infecciosos, alérgenos y agresiones físicas. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que el epitelio de las vías respiratorias no sólo funciona como barrera física pasiva, sino que participa activamente en la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (12).

Los AEC son capaces de reconocer estructuras biológicas muy conservadas y compartidas por el mismo tipo de microorganismos patógenos, denominadas PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos. Los PAMP, correspondientes a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (RNA y DNA) constituyen señales de peligro exógenas, que las AEC pueden reconocer, distinguiendo entre “self” y “non-self”, a través de receptores específicos denominados

PRR (receptores de reconocimiento de patrones).

En respuesta a microorganismos, virus respiratorios, contaminantes atmosféricos y alérgenos, el epitelio de las vías respiratorias libera las llamadas alarminas IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Las alarminas también son moléculas producidas por el epitelio de las vías respiratorias cuando la célula sufre muerte y necrosis produciendo señales de peligro endógenas, denominadas DAMPs, y reconocidas por los PRRs. En el asma, las alarminas son capaces de reclutar y activar DC, células ILC2, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y basófilos, promoviendo así la producción de citocinas Th2, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13 (14) (Figura 1).

La interleucina 33 (IL-33) es una alarina epitelial proinflamatoria muy expresada en la mucosa de las vías respiratorias en el asma en respuesta a alérgenos y otros antígenos. Se une a su receptor ST2 induciendo la expresión de citoquinas Th2, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13 por células Th2 y células ILC2.

La TSLP es secretada en grandes cantidades por las AEC en respuesta a la disrupción epitelial por alérgenos, virus, partículas de extracto de diesel, microbios, facilitada por la actividad sinérgica de IL-4 e IL-13 con pérdida de e-cadherina. La TSLP se une a su receptor (IL-7 α/γ -cadena) expresado en DCs e ILC2 que conduce a la liberación de citoquinas Th2. La propia TSLP altera aún más la barrera celular epitelial durante la exposición crónica, por ejemplo, a los ácaros del polvo (15).

3. El óxido nítrico como mediador defensivo de la respuesta inmunitaria innata

El óxido nítrico es un gas diatómico libre de radicales considerado, hasta 1980, un contaminante medioambiental presente en el humo de los cigarrillos y el smog. La producción de cantidades nanomolares de NO por parte de las células epiteliales y los macrófagos en respuesta a estímulos microbianos y daños celulares contribuye al estrés oxidativo en la defensa del huésped contra bacterias, virus, hongos y parásitos, y contra las células tumorales (16) (tabla 1).

El NO es producido por la iNOS, cuya expresión depende, como ya se ha visto para las células epiteliales, de la activación del factor de transcripción NF- κ B. La expresión de la iNOS en los macrófagos es inducida por la activación de los receptores de tipo Toll (TLR) y aumenta aún más por el IFN- γ (17). La iNOS cataliza la conversión de arginina en citrulina, liberando NO gaseoso difusible. Dentro de los fagolisosomas, el NO se combina con H₂O₂ o con \cdot O₂⁻ para producir radicales de peroxinitritos (-ONOO), que contribuyen a la eliminación de los microbios. Estos iones pueden provocar la nitrosilación de la tirosina (Tyr) dando lugar a la formación de 3-nitrotirosina (3-NT). El NO también puede interactuar con tioles (compuestos orgánicos en los que el átomo de oxígeno ha sido sustituido por un átomo de azufre -SH) como el glutatión o la albúmina, para producir S-nitrosotioles (RS-NO), o metabolizarse en nitrito (NO₂-) o nitrato NO₃.



Aunque ROI y NO son agentes antimicrobianos eficaces, no son específicos y también pueden inducir daños en los tejidos del huésped.

3.1 Óxido nítrico del epitelio respiratorio: origen y papel fisiológico

El óxido nítrico se produce en el epitelio respiratorio en respuesta a la activación de la NO sintetasa (NOS). Las isoformas constitutivas (eNOS, NOS-1 y NOS-3) se expresan en las vías respiratorias y, en respuesta a una señal de calcio, producen pequeñas cantidades de NO (femtomoles). En bajas concentraciones, el NO tiene muchos efectos fisiológicos sobre el sistema respiratorio, que van desde un leve efecto de broncodilatación y antibroncoconstricción hasta la vasodilatación pulmonar y la modulación del intercambio gaseoso (18). Las acciones directas del NO se producen a través de la activación de enzimas como la guanilil ciclasa o la inhibición del citocromo P-450, la citocromo oxidasa y la catalasa. El NO también puede interactuar directamente con los radicales libres inhibiendo la peroxidación lipídica y reduciendo la generación de lípidos proinflamatorios.

La NOS no es la única fuente de NO epitelial (19). Aproximadamente el 70-90% del NO es liberado por los S-nitrosioles, que son potentes relajantes de las vías respiratorias humanas. El NO en el aire exhalado también puede ser el resultado de la protonación de los nitritos para formar ácido nitroso (HNO₂), que con la acidificación libera NO gaseoso. El nitrito puede proceder tanto de los

alimentos como de la saliva, a través de la reducción del nitrato a nitrito por acción de las bacterias presentes en la cavidad bucal.

3.2 Interdependencia entre sistema inmunitario innato y adaptativo

Las células del sistema inmunitario adaptativo necesitan instrucciones del sistema innato para establecer una respuesta inmunitaria frente a un antígeno concreto. Existe una activación directa de las DC desencadenada por señales PRR que convierten a las DC en reposo en potentes células presentadoras de antígeno (APC) inmunoógenas, capaces de fomentar la expansión y diferenciación de células T naive específicas de patógeno en células efectoras apropiadas (20). Existe una segunda vía de activación indirecta de las DC a través de señales inflamatorias producidas por células inflamatorias/residentes, que a su vez son estimuladas por los PAMP. Los epitelios, en particular, tienen la capacidad única de condicionar a las DC en reposo (21). Por ejemplo, la TSLP y el TGF- β liberados por el epitelio pulmonar condicionan a las DC pulmonares, al igual que el GM-CSF, la IL-1 β , la IL-33, la osteopontina y la IL-25 pueden ser producidos por las células epiteliales de las vías respiratorias y actuar indirectamente sobre las DC. Sin embargo, las DC expuestas a señales proinflamatorias procedentes de otras células (neutrófilos, eosinófilos, AEC) muestran una activación (maduración) sólo parcial y son poco inmunoógenas.

3.3 El óxido nítrico como mediador inflamatorio de la respuesta inmunitaria epitelial de las vías respiratorias

La tercera forma de NOS se denomina inducible (iNOS o NOS-2) porque los diferentes desencadenantes que atacan al epitelio respiratorio pueden inducir la síntesis de NO. La iNOS libera grandes cantidades (nM) de NO proinflamatorio varias horas después de la exposición, que puede continuar de forma sostenida (horas o días). Muchos estímulos son capaces de inducir la expresión de la iNOS a través del NF- κ B. No sólo mediante el reconocimiento de los microorganismos a través de TLR, sino también bajo la estimulación de citoquinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , interleucina-1 β , IL-4 e IL-13. La alta concentración de NO producida por el epitelio podría representar un mecanismo de defensa de las vías respiratorias. Esto se ha corroborado especialmente en las vías respiratorias superiores, donde niveles muy elevados de NO en los senos paranasales podrían contribuir a mantener la esterilidad en este entorno (22).

El NO en la inflamación también puede estar implicado en la hiperemia, el edema y la hipotensión. Además, el NO puede reducir la apoptosis de las células inflamatorias, como los eosinófilos, reduce las moléculas de adhesión, suprime la activación de las células inflamatorias e inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y las respuestas proliferativas en linfocitos humanos. Por último, la hiperproducción de NO en las vías respiratorias también puede tener un efecto broncodilatador



Tabla 1 Funciones y fuentes de NO en las vías respiratorias

CÉLULA	EPITELIO			MACRÓFAGOS
Fuente	ENZIMÁTICA		NO ENZIMÁTICA	ENZIMÁTICA
Fuente	eNOS	iNOS	S-nitrosoproteínas S-nitrosotioles nitratos y nitritos	iNOS
Cantidad	fentomoles	nanomoles		nanomoles
Estímulos	PAMPs/PRR DAMPs/PRR calcio/calmodulina	bacterías virus oxidantes alérgenos LPS contaminantes (crónico) citoquinas: TNF- α , IL-1 β IL-4 e IL-13	DEP (agudo) TRAP (agudo) LPS (? agudo)	PAMPs/TLR IFN- γ DEP
Target	Enzimas: ⬆ guanilato ciclasa ⬆ citocromo P-450 citocromo oxidasa catalasa	DNA lípidos proteínas carbohidratos	ROS RNS S-nitrosotioles nitratos y nitritos	ROS RNS S-nitrosotioles nitratos y nitritos
Efectos	Músculo liso tono bronquial (broncodilatación)	Músculo liso broncodilatación		Agente patógeno lisis opsonización fagocitosis
	Endotelio vasodilatación	Endotelio hiperemia edema ⬆ moléculas de adhesión		
	Capilares intercambio gaseoso	Eosinófilos ⬆ apoptosis		
	Neuronas periféricas neurotransmisión	Neutrófilos ⬆ quimiotaxis		
	Lípidos ⬆ peroxidación	Linfocitos ⬆ proliferación		
		Epitelio defensa de las vías respiratorias esterilidad oxidación daño hiperreactividad citotoxicidad ⬆ respiración mitocondrial		



Tabla 2

Valores de FeNO para uso clínico en el asma

Parámetro	FeNO (ml/s)	Significado	
Sujetos sanos	10-20 ppb		
Eosinofilia en esputo	>3%	Inflamación T2 (o T2High)	
	<3%	No inflamación T2 (o T2low)	
	Que interpretar	>25 <50 ppb (adultos) >20 <35 ppb (niños)	
Asma grave	≥20 ppb	Inflamación T2 (o T2High)	
FEV1	-10%	+4 ppb	Calibre de las vías respiratorias
AHR		>40 ppb	Diagnóstico de asma probable
AEs	Naive de CCS	<25 ppb	Diagnóstico de asma improbable
		>60 ppb	Riesgo de exacerbación del asma
Respuesta a CCS	En terapia con CCS	>28ppb	Riesgo de exacerbación del asma
		>50 ppb (adultos) >35 ppb (niños)	Respuesta probable
		<25 ppb (adultos) <20 ppb (niños)	Respuesta poco probable
		22 ppb	Reducción o suspensión de ICS
Respuesta a los biológicos	omalizumab	>19,5 ppb	>Reducción de las exacerbaciones
		>30,5 ppb	>Mejora del fev1
	dupilumab	≥25 ppb	Elegibilidad para el tratamiento
	mepolizumab	≥25 ppb	>Reducción de las exacerbaciones
	benralizumab	≥50 ppb	>Reducción de las exacerbaciones

directo (16). Sin embargo, el efecto del NO inflamatorio a nivel epitelial puede considerarse perjudicial en muchos sentidos, precisamente por su capacidad para combinarse con especies reactivas del oxígeno (ROS) y especies reactivas del nitrógeno (RNS) como el peroxi-

nitrito, que oxidan y dañan el propio tejido epitelial e inducen la AHR. Las ROS y las RNS pueden dañar el DNA, los lípidos, las proteínas y los hidratos de carbono y provocar alteraciones de las funciones celulares y un aumento de las reacciones inflamatorias. Por ejemplo,

el peroxinitrito y el ácido peroxinitroso ONOOH son potentes agentes citotóxicos y oxidantes, capaces de oxidar tioles, así como de escindir el DNA e inactivar enzimas y otras proteínas, en particular las importantes para la cadena respiratoria mitocondrial (18,19).



3.4 El óxido nítrico como mediador epitelial de inflamación T2 de las vías respiratorias

El óxido nítrico de origen epitelial presenta un modelo de interconexión entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, representando de hecho una primera forma de defensa, pero también el resultado de la cascada inmunitaria que atrae a células adicionales de la inmunidad innata y condiciona la respuesta adaptativa mediante la modulación de las DC. Por ejemplo, la exposición alérgica del epitelio de un paciente asmático lleva a la producción de citoquinas como la IL-4 y la IL-13, que a su vez provocan la activación de la iNOS. Experimentos in vitro sobre AEC humanas han demostrado que la IL-13 en realidad subyace al aumento de la expresión de la iNOS y la consiguiente producción de NO por parte de las células epiteliales (23). No sólo los alérgenos, sino también los microbios, los contaminantes, los oxidantes y los factores de estrés que interactúan con el epitelio bronquial son capaces de activar la iNOS (figura 1).

3.5 Medición del óxido nítrico en el aire espirado (FeNO)

En 1991, Gustafsson y sus colegas descubrieron que el NO de origen endógeno podía medirse en el aire exhalado de personas y animales. El aire exhalado contiene cantidades detectables de NO, del orden de partes por billón (ppb-1:109). Los métodos más utilizados para medir el óxido nítrico en el

aire exhalado (FeNO) son la quimioluminiscencia, los sensores electroquímicos y la tecnología láser (16-19). El NO medido con un analizador de quimioluminiscencia es la norma de referencia y utiliza la detección fotométrica de la reacción entre el NO y el ozono. El aparato es sumamente sensible y tiene un tiempo de respuesta muy rápido (0,5-0,7 segundos). Después de enjuagar la boca, la medición se realiza con una inhalación profunda de gas libre de NO hasta la capacidad pulmonar total y una exhalación lenta. El cierre del velum es obligatorio y se consigue utilizando una presión positiva de 5-20 cm de H₂O contra la espiración. Se recomienda una espiración estable con un flujo constante de 50 mL/s durante aproximadamente 10 segundos para alcanzar el “estado estacionario” y, por tanto, un nivel de concentración estable en el aliento espirado (plateau) al que corresponde la medición (FeNO₅₀). A lo largo del tiempo se han desarrollado varios dispositivos portátiles de FeNO (24) que utilizan tecnología de sensores electroquímicos o infrarrojos.

Las personas sanas tienen valores de FeNO (FeNO₅₀) que oscilan entre 10 y 20 ppb; sin embargo, los valores de FeNO del percentil 5 al 95 fueron de 3,5-39 ppb para individuos de edades entre 12 y 80 años. Hay ciertos factores que influyen en los niveles de FeNO, como el sexo, el peso y la estatura, la dieta (por ejemplo, el café) o la ingesta de medicamentos como los antiinflamatorios. Los fumadores activos tienen niveles más bajos de FeNO, mientras que las infecciones víricas lo aumentan.

La espirometría también podría influir en los resultados del FeNO, por lo que no debería realizarse antes (25).

3.6 Punto límite de FeNO para la inflamación eosinofílica en el asma

La asociación mejor documentada es la existente entre la eosinofilia de las vías respiratorias y el FeNO. Existe una buena correlación entre los valores de FeNO y la evaluación objetiva de la inflamación eosinofílica en las biopsias bronquiales, el recuento de eosinófilos en BAL o en la expectoración (S-EOS). Un FeNO <26 ppb se asoció a un recuento diferencial de S-EOS <3%, que es el punto límite reconocido para hablar de eosinofilia de las vías respiratorias. El amplio estudio de Berry y colegas informó de que un FeNO₅₀ de 36 ppb tenía una sensibilidad y especificidad para S-EOS de más del 3%, respectivamente del 78% y 72% (26). Las directrices ATS 2011 recomiendan un FeNO medio de 20 ppb para personas de edad entre 6 y 11 años y de 25 ppb para personas de edad entre 12 y 80 años como marcador de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias menos probable en el asma, un FeNO medio de 35 ppb para personas de edad entre 6 y 11 años y de 50 ppb para personas de edad entre 12 y 80 años como altamente asociado a inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, y valores de FeNO entre 25 y 50 ppb (20-35 ppb en niños) que deben interpretarse con precaución dependiendo del contexto clínico (27) (tabla 2).



4. El modelo de dos compartimentos para la producción de óxido nítrico: NO alveolar y bronquial

Las directrices recomiendan un flujo espiratorio de 50 ml/s para medir el FeNO. Cuando las mediciones de NO se realizan a velocidades de flujo superiores, se pueden calcular el flujo de NO desde la pared de la vía respiratoria hacia la luz (JawNO) y la fracción de NO en fase gaseosa en la región alveolar (CANO). Básicamente, la medición del NO espirado a diferentes flujos (por ejemplo, 50, 100, 200 ml/s) permite identificar una estimación de la producción de NO bronquial (intercepto de la recta) o alveolar (pendiente o inclinación de la recta) mediante un modelo matemático que construye una recta de regresión entre los valores medidos con los diferentes flujos (25). Este tipo de medición, aunque limitada a la investigación clínica, puede explicar muchos fenómenos fisiopatológicos relacionados con el asma.

4.1 Óxido nítrico exhalado y calibre de las vías respiratorias

La reducción del calibre de las vías respiratorias disminuye los niveles de FeNO en ausencia de alteraciones inflamatorias. Se trata de un efecto mecánico y es muy probable que se deba a la disminución de la superficie epitelial disponible, que dificulta la difusión del NO desde el epitelio de las vías respiratorias hacia la luz. Se propuso un factor de corrección de +4ppb al valor de FeNO medido por cada 10% de reducción por debajo del

100% del FEV1 previsto. Además, el impacto del calibre de las vías respiratorias sobre el FeNO parece ser diferente si se trata de las vías respiratorias más periféricas, que dan lugar a una tasa duplicada de reducción del FeNO, o de las vías respiratorias proximales (28). Los agonistas $\beta 2$ podrían inducir efectos divergentes sobre los valores de FeNO en pacientes asmáticos debido a su efecto sobre la obstrucción de las vías respiratorias que se produce a diferentes profundidades pulmonares.

4.2 Óxido nítrico y vías respiratorias: respuestas agudas y crónicas

Dado que el NO se produce en el epitelio respiratorio en respuesta a la activación de la NOS por parte de varios estímulos o ataques, se ha planteado la hipótesis de su papel en el daño pulmonar agudo. La ALI (Acute Lung Injury - Lesión Pulmonar Aguda) es una condición clínica/patológica grave causada por la interrupción de las barreras endoteliales y epiteliales del pulmón y el aumento de la permeabilidad capilar. Clínicamente se manifiesta como una aparición aguda de infiltrados pulmonares bilaterales difusos y una hipoxemia grave. Subyace una infección, sepsis o traumatismo, que provoca un aumento de las citoquinas proinflamatorias (29). Tanto en los modelos animales como en los seres humanos con ALI, se nota un aumento de la producción endógena de NO debido a una mayor expresión y actividad de la iNOS. La administración sistémica de LPS se ha asociado a un aumento del FeNO, pero no se ha

correlacionado con la gravedad del daño pulmonar.

Sin embargo, hay otras situaciones en las que el FeNO puede reflejar un ataque/daño epitelial agudo. Por ejemplo, la exposición a la contaminación del tráfico puede causar una inflamación aguda asociada a un aumento del FeNO en 2 horas en personas jóvenes y sanas (30). Las partículas de los gases de escape de los motores diésel (DEP) consisten en un núcleo de carbono elemental y pueden contribuir al estrés oxidativo. Además, en respuesta a las DEP, los macrófagos alveolares producen NO que puede combinarse con el anión superóxido para producir peroxinitrito. Es interesante destacar que los efectos de la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico (TRAP) sobre las vías respiratorias determinan un alto nivel de NO alveolar y, por tanto, una respuesta concentrada principalmente en las vías respiratorias distales (31). También la exposición crónica a contaminantes o irritantes también puede provocar un aumento del FeNO tanto en niños sanos como en personas atópicas. En los niños, la exposición crónica al carbono negro se ha correlacionado con el FeNO, mientras que la exposición en la mañana del muestreo se asoció con el estrés oxidativo de las vías respiratorias, lo que confirma 2 mecanismos diferentes que causan el aumento del NO en caso de exposición aguda y crónica.

5. Óxido nítrico exhalado y asma: aplicaciones clínicas

En los últimos 20 años se ha confirmado la utilidad de medir la concentración de



FeNO en el asma, debido a su función como marcador de la inflamación de las vías respiratorias y a la técnica no invasiva, reproducible y sensible para medirlo. Actualmente, se considera el FeNO como un biomarcador que, en la práctica clínica, puede ayudar a los médicos a la hora de diagnosticar y tratar el asma. Además, el FeNO se utiliza para fenotipar el asma grave y puede predecir la respuesta a los medicamentos biológicos (16,19,25,32).

5.1 Óxido nítrico exhalado y asma: diagnosis y diagnosis diferencial

En la práctica clínica, el problema del sobrediagnóstico del asma que implica la ingesta de medicamentos contra el asma, incluso sin una prueba confirmatoria, va de la mano del infradiagnóstico o diagnóstico erróneo resultante de la escasa disponibilidad de pruebas accesibles de forma rutinaria (33).

La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias o T2, aunque se reconoce como el principal proceso que afecta a la pared de las vías respiratorias y provoca la restricción del flujo y el aumento de la AHR, no se ha tenido en cuenta en la evaluación diagnóstica del asma. La medición del FeNO puede seguir ayudando a diagnosticar el asma en adultos con síntomas episódicos/crónicos sugestivos. El FeNO tiene capacidad para predecir la AHR en pacientes que se quejan de síntomas respiratorios, pero solamente en pacientes que no reciben tratamiento con esteroides. Efectivamente, un valor límite de 40 ppb representa el mejor

compromiso entre sensibilidad y especificidad mientras que un valor límite de 50 ppb tiene una alta especificidad (>90%) y respalda el diagnóstico de asma. Un valor de FeNO <40 ppb no excluye el asma y unos altos niveles de FeNO no definen el asma. Por otro lado, el FeNO <25 ppb tiene un valor predictivo negativo muy elevado, pudiendo así excluir el diagnóstico de asma (34) (tabla 2).

Hay algunas situaciones clínicas en las que la evaluación del FeNO en el diagnóstico del asma puede ser de gran ayuda: en niños menores de 5 años; personas de difícil diagnóstico por factores de confusión como obesidad, ansiedad; pacientes fumadores, ancianos y mujeres embarazadas. Además, la medición del FeNO también se podría utilizar para diferenciar el asma variante tos (25,34). Los pólipos nasales (NP) repercuten en el control de la enfermedad de los pacientes asmáticos y representan un factor de riesgo independiente del asma difícil de tratar. Se sabe que los NP son responsables de altos valores de FeNO, incluso cuando no están asociados con el asma, y el FeNO es significativamente más alto en los pacientes con asma grave con CRSwNP que en los pacientes sin NP (35).

5.2 Óxido nítrico exhalado y asma: control de los síntomas, respuesta a los corticosteroides inhaladores y exacerbaciones

La aplicación clínica del FeNO en el asma surgió progresivamente después de que los estudios clínicos demos-

traran la eficacia de modular la dosificación de los ICS en función de los valores de FeNO respecto a la puntuación de los síntomas, el número de exacerbaciones y el uso de fármacos de socorro. Sólo más recientemente la GINA ha validado, al menos en niños y adultos jóvenes, que el tratamiento del asma guiado por el FeNO es útil para reducir significativamente la tasa de exacerbaciones (1). Hasta la fecha, sin embargo, aún no se ha definido la frecuencia óptima de las mediciones de FeNO ni la posibilidad de predecir las exacerbaciones durante la interrupción o reducción de los ICS. Tras suspender los ICS en pacientes con asma moderada, un aumento del FeNO > 60 ppb fue capaz de predecir la pérdida de control del asma una semana antes, mientras que durante el tratamiento con ICS un valor basal del FeNO de 28 ppb fue capaz de predecir las primeras exacerbaciones con una probabilidad del 76%. Otra consecuencia es la importancia del FeNO para identificar la reactividad a los corticoides, lo que permite al médico evitar un “ensayo con esteroides” empírico o un tratamiento innecesario con corticoides a largo plazo. Las recomendaciones de la ATS establecen que para FeNO >50 ppb (>35 ppb en niños) es probable una respuesta a los corticosteroides. Por el contrario, tener un FeNO bajo (22 ppb) predice la probabilidad de una reducción o interrupción de los ICS. Un FeNO bajo (25 ppb, 20 ppb en niños) en los pacientes sintomáticos representa una indicación de respuesta poco probable a los corticosteroides (34) (tabla 2).



5.3 Óxido nítrico exhalado para fenotipar el asma

El papel indiscutible del FeNO como marcador de la inflamación de las vías respiratorias de tipo 2 reviste especial importancia clínica en el contexto del asma difícil de controlar y del asma grave. El asma difícil de controlar se define como aquella situación clínica en la que el paciente no consigue controlar la enfermedad a pesar del tratamiento con los pasos 4 ó 5 de la GINA (1). En esta situación es necesario un periodo de optimización del tratamiento, controlando y corrigiendo los factores de riesgo modificables, las comorbilidades y, en última instancia, confirmando el diagnóstico de asma. Uno de los factores críticos es verificar la adherencia del paciente al tratamiento; el FeNO tiene la capacidad de evaluar la adherencia de una forma objetiva, a través de una prueba de supresión (25) que evalúa la disminución del FeNO durante cinco días consecutivos.

Cuando se han corregido todos los factores de confusión y complicación del asma y, a pesar de ello, la enfermedad sigue sin control hasta que se han tomado corticosteroides orales (OCS) durante al menos el 50% del año anterior, se define un cuadro de asma grave (SA). En este contexto, el FeNO ha conseguido varios usos prácticos.

6. Actualización sobre el uso del óxido nítrico exhalado para guiar el tratamiento biológico del asma

En los últimos 20 años se han desarrollado anticuerpos monoclonales, denominados fármacos biológicos, dirigidos contra los

principales efectores de la inflamación T2 para el tratamiento del asma grave. Se ha demostrado en ensayos clínicos (36), en estudios reales (37) y en registros (38) la eficacia de los agentes específicos de T2 para reducir la tasa de AE y la dosis diaria de OCS. GINA aconseja medir el FeNO (39) antes de empezar el tratamiento biológico directo con T2 en el asma grave. Se exploró el papel del FeNO como biomarcador predictivo de la respuesta a los biológicos o la monitorización clínica en pacientes bajo terapia.

6.1 Omalizumab

El omalizumab es un fármaco biológico dirigido contra las IgE. Las experiencias reales de uso de omalizumab abarcan más de 5 años, y suelen asociarse a una reducción del FeNO, de 47,3 a 37,1 ppb de media. Unos niveles de FeNO >19,5 ppb pueden predecir una mejor respuesta a omalizumab en términos de AE. Es interesante que el estudio XPORT destacó la capacidad de un aumento de los valores de FeNO tras suspender omalizumab para predecir las exacerbaciones. Otro papel del FeNO es predecir una mejora notable del FEV1 en el subgrupo de pacientes con asma alérgica grave que presentan un valor de FeNO previo al tratamiento $\geq 30,5$ ppb. La acción inhibitoria del omalizumab sobre el FeNO (35) en el asma alérgica grave es tenida en cuenta por los algoritmos de tratamiento que, integrando varios biomarcadores al basal, sugieren la elección preferente de un biológico (40).

6.2 Estrategias anti-IL-5

Los fármacos biológicos dirigidos contra la IL-5 (mepolizumab) o los receptores

de IL-5 (benralizumab) reducen significativamente la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias en la EA, sin afectar a los niveles de FeNO (25,34). Este resultado es aparentemente contradictorio, ya que un alto nivel de FeNO ≥ 50 ppb es un marcador muy probable de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias en el asma y es predictivo de la respuesta a las terapias anti-IL-5 (34) en adultos con asma eosinofílica grave (41). Además, el FeNO conserva la capacidad de discriminar el fenotipo inflamatorio en el momento de la exacerbación con el tratamiento con mepolizumab.

6.3 Dupilumab

El FeNO destacó como el biomarcador que mejor se adaptaba al mecanismo de acción de dupilumab (36,37). Es capaz de interactuar con la subunidad IL-4Ra del receptor IL-4/13, interfiriendo con la cascada inflamatoria T2 e inhibiendo la iNOS epitelial. Dupilumab proporcionó una reducción rápida y notable, dependiendo de la dosis, de los niveles de FeNO ya en la semana 2, y el efecto del dupilumab se tradujo en una reducción del 48% de la FeNO con respecto al valor basal en la semana 52, efecto que se alcanzó a las 12 semanas. Las primeras experiencias reales informaron de una gran reducción del FeNO a niveles normales ya después de 4 semanas de tratamiento (34). La disminución del riesgo de exacerbaciones graves y el grado de mejora del FEV1 se correlacionaron progresivamente con los valores basales de FeNO (< 25, 25-50, > 50 ppb) (42). Aunque el umbral de 25 ppb de FeNO se acepta como un predictor válido de la eficacia de dupilumab, un estudio



que registró el FeNO y el FEV1 durante múltiples visitas en 32 pacientes demostró que los pacientes con el FEV1 más bajo tenían con más frecuencia niveles de FeNO <25 ppb, lo que sugiere una asociación con la reducción del calibre de las vías respiratorias, como ya se ha explicado.

6.4 Tezepelumab

El tezepelumab se dirige a la TSLP. Aprobado recientemente para el tratamiento del asma grave tanto T2 como no T2, es eficaz para mejorar el control del asma y reducir la tasa de exacerbaciones de la enfermedad, independientemente de los niveles de biomarcadores T2, incluido el FeNO. Sin embargo, los pacientes con valores de FeNO más altos parecían mostrar el mayor beneficio del tratamiento antiTSLP (43).

6.5 Cambio de biológicos y poliposis nasal

El fracaso en conseguir una buena respuesta clínica con los fármacos biológicos en el asma grave es una observación no infrecuente, al igual que la interrupción del medicamento. La necesidad de cambiar a otro biológico podría estar motivada por los biomarcadores. El cambio a mepolizumab provocó un descenso del 50% en los niveles de FeNO en un subgrupo de pacientes que no respondían al omalizumab. Se ha planteado la hipótesis de que el tratamiento con benralizumab de los pacientes con un fenotipo de FeNO alto, que no responden al mepolizumab, puede provocar el agotamiento de las células que expresan la IL-5R, como los eosinófilos y los basófilos, que son una fuente importante de IL-13. Los pacientes con alto FeNO (≥ 25 ppb) con precedentes biológicos te-

nían más probabilidades de responder a dupilumab, lo que llevó a una respuesta en el 76% de los pacientes (36,37).

Los anti-IgE, anti-IL-5/IL-5R y anti-IL-4/IL-13R son fármacos biológicos actualmente aprobados y utilizados para el tratamiento de NP no controlada a pesar de un tratamiento médico adecuado y una apropiada cirugía sinusal, y cumplen los criterios de presencia de una inflamación T2 (44). Muchas experiencias de tratamiento del asma grave con comorbilidades de NP han demostrado una mejoría significativa de los resultados clínicos sinonasales, las imágenes de tomografía computarizada de los senos y de las puntuaciones endoscópicas nasales (25). Los niveles de FeNO permanecen inalterados a pesar del tratamiento eficaz del asma en pacientes con poliposis nasal tratados con anti-IL5 y anti-IL-5R, mientras que dupilumab es capaz de hacer disminuir los valores de FeNO (45).

7. Conclusiones: el óxido nítrico y las vías respiratorias, la inflamación T2 y mucho más

Medir el monóxido de nitrógeno en el aire espirado (FeNO) es un método aprobado de uso clínico en pacientes con asma bronquial. Se trata de una prueba sencilla, completamente no invasiva, reproducible, sensible y fácil de obtener, que proporciona información sobre el estado inflamatorio de las vías respiratorias y del compartimento alveolar. La concentración de FeNO en el asma es un índice sensible de la flogosis de las vías respiratorias, que varía rápidamente en respuesta al tratamiento antiinflamatorio o a la exacerbación de la enfermedad. La aplicación clínica de me-

dir el NO exhalado en el asma es un medio importante para evaluar el cumplimiento terapéutico y su eficacia, la actividad de la enfermedad, el diagnóstico y la predicción de exacerbaciones a lo largo del tiempo. Su papel prometedor para identificar a priori pacientes con asma grave que responden mejor a un fármaco biológico se está confirmando en estudios reales. El análisis minucioso de la patogénesis de la inflamación T2 y las estrechas interconexiones entre la inmunidad innata y la adaptativa abren nuevos campos de estudio del papel del óxido nítrico de las vías respiratorias: la discriminación entre vías respiratorias grandes y pequeñas, el efecto agudo o crónico de contaminantes o de agentes infecciosos, y la correlación entre el FeNO y el calibre de las vías respiratorias son sólo algunos de los nuevos elementos que deberán incorporarse al uso clínico del FeNO en el futuro.



Bibliografía

1. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
2. Smith H. Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness *Clin Exp Allergy*. 1992; 22(2):187-97.
3. Lucey R, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9(4):532-62.
4. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their superantigens. *J Immunol*. 1988; 140(12):4193-8.



Bibliografía

5. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggem M, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020; 75(7):1582-1605.
6. Jin J, Sunusi S, Lu H. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are important in typical type 2 immune-mediated diseases and an essential therapeutic target. *J Int Med Res*. 2022; 50(1):3000605211053156.
7. Guida G, Antonelli A. Eosinophilic Phenotype: The Lesson from Research Models to Severe Asthma- Cells of the Immune System, 2020 - intechopen.com.
8. Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:640-7.
9. Anderson EL, Kobayashi T, Lijima K. IL-33 mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure. *Allergy*. 2016; 71(7): 977-988.
10. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:252-62.
11. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, et al. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019; 46:101333.
12. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6):1736-1751.
13. Danyang L, Minghua W. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6:291.
14. Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodeling. *Semin Immunol*. 2019; 46:101346.
15. Kim HY, Jeong D, Kim JH, et al. Innate Type-2 Cytokines: From Immune Regulation to Therapeutic Targets. *Immune Netw*. 2024; 24(1):e6.
16. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, et al. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. *Physiol*. 2004; Rev. 84: 731-765.
17. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front Immunol*. 2020; 2;11:1066.
18. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med*. 2000; 28:N37-N52.
19. Rolla G, Bommarito L, Heffler E, et al. Exhaled nitric oxide in asthma. *It J Allergy Clin Immunol*. 2006; 16:16:141-150.
20. Joffre O, Nolte AM, Spörri R, et al. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2009; 227(1):234-47.
21. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8:193-204.
22. Serrano C, Valero A, Picado C. Nasal Nitric Oxide. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40(5):222-30.
23. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38(6):936-946.
24. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technology Assessment volume 19 issue 82 october 2015- ISSN 1366-5278*.
25. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2020; 15:36
26. Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1175-9.
27. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:602-15.
28. Van Muylem A, Malinovschi A, Haccuria A. Exhaled nitric oxide and its predictive power related to lung function and bronchial inflammation. *Biochemical Pharmacology*. 2020; 179:114101.
29. Johnson ER, Matthay MA. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2010; 23(4):243-252.
30. Sarnat JA, Golan R, Greenwald R, et al. Exposure to traffic pollution, acute inflammation and autonomic Response in a panel of car commuters. *Environmental Research*. 2014; 133:66-76.
31. Eckel SP, Zhang Z, Habre R, et al. Traffic-related air pollution and alveolar nitric oxide in southern California children. *Eur Respir J*. 2016; 47:1348-1356.



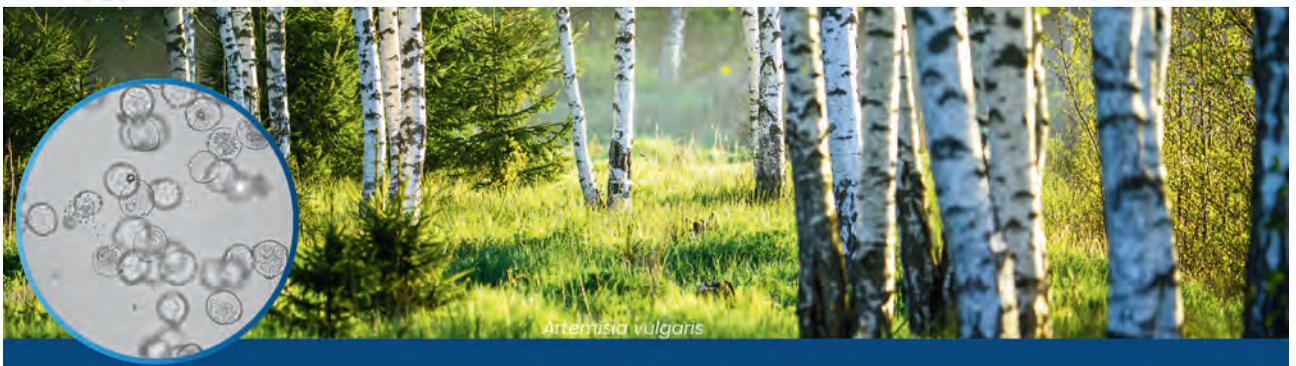
Bibliografía

32. Malinovski A, Michils A, Högman M. Exhaled nitric oxide in clinical practice. *Breathborne Biomarkers and the Human Volatileome*. Chapter 5.
33. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. 2022; 15:2101585.
34. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front. Med*. 2022. 9:969243.
35. Guida G, Rolla G, Badiu I, et al. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest*. 2010; 137(3):658-64.
36. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(5):1023-1042.
37. Charles D, Shanley J, Temple SN, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52(5):616-627.
38. Paoletti G, Pepys J, Casini M, et al. Biologics in severe asthma: the role of real-world evidence from registries. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(164):210278.
39. 2023 GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma Guide. <https://ginasthma.org/severe-asthma/>
40. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022; 13;386(2):157-171.
41. Menigoz C, Dirou S, Chambellan A, et al. Use of FeNO to predict anti-IL-5 and IL-5R biologics efficacy in a real-world cohort of adults with severe eosinophilic asthma. *J Asthma*. 2023; 60(6):1162-1170.
42. Pavord ID, Deniz Y, Corren J, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(4):1213-1220.e2.
43. Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan P. Tezepelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Ann Pharmacother*. 2023; 57(1):62-70.
44. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023; 61(3):194-202.
45. Paoletti G, Casini M, Malvezzi L, et al. Very Rapid Improvement in Extended Nitric Oxide Parameters Is Associated With Clinical and Functional Improvement in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Treated With Dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33(6):457-463.



Lofarma 1945

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH





Farmacogenética y Farmacogenómica en el tratamiento del Asma

Mario Cazzola

*Cátedra de Enfermedades Respiratorias,
Departamento de Medicina Experimental,
Universidad de Roma Tor Vergata*

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad compleja caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial y la variabilidad de los síntomas respiratorios. El pilar de la farmacoterapia actual del asma incluye el uso de corticosteroides inhalados (ICS) con aumento de la dosis a medida que empeoran la gravedad y el control de la enfermedad y/o la adición de otros fármacos de control, incluidos los β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) por vía inhalatoria, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) por vía inhalatoria y los inhibidores de leucotrienos (1). Cuando no se consigue controlar el asma, es útil pensar en un corticosteroide oral o un fármaco biológico.

Sin embargo, incluso cuando se ha optimizado el tratamiento, la respuesta farmacológica puede variar considerablemente incluso entre pacientes con características clínicas similares. Esta variabilidad es el resultado de varias causas, como la gravedad de la enfermedad, la adherencia al tratamiento, las afecciones médicas concomitantes, la exposición ambiental y a infecciones, la edad, las interacciones

farmacológicas y la definición de respuesta (mejora de la función pulmonar, persistencia de los síntomas o exacerbaciones). Sin embargo, parece que un papel crucial en la inducción de esta variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos antiasmáticos es atribuible principalmente a las características de los genes diana o de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, que están influidas genéticamente. Efectivamente, se ha estimado que entre el 60% y el 80% de la variabilidad en la respuesta al tratamiento farmacológico se puede

atribuir a factores genéticos (2).

La idea de que las variantes genéticas pueden influir en la respuesta a los fármacos se remonta a varios años atrás y llevó a la introducción de los términos "farmacogenética" y "farmacogenómica" para describir cómo la genética afecta a la respuesta individual a los fármacos (3). La farmacogenética se centra en los polimorfismos de un solo gen y en cómo afectan a la respuesta a los fármacos, examinando genes específicos y sus mutaciones que pueden repercutir en la eficacia y seguridad de las terapias. La farmaco-

RESUMEN

Palabras clave

- Farmacogenética • farmacogenómica • asma • tratamiento farmacológico
- corticosteroides inhalados • β_2 -agonistas • antagonistas muscarínicos
- inhibidores de leucotrienos • fármacos biológicos
- inmunoterapia alérgeno-específica

Acrónimos

- SNP polimorfismo de nucleótido único
- ICS corticosteroides inhalados
- LABA β_2 -agonistas de acción prolongada
- LAMA antagonistas muscarínicos de acción prolongada
- CysLT cisteinil leucotrienos;
- CYP superfamilia de enzimas del citocromo P450
- AIT inmunoterapia alérgeno-específica
- FEV1 volumen espiratorio forzado en 1 segundo



RESUMEN

genómica utiliza enfoques basados en el genoma completo para evaluar los determinantes multigénicos de la respuesta a los fármacos, lo que permite comprender de forma más completa y precisa cómo influyen las variaciones genéticas en la eficacia y seguridad de los fármacos en distintos individuos.

Todos los genes tienen variantes, como los polimorfismos de nucleótido único (single-nucleotide polymorphism o SNP) y las variaciones en el número de copias; sin embargo, identificar cuáles de estas variantes influyen en la respuesta a los fármacos es complicado (2). Se han desarrollado tres enfoques principales para abordar este tema (2). El primero, basado en genes candidatos, se centra en el análisis de las variaciones genéticas dentro de genes específicos seleccionados a priori sobre la base de su función conocida o supuesta con respecto a un rasgo o fenotipo concreto de la enfermedad. El segundo enfoque, sin hipótesis predefinidas, implica el estudio de todo el genoma (estudio de asociación de todo el genoma o GWAS-genome-wide association study), lo que permite examinar simultáneamente millones de SNP en todo el genoma. El tercer método, multiómico, ofrece una visión más amplia e integradora de la farmacogenómica, combinando distintos niveles de perfiles moleculares a gran escala, como la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, con datos sobre las variantes genéticas.

Las pruebas farmacogenéticas y farmacogenómicas que predicen la seguridad y eficacia de los fármacos ofrecen ventajas importantes a los pacientes, los profesionales sanitarios y la industria, ya

La farmacogenética y la farmacogenómica son campos de estudio que examinan cómo influyen las variaciones genéticas en la respuesta a los fármacos. En la terapia del asma, estos enfoques pretenden adaptar el tratamiento para mejorar su eficacia y reducir los efectos secundarios. Cada vez son más los loci genéticos que se han asociado a las respuestas terapéuticas a los fármacos contra el asma, pero es parcial el efecto individual de un polimorfismo de nucleótido único (SNP). Efectivamente, los cambios epigenéticos pueden alterar los efectos genéticos en función del tiempo, el entorno y el tejido, los genes interactúan entre sí en una red y los componentes no genéticos, como la exposición ambiental, el sexo, los nutrientes y el estilo de vida, pueden interactuar de forma significativa con la genética para determinar la respuesta al tratamiento. En teoría, en las respuestas a los corticosteroides inhalados para el asma influyen diversas variantes genéticas. Sin embargo, las réplicas de los resultados farmacogenéticos son escasas, y aún estamos lejos de poder utilizar estos resultados en la práctica clínica para el tratamiento del asma. Esto se debe probablemente a que la respuesta a los corticosteroides es demasiado compleja para estar determinada de manera predominante por unas pocas variantes genéticas. Los estudios farmacogenéticos sobre los β_2 -agonistas se han centrado principalmente en el gen ADRB2. Tres SNP en particular - Gly¹⁶Arg, Gln²⁷Glu y Thr¹⁶⁴Ile - son relevantes desde el punto de vista funcional. Sin embargo, otras variantes genéticas menos comunes también pueden influir en la respuesta individual al salbutamol. Además, podrían desempeñar un papel importante los haplotipos, que son combinaciones de variantes en el gen ADRB2. Se han identificado muchas variantes en los genes que codifican los receptores muscarínicos, especialmente en los receptores M₂ y, en menor medida, en los receptores M₃. De todas maneras, no existen pruebas consistentes de que estos polimorfismos tengan una relevancia farmacológica significativa. A pesar de estos estudios, la reproducibilidad de los resultados farmacogenéticos suele ser limitada, y la respuesta broncodilatadora predicha a partir de los SNP identificados no siempre se corresponde con la realidad clínica. La hipótesis es que la genética del sistema inmunitario puede desempeñar un papel clave en la inmunoterapia alérgico-específica. Existen una documentación bien fundamentada que demuestran que la inmunoterapia sublingual reduce eficazmente el riesgo de exacerbaciones asmáticas en pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico, especialmente en aquellos con una predisposición genética al asma y/o con un endotipo T2 subyacente.

que respaldan el enfoque de la medicina personalizada al utilizar la información genética para orientar las decisiones te-

rapéuticas. Sin embargo, a pesar de su potencial, el uso clínico de estas pruebas sigue siendo limitado en comparación



Tabla 1-a

Polimorfismos que afectan a la respuesta a los ICS

Variaciones genéticas en la vía de los corticosteroides		
GEN	SNP	RESPUESTA
CRHR1	rs242941 rs1876828	Aumento más pronunciado de la función pulmonar en respuesta a los corticosteroides
	rs242941	Se asocia con un Δ FEV1 % predicho negativo en comparación con los homocigotos y heterocigotos del alelo mayor
NR3C1	ER22/23EK (rs6189 y rs6190)	Reducción notable de la capacidad de transactivación de GR α
	BclI (rs41423247)	Una mayor mejora del FEV1 a las 4 horas con dosis altas de ICS Se asocia a la resistencia a los corticosteroides
	N363S (rs6195)	Se asocia con una mayor sensibilidad a los corticosteroides
	TthIII (rs10052957)	Se asocia a la resistencia a los corticosteroides
STIP1	rs6591838 rs223647 rs6591838 rs1011219	Mejora de la función pulmonar en respuesta a los corticosteroides, con la mayor variación observada con rs6591838
FKBP4	rs4713916	Relacionada con la resistencia a los corticosteroides, al menos en la enfermedad de Crohn
DUSP1	rs881152 rs34507926	Se asocia a una mayor respuesta broncodilatadora y un mejor control del asma en pacientes que reciben tratamiento regular con ICS
HDAC1	rs1741981	Se asocia significativamente con una menor mejora del FEV1 en respuesta al tratamiento con corticosteroides en asmáticos
HDAC2	rs58677352	Ninguna relación con posibles alteraciones de la función pulmonar inducidas por los corticosteroides

De Cazzola et al. (5), modificado.

con otras especialidades como la oncología y las enfermedades cardiovasculares, ya que la aplicación de la farmacogenética y la farmacogenómica al tratamiento del asma es extremadamente compleja (2). Esto se debe al hecho de que, aunque se han identificado numerosos loci gené-

ticos relacionados con la respuesta a los fármacos para el asma, el efecto de cada SNP es limitado debido a las múltiples proteínas en juego (4). Además, los cambios epigenéticos y las interacciones gen-gen y gen-ambiente complican aún más estas asociaciones (4).

2. Factores genéticos

Se han identificado varios factores genéticos que influyen en las respuestas a los fármacos para el tratamiento del asma. Nuestro grupo de investigación ya ha examinado a fondo estos aspectos en publicaciones anteriores (2, 5, 6), a las que



remitimos para una bibliografía detallada. Otras revisiones detalladas de la bibliografía también han informado sobre las posibles asociaciones putativas de estos factores genéticos con la respuesta al tratamiento del asma (7-12), a las que se puede hacer referencia para más detalles bibliográficos. En este artículo nos centramos en resumir los aspectos que consideramos más relevantes o, al menos, de mayor interés para orientar futuras investigaciones.

3. Corticosteroides inhalados

Los ICS son un pilar fundamental en el tratamiento del asma, pero la respuesta de los pacientes varía mucho. Algunos no se benefician en absoluto, otros tienen efectos secundarios graves, mientras que la mayoría se encuentran entre ambos extremos. El sustrato genético, en particular las características de los genes diana de la acción farmacológica o de las enzimas implicadas en el metabolismo de los ICS, emerge como un factor crucial para comprender esta variabilidad.

Los ICS actúan principalmente a través de la interacción con el receptor de los glucocorticoides (GR), codificado por el gen NR3C1. Esta conexión activa una serie de procesos, como la transcripción y la transactivación, que ayudan a reducir la inflamación de las vías respiratorias. Sin embargo, la reacción a los ICS puede variar considerablemente de una persona a otra, y en ello pueden influir diversos factores genéticos. Efectivamente, se estima que alrededor del 70% de las diferencias observadas en la respuesta a los ICS se deben a variaciones genéticas.

Se han identificado varios polimorfismos genéticos que parecen influir en la res-

puesta al tratamiento del asma con ICS (Tabla 1). Algunos de estos polimorfismos, como el rs9910408 y el rs2240017 en el gen T-Box factor de transcripción 21 (TBX21), que codifica el T-box expresada en células T (T-bet) que regula el desarrollo de linfocitos T naïve, se han asociado con notables mejoras en los síntomas del asma y la función pulmonar en adultos tratados con ICS. En cambio, el polimorfismo rs28364072 en el gen del fragmento Fc del receptor de IgE de tipo II (Fc fragment of IgE receptor II o FCER2), que codifica para un receptor de IgE de baja afinidad, parece estar rela-

cionado con un mayor riesgo de exacerbaciones graves del asma a pesar del uso de ICS. Este polimorfismo suele requerir un aumento de la dosis diaria de ICS, ya que las mutaciones en este gen pueden mermar la capacidad de subregulación de la vía de la IgE, que de por sí es relativamente resistente a la regulación inducida por los corticosteroides.

El gen CRHR1 es responsable de la codificación del receptor CRH 1 (CRHR1), al que se une la hormona liberadora de corticotropina (corticotropin-releasing hormone - CRH). Esta interacción se produce en la hipófisis, donde el receptor



Tabla 1-b

Polimorfismos que afectan a la respuesta a los ICS

Variaciones genéticas en la farmacocinética de los corticosteroides		
GEN	SNP	RESPUESTA
CYP3A	CYP3A4*22 (rs35599367)	Se asocia a una mejora significativa en las puntuaciones de control del asma en pacientes tratados con propionato de fluticasona
	CYP3A5*3 (rs776746)	Se relaciona con las puntuaciones de control de control del asma en sujetos tratados con beclometasona por vía inhalatoria
MDR1 (ABCB1)	C1236T (rs1128503), G2677T/A (rs2032582) C3435T (rs1045642)	Posible influencia en la respuesta inicial a los esteroides en niños con síndrome nefrótico
IPO13		Se asocia a una menor hiperreactividad de las vías respiratorias entre los niños con asma de leve a moderada que no utilizan ICS a largo plazo

De Cazzola et al. (5), modificado.



Tabla 1-C

Polimorfismos que afectan a la respuesta a los ICS

Otras variaciones genéticas que pueden modificar la actividad de los corticosteroides

GEN	SNP	RESPUESTA
NR112	rs3842689	Se asocia a la falta de respuesta a los corticosteroides
TBX21	rs2240017	Mejora de la hiperreactividad bronquial o de la broncoprotección durante el tratamiento con ICS
GLCCI1	rs37972	Se asocia significativamente a una menor respuesta a la terapia con ICS en pacientes asmáticos
FBXL7	rs10044254	Se asocia a una mejor respuesta sintomática a los ICS sólo en los niños
ORMDL3	rs2872507 rs72821893	Se asocia a la respuesta al tratamiento con ICS en sujetos atópicos
VEGFA	rs2146323	Se asocia a la respuesta a la terapia con ICS en pacientes asmáticos
BBS9	rs2392165	Se asocia significativamente con el uso de ICS en el tratamiento de las sibilancias y la tos, con una mejor respuesta a los ICS
FCER2	T2206C (rs28364072)	Puede predecir una baja respuesta a los ICS en el asma infantil

De Cazzola et al. (5), modificado.

CRHR1 modula la liberación de corticotropina (ACTH). A su vez, la ACTH estimula la producción de cortisol y regula los niveles endógenos de corticosteroides. Las variaciones en este gen podrían influir en la respuesta a los ICS a través de la regulación de los niveles endógenos de corticosteroides. Se puede suponer que las variantes genéticas que dan lugar a niveles más bajos de corticosteroides endógenos puedan fomentar una mejor respuesta a los ICS.

Los polimorfismos en el gen receptor nuclear subfamilia 3 grupo C miembro

1 (NR3C1), que codifica para el mRNA que produce el GR, dan lugar a modificaciones en las estructuras de los dominios secundarios y terciarios del GR. Estas variaciones pueden interferir con el inicio de la transcripción y la estabilidad del mRNA del GR. En general, las mutaciones en NR3C1 están asociadas con la resistencia a los corticosteroides. Estas mutaciones pueden impedir la formación de complejos GR/corticosteroides y reducir la transcripción, lo que conduce a la transrepresión de los genes que gobiernan la síntesis de proteínas en el ámbito

de la respuesta celular a los corticosteroides. Este fenómeno representa un mecanismo fundamental que contribuye a la variación individual en la respuesta a los ICS en el tratamiento del asma.

Algunos polimorfismos en el gen de la fosfoproteína 1 inducida por estrés (stress induced phosphoprotein 1 - STIP1) se han asociado con cambios inducidos por los ICS en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1). Aunque aún se desconocen los mecanismos que contribuyen a la variación de la respuesta a los corticosteroides, se especula que pueden estar implicadas interacciones con chaperonas moleculares de la familia de las proteínas de choque térmico (heat shock protein - HSP), que tienen la función de mantener el GR en una forma quiescente. Además, los polimorfismos en el gen de la proteína cinasa fosfatasa dual específica 1 (protein kinase dual-specificity phosphatase 1 - DUSP1), que codifica una proteína que puede inactivar la proteína cinasa activada por mitógenos p38 (mitogen-activated protein kinase - MAPK) y reducir la expresión de citocinas proinflamatorias, parecen influir en la relación entre el uso de ICS y la respuesta broncodilatadora.

Otros genes, como el gen de la transcripción 1 inducida por glucocorticoides (glucocorticoid-induced transcript 1 - GLC-C11), la histona deacetilasa 1 (histone deacetylase 1 - HDAC1), la proteína similar al orosomucoide 3 (orosomucoide-like protein 3 - ORMDL3) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (vascular endothelial growth factor A - VEGFA) se han asociado a la respuesta a los ICS, lo que pone de relieve la complejidad de la respuesta individual a estos fármacos. Sin



embargo, es posible que la variabilidad en la respuesta a los ICS no se explique totalmente por variantes genéticas comunes o raras. Por lo tanto, el uso de variantes genéticas como biomarcadores predictivos de la respuesta a los ICS puede no ser tan eficaz como en otras enfermedades. El metabolismo de los ICS se produce principalmente en el hígado, donde son convertidos en metabolitos inactivos por

un grupo de enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP), a saber, CYP3A4 y CYP3A5, que también están presentes en el intestino y el pulmón. Las variaciones genéticas específicas pueden influir en este proceso metabólico modificando la respuesta a los ICS. Las variaciones genéticas, como el alelo rs35599367 (CYP3A422) y el alelo rs776746 (CYP3A53), reducen la actividad de CYP3A4 y CYP3A5, prolon-

gando los efectos antiinflamatorios de los ICS en las vías respiratorias. De esta forma influyen positivamente en la eficacia de los corticosteroides, permitiendo un mejor control del asma.

La P-glicoproteína 1 (P-gp), codificada por el gen de la resistencia a múltiples fármacos 1 (multidrug resistance 1 - MDR1 o ABCB1), expulsa los corticosteroides de las células reduciendo las concentra-

Tabla 2 Polimorfismos que afectan a la respuesta a los β_2 -agonistas

GEN	SNP	CLASE	VARIANTE	RESPUESTA
ADRB2	Gly ¹⁶ Arg (A46G, rs1042713)	SABA	Arg ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor broncodilatación aguda; • Deterioro de la respuesta clínica con el uso regular de SABA; • Mayor susceptibilidad a la desensibilización con el uso regular.
			Gly ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta más rápida durante las exacerbaciones agudas del asma; • Mejor broncodilatación durante el uso regular de SABA.
		LABA	Arg ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Peor respuesta terapéutica a la administración regular de salmeterol; • Mayor reducción de la broncoprotección en respuesta al uso de LABA; • Efecto broncoprotector del tratamiento regular con LABA sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico en sujetos con asma no influido; • Disminución de la broncodilatación durante el periodo de recuperación tras el ejercicio a corto plazo.
			Gly ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la función de las vías respiratorias en Gly¹⁶ similar a la de Arg¹⁶ con LABA + ICS; • Respuesta terapéutica o tolerancia al tratamiento a largo plazo con formoterol + budesonida similar a la de Arg¹⁶ y Gly¹⁶Arg.



Tabla 2

Polimorfismos que afectan a la respuesta a los β_2 -agonistas

GEN	SNP	CLASE	VARIANTE	RESPUESTA
ADRB2	Gln ²⁷ Glu (C79G, rs1042714)	SABA	Glu ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> No reduce la expresión de β_2-AR; Mayor mejora de PEFr, aunque muchos pacientes responden de una manera no adecuada; Respuesta más rápida durante un episodio agudo de asma;
			Gln ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> Aumento significativo de la desensibilización β_2-AR, con disminución de la broncodilatación por salbutamol; Respuesta más lenta durante un episodio agudo de asma.
		LABA	Glu ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> Mejor respuesta al tratamiento con LABA + ICS en asmáticos mayores de 50 años.
			Gln ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> Mejor respuesta al tratamiento con LABA + ICS en asmáticos menores de 50 años.
ADRB2	Thr ¹⁶⁴ Ile (C491T, rs1800888)	SABA	<ul style="list-style-type: none"> Menor broncodilatación; Refractariedad al salbutamol en asmáticos graves. 	
		LABA	<ul style="list-style-type: none"> Menor duración de acción para el salmeterol; Más visitas de emergencia o a urgencias por exacerbaciones del asma; Se asocia con la hospitalización por exacerbaciones del asma, pero no en pacientes con asma menos grave o con más eosinófilos. 	
ADCY9	Ile ⁷⁷² Met (rs2230739)	SABA	<ul style="list-style-type: none"> Se asocia a la broncodilatación aguda en pacientes asmáticos tratados con ICS. 	
		LABA	<ul style="list-style-type: none"> Se asocia a la broncodilatación aguda en pacientes tratados durante ocho semanas con budesonida y formoterol. 	
ARG1	rs2781659	SABA	<ul style="list-style-type: none"> Se asocia a la broncodilatación aguda. 	



Tabla 2

Polimorfismos que afectan a la respuesta a los β_2 -agonistas

GEN	SNP	CLASE	VARIANTE	RESPUESTA
NOS3	Asp ²⁹⁸ Glu (rs1799983 TT)	LABA		<ul style="list-style-type: none"> • Mayor respuesta del FEV1 al tratamiento con LABA + ICS.
THRB	rs892940	SABA		<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a la broncodilatación.
SPATS2L	rs295137 TT	SABA		<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a la broncodilatación.
ADCYAP1R1	rs34548976	SABA		<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a una menor broncodilatación.
ADRB2	Gly ¹⁶ Gln ²⁷	SABA		<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a una menor broncodilatación en comparación con pacientes con Arg¹⁶Gln²⁷.
		LABA		<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la broncodilatación, menor frecuencia de hospitalizaciones y visitas de emergencia y reducción del uso de ICS/LABA en el asma.
	Arg ¹⁶ Gln ²⁷	SABA		<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatación reducida en pacientes con Gly¹⁶Gln²⁷ y aumentada en pacientes con Gly¹⁶Glu²⁷; • Respuesta al salbutamol en pacientes con Arg¹⁶Gln²⁷ significativamente peor que en pacientes con Gly¹⁰⁶Gln²⁷ y Gly¹⁶Glu²⁷.
ADCY9 ADRB2	Ile ⁷⁷² Met y Arg ¹⁶ Gln ²⁷	LABA		<ul style="list-style-type: none"> • Beneficio terapéutico aditivo en términos de mejora porcentual del FEV1 tras 8 y 12 semanas de tratamiento con budesonida + formoterol en asmáticos.

De Matera et al. (6), modificado.

ciones intracelulares y la respuesta a los ICS. Los polimorfismos en MDR1, como rs1128503, rs2032582 y rs1045642, influyen en el tratamiento con corticosteroides. El uso prolongado de ICS puede aumentar la expresión de la P-gp, reduciendo de esta forma la eficacia de los corticosteroides sistémicos, que también son sustratos de esta glucoproteína. Sin em-

bargo, la sobreexpresión de la P-gp es sólo uno de los muchos mecanismos que pueden contribuir a la resistencia a los corticosteroides en el tratamiento del asma. Las variaciones en el gen importine13 (IPO13) inducible por los corticosteroides influyen en la translocación nuclear de GR y en los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides. Una variación ge-

nética específica de IPO13 se asocia con una mejora de la reactividad de las vías respiratorias en niños con asma de leve a moderada tratados con ICS, lo que sugiere una mayor biodisponibilidad de corticosteroides endógenos en el núcleo. Sin embargo, es necesario seguir investigando para determinar si dichas variaciones pueden influir en la dosificación de los ICS.



Tabla 3

Polimorfismos que influyen en la respuesta a los inhibidores de leucotrienos

GEN	SNP	RESPUESTA
ALOX5	rs2115819	Los homocigotos GG responden mejor en cuanto al FEV1.
	Repeticiones en tándem del dominio de unión Sp1	Menor tasa de exacerbaciones, mejor respuesta del FEV1 y menor necesidad de β_2 -agonistas.
LTA4H	rs2660845	Mejor respuesta clínica al montelukast.
SLC02B1	rs12422149	La clearance del montelukast es mayor en los pacientes con genotipo GA y AA que en los que tienen genotipo GG.
CysLTR1	927T>C	Relacionada con la intolerancia a la aspirina.
	-634C>T	Significativamente asociada con la tasa de respuesta al fármaco montelukast.
CysLTR2	rs912277 y rs912278	Mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de los leucotrienos vinculada al aumento de la concentración de cisteinil-leucotrienos.
MLLT3	rs6475448	Mejor respuesta al montelukast.

De et Zhao et al. (12), modificado

4. Broncodilatadores inhaladores

Se considera que varios SNP influyen en la broncodilatación, aunque muchos de ellos, identificados en grandes poblaciones, sólo tienen un ligero impacto en la respuesta al tratamiento. Además, la literatura está repleta de datos contradictorios y se remite a los lectores a los distintos artículos para un análisis más a fondo de estas discrepancias.

4.1 β_2 -agonistas

Los β_2 -agonistas son broncodilatadores

eficaces porque relajan el músculo liso de las vías respiratorias al unirse a los receptores andregénicos β_2 (β_2 -AR) de las células musculares lisas de las vías respiratorias. Estos receptores están emparejados con proteínas G y están codificados por el gen ADRB2 del cromosoma 5q31.32, una zona vinculada a fenotipos asociados al asma. El transcrito ADRB2 incluye un cistron (5' LC) que influye en la traducción del mRNA y en la expresión celular de ADRB2.

Los estudios farmacogenéticos sobre los β_2 -agonistas se han centrado en ADRB2, identificando varios SNP significativos (Tabla 2).

El polimorfismo en la posición 16 del β_2 -AR (rs1042713), que implica la sustitución de arginina (Arg¹⁶) por glicina (Gly¹⁶), afecta a las respuestas a los β_2 -agonistas. Los individuos homocigotos para Arg¹⁶ (Arg¹⁶Arg) muestran una mayor respuesta aguda a los β_2 -agonistas que los individuos homocigotos para Gly¹⁶ (Gly¹⁶Gly), pero los niños homocigotos Gly¹⁶Gly responden más rápidamente durante las exacerbaciones agudas del asma.

Los homocigotos Arg¹⁶Arg tienen 5,3 veces más probabilidades de responder favorablemente al salbutamol que los homocigotos Gly¹⁶Gly, mientras que los heterocigotos Arg¹⁶Gly muestran una respuesta aproximadamente 2,3 veces mejor que los homocigotos Gly¹⁶Gly. Sin embargo, los homocigotos Arg¹⁶Arg responden menos favorablemente a dosis prolongadas y repetidas de β_2 -agonistas. Esto sugiere que el tratamiento habitual con salbutamol puede no ser adecuado para los homocigotos Arg¹⁶Arg, que son más propensos a la desensibilización, mientras que los homocigotos Gly¹⁶Gly pueden tener una expresión basal reducida de ADRB2. Por otra parte, cabe destacar que estudios in vitro han sugerido que el receptor Gly¹⁶Gly es más susceptible a la desensibilización inducida por agonistas que el receptor Arg¹⁶Arg.

Los individuos con el genotipo Arg¹⁶Arg tienen una peor respuesta terapéutica a los LABA que los que tienen el genotipo Gly¹⁶Gly, incluso cuando concomitantemente utilizan ICS. También son más propensos



a las exacerbaciones, sobre todo si son niños o adultos jóvenes. Sin embargo, añadir un LABA a una dosis moderada de ICS mejora la función de las vías respiratorias de forma similar para ambos genotipos, sin diferencias clínicamente significativas en otros parámetros. La correlación entre la respuesta al LABA y la variante rs1042713 es más fuerte en niños que en adultos.

Rs1042714 es otra variante importante en la que se sustituye la glutamina (Gln) por ácido glutámico (Glu) en la posición 27 del β_2 -AR. Los homocigotos Gln²⁷Gln muestran una mayor desensibilización a los β_2 -agonistas y una menor respuesta broncodilatadora al salbutamol que los homocigotos Glu²⁷Glu que, por el contrario, muestran una mayor mejora del flujo espiratorio máximo (FE) con β_2 -agonistas de breve duración (SABA), supuestamente porque esta variación fortalece la unión de los β_2 -AR a los β_2 -agonistas. De todas maneras, los pacientes con el genotipo heterocigoto Gln²⁷Glu muestran en general una mayor mejoría de la función pulmonar inducida por el salbutamol que aquellos con los otros genotipos. Durante los episodios agudos de asma, los individuos Gln²⁷Gln responden más lentamente a los β_2 -agonistas, seguidos de los heterocigotos Gln²⁷Glu, mientras que los individuos Glu²⁷Glu responden más rápidamente. La combinación de LABA y dosis de bajas a moderadas de ICS produce mejores resultados en pacientes asmáticos que tienen menos 50 años y presentan el alelo Gln²⁷. En pacientes mayores de 50 años, la respuesta es mejor si está presente el alelo Glu²⁷. Sin embargo, tres ensayos aleatorizados que compararon Gln²⁷Glu,

Gln²⁷Gln y Glu²⁷Glu no hallaron ninguna correlación entre estas variantes y los resultados de la función pulmonar.

El polimorfismo rs1593054403 en el β_2 -AR, que sustituye la treonina (Thr) por isoleucina (Ile) en la posición 164, es menos frecuente que los otros dos polimorfismos. Esta variación reduce la capacidad del receptor para acoplarse a la proteína G y disminuye la afinidad para el ligando, haciendo que el receptor sea menos sensible a los agonistas. En los pacientes con el polimorfismo rs1593054403, la respuesta a los β_2 -agonistas es menor y la duración de la acción del salmeterol es más breve. Además, algunos estudios sugieren que este polimorfismo puede reducir la eficacia del salbutamol en asmáticos graves. En un estudio observacional, los asmáticos con el polimorfismo rs1593054403 tratados con LABA necesitaron más visitas al ambulatorio o a urgencias por exacerbaciones que los pacientes con el genotipo Thr¹⁶⁴Thr, mientras que los que tenían el genotipo Thr¹⁶⁴Ile necesitaron menos visitas a urgencias cuando no estaban tratados con LABA que los homocigotos Thr¹⁶⁴Thr. Sin embargo, esta diferencia sólo se observó en pacientes con asma menos grave o con altos niveles de eosinófilos.

Existen muchas otras variantes genéticas poco comunes, especialmente en genes transportadores de solutos, que incluyen proteínas transportadoras de membrana implicadas en el movimiento de metabolitos endógenos y xenobióticos. Los genes de la vía β_2 -AR acoplada a proteínas G también pueden contribuir a la variabilidad individual cuando se trata de la respuesta a los β_2 -agonistas. Entre las diversas variantes relacionadas con la

respuesta broncodilatadora se encuentran las de los genes de la adenilil ciclasa (adenylyl cyclase - ADCY9), el receptor 2 de la hormona corticotropina (corticotrophin hormone receptor 2 - CRHR2), la arginasa 1 (arginase 1 - ARG1), el receptor 1 de la hormona tiroidea (thyroid hormone receptor 1 - THR1) y el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotropina (corticotropin-releasing hormone receptor-2 - CRHR2). Por último, la variante rs34548976 en el gen del receptor de adenilato ciclasa - polipéptido activador 1 tipo 1 (adenylate cyclase - activating polypeptide 1 receptor type 1 - ADCYAP1R1) se ha asociado con una broncodilatación reducida causada por mecanismos neurohormonales que llevan a una regulación insuficiente del receptor β_2 -AR en niños muy estresados.

En las variaciones funcionales del receptor β_2 -AR puede influir una combinación de polimorfismos más que un único SNP. Un estudio identificó 12 haplotipos en el gen ADRB2, pero no se puede utilizar ningún SNP como marcador de estos haplotipos. Los cuatro haplotipos más comunes son Arg¹⁶Gln²⁷, Gly¹⁶Glu²⁷, Gly¹⁶Gln²⁷ y Arg¹⁶Glu²⁷. Existe una correlación entre los alelos Arg¹⁶ y Gln²⁷ y la taquifilaxia, mientras que la co-herencia de Glu²⁷ y Gly¹⁶ favorece el genotipo Gly¹⁶. Las células con el haplotipo Gly¹⁶Gln²⁷ muestran una menor desensibilización; sin embargo, en el asma, este haplotipo se asocia a una broncodilatación modesta, mientras que Gly¹⁶Glu²⁷ lleva a una mejor respuesta. De todas maneras, aparentemente, la respuesta al salbutamol en pacientes con el haplotipo Arg¹⁶Gln²⁷ es peor que en pacientes con los haplotipos Gly¹⁶Gln²⁷ y Gly¹⁶Glu²⁷.



Tabla 4

Genetic variations in genes associated with the immune response and their impact on asthma and possibly allergen-specific immunotherapy (AIT)

GENES	POLIMORFISMOS GENÉTICOS	EFFECTOS SOBRE LA RESPUESTA INMUNITARIA	IMPACTO EN LA AIT
HRH1	Varios polimorfismos	Aumento de la hipersensibilidad a los alérgenos, mayor gravedad de las reacciones alérgicas.	Respuesta menos eficaz a la AIT.
IL4	C-33T, C-589T	Aumento de la producción de IgE específicas para alérgenos, mayor gravedad de los síntomas asmáticos.	Menor respuesta a la AIT.
IL13	C-1112T, G+2044A	Aumento de la producción de IgE específicas para alérgenos, mayor gravedad de los síntomas asmáticos.	Menor respuesta a la AIT.
IL10	Altos niveles de transcritos de IL10	Modulación de la respuesta inmunitaria, reducción de la inflamación.	Predictivo de una buena respuesta a la AIT.
IGHE	Varios polimorfismos	Altos niveles de IgE específicas.	Un nivel de IgE específicas superior a 10 kU/l indica una buena probabilidad de que la AIT sea eficaz.
IGH	Secuencias IGHA y IGHG	Mayor uniformidad de las secuencias post-AIT.	Utilizadas para monitorizar la eficacia del tratamiento.
TRB	Secuencias de TRB	Mayor diversidad en las personas alérgicas que en las no alérgicas.	Dificultades para distinguir las células T nuevas de las células de memoria, prometedoras como biomarcadores para la AIT.
ORMDL3	SNP rs7216389	Niveles alterados del mRNA de ORMDL3, mayor predisposición a las exacerbaciones del asma.	Menor riesgo de exacerbaciones asmáticas en pacientes homocigotos para este SNP.
MUC5B	Varios polimorfismos B	Mayor predisposición al asma alérgica y aumento de la gravedad de los síntomas respiratorios.	Respuesta variable a la AIT.
Genes de las uniones estrechas (CDHR3)	Expresión reducida de CDHR3	Aumento de la permeabilidad de las vías respiratorias. Mayor vulnerabilidad a los alérgenos y mayor susceptibilidad a las reacciones alérgicas.	Menor eficacia de la AIT.



4.2 Antagonistas muscarínicos

Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben la actividad de estos receptores y son una terapia eficaz para inducir la broncodilatación. Se han identificado numerosos polimorfismos en los genes de los diferentes subtipos de receptores muscarínicos.

El gen humano del receptor colinérgico muscarínico 3 (cholinergic receptor muscarinic 3 - CHRM3), situado en el cromosoma 1q43, es el más polimórfico de estos genes, con más de 1100 SNP; sin embargo, no se han encontrado pruebas fundamentadas de la relevancia farmacológica de estos SNP. La variante rs6962027 en el gen CHRM2, situado en el cromosoma 7q31-35, incluye seis exones y tiene numerosos sitios de inicio de la transcripción. Esta variante implica un cambio de timina (T) a adenina (A) en el último exón y se asocia a una escasa respuesta al ipratropio en pacientes asmáticos. También la variante rs1824024 en CHRM2 desempeña un papel importante en la regulación de las respuestas del receptor, provocando una reducción significativa de la eficacia de los antagonistas de los receptores muscarínicos. El SNP rs13247260 se ha asociado significativamente con la respuesta al tiotropio en asmáticos graves.

La respuesta individual a un tratamiento dirigido a un único tipo de receptor emparejado con la proteína G (G protein-coupled receptor - GPCR), como un antagonista de los receptores muscarínicos, puede verse influida por genes que codifican otros receptores GPCR como los β_2 -ARs; en particular, las personas homocigotas para Arg¹⁶ en ADRB2 pueden

ser más sensibles a los antagonistas de los receptores muscarínicos, lo que demuestra un impacto epistático de los loci ADRB2 en los genes CHRM.

4.3 Inhibidores de leucotrienos

Los inhibidores de los cisteinil-leucotrienos (CysLT) actúan bloqueando las enzimas implicadas en la formación de leucotrienos o el enlace de los leucotrienos con los receptores CysLT1 (CysLTR1); sin embargo, la respuesta de los pacientes a estos fármacos puede variar debido a las diferencias en sus genes.

Efectivamente, las enzimas implicadas en la formación de leucotrienos son polimórficas, lo que significa que existen en diferentes variantes genéticas (Tabla 3). Estos polimorfismos pueden influir en la cantidad de leucotrienos producidos. Las variantes en los genes que codifican las enzimas implicadas, como 5-LO (ALOX5), la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (ALOX5AP), la síntesis de LTC₄ (LTC₄S) y la enzima LTA₄H (LTA₄H), que convierte la LTA₄ en LTB₄, pueden influir en la respuesta de los pacientes a los fármacos antileucotrienos.

Por ejemplo, algunos polimorfismos de ALOX5 pueden mejorar la respuesta a los antagonistas de los receptores de leucotrienos y reducir el riesgo de exacerbaciones del asma. Los polimorfismos de ALOX5AP están implicados en la respuesta a dichos agentes farmacológicos, influyendo en la capacidad de respuesta a los broncodilatadores. En el 56% de los pacientes con una variante del gen LTC₄S se observa una mayor síntesis de CysLTs, lo que sugiere que estos pacientes pueden responder mejor a la terapia

antileucotrienos; por el contrario, los polimorfismos en LTA₄H pueden aumentar la incidencia de ataques de asma a pesar del tratamiento con montelukast, probablemente debido a niveles más altos de LT_B₄ en la sangre.

También los receptores de los leucotrienos, CysLT1 y CysLT2 pueden presentar variabilidad genética. Las variantes de CYSLTR1 se han relacionado con la intolerancia a la aspirina y la necesidad de utilizar montelukast en asmáticos intolerantes a la aspirina. Sin embargo, tomados de forma aislada, los polimorfismos de CYSLTR1 no parecen repercutir significativamente en la respuesta a montelukast o zileutón. En relación con los polimorfismos de CYSLTR2, las variantes rs912277 y rs912278 aumentan la concentración de cisteinil-leucotrienos, lo que sugiere una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de los leucotrienos.

Los polimorfismos en los genes que codifican el MRP1 (ABCC1) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos u OATP (familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de solutos, miembro 2B - solute carrier organic anion transporter family, member 2B o SLCO2B1) pueden influir en la respuesta a montelukast y zileutón. La variante rs12422149 de SLCO2B1 se asocia con una reducción del 30% de la concentración plasmática de montelukast; en cambio, la variante rs6475448 del gen de la proteína de la leucemia de linaje mixto translocada al cromosoma 3 (mixed-lineage leukemia translocated to chromosome 3 protein - MLLT3) se relaciona con una mejor respuesta al montelukast.



4.4 Teofilina

La teofilina se sigue utilizando en el tratamiento del asma, aunque su papel es más limitado que en el pasado. Es ampliamente metabolizada en el hígado. El proceso de metabolización se produce principalmente por enzimas de la familia del citocromo P450. En particular, el CYP1A es el principal responsable del metabolismo de la teofilina, mientras que el CYP2E1 desempeña un papel menor. Actúan siguiendo dos vías principales diferentes: CYP1A utiliza la vía de la N-desmetilación, mientras que CYP2E1 sigue la vía de la 8-hidroxilación.

Las variaciones genéticas en estas enzimas pueden influir significativamente en la velocidad a la que se metaboliza la teofilina; por ejemplo, el polimorfismo rs2069514 del gen CYP1A2 aumenta la velocidad a la que se elimina la teofilina del organismo. Por el contrario, el polimorfismo rs762551 (CYP1A2*1F) ralentiza el metabolismo y reduce la actividad del CYP1A2. Esto puede dar lugar a altos niveles de teofilina en la sangre, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios como náuseas, vómitos, dolores de cabeza y, en casos graves, convulsiones y arritmias cardíacas.

Aunque el gen CYP2E1 desempeña un papel menor, las variaciones genéticas y las interacciones con otros fármacos que afectan a su actividad pueden seguir siendo clínicamente relevantes. Efectivamente, algunos de estos polimorfismos, como -1055 C>T, -1027 T>C, -807 T>C, -1566 T>A y -1295 G>C, pueden reducir la actividad de CYP2E1, afectando así a la capacidad del hígado para metabolizar la teofilina.

5. Biológicos

Los pacientes idóneos para el tratamiento con fármacos biológicos muestran una respuesta variable a dicha terapia, pero hasta la fecha no está del todo clara la causa de esta variabilidad. Es plausible que los polimorfismos en los genes que codifican las citocinas o sus receptores puedan influir en la respuesta terapéutica.

El omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, es uno de los biológicos cuya eficacia puede ser modulada por polimorfismos genéticos en varios genes implicados en los mecanismos de acción. Dos SNP en el gen Receptor Fc Epsilon 1A (Fc Epsilon Receptor 1A - FCER1A), rs2251746 y rs2427837, se asocian con una mayor probabilidad de responder positivamente al omalizumab, posiblemente debido a niveles más altos de IgE totales y específicas. La variante rs2230199 del gen Complemento 3 (C3) se ha relacionado con una mayor respuesta al tratamiento con omalizumab en términos de reducción de las exacerbaciones, probablemente debido a alteraciones en la funcionalidad del complemento. Tres variantes del receptor Fc γ - rs1801274-G, rs3219018-C y rs396991-C - se han asociado con una mejora de la función pulmonar. Estos SNP pueden influir en la estabilidad de la unión en la región Fc y en la regulación de las respuestas de los anticuerpos IgG.

En cuanto al mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, se descubrió que la variante intrónica rs1021621 (A>G) en el gen del factor de transcripción POU clase 2 homeobox 1 (transcription factor POU class 2 homeobox 1 - POU2F1) se asocia a una reducción del 20% en la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas.

Algunos superrespondedores a benralizumab, un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al receptor de IL-5 (IL-5R α) en la superficie de los eosinófilos y las células progenitoras de eosinófilos, se han descrito como pacientes con una alta expresión de genes relacionados con los eosinófilos en sangre periférica. Tras el tratamiento con benralizumab, estos superrespondedores mostraron notables reducciones en la expresión de genes asociados a respuestas inflamatorias eosinofílicas, incluido el IL5RA. Por lo tanto, la expresión de IL5RA podría ser un biomarcador útil de respuesta, siendo más discriminatorio que el recuento de eosinófilos.

6. Aplicación de la farmacogenómica a la inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia específica con alérgenos (Allergen immunotherapy - AIT), que en el lenguaje común se denomina impropia-mente vacuna antialérgica, se recomienda a los pacientes con asma inducida por alérgenos, comorbilidad con rinitis alérgica y FEV1 en un estado estable $\geq 70\%$ del valor previsto, pero insuficientemente controlados con ICS (1). Las pruebas generadas en la vida real indican que la AIT puede reducir la incidencia de las crisis asmáticas, disminuir el uso de medicación para el asma y ralentizar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, de forma similar a las diferencias individuales en la respuesta a los fármacos, la AIT ha mostrado variaciones significativas en la magnitud de las respuestas inmunitarias entre los individuos sometidos a dicha terapia; aunque la comprensión de los mecanismos inmunológi-



cos distintivos de la AIT en el asma sigue siendo limitada, se plantea la hipótesis de que varios factores pueden influir en estas variaciones, y la genética del sistema inmunitario desempeñaría un papel clave (13). La farmacogenómica ofrece herramientas valiosas para investigar los principales factores genéticos que pueden influir en la respuesta a la AIT.

Las variaciones genéticas en los genes que regulan la respuesta inmunitaria, como los asociados a la producción de citocinas proinflamatorias o a la expresión de los receptores de células T, pueden influir en la capacidad del sistema inmunitario para tolerar los alérgenos y responder adecuadamente a la terapia (Tabla 4). Un ejemplo documentado se refiere al gen que codifica el receptor H1 de la histamina (HRH1) (14). Algunos polimorfismos de este gen se han asociado a una mayor hipersensibilidad a los alérgenos y a una mayor gravedad de las reacciones alérgicas en el asma (15). Los portadores de dichos polimorfismos tienen una respuesta menos eficaz a la AIT que los que no presentan esta variante genética.

También algunos genes implicados en la regulación de la inflamación de las vías respiratorias, como los que codifican citocinas, quimiocinas o factores de crecimiento, pueden influir en la gravedad del asma y en la respuesta a la terapia mediante AIT. Los pacientes asmáticos con polimorfismos específicos en el gen IL4 (C-33T y C-589T) y en el gen IL13 (C-1112T y G+2044A) muestran una mayor producción de IgE específicas para los alérgenos y una mayor gravedad de los síntomas asmáticos (16). Además, estos pacientes muestran una menor respuesta a la AIT que los que no poseen dichos polimorfismos (17). Por el contrario,

unos altos niveles de transcritos de IL10 en la sangre de pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico antes de la AIT fueron predictivos del efecto de la terapia (18).

Se encuentran niveles significativamente más altos de IgE también en individuos con determinados polimorfismos en el gen IGHE (19). Un nivel de IgE específicas superior a 10 kU/l antes de prescribir la AIT podría indicar al alergólogo que la AIT tiene una buena posibilidad de ser eficaz (20). Las secuencias de transcritos IGH, es decir, secuencias particulares de DNA, se han examinado a gran escala para detectar reacciones específicas a los alérgenos en la sangre (21). Se ha descubierto que estas secuencias cambiaban tras la AIT, mostrando una mayor uniformidad en las secuencias IGHA e IGHG. Además, el análisis de los transcritos de IgG en pacientes alérgicos al polen de cizaña, antes y después de tres años de tratamiento con inmunoterapia sublingual, mostró un aumento de las secuencias IGHG2 e IGHG4. Estos cambios podrían utilizarse como indicadores para monitorizar las enfermedades alérgicas y la eficacia de los tratamientos.

Se han realizado investigaciones similares para las secuencias del receptor beta de células T (T-cell receptor beta - TRB) y se ha observado una mayor diversidad en las personas alérgicas con respecto a las no alérgicas (21). Sin embargo, como los genes TRB no sufren modificaciones que permitan distinguir las nuevas células T de las células de memoria, resulta difícil establecer una distinción clara. No obstante, gracias a los avances en la secuenciación y análisis informático, este método permite albergar esperanzas de cara a la identificación de biomarcadores moleculares para

evaluar el éxito de la AIT.

Un estudio reciente resultó especialmente intrigante porque demostró la eficacia de la inmunoterapia sublingual para la alergia a los ácaros del polvo doméstico en reducir el riesgo de exacerbaciones asmáticas en un grupo específico de pacientes genéticamente predispuestos (22). Estos datos sugieren que los individuos homocigotos para el SNP rs7216389 en el gen ORMDL3, que se sabe que tienen un riesgo elevado de exacerbaciones relacionadas con niveles alterados de mRNA de ORMDL3, pueden beneficiarse clínicamente de dicho tratamiento. Este descubrimiento podría influir en las futuras estrategias terapéuticas, avanzando hacia un uso más personalizado de la AIT con base en marcadores genéticos específicos.

Por último, algunas variaciones genéticas pueden influir en la reactividad de las vías respiratorias a los alérgenos y en la magnitud de las respuestas alérgicas, modulando de esta forma indirectamente la eficacia de la AIT. Por ejemplo, polimorfismos específicos en el gen MUC5B se correlacionan con una mayor predisposición al asma alérgica y una mayor gravedad de los síntomas respiratorios (23). Los individuos con estas variaciones genéticas manifiestan una producción de moco alterada y una función protectora de la barrera epitelial del tracto respiratorio deteriorada, lo que les hace más sensibles a los alérgenos y más susceptibles a las reacciones alérgicas. Del mismo modo, los genes responsables de la regulación de las uniones estrechas entre las células epiteliales de las vías respiratorias, como los que codifican las proteínas de las uniones oclusivas, pueden influir en la integridad de la barrera epitelial y en la permeabilidad a los



alérgenos, aunque la contribución exacta de estos genes a los defectos de la barrera epitelial y a la inflamación de las vías respiratorias aún no se conoce del todo (24). Los polimorfismos en estos genes podrían alterar la función protectora de las vías res-

piratorias, facilitando la penetración de los alérgenos y aumentando la susceptibilidad a las reacciones alérgicas. Efectivamente, se ha demostrado que una expresión reducida del gen de la proteína transmembrana miembro 3 de la familia relacionada con las

cadherinas (transmembrane protein cadherin-related family member 3 - CDHR3) puede determinar un aumento de la permeabilidad de las capas epiteliales de las vías respiratorias y, por tanto, a una mayor vulnerabilidad a los factores externos (25).



Bibliografía

1. Cazzola M, Page CP, Matera MG, et al. Revisiting asthma pharmacotherapy: where do we stand and where do we want to go? *Eur Respir J.* 2023; 62(2):2300700.
2. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, et al. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(11):1159-1167.
3. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editori. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition.* The McGraw-Hill Medical, New York, 2011, page 145-168.
4. Kersten ET, Koppelman GH. Pharmacogenetics of asthma: toward precision medicine. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23(1):12-20.
5. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Pharmacogenomic Response of Inhaled Corticosteroids for the Treatment of Asthma: Considerations for Therapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020; 13:261-271.
6. Matera MG, Rogliani P, Novelli G, et al. The impact of genomic variants on patient response to inhaled bronchodilators: a comprehensive update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023; 19(5):285-295.
7. García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, García-Martín E, et al. Pharmacogenetic Factors Affecting Asthma Treatment Response. Potential Implications for Drug Therapy. *Front Pharmacol.* 2019; 10:520.
8. Perez-García J, Espuela-Ortiz A, Lorenzo-Díaz F, et al. Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020; 13:89-103.
9. Daya M, Ortega VE. Asthma genomics and pharmacogenomics. *Curr Opin Immunol.* 2020; 66:136-142.
10. Sordillo JE, Kelly RS, Lutz SM, et al. Pharmacogenetics of Bronchodilator Response: Future Directions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21(12):47.
11. Li J, Qiu C. Recent advances in pharmacogenomics research of anti-asthmatic drugs: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2022; 10(6):369.
12. Zhao Y, Zhang X, Han C, et al. Pharmacogenomics of Leukotriene Modifiers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2022; 12(7):1068.
13. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(9):1235-1246.
14. Yu B, Shao Y, Zhang J, et al. Polymorphisms in human histamine receptor H4 gene are associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010; 162(5):1038-1043.
15. Hales BJ, Martin AC, Pearce LJ, et al. Anti-bacterial IgE in the antibody responses of house dust mite allergic children convalescent from asthma exacerbation. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(8):1170-1178.
16. Wang ZD, Lian D, Shen JL, et al. Association between the interleukin-4, interleukin-13 polymorphisms and asthma: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(2):1365-1376.
17. Knutsen AP, Vijay HM, Kariuki B, et al. Association of IL-4RA single nucleotide polymorphisms, HLA-DR and HLA-DQ in children with Alternaria-sensitive moderate-severe asthma. *Clin Mol Allergy.* 2010; 8:5.
18. Guéguen C, Luce S, Lombardi V, et al. IL-10 mRNA levels in whole blood cells correlate with house dust mite allergen immunotherapy efficacy. *Allergy.* 2019; 74(11):2223-2226.
19. Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Ponte JC, et al. Dissociation between skin test reactivity and anti-aeroallergen IgE: Determinants among urban Brazilian children. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0174089.
20. Tosca M, Silvestri M, Accogli A, et al. Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children. *Immunotherapy.* 2014; 46(10):1160.
21. van Zelm MC, McKenzie CI, Varese N, et al. Recent developments and highlights in immune monitoring of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019; 74(12):2342-2354.
22. Hoof I, Bønnelykke K, Stranzl T, et al. Genetic and T2 biomarkers linked to the efficacy of HDM sublingual immunotherapy in asthma. *Thorax.* 2024; 79(4):332-339.
23. Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med.* 2017; 6(12):112.
24. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(6):1499-1509.
25. Leung TF, Tang MF, Leung ASY, et al. Cadherin-related family member 3 gene impacts childhood asthma in Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31(2):133-142.



Alérgenos alimentarios 'ocultos' y poco frecuentes en la edad pediátrica

Hidden and Rare Food Allergens in Pediatric Age.

Tomei L. et al.

Nutrients. 2023; 15(6):1386. doi: 10.3390/nu15061386.

Para los alérgicos a alimentos, evitar el alérgeno desencadenante puede ser un verdadero reto; efectivamente, la exposición accidental a alérgenos ocultos parece ser la causa de aproximadamente el 22% de todas las reacciones alérgicas alimentarias (1). En este trabajo, los autores presentan una visión general de los principales alérgenos alimentarios raros y ocultos, con referencia a posibles fuentes de exposición y casos en la literatura, a la vez que proporcionan información clave para la prevención, la evaluación de riesgos, el diagnóstico y el tratamiento de personas con alergias alimentarias (Figura 1).

En cuanto al riesgo de exposición por ingestión, debe prestarse atención a los colorantes, como el carmín (E120), el annato (E160b) y el amarillo de tartrazina (E102). Luego están los conservantes, en particular los sulfitos (E220-228) y el benzoato sódico (E211), contenidos no sólo en alimentos, sino también en productos farmacéuticos y cosméticos. También están los espesantes, como la carboximetilcelulosa (E446) y las pectinas (E440); éstos parecen ser la causa de reacciones anafiláticas en pacientes sensibilizados a los anacardos y los pistachos. Varias especias pueden dar reacciones alérgicas, a menudo como efecto de la sensibilización a alérgenos respiratorios; los autores presentan ejemplos de pimienta negra, fenogreco (un extracto vegetal de la hierba del mismo nombre, también conocida como *Trigonella (foenum-graecum)* que presenta una alta reactividad cruzada con las proteínas del cacahuete), la mostaza (también presente en algunos alimentos infantiles preenvasados) y hierbas aromáticas como la salvia, el orégano y la menta.

La alergia a la leche de vaca es una de las alergias más frecuentes en los niños, y la exposición a las proteínas de la leche puede producirse por múltiples vías; en el caso de la ingestión, estos alérgenos también se han detectado en las fórmulas en polvo

para lactantes a base de soja, en la vacuna de Sabin (vacuna oral contra la poliomielitis) y en la mayoría de los probióticos. Los productos alimentarios también pueden esconder otro tipo de alérgenos, por ejemplo residuos de antibióticos utilizados en la agricultura, como demuestra el caso de un niño que tuvo una reacción anafiláctica tras comer un pastel de arándanos. Otros ejemplos se refieren a alimentos contaminados con el látex procedente de guantes utilizados en la preparación de alimentos; el llamado 'síndrome del pancake' (por alimentos preparados con harina contaminada por ácaros); los alérgenos del nematodo *Anisakis simplex* en productos de la pesca, u otros alérgenos inusuales, como en un caso de alergia a una proteína de la piel de patata presente en algunos caramelos.

Entre los alérgenos vegetales destacan las nsLTP (proteínas transportadoras de lípidos no específicas - non-specific lipid transfer protein), que presentan una alta reactividad cruzada incluso entre especies botánicamente no afines; los cofactores (por ejemplo, el ejercicio físico, los FANS, el estrés, etc.) suelen desempeñar un papel en la reacción a estas proteínas. En el caso de reacciones sistémicas a la fruta, también deben tenerse en cuenta las GRP (proteínas reguladas por giberelinas - gibberellin-regulated proteins), presentes en frutas pertenecientes a diferentes familias, como el melocotón, la naranja y la granada. En el caso de las reacciones relacionadas con el consumo de carne, los autores mencionan el síndrome alfa-gal, el pork-cat syndrome (síndrome del cerdo-gato) y el bird-egg syndrome (síndrome del ave-huevo). Además, la mayor disponibilidad de productos exóticos en el mercado puede provocar la exposición a nuevos alérgenos o nuevas reacciones cruzadas, como en los casos de reacciones anafiláticas a la carne de cocodrilo en dos niños con alergias graves al pollo y al pescado (debido a la reactividad cruzada entre las parvalbúminas).

Es importante tener en cuenta que el procesado de los alimentos puede inducir cambios en su potencial alérgico, por ejemplo, a través de la reacción de Maillard. Un ejemplo es el caso de un niño que desarrolló urticaria tras comer caramelo hecho cocinando leche condensada, un alimento que normalmente consumía sin problemas.

La inhalación puede ser otra vía de exposición a alérgenos alimentarios raros y ocultos; algunos casos interesantes incluyen reacciones al polvo de altramuz presente en un fertilizante para



plantas, o al gluten (de la harina de trigo) en un juguete para la identificación de huellas dactilares. Además, varios fármacos pueden contener lactosa, que puede ser portadora de proteínas lácteas. Los autores sugieren comprobar en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) de los medicamentos la presencia de un alérgeno alimentario específico al que el paciente pueda haberse sensibilizado. Otros ejemplos de excipientes con los que hay que tener cuidado son la lecitina de soja, por ejemplo en la bencilpenicilina, que puede estar contaminada con proteína de soja, y el manitol (por ejemplo en el paracetamol para infusión). También se conocen casos raros de exposición a proteínas del cacahuete tras una transfusión de sangre.

La exposición a los alérgenos alimentarios también puede producirse por contacto directo con la piel y provocar urticaria u otros síntomas cutáneos. Las proteínas del trigo, por ejemplo, están presentes en diversos productos, desde detergentes para el cutis hasta los juguetes (como la masa para modelar hecha con harina de trigo), o incluso en la polivinilpirrolidona (PVP),

presente en productos médicos, artículos de cuidado personal y alimentos (E1201). También hay que tener en cuenta que la penetración de los alérgenos puede verse facilitada si la barrera cutánea no está íntegra.

Por último, los autores hacen hincapié en la importancia de los cofactores, como el ejercicio físico (food-dependent exercise induced anaphylaxis - anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos), el alcohol, la menstruación, el estrés, los FANS y las enfermedades infecciosas, así como en considerar que algunas enfermedades, como la mastocitosis sistémica, pueden tener manifestaciones clínicas similares a la anafilaxia inducida por alimentos. Un problema grave en la gestión de las alergias alimentarias es el riesgo de contaminación cruzada (o indirecta), que se produce cuando un determinado alérgeno pasa de un alimento a otro, por ejemplo, por el uso de utensilios de cocina mal lavados.

Aunque se están estudiando nuevos enfoques terapéuticos para tratar las alergias alimentarias (inmunoterapia), hasta la fecha la estrategia principal para tratar una alergia alimentaria



Figura 1

Alérgenos raros y ocultos: características generales





es evitar estrictamente el alérgeno. El temor a la exposición accidental a los alérgenos alimentarios a menudo lleva a una dieta monótona y desequilibrada y genera ansiedad con consecuencias negativas en la calidad de vida del paciente y sus familiares. La identificación de un alérgeno raro y oculto es un reto diagnóstico importante en los casos en los que la causa de la reacción alérgica no está clara (por ejemplo, anafilaxia idiopática), y es fundamental para un tratamiento adecuado del paciente con vistas a proporcionar asesoramiento dietético individual, reducir los riesgos y mejorar la calidad de vida de los jóvenes pacientes con alergia alimentaria y sus familias.



Bibliografía

1. Añibarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17:168-172.

Sensibilización a la ciclofilina, el panalergeno causante de misteriosas alergias a los pólenes en niños

IgE to cyclophilins in pollen-allergic children: Epidemiologic, clinical, and diagnostic relevance of a neglected panallergen

Matricardi et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024; 153(6):1586-1596.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.030

Los panalergenos, como profilinas, polcalcinas, la proteína-10 relacionada con la patogénesis (pathogenesis-related protein-10 - PR-10), las proteínas transportadoras de lípidos no específicas (non-specific lipid transfer protein - nsLTP), son moléculas alérgicas que presentan una alta reactividad cruzada

con alérgenos homólogos incluso en especies filogenéticamente distantes, y que pueden estar asociadas a múltiples sensibilizaciones y comorbilidades, como el asma o el síndrome de alergia oral (SAO - OAS). Un grupo poco estudiado de panalergenos es el de las ciclofilinas, proteínas ubicuas y muy conservadas. Sus propiedades alérgicas se reconocieron por primera vez en 1995 (1); además que en plantas, se han identificado miembros alérgicos de esta familia en hongos (por ejemplo, Mala s 6 de *Malassezia sympodialis*) y artrópodos. Sin embargo, se desconoce en gran medida su relevancia epidemiológica, diagnóstica y clínica. Sólo una ciclofilina, la proteína recombinante rMala s 6, está incluida en las pruebas de alergología molecular (ALEX2). Este artículo representa el primer estudio sistemático sobre la prevalencia y la relevancia clínica y diagnóstica de las ciclofilinas en 1380 pacientes pediátricos con rinitis alérgica al polen. En este estudio, se observó que aproximadamente el 10% de los niños mostraron positividad a la SPT (skin prick test - prueba de punción cutánea) con extracto de polen de abedul en ausencia de positividad hacia el alérgeno principal Bet v 1 (PR-10); además, sólo la mitad de estos pacientes presentaban IgE para Bet v 2 (profilina), Bet v 4 (polcalcina) o para los determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada (CCD). Este dato llevó a proponer la hipótesis de la existencia de un 'panalergeno X', es decir, una molécula de reactividad cruzada por identificar, responsable de la positividad de las pruebas cutáneas.

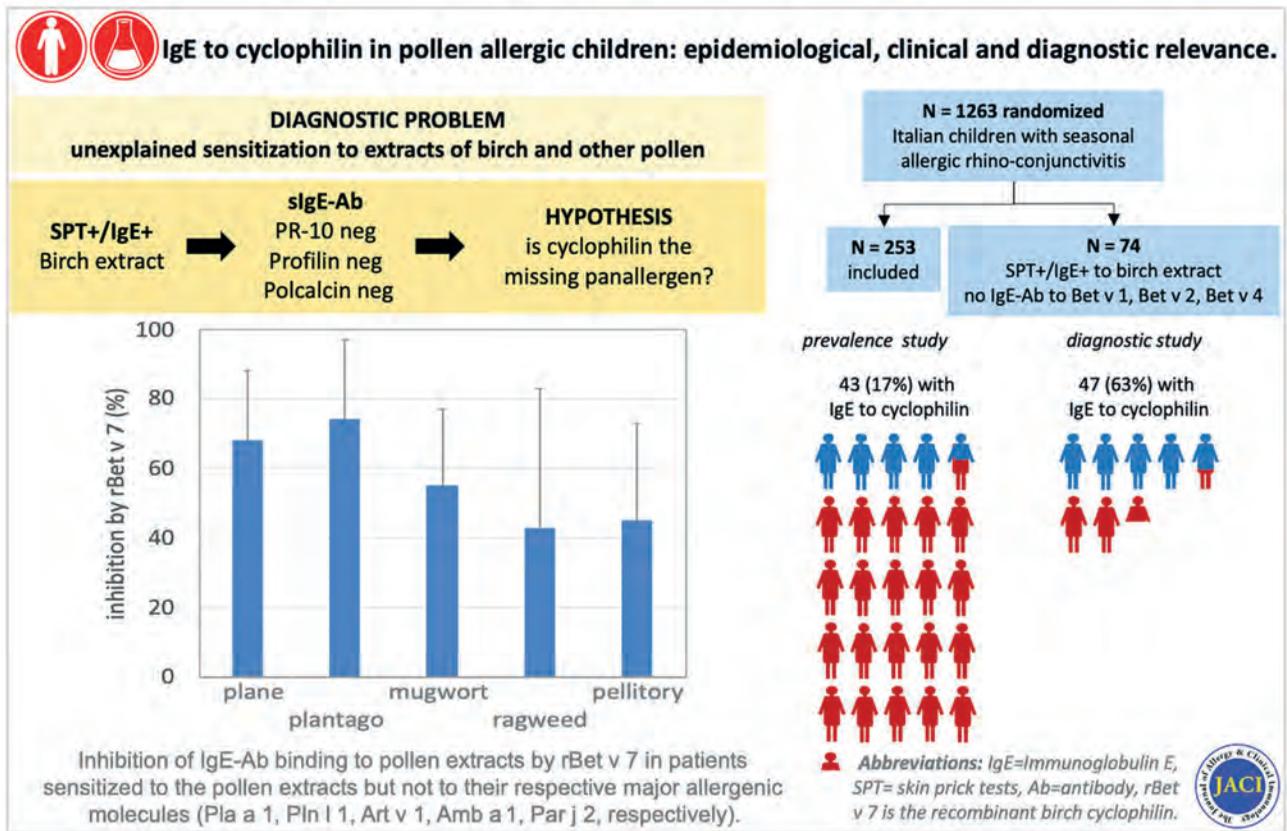
Los autores, también considerando nuevos datos bibliográficos (2, 3), formularon la hipótesis de que el misterioso 'panalergeno X' podría ser una ciclofilina. Así que seguidamente realizaron numerosos análisis considerando diferentes subgrupos de la cohorte (Figura 1).

Mediante estudios de correlación y ensayos de inhibición de la respuesta IgE utilizando la molécula Bet v 7 (ciclofilina) en forma recombinante, los autores observaron que el 17% de los pacientes (43/253) estaban sensibilizados a Bet v 7, con 14 casos en los que las IgE para Bet v 7 eran > 10 kU/L, un valor algo inferior respecto a las profilinas (22%) pero notablemente superior al de las polcalcinas (3%). Entre los 43 pacientes con IgE para Bet v 7, el 60% sufría de asma, el 42% de OAS, y la prevalencia de reacciones alérgicas a los alimentos era en general más alta que en los pacientes no sensibilizados a Bet v 7, diferencia que llegó a ser estadísticamente significativa para el pláta-



Figura 1

IgE hacia la ciclofilina en niños alérgicos al polen: relevancia epidemiológica, clínica y diagnóstica (4)



no, la cereza, las lentejas y la pera. A continuación, los autores analizaron el perfil de sensibilización IgE a otras moléculas con reactividad cruzada implicadas en el OAS, como profilinas (Phl p 12), nsLTP (Pru p 3), además de PR-10 (Bet v 1). Sólo 10 de los 43 pacientes con IgE para Bet v 7 no tenían IgE hacia las otras moléculas; ninguno de ellos padecía OAS, pero 7 tenían asma alérgica. El análisis estadístico reveló una asociación entre cada uno de los 4 alérgenos considerados, pero no se encontró ninguna asociación entre Bet v 7 y OAS ni entre Bet v 7 y asma. Los autores también observaron que más del 63% de los 74 pacientes sensibilizados al extracto de polen de abedul, pero no

a los alérgenos Bet v 1 / Bet v 2 / Bet v 4, presentaban IgE hacia rBet v 7, lo que respalda la hipótesis de que la ciclofilina era efectivamente el 'panalergeno X' responsable de la positividad. Además, los 26 pacientes con alta IgE para Bet v 1 padecían más a menudo asma, OAS, dermatitis atópica y síntomas alérgicos gastrointestinales que los pacientes sin IgE para Bet v 1 / Bet v 2 / Bet v 4. El análisis de los casos 'falsos positivos' mostró una alta correlación entre los niveles de IgE al extracto de polen de abedul y las IgE a Bet v 7. Por último, los estudios de correlación e inhibición mostraron una correlación positiva entre los niveles de IgE para rBet v 7 e IgE para los extractos



de otros pólenes como el olivo, plátano, gramíneas, llantén y ambrosía, lo que sugiere la presencia de ciclofilinas también en estos extractos y, por tanto, pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios para investigar el contenido de ciclofilinas en otras fuentes alergénicas.

Los autores concluyen reconociendo algunas limitaciones del estudio, como haber incluido sólo a niños italianos (por lo que los datos de prevalencia no pueden extenderse automáticamente a pacientes de zonas geográficas con diferente clima/vegetación, ni a adultos), haber considerado sólo una ciclofilina (rBet v 7), no haber investigado el papel de las ciclofilinas de ácaros u hongos, y no haber realizado pruebas de provocación oral.

En conclusión, el estudio demuestra que la sensibilización a la ciclofilina en niños alérgicos al polen puede subyacer a reacciones positivas a extractos de polen de diferentes especies, especialmente en ausencia de positividad frente a los alérgenos generalmente considerados más relevantes desde el punto de vista clínico. Por este motivo, las directrices de diagnóstico molecular deberían incluir esta familia panalergénica, y debería analizarse las IgE a ciclofilinas en pacientes alérgicos al polen y polisensibilizados antes de recetar inmunoterapia alérgeno-específica.



Bibliografía

1. Cadot P, Lejoly M, Van Hoeyveld EM, et al. Influence of the pH of the extraction medium on the composition of birch (*Betula verrucosa*) pollen extracts. *Allergy*. 1995; 50(5):431-437. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb01173.x
2. Kleine-Tebbe J, Ackermann-Simon J, Hanf G. Molecular allergy diagnosis using pollen marker allergens and pollen panallergens: Five patterns seen in multiple test reactions to pollen extracts. *Allergol Select*. 2021; 5:180-186. doi: 10.5414/ALX02238E
3. Mattsson L, Valcour A, Holmqvist M, et al. Cyclophilin - A novel cross-reactive determinant in peanut. *Clin Exp Allergy*. 2021; 51(4):620-622. doi: 10.1111/cea.13833
4. Matricardi PM, Potapova E, Panetta V, et al. IgE to cyclophilins in pollen-allergic children: Epidemiologic, clinical, and diagnostic relevance of a neglected panallergen. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2024; 153(6):1586-1596. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.030.

Microbiota orofaríngea y su relevancia en niños asmáticos

Oral Microbiota and Pediatric Asthma Phenotype: A New Window for Biomarkers?

Ghedini E, Huang YJ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 208(2):119-121. doi: 10.1164/rccm.202305-0856ED

El asma es una enfermedad crónica frecuente en los niños, y puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas. Aunque los mecanismos subyacentes no se conocen del todo, se sabe que hay varios factores implicados e interconectados: desde la predisposición genética, pasando por la atopia, hasta los factores ambientales. Cada vez son más los estudios que sugieren que la microbiota puede estar implicada en las relaciones entre las exposiciones ambientales, el sistema inmunitario y la fisiopatología del asma. Además de la microbiota intestinal, más estudiada, la composición microbiana de las vías respiratorias también parece desempeñar un papel en el desarrollo del asma infantil. Sin embargo, la toma de muestras de la microbiota de las vías respiratorias inferiores (por ejemplo, esputo inducido, lavado broncoalveolar, biopsia endobronquial) en niños es complicada y poco práctica.

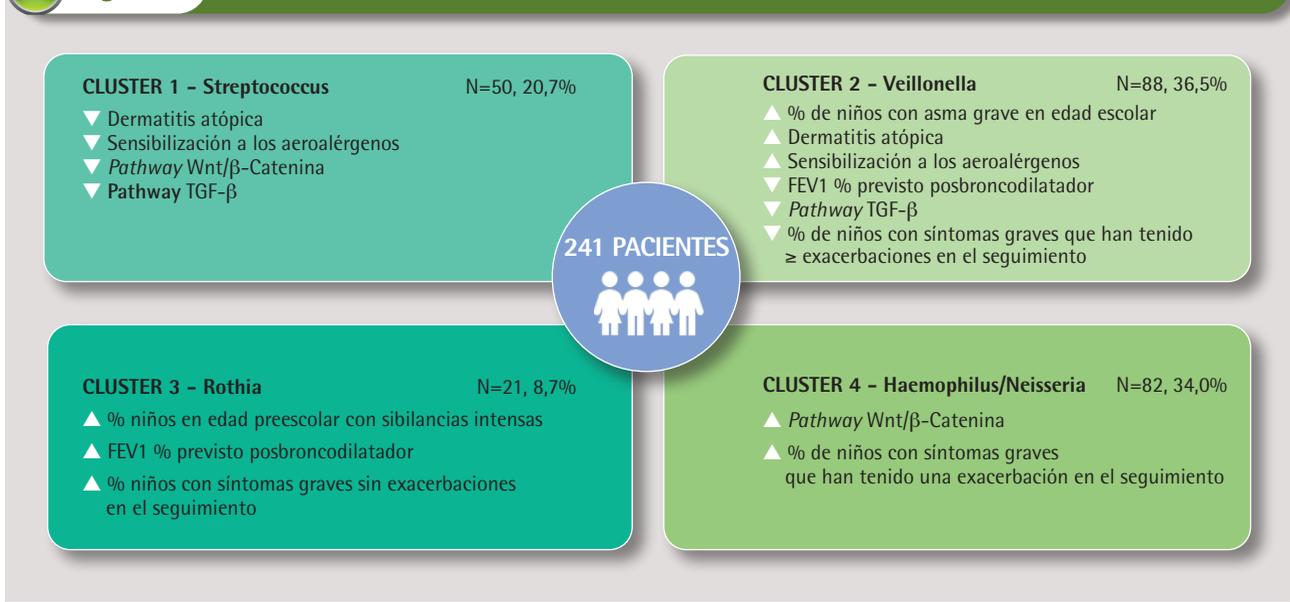
En este editorial, los autores presentan y discuten críticamente los datos de un estudio científico (Abdel-Aziz et al.), publicado en el mismo número, que estudió la asociación entre la microbiota orofaríngea y el asma o wheezing (sibilancia) en niños en edad escolar o preescolar (1). El objetivo principal de la investigación era determinar si la caracterización de la microbiota orofaríngea (muestreada mediante métodos no invasivos) podía ayudar a identificar fenotipos clínicamente relevantes en niños con asma o sibilancias.

Abdel-Aziz y sus colegas analizaron 241 frotis orofaríngeos recogidos de 125 pacientes en edad escolar (6-17 años) con asma (86 grave; 39 leve/moderada) y 116 niños en edad preescolar (1-5 años) con sibilancias graves (N = 65) o leves/moderadas (N = 51) como parte del estudio multicéntrico de cohorte observa-



Figura 1

Resumen de las características asociadas a los cuatro grupos



cional U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes). Las muestras se caracterizaron mediante secuenciación del gen 16S rRNA, y los datos se utilizaron para comparar la composición bacteriana entre muestras (β -diversidad). El análisis permitió clasificar a los niños en cuatro clusters, o grupos, caracterizados por el predominio de distintos géneros bacterianos: *Streptococcus* en el grupo 1, *Veillonella* en el grupo 2, *Rothia* en el grupo 3, y los géneros *Haemophilus* y *Neisseria* en el grupo 4. Las agrupaciones mostraron diferencias significativas para la dermatitis atópica, la sensibilización al polen de gramíneas y la espirometría. De todos ellos, el grupo 2 (*Veillonella*) fue el más numeroso (88 pacientes) y el que presentó un mayor porcentaje de pacientes en edad escolar con asma grave, dermatitis atópica y sensibilización a aeroalérgenos, especialmente polen de gramíneas (Figura 1).

Además, para identificar posibles vías biológicas vinculadas a los grupos fenotípicos definidos, los investigadores analizaron perfiles de expresión génica mediante microarrays en la sangre periférica de 188 pacientes. El procesamiento de los resultados llevó a identificar dos vías que diferían significativamente entre

los distintos grupos: la de la Wnt/ β -catenina y del factor de crecimiento TGF- β . La primera se asoció con el grupo 4 y la segunda con el grupo 2. Ambas vías parecen estar implicadas en la remodelación de las vías respiratorias en el asma atópica. Además, se realizó un seguimiento de los niños con asma o sibilancias graves durante 12-18 meses (follow-up), y se observó que el grupo 2 se asociaba a una mayor frecuencia de exacerbaciones durante dicho periodo (Figura 1). La agrupación de niños con asma o sibilancias según la microbiota orofaríngea reveló así diferencias en las características clínicas entre los grupos, en el riesgo de exacerbaciones y en las vías transcriptómicas implicadas en la remodelación de las vías respiratorias.

En su artículo, los autores reconocen la importancia de las nuevas pruebas aportadas por el trabajo de Abdel-Aziz et al., pero también señalan algunas limitaciones del estudio (muchas de ellas también reconocidas por los propios autores), como la escasa diversidad de la población analizada, la falta de información sobre la exposición en útero y perinatal a antibióticos, la posible subestimación del impacto de los corticosteroides o el hecho de que las asignaciones taxonómicas se limiten al



sexo. Ghedin y Huang también destacan la necesidad de seguir investigando para comprender los mecanismos por los que la microbiota puede influir en las trayectorias clínicas del asma, y consideran que la transcriptómica es la estrategia más adecuada para profundizar en conocimientos mecanicistas. Este enfoque, que caracteriza la expresión génica en muestras complejas, permite examinar perfiles funcionales in situ y obtener así información útil sobre el papel de los distintos componentes presentes en el microbioma, incluidos los posibles virus.

En resumen, el análisis de la microbiota orofaríngea puede utilizarse como enfoque no invasivo para el fenotipado de niños con asma o sibilancias. Ulteriores investigaciones de la microbiota orofaríngea puede aportar nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y, potencialmente, nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos del asma.



Bibliografía

1. Abdel-Aziz MI, Thorsen J, Hashimoto S, et al. Oropharyngeal Microbiota Clusters in Children with Asthma or Wheeze Associate with Allergy, Blood Transcriptomic Immune Pathways, and Exacerbation Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 208(2):142-154. doi: 10.1164/rccm.202211-21070C

Alergias alimentarias y microbioma intestinal

Manipulating the microbiome to enhance oral tolerance in food allergy

Gonzalez-Visiedo M et al. *Cell Immunol.* 2022; 382:104633. doi: 10.1016/j.cellimm.2022.104633

Esta revisión forma parte de un volumen especial dedicado a la tolerancia oral (oral tolerance, OT), un proceso activo por el cual el sistema inmunitario no responde a los antígenos introducidos con los alimentos. La pérdida

de OT, que lleva al desarrollo de alergias alimentarias, se ha asociado a varios factores, principalmente alteraciones en la función de las células T reguladoras (Treg), con un desequilibrio inmunitario hacia las respuestas Th2, y deterioro de la integridad de la barrera intestinal. También el microbioma intestinal desempeña un papel importante en la adquisición y el mantenimiento de la OT; en este artículo, los autores presentan datos experimentales y clínicos sobre este tema y discuten las estrategias actuales dirigidas a inducir la OT precisamente actuando sobre el microbioma.

Varias investigaciones en ratones libres de gérmenes (libres de microorganismos, criados en condiciones estériles) indican una relación entre la ausencia de microorganismos intestinales y la no adquisición de OT. También se han asociado a la pérdida de OT y al desarrollo de alergias alimentarias las alteraciones en la composición y la menor diversidad de cepas bacterianas presentes en el intestino. En el microbioma de ratones alérgicos, se observó un enriquecimiento en bacterias del género *Citrobacter* (familia *Enterobacteriaceae*), y en estudios clínicos sobre recién nacidos, una alta proporción entre *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* se asoció con una posterior sensibilización alimentaria. Varios estudios clínicos han mostrado diferencias en la composición del microbioma entre individuos alérgicos y no alérgicos; en concreto, las bacterias pertenecientes a los *Clostridia* son las que se asocian con mayor frecuencia a la OT.

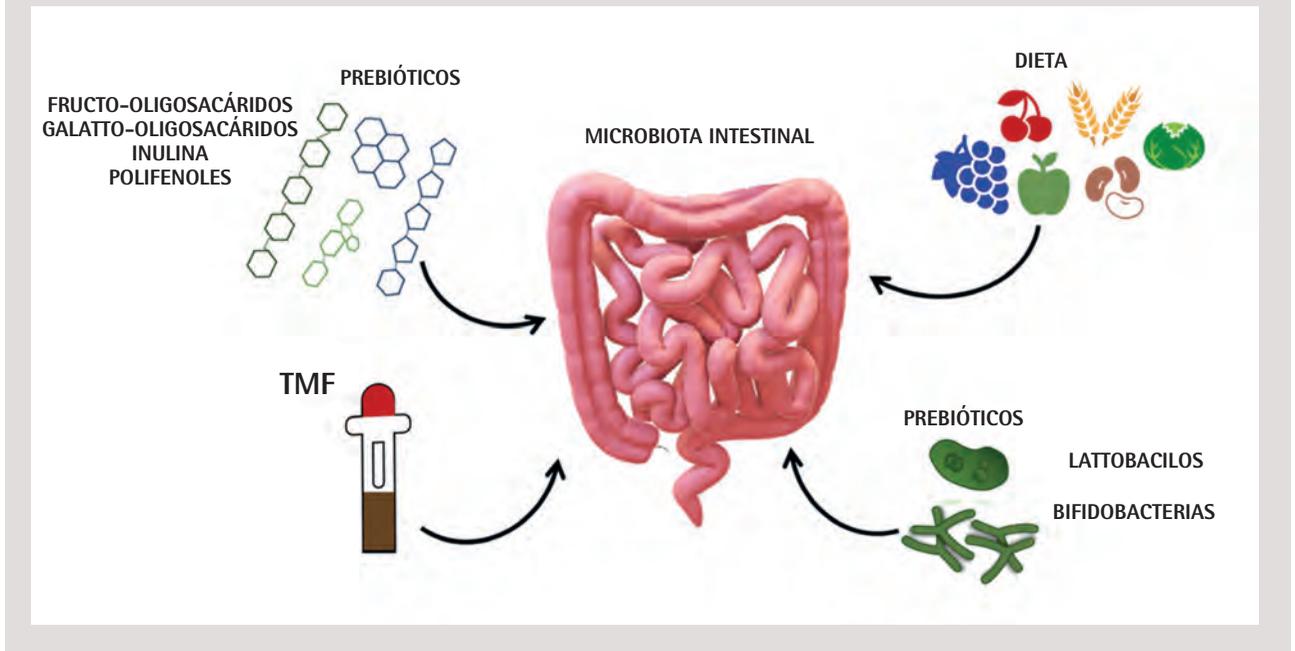
Pero, ¿cómo interactúa el microbioma con el sistema inmunitario para fomentar y mantener la OT? Varios factores intervienen en esta interacción, entre ellos los ácidos grasos de cadena corta (short chain fatty acid - SCFA), producidos por la fermentación de fibras alimentarias no digeribles por parte de las bacterias intestinales. Los SCFA, y en particular el butirato, pueden actuar como moléculas señalizadoras al interactuar con los receptores acoplados a proteínas específicas (GPCR; por ejemplo, GPR33, GPR41, GPR43 y GPR109a) expresados en diferentes tipos de células. Los autores dedican un amplio espacio a la acción de los SCFA sobre diferentes células inmunitarias y esquematizan estas interacciones en la Figura 1 del trabajo original.

En particular, los SCFA fortalecen el fenotipo y la función supresora de las células dendríticas y Treg, y la presencia de



Figura 1

Principales estrategias para manipular el microbiota intestinal



(modificado de (1), CC BY 4.0, incluye íconos de unwing.com). TMF = trasplante de microbioma fecal.

especies pertenecientes a los *Clostridia*, capaces de producir SCFA, parece fomentar la diferenciación de un subconjunto de Treg (RORyt+ Treg) implicadas en la tolerancia de la mucosa en el intestino. Otros estudios sugieren que los SCFA también actúan mediante la inhibición de las histonas desacetilasas (HDAC), lo que provoca efectos positivos como la inducción de células plasmáticas IL-10+ y la regulación a la baja de la expresión de receptores específicos para las IgE (Fc RI) en los mastocitos, inhibiendo así el desencadenamiento de los síntomas alérgicos.

A continuación, los autores destacan que ciertas células inmunitarias, como las células innatas linfoides (ILC), pueden influir a su vez en la composición de la microbiota y desempeñar un papel clave en la prevención de la disbiosis.

Las actuaciones sobre el microbioma, cuyo objetivo es pre-

cisamente corregir la disbiosis y expandir de manera específica las bacterias con propiedades beneficiosas, incluyen modificaciones dietéticas y la administración de prebióticos y/o probióticos. Entre los alimentos útiles para enriquecer la microbiota con bacterias proto-tolerogénicas se encuentran los alimentos ricos en fibras no digeribles, como los cereales integrales y el salvado, que fomentan la producción de SCFA y el aumento de las bacterias intestinales comensales (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*). También se ha observado que las proteína de guisante glicosiladas y el aceite de pescado inducen un aumento de este tipo de bacterias. Sin embargo, con la excepción del aceite de pescado, las dietas ricas en grasas, así como las dietas ricas en proteínas y pobres en carbohidratos, parecen tener un efecto negativo sobre las bacterias productoras de SCFA. Los prebióticos, incluidos



los oligosacáridos y diversas fibras fermentables se definen como 'sustratos que son utilizados selectivamente por los microorganismos huéspedes y aportan un beneficio para la salud' (2). Por lo tanto, los prebióticos deben ser: 1. resistentes a la digestión gastrointestinal; 2. fermentables por la microbiota; 3. capaces de estimular el crecimiento/actividad de microbios intestinales beneficiosos. Estudios en modelos murinos han demostrado la eficacia de los prebióticos tanto para aliviar los síntomas de la alergia alimentaria que como estrategia preventiva durante la gestación para inducir un entorno tolerogénico y una microbiota protectora en la descendencia. Otro enfoque útil es la administración directa de microorganismos vivos (probióticos), especialmente lactobacilos y bifidobacterias. Estudios en ratones han demostrado la capacidad de estos tratamientos para modular las respuestas inmunitarias e inducir OT.

Los estudios clínicos sobre prebióticos y probióticos suelen estar dirigidos al tratamiento de la alergia a la leche de vaca. Se obtuvieron resultados positivos administrando a recién nacidos una mezcla de probióticos que contenían *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei*, o una combinación de fórmulas a base de caseína extensamente hidrolizada y *L. rhamnosus*. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar si dicha terapia puede extenderse a otros alérgenos. Por ejemplo, en niños con alergia a los cacahuets, la administración conjunta del probiótico *L. rhamnosus* y la inmunoterapia oral (OIT) no mostró una mejora significativa de la eficacia en comparación con los niños tratados únicamente con OIT. Se necesitan más investigaciones para determinar la razón de la diferente respuesta al tratamiento probiótico en pacientes con alergias a diferentes alimentos.

Por último, una estrategia emergente es el trasplante de microbioma fecal (fecal microbiome transplantation - FMT) de un donante sano, cuyos efectos protectores han sido sugeridos por estudios en modelos murinos. En humanos, también se llevó a cabo un estudio clínico de fase I para evaluar la seguridad y la eficacia del FMT encapsulado por vía oral en el tratamiento de la alergia al cacahuete en pacientes adultos (18 - 40 años) (3).

En conclusión, los autores destacan cómo las pruebas obtenidas a partir de estudios preclínicos y clínicos pueden allanar el camino para nuevas investigaciones sobre la manipulación del microbioma, y cómo los estudios futuros tendrán que aclarar en particular si esta modulación del microbioma puede o no asociarse a la coadministración de antígenos, como es el caso de la inmunoterapia oral.



Bibliografía

1. Talapko J, Vcev A, Meštrovic T, et al. Homeostasis and Dysbiosis of the Intestinal Microbiota: Comparing Hallmarks of a Healthy State with Changes in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022; 10(12):2405. doi: 10.3390/microorganisms10122405.
2. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):491-502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75
3. *ClinicalTrials.gov* - ID NCT02960074



Proporcionar información, crear una profesión



Editado de Franco Frati

Especialista en Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica
Director de la Lofarma Academy

Nos complace presentar las contribuciones del Dr. Richard Borrelli, de la Universidad de Turín, y el Dr. Giulia Garzi, Università La Sapienza di Roma, en el Notiziario Allergologico, en la parte reservada a los jóvenes investigadores en alergología de la Lofarma Academy.

Saludos cordiales,

Dr. Franco Frati, Director de Lofarma Academy

En este número:

- FeNO y rinitis alérgica
- Determinación del FeNO en la monitorización de la AIT

FeNO y rinitis alérgica

Richard Borrelli
Universidad de Turín

El óxido nítrico (FeNO) en el exhalado es un biomarcador no invasivo utilizado para evaluar y tratar enfermedades respiratorias como la rinitis alérgica y el asma, cuya medición es un indicador cuantitativo de la flogosis eosinofílica de las vías respiratorias.

La rinitis alérgica es una afección caracterizada por la inflamación de la mucosa nasal debida a la activación de una respuesta Th2 por parte de sustancias como el polen, los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los mohos; se manifiesta con síntomas como rinorrea, picor nasal, estornudos y obstrucción nasal. La inflamación eosinofílica es un componente central de esta afección, y el FeNO puede reflejar su presencia y gravedad. Varios estudios han demostrado con anterioridad que altos niveles de FeNO se relacionan con la inflamación eosinofílica en la rinitis alérgica (1).

La medición del FeNO en estos pacientes puede orientar al doctor a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento con corticosteroides intranasales; se ha demostrado una reducción notable de los niveles de FeNO en respuesta a un tratamiento antiinflamatorio tópico (2).

FeNO y asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por obstrucción reversible de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial y remodelación del árbol bronquial. Los síntomas típicos son disnea, tos, sibilancias y sensación de opresión en el pecho. La inflamación eosinofílica es una característica distintiva del asma, y la medición del FeNO ha demostrado ser útil para su evaluación.

Efectivamente, el FeNO se puede considerar una herramienta eficaz para monitorizar la inflamación de las vías respi-



ratorias y la respuesta al tratamiento con corticoesteroides inhalados; unos altos niveles de FeNO se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones del asma, mientras que la reducción de los niveles tras el tratamiento con corticoesteroides inhalados se relaciona con un mejor control de los síntomas. Además, la evolución de los niveles de FeNO pueden predecir la respuesta al tratamiento con esteroides, facilitando la labor de determinar la terapia adecuada.

Ventajas e inconvenientes

Una de las principales ventajas del FeNO es su carácter no invasivo y la rapidez de la prueba, por lo que es especialmente adecuado para uso pediátrico y con pacientes con dificultades para someterse a otros procedimientos diagnósticos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas limitaciones: en los niveles de FeNO pueden influir variables como el tabaquismo, las infecciones de las vías respiratorias, la obesidad y el uso de medicamentos que podrían alterar los resultados.

Además, el FeNO no es una herramienta diagnóstica para enfermedades específicas, sino que debe utilizarse en combinación con otras evaluaciones clínicas y diagnósticas.

En conclusión, el FeNO representa un biomarcador útil para la gestión de la rinitis alérgica y el asma, ya que ofrece información crucial sobre la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. A pesar de algunas limitaciones, su facilidad de uso y su capacidad para monitorizar la respuesta al tratamiento lo convierten en una herramienta valiosa en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu Z, Xie Y, Guan W, et al. FeNO for detecting lower airway involvement in patients with allergic rhinitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016; 12(4): 2336-2340. doi: 10.3892/etm.2016.3616.
2. Pedroletti C, Lundahl J, Alving K, et al. Effect of nasal steroid treatment on airway inflammation determined by exhaled nitric oxide in allergic schoolchildren with perennial rhinitis and asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008; 19(3): doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00628.x.

Determinación del FeNO en la monitorización de la AIT

Giulia Garzi

Universidad La Sapienza, Roma

La medición del óxido nítrico (NO), producido por las células endoteliales, epiteliales y del sistema inmunitario de las vías respiratorias superiores e inferiores, ha despertado el interés de muchos investigadores y médicos clínicos en los últimos años. Efectivamente, dado que es producido en grandes cantidades durante condiciones de hipereosinofilia e inflamación de tipo 2 por la óxido nítrico sintetasa inducible de tipo 2 (iNOS2), se puede considerar un marcador de la inflamación de tipo 2. En la gestión del asma, la evaluación del óxido nítrico como biomarcador, medido como óxido nítrico fraccional exhalado (FeNO), es una herramienta validada y precisa que se puede utilizar en los procesos tanto diagnóstico como terapéutico, por ejemplo a la hora de evaluar la respuesta a fármacos comunes o para la posible prescripción de fármacos biológicos e inmunoterapia específica (AIT) (1). Con arreglo al mismo planteamiento, también se está intentando medir el NO nasal (nNO) en el procedimiento diagnóstico-terapéutico de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores, por ejemplo en la rinitis alérgica, la rinosinusitis crónica e incluso en una afección patológica poco frecuente como la discinesia ciliar primaria. Desde el punto de vista del alergólogo, el nNO podría ser útil para distinguir la rinitis de carácter alérgico de la no alérgica, en combinación con las pruebas alergológicas. Varios estudios han demostrado que los pacientes con rinitis alérgica presentan valores de FeNO notablemente más altos que las personas sanas y los pacientes con rinitis no alérgica, lo que demuestra la utilidad de esta prueba en el diagnóstico diferencial. En cuanto a la evaluación de la eficacia de los varios medicamentos para las vías respiratorias superiores, también se están evaluando estudios sobre la monitoriza-



ción de la inflamación nasal incluso durante la AIT. Hasta la fecha, existen datos que confirman que su reducción se asocia de forma significativa con la reducción consensuada de otros parámetros nasales, como la resistencia nasal a la rinomanometría según cuestionarios específicos para la sintomatología rinitica como VAS y RQLQ.

Actualmente su determinación en la práctica clínica es objeto de estudios a fondo. En el futuro, la medición correcta de los valores de NO nasal podría representar un gran potencial tanto en términos de investigación como de rutina clínica. Varios grupos de investigadores se plantean interpretar aquellas condiciones clínicas que pueden alterar su valor, como la poliposis nasal y otras enfermedades crónicas de las vías respiratorias superiores. A la espera de que el FeNO nasal también esté totalmente certificado, podemos utilizar el FeNO exhalado clásico para monitorizar los distintos agentes terapéuticos de tipo antiinflamatorio Th2 de las vías respiratorias inferiores (asma). De los diversos

principios terapéuticos, la inmunoterapia específica es sin duda la que más distingue a nuestra especialidad. Mientras esperamos pruebas completas sobre el uso del FeNO para monitorizar el tratamiento de la rinitis alérgica, podemos afirmar, por el contrario, que existe certeza sobre el uso de este moderno diagnóstico para el asma bronquial de tipo Th2 en todos sus aspectos: desde la monitorización del tratamiento farmacológico con modernos fármacos biológicos hasta la monitorización de la eficacia de la AIT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos MC, Cisneros Serrano C. What is the added value of FeNO as T2 biomarker? *Front Allergy*. 2022; 3:957106. doi: 10.3389/falgy.2022.957106.

<https://lofarma.academy> per info: academy@lofarma.it



Lofarma Academy

Proporcionar información, crear una profesión

Un proyecto en continua evolución

Un enfoque innovador que combina teoría y práctica clínica

Una divulgación cultural sobre el tema del diagnóstico de la alergia y la inmunoterapia alérgico-específica (AIT)



<https://lofarma.academy>



La imagen elegida para la portada de este número del Notiziario muestra un lecho de fragmentos de roca (tierras raras) con apoyado uno de los objetos tecnológicos más comunes (un smartphone), cuya producción está ligada al uso de dichas tierras, o mejor dicho, de determinados componentes que contienen. ¿Qué son las tierras raras? Son rocas especiales que contienen una familia de elementos químicos, también conocidos como lantánidos, que constituyen un gran grupo de casillas en la tabla periódica de Mendeleev (con números atómicos del 57 al 71), a excepción del escandio y el itrio. Gracias a sus extraordinarias propiedades electroquímicas, magnéticas y ópticas, desempeñan un papel fundamental en diversos sectores productivos estratégicos como (por mencionar algunos) la tecnología ecológica y digital, las energías renovables, la electrónica, los coches eléctricos y la industria aeroespacial. Se pueden encontrar dichos elementos en los smartphones, los microprocesadores de los ordenadores, las pantallas LED y de plasma de los televisores, las baterías y los vidrios apantallados de los coches eléctricos, en los sensores eléctricos, las fibras ópticas, los catalizadores que sustentan la producción de turbinas eólicas y paneles fotovoltaicos, y en innumerables otros productos. Dado el papel fundamental que desempeñan estos elementos en una perspectiva de transición ecológica y digital, es fácil imaginar que la demanda de tierras raras aumentará



considerablemente en los próximos años. Aunque estos elementos se describen como raros, en realidad abundan en algunos países como China (con los mayores yacimientos y un papel casi monopolístico), África (gran parte de la cual está bajo influencia china) y Rusia; uno de los problemas es encontrarlos en una concentración tal que permita su extracción de manera económicamente rentable. Efectivamente, su extracción se basa en un proceso formado por varios pasos que, además de requerir mucha energía, va acompañado de una notable producción de residuos tóxicos con importantes consecuencias medioambientales. Está claro que para los países, en particular los europeos, empeñados en

seguir estrategias industriales basadas en la transición ecológica, será crucial identificar tecnologías alternativas que puedan compensar la escasa presencia de tierras raras en su territorio y, al mismo tiempo, evitar encontrarse en condiciones de dependencia casi total de países no siempre "amigos" en cuanto a suministrarlas. En este sentido, "nuestras" minas podrían estar representadas por nuestra propia "basura", ya que en Europa se tiran cada año 10 millones de smartphone y cada uno de ellos contiene más de 50 tipos diferentes de elementos.

Para quienes deseen profundizar en este tema, destacamos: «*China y la geopolítica de los minerales estratégicos*», de Sophia Kalantzakos (Bocconi Edizioni).



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il **Notiziario Allergologico** non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I **manoscritti** per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a: **redazione@lofarma.it**
Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.
- Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergy and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. **Notiziario Allergologico** does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- **Manuscripts** for publication should be sent by e-mail to: **redazione@lofarma.it**
In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.
- The **text** should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- **Illustrations**, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El **Notiziario Allergologico** no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los **manuscritos** para la publicación deben enviarse por correo electrónico a: **redazione@lofarma.it**
En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.
- El **texto** debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las **ilustraciones**, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,
le istruzioni per gli autori
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,
instructions for authors
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,
instrucciones para autores
en formato PDF.



ESPAÑOL

BREATHE WELL, LIVE WELL



Lofarma 1945

viale Cassala 40 • 20143 Milan, Italy
www.lofarma.it

