

SOLUCIONES PRÁCTICAS PARA UN CONTROL EFECTIVO DEL ASMA

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)



Universidad
Internacional
de Andalucía

ISBN: 978-84-7993-427-9 (edición PDF web).

Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/9571> Licencia de uso: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

CAPÍTULO 3

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ALERGOLÓGICO DE PRECISIÓN EN ASMA

FRANCISCO MORENO BENÍTEZ
Inmunólogo. Clínica HLA CM. Cádiz



Resumen

El capítulo subraya la relevancia del estudio alergológico de precisión en el manejo del asma, destacando la necesidad de personalizar los tratamientos. La medicina de precisión en asma se basa en identificar biomarcadores específicos (eosinófilos, FeNO, IgE) que permiten clasificar a los pacientes en subtipos y ajustar el tratamiento según sus características. Este enfoque considera la heterogeneidad de la enfermedad, identificando endotipos (T2-alto y T2-bajo) y fenotipos que guían las decisiones terapéuticas. Se resalta el papel de herramientas como análisis genéticos, estudios del microbioma y tecnología avanzada (IA y aprendizaje automático) para predecir respuestas al tratamiento y mejorar el control del asma. Además, los medicamentos biológicos y la inmunoterapia emergen como estrategias clave, mostrando efectividad en casos graves y multimorbilidades alérgicas. El capítulo concluye que la integración de medicina de precisión y avances tecnológicos puede transformar el diagnóstico y manejo del asma, optimizando resultados y reduciendo riesgos.

Palabras clave

Asma, medicina de precisión, biomarcadores, eosinófilos, FeNO, IgE, endotipos T2, análisis genéticos, microbioma, inteligencia artificial, inmunoterapia, medicamentos biológicos.

Abstract

The chapter emphasizes the importance of precision allergology in asthma management, highlighting the need for personalized treatments. Precision medicine in asthma focuses on identifying specific biomarkers (eosinophils, FeNO, IgE) to classify patients into subtypes and tailor treatments to their unique characteristics. This approach addresses the disease's heterogeneity by identifying endotypes (T2-high and T2-low) and phenotypes that guide therapeutic decisions. Tools such as genetic analyses, microbiome studies, and advanced technology (AI and machine learning) are highlighted for predicting treatment responses and improving asthma control. Additionally, biologics and immunotherapy are presented as key strategies, showing effectiveness in severe cases and allergic multimorbidities. The chapter concludes that integrating precision medicine and technological advancements can transform asthma diagnosis and management, optimizing outcomes and reducing risks.

Keywords

Asthma, precision medicine, biomarkers, eosinophils, FeNO, IgE, T2 endotypes, genetic analysis, microbiome, artificial intelligence, immunotherapy, biological drugs.



1. Introducción

Las enfermedades alérgicas representan un conjunto de trastornos mediados por respuestas inmunitarias innatas y adaptativas junto con células epiteliales que cooperan y causan hipersensibilidad inmunológica hacia moléculas ambientales externas en general inofensivas. Las enfermedades alérgicas, entre ellas el asma, afectan a más del 25 % de la población en los países industrializados y su prevalencia está aumentando en los países en desarrollo, lo que representa una carga socioeconómica significativa. La prevalencia en España oscila entre 2.5 – 13.5%, en función del área geográfica y rangos de edad de la muestra, así como la metodología empleada (SHIN, J. 2023). Se han relacionado el importante aumento de los casos alérgicos a varios factores, como la contaminación, el cambio en el estilo de vida y de hábitos alimentarios, el cambio climático, el modus vivendi en áreas urbanas o la alteración-reducción de la biodiversidad. Deben distinguirse los factores asociados a la aparición de síndrome asmático de aquellos que son desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma. Tabla 1.

Tabla 1. Respecto de los factores asociados a la aparición de asma, se muestran los que presentan un grado de evidencia A o B. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y pueden actuar a diferentes edades del paciente. Modificado de GEMA 5.4.

Factores de riesgo	Evidencia (solo A y B)	Asociación
FACTORES del HUÉSPED		
Obesidad	B	RR 1,50 (1,22-1,83)
FACTORES PRE / PERINATALES		
Prematuridad	B	OR 1,37 (1,17-1,62) OR 2,81 (2,52-3,12)
Lactancia	B	OR 0,70 (0,60-0,81)*
Consumo de tabaco durante la gestación	A	OR 1,85 (1,35-2,53)
Dieta de la madre	A	OR 0,54 (0,33-0,88)* OR 0,86 (0,78-0,95)*
Dieta del lactante	A	RR 0,86 (0,47-0,94)
Sobrepeso de la madre	A	OR 1,09 (1,00, 1,19)
Obesidad de la madre	A	OR 1,10 (0,99, 1,21)
FACTORES AMBIENTALES		
Contaminación ambiental	A	OR 1,34 (1,17-1,54)
FÁRMACOS		
Antiácidos	A	RR 1,45 (1,35-1,56)
Antibióticos	A	OR 1,12 (0,88-1,42)**
		* Factor protector. ** No asociación



Si solicitamos información a través de Inteligencia Artificial (IA) mediante cualquier modelo de chat (en este caso la última versión de Gemini) preguntando «estudio alergológico de precisión en asma». Nos dice;

«La medicina de precisión, también conocida como medicina personalizada o medicina individualizada, es un enfoque innovador para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta las diferencias individuales en los genes, el entorno y el estilo de vida de las personas».

En lugar de un enfoque único para todos, la medicina de precisión permite a los médicos e investigadores predecir con mayor precisión qué estrategias de tratamiento y prevención funcionarán mejor para un paciente en particular.

La medicina de precisión en el asma se enfoca en individualizar el tratamiento según las características específicas de cada paciente. Esto se basa en la comprensión de que el asma es una enfermedad heterogénea con diferentes causas y mecanismos subyacentes.

¿Cómo se aplica la medicina de precisión en el asma?

- 1) Identificación de biomarcadores: Se utilizan biomarcadores como los eosinófilos en sangre, el óxido nítrico exhalado (FeNO) y la IgE para clasificar a los pacientes en subtipos de asma. Esto ayuda a predecir la respuesta al tratamiento y a seleccionar el más adecuado.
- 2) Pruebas genéticas: Las pruebas genéticas pueden identificar variantes genéticas que influyen en la susceptibilidad al asma, la gravedad de la enfermedad y la respuesta a los medicamentos.
- 3) Análisis del microbioma: El estudio del microbioma pulmonar puede revelar desequilibrios que contribuyen al asma.
- 4) Uso de la tecnología: Se utilizan aplicaciones móviles, dispositivos portátiles y plataformas de telesalud para monitorear los síntomas, la adherencia al tratamiento y la función pulmonar.

Efectivamente los biomarcadores son parámetros valiosos para la medicina de precisión, ya que brindan información sobre:

- Los endotipos de la enfermedad.
- Los grupos de enfermedades relacionadas.
- Los diagnósticos de precisión.
- La identificación de objetivos terapéuticos.
- Y el seguimiento de la eficacia del tratamiento.



Pero idealmente y para que cualquier biomarcador sea realmente útil, debe reunir las características de:

- Poder cuantificarse con precisión utilizando métodos robustos y reproducibles y suficientemente sensibles, esto es, con gran fiabilidad.
- Que se obtengan utilizando métodos no invasivos.
- Con tecnología que aporte rapidez.
- Y que sean asumible o no demasiado costoso para el sistema.

La aplicación del concepto de medicina de precisión justifica el empeño en descubrir nuevos biomarcadores como indicadores mensurables de condiciones fisiopatológicas que puedan utilizarse como herramientas de diagnóstico, para la monitorización de la progresión de la enfermedad, para seleccionar el modelo terapéutico más eficaz o para ayudar en el pronóstico tras la aplicación de uno o varios procedimientos terapéuticos.

Los biomarcadores son indicadores de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas biológicas a intervenciones terapéuticas que se miden objetivamente. El asma y otras enfermedades alérgicas son trastornos complejos con factores cambiantes a lo largo de la enfermedad debido a diferentes mecanismos celulares y moleculares implicados. Es por tanto un proceso dinámico y lo que es válido en un momento de la enfermedad puede no serlo en otro estadio. Figura 1.

Se han descrito varios biomarcadores para enfermedades alérgicas y asma (p. ej., IgE, eosinofilia en sangre o esputo, óxido nítrico exhalado fraccional [FeNO], citocinas (IL-5 e IL-13 séricas) y otros se encuentran en investigación actual (p. ej., mediadores proinflamatorios, genes, microARN (miARN), marcadores de integridad de la barrera epitelial, microbioma).

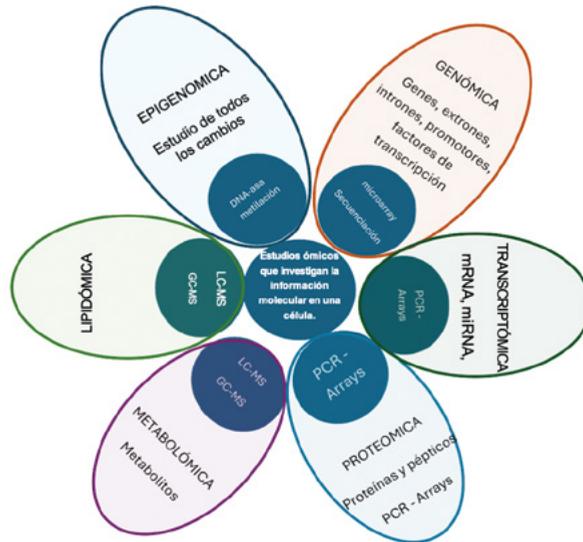
2. Biomarcadores

2.1. Biomarcadores relacionados con endotipos y fenotipos del asma

La heterogeneidad del asma conlleva la presencia de varios fenotipos y endotipos, esto la hace, especialmente adecuada para la medicina de precisión, y la identificación de diferentes biomarcadores no invasivos, lo cual facilitaría su diagnóstico y tratamiento.



Figura 1. Descripción general de los estudios ómicos con definición y ejemplos de métodos utilizados. Modificado de OGULUR, I. 2021.



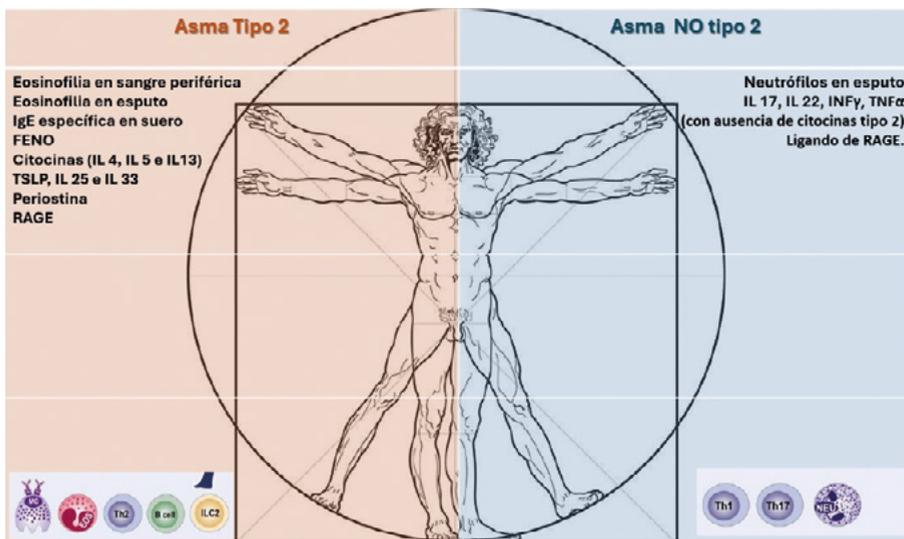
Se define fenotipo como una característica observable del asma que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado endotipo. Establecer el fenotipo de asma constituye parte del mecanismo diagnóstico o de la evolución a realizar, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicaciones pronósticas.

Estudios basados en análisis bioestadísticos con agrupaciones de casos, atendiendo a la historia natural, patobiología, características clínicas (edad, inicio, síntomas alérgicos, afectación de vía respiratoria superior, índice de masa corporal [IMC], enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico [EREA]), función pulmonar, biomarcadores (eosinófilos en sangre y esputo, Inmunoglobulina E [IgE], fracción de óxido nítrico exhalado [FENO], neutrófilos en esputo inducido) y la respuesta terapéutica, se han identificado la existencia de diferentes fenotipos. Con estos criterios se han definido 2 patrones inflamatorios (Figura 2):

- T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica).
- No T2.



Figura 2. Biomarcadores y células identificadores del endotipo de asma.
Modificado de OGULUR, I. 2021.



Los fenotipos T2 en general muestran cierto grado de solapamiento (eosinofílico con o sin perfil alérgico), y en algunas guías como tipo 2-alto y el tipo 2-bajo. Un conjunto específico de citocinas de tipo 2 se produce durante la inducción y el mantenimiento de una respuesta inmunitaria alérgica con la contribución de células epiteliales, células dendríticas (CD), células linfoides innatas (CLI), linfocitos T, eosinófilos, mastocitos y basófilos. La activación de las vías Th2 e ILC2 (Células Linfoides Innatas tipo 2 en inglés) es la base de la inflamación de tipo 2 en el asma. Las citocinas que median en el perfil Th2 incluyen IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31, mientras que las principales citocinas de tipo 2 producidas por las ILC2 son IL-5, IL-13 e IL-9.

Sin embargo, existen estudios limitados de respuestas inmunes no tipo 2 en asma.

Los eosinófilos, la IgE, los ILC2 que expresan el receptor de quimiocina circulante (CCR), los niveles plasmáticos de CCL27 y FeNO son biomarcadores conocidos y comunes que se han estudiados para el diagnóstico y pronóstico del



asma. Además, se han sugerido; la inmunoglobulina E (IgE), las subclases de IgG, la actividad inhibidora sérica de la IgE, la activación de los basófilos, las quimiocinas y citocinas, los marcadores de linfocitos T y B reguladores (Treg, Breg) y DC como marcadores útiles para seguir los tratamientos que inducen tolerancia a los alérgenos, ITA (Inmunoterapia con Alérgenos).

Además, se han desarrollado una nariz electrónica y una red centinela móvil de las vías respiratorias como herramientas de biomarcadores prometedoras para mejorar nuestra comprensión de las características fenotípicas del asma y las multimorbilidades entre diferentes enfermedades alérgicas (OGULUR, I. 2021).

La caracterización de las variaciones genéticas entre el asma no eosinofílica y el asma eosinofílica se ha realizado a través de estudios transcriptómicos. Los análisis de agrupaciones o conglomerados de las transcripciones expresadas diferencialmente han revelado tres agrupaciones distintas:

- El grupo o conglomerado de tipo altamente eosinofílico, que se caracteriza por el patrón de expresión de transcripción de IL - 33R, CCR3 y receptor de linfopoyetina estromal tímica (TSLP) (TSLPR), y muestra perfiles genéticos asociados con mecanismos/vías de tipo 2- alto o claramente eosinofílico. Los pacientes que muestran este patrón de transcripción presentaron eosinofilia en el esputo y fracción de óxido nítrico exhalado más altas, y tenían asma grave. Recientemente se ha informado que está sustancialmente controlado por el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) a través de la respuesta inflamatoria tipo 2.
- El grupo de tipo altamente neutrofílico mostró la neutrofilia en el esputo, los niveles de proteína C reactiva sérica y la prevalencia de eczema más altos y se caracterizó por patrones de expresión de transcripción de genes de la superfamilia del interferón (IFN) y del factor de necrosis tumoral (TNF).
- El grupo de tipo paucigranulocítico-eosinofílico se caracteriza por genes de vías metabólicas, ubiquitinación y función mitocondrial que muestra la prevalencia más baja de asma grave. Tabla 2.

Los niveles altos de FeNO pueden ser indicativos de una función pulmonar deficiente a corto plazo, medida por cambios en los parámetros oscilométricos. En este sentido, se observó un deterioro de la resistencia del sistema respiratorio a 5 Hz (R5), la diferencia entre la resistencia del sistema respiratorio a 5 Hz y 20 En este sentido unos niveles basales más elevados de FeNO son un posible



Tabla 2. Fenotipos en asma. Características clínicas y potenciales biomarcadores para asma grave. Modificado de GEMA 5,4.

Fenotipo	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
T2 Alérgico	Síntomas alérgicos + Sensibilización (prick o IgE)	IgE específica (valor elevado o pili sensibilizado). Citocinas Th2. Periostina. Eosinófilos o Neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab Dupilumab, Tezepelumab
T2 Esosinofílico	RSCPN EREA Corticodependiente o resistentes a corticoides	Eosinófilos levados en sangre o esputo. IL-5 Cisteinil leucotrienos	ARLT Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab Dupilumab, Tezepelumab
NO T2	Menor FEV1 Mayor atrapamiento. Antecedentes de tabaquismo	Neutrófilos o paucinogranulocítica en esputo. IL-8 TH17	Azitromicina. Tezepelumab Termoplastia

biomarcador de cambios en la resistencia pulmonar, pero no en la reactancia. el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en > 40 ppb en adultos que no estén tomando glucocorticoides. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en los pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Sin embargo, un valor normal de FeNO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas.

El cromosoma 17q21 es de interés en los estudios epidemiológicos genéticos sobre el asma, ya que contiene genes cruciales relacionados con su patología.

Además, tres SNP (rs4794820, rs807631, rs2872507) que se encuentran en este cromosoma se asociaron significativamente con la patogénesis y la gravedad de la enfermedad.

La identificación de los rasgos tratables proporciona un enfoque algorítmico, para mejorar los síntomas fisiológicos y el bienestar de los pacientes con asma. Los rasgos tratables en el asma se pueden clasificar como rasgos pulmonares, extrapulmonares y conductuales/psicosociales:



- Los rasgos pulmonares tratables son la limitación fija del flujo aéreo, la reversibilidad de los broncodilatadores, la inflamación tipo 2 y neutrofílica, la tos sugerente de hiperreactividad bronquial, los síntomas respiratorios inducidos por el ejercicio y la bronquitis de carácter infeccioso (especialmente víricas).
- Los rasgos extrapulmonares más prevalentes son rinosinusitis, obesidad, apnea obstructiva del sueño, reflujo y atopía.
- Los rasgos conductuales/psicosociales incluyen tabaquismo, mala adherencia/cumplimiento a la medicación, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos (OGULUR, I. 2021).

2.2. Biomarcadores para el pronóstico del tratamiento con fármacos biológicos

En pacientes adultos con asma grave, se recomendó un punto de corte de eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$ para identificar a los pacientes con una buena probabilidad de respuesta a la terapia anti-IL-5. Se sugirió la terapia anti-IgE para adolescentes y adultos con puntos de corte de recuentos específicos de eosinófilos $\geq 260/\mu\text{l}$ y niveles de FeNO $\geq 19,5$ ppb. La reducción del uso de corticosteroides orales es el resultado de una reducción significativa de la tasa anual de exacerbaciones graves y es crucial para los pacientes.

Recientemente se ha propuesto la implementación de productos biológicos en las vías de atención para pacientes con RSC con pólipos nasales (RSCcNP) con y sin asma comórbida. Dado que se demostró que los productos biológicos anti IgE, anti-IL5 y anti-IL4R α tienen un efecto beneficioso en pacientes con asma comórbida, se recomendaron para pacientes con RSCcNP con un perfil inflamatorio de tipo 2.

Se ha propuesto como biomarcadores pronósticos de la respuesta clínica el tratamiento con azitromicina en niños pequeños con síntomas similares al asma, donde que los niveles de TNF- α , CCL22 e IL-10 pueden predecir la respuesta al tratamiento con azitromicina (SPAHN, J.D. 2023).

2.3. Omics y biomarcadores en asma

El enfoque genómico tiene como objetivo identificar variantes genéticas asociadas con fenotipos específicos principalmente a través de estudios de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Una revisión



Tabla 3. ERC (estudios randomizados y grupo control), EIB (Espesor o Inflamación de la pared bronquial), MLS (Hipertrofia musculo liso bronquial). Modificado de GEMA 5,4.

BIOLÓGICO	Objetivo	Exacerbaciones	FEV1	Efecto sobre las vías aéreas
OMALIZUMAB	IgE	↓ 40 – 60%	= ERC ↑ Vida Real	↓ EIB ↓ Fibronectina
MEPOLIZUMAB	IL-5	↓ 50 – 60%	↑ ERC ↑ Vida Real	↓ Eo. y TGFβ en vías aéreas
RESLIZUMAB	IL-5	↓ 50 – 60%	= / ↑ ERC ↑ Vida Real	No evaluado
BENRALIZUMAB	IL-5Rα	↓ 50 – 60%	↑ ERC ↑ Vida Real	↓ Eo. En vías aéreas ↓ MLB
DUPILUMAB	IL-4Rα	↓ 50 – 90%	↑ ERC ↑ Vida Real	Estudios in vitro
TEZEPELUMAB	TSLP	↓ ≈ 70%	↑ ERC ↑ Vida Real	↓ Eo. y TGFβ en vías aéreas ↓ Inflamación vías aéreas. ↓ HRB con manitol ↓ Lumen vías aéreas

sistemática de varios estudios GWAS estimó una respuesta positiva del 10% al 29% a los agonistas beta de acción corta para pacientes con ciertas variantes genéticas, incluidas variantes del gen del receptor beta-2 adrenérgico ADRB2 (RADZIKOWSKA, U. 2022).

Se justifican y están empezando a surgir otros enfoques a gran escala, como los realizados en el consorcio U-BIOPRED y el Programa Respiratorio para Asma Severo. El consorcio U-BIOPRED realizó un análisis transcriptómico de una gran cohorte de asmáticos y encontró más de 1500 genes expresados de manera diferencial en asmáticos en comparación con no asmáticos.

Los análisis transcriptómicos del músculo liso de las vías respiratorias de los Asmáticos revelaron varios genes expresados de manera diferencial que se correlacionaban con la hiperreactividad de las vías respiratorias (HRB).

Curiosamente, los cambios de expresión de ciertos genes inducidos por

Corticosteroides se asociaron con una mejor fisiología de las vías respiratorias. La secuenciación de ARN de varios conjuntos de datos para estudiar la respuesta a los corticosteroides inhalados (ICS) entre los asmáticos y descubrieron que LTBP1 es un biomarcador potencial para la respuesta al tratamiento (BREITENEDER, H. 2020)



2.4. Biomarcadores relacionados con asma tipo 2

El asma alérgica se atribuye a una respuesta inmune Th2. IL-4 y IL-13 son citocinas decisivas para el cambio de clase y producción de inmunoglobulinas, en concreto IgE, mientras que la IL-5 es responsable de la eosinofilia periférica y tisular.

La asociación entre los eosinófilos y el asma está claramente establecida. Sin embargo, existe un debate continuo sobre cuál es el parámetro más valioso; eosinófilos en sangre periférica o en tejido. Los eosinófilos en el esputo no están relacionados únicamente con el asma alérgica, y la medición de los eosinófilos en sangre periférica, como valor en para respuesta terapéutica es limitado.

El número de reactividades de IgE contra moléculas de alérgenos respiratorios se asocia con fenotipos de multimorbilidad de asma, rinitis y conjuntivitis en comparación con controles sin ninguna de estas enfermedades alérgicas. Además, el número de reactividades de IgE y su valor absoluto, aumentó significativamente en el caso de la multimorbilidad de rinoconjuntivitis en comparación con rinitis sola o conjuntivitis sola. El receptor acoplado a proteína G relacionada con Mas-X2 (MRGPRX2) es un receptor endógeno expresado en mastocitos asociado con la activación independiente de IgE y recientemente se descubrió que es un nuevo biomarcador para asma alérgica. Los niveles séricos de MRGPRX2 estaban elevados en pacientes con asma alérgica, especialmente en aquellos pacientes con buena respuesta a los ICS, lo que indicaba que los pacientes graves no controlados con niveles más bajos de MRGPRX2 podrían requerir tratamientos adicionales, no solo corticoides (OPPENHEIMER, J. 2022, BREITENEDER, H. 2020).

Recientemente, el papel de los metabolitos en las enfermedades alérgicas ha atraído el interés de la investigación. Los eicosanoides, que comprenden tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas y lipoxinas, desempeñan un papel en varios procesos fisiopatológicos en las enfermedades alérgicas. En 2020, el Grupo de trabajo de la EAACI publicó la primera parte de un consenso alcanzado sobre el papel de los eicosanoides en las enfermedades alérgica (SHAMJI, M.H. 2023, BREITENEDER, H. 2020).

2.5. Biomarcadores del microbioma y barrera epitelial en asma

Recientemente han aparecido numerosos estudios que ponen de manifiesto y evidencian papel importante de la microbiota humana en el desarrollo y la regulación



inmunitaria. Se ha sugerido que la escasa diversidad microbiana durante las primeras etapas de la vida contribuye al desarrollo y la gravedad de las enfermedades inmunomediadas. En las últimas seis décadas, ha habido un aumento de las enfermedades alérgicas en correlación con la urbanización, la industrialización, los cambios en el estilo de vida occidentalizado (por ejemplo, la dieta y la obesidad), el aumento de las tasas de partos por cesárea y el aumento del uso temprano de antibióticos.

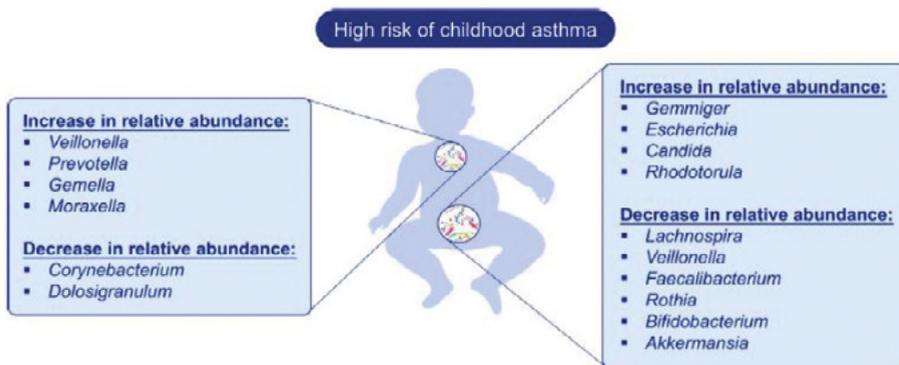
Tanto la “alteración o adaptación” de la microbiota de las vías respiratorias como la intestinal está presente en la patogénesis del asma. Los pacientes con asma se caracterizan por un microbioma de las vías respiratorias disbiótico. Un estudio reciente comparó la microbiota de las vías respiratorias superiores entre adultos jóvenes y ancianos asmáticos y no asmáticos. Se encontraron niveles elevados de proteobacterias en asmáticos en comparación con controles no asmáticos.

Los niveles de IgE total y específica de alérgenos de ácaros se asociaron con *Streptococcus intermedius* en niños con asma sensibilizados a ácaros. Además, las vías metabólicas del microbioma podrían desempeñar un papel en la orquestación de respuestas inflamatorias y alérgicas como en formación de biopelículas (biofilms) por *Pseudomonas aeruginosa*, permeabilidad de membranas y degradación de glicosaminoglicanos, todos los cuales se han encontrado sobreactivados en el microbioma asmático. Además de la microbiota de las vías respiratorias superiores, una composición deficiente de la diversidad de la microbiota intestinal, especialmente en el primer año de vida, se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de asma. A la edad de 2 a 4 años, una abundancia relativa alta de los géneros *Gemmiger* y *Escherichia* y una abundancia relativa baja de *Collinsella* y *Dorea* fueron predictivas del desarrollo posterior de asma a la edad de 6 años. Los productos microbianos de la microbiota saludable también son esenciales para mantener la salud humana. En los últimos años, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) han sido los metabolitos intestinales microbianos más estudiados. La presencia de SCFA durante el primer año de vida, especialmente butirato, se asociaron con un menor riesgo de asma, alergia alimentaria y rinitis alérgica. Además, los niveles más bajos de metabolitos de butirato se asociaron con el desarrollo de rinitis y asma en niños (BREITENEDER, H. 2020). Figura 3.

Las mismas exposiciones ambientales que alteran la microbiota humana, también son responsables de causar disfunción de la barrera epitelial. Como primera línea de defensa, el deterioro de esta estructura importante, ocasiona la alteración de la homeostasis de las mucosas en el órgano diana afectado (LIN, X. 2020, OGULUR, I. 2021)



Figura 3. Marcadores de microbiótica y su relación con asma.
Tomado de BREITENEDER, H. 2020.



2.6. Biomarcadores de infecciones respiratorias en el asma

El virus respiratorio sincitial (VRS) y el rinovirus (RV) son los patógenos más comunes que causan bronquiolitis en los lactantes. Las hospitalizaciones se asocian con un mayor riesgo posterior de asma en la infancia.

Este modelo sugirió a la xantina oxidasa o al receptor de IL-1 como nuevos objetivos terapéuticos para reducir el desarrollo del asma relacionado con la infección por VRS. Además, se ha demostrado la asociación entre el aumento de los niveles de citocinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13 y TSLP) en las vías respiratorias de los bebés con infección por RV solo con el riesgo elevado de desarrollar asma infantil.

La intervención antiinflamatoria sistémica temprana con corticosteroides podría reducir el riesgo de asma inducida por RV, al disminuir las citocinas tipo 2 y la respuesta inflamatoria. (LIN, X. 2020, OGULUR, I. 2021)

3. Inmunoterapia Alérgica como paradigma de medicina personalizada

Además de los efectos clínicos de los productos biológicos, se ha impulsado el concepto de fármacos antiasmáticos modificadores de la enfermedad (FAME, en inglés DMAAD). Estos autores introdujeron la idea de los FAME comparando los



tratamientos previos, con el enfoque de tratamiento personalizado; el uso de tratamientos de rescate comparado con los efectos preventivos de nuevas terapias; los beneficios a corto plazo de los medicamentos de alivio versus los beneficios a largo plazo de estos últimos; los efectos secundarios de los glucocorticoides orales versus la eficacia de los productos biológicos en las comorbilidades del asma (es decir, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica).

Conceptualmente, se ha adoptado un enfoque más razonable y centrado en el paciente para evaluar los resultados clínicos de los tratamientos del asma, estrechamente relacionado con el nuevo objetivo terapéutico de la remisión del asma:

- Ausencia sostenida de síntomas de asma.
- Ausencia sostenida de exacerbaciones del asma.
- Función pulmonar estable.
- NO sea necesario el uso de glucocorticoides sistémicos para el tratamiento del asma.

Como se mencionó anteriormente, la ITA se considera un prototipo de terapia personalizada y de precisión para los trastornos alérgicos. Hoy en día, esto es posible gracias a la aplicación de diagnóstico molecular de precisión para la alergia en la práctica clínica, que permiten la identificación de sensibilizaciones más específicas y, en consecuencia, una prescripción más consistente de ITA.

Varias publicaciones demostraron que el uso de diagnóstico molecular de precisión para la alergia condujo a cambios significativos en el número de prescripciones de AIT, mejorando su respuesta clínica. El estudio y cambio que ITA induce de la respuesta inmune celular (subconjuntos de células T) y la posterior incorporación al conocimiento de las células T o B reguladoras y las células linfoides innatas nos permiten observar el papel crítico que estas tienen sobre las células TH específicas de alérgeno (TH2 y TH17), así como de las células linfoides innatas de tipo 2 que contribuyen a la desensibilización temprana de las células efectoras (eosinófilos, mastocitos y basófilos). La ITA también disminuye los niveles de IgE específica de alérgeno y promueve la producción de anticuerpos IgA, IgG4 e IgG específicos de alérgeno. Curiosamente, mientras que las células T y B reguladoras se activan en unos pocos días, definidos como efectos muy tempranos, el aumento de IgG4 y la disminución de IgE se observan como efectos intermedios mientras que la inhibición de la desgranulación de eosinófilos, mastocitos y basófilos se informa como efectos tardíos (CANONICA, G.W. 2023)



Este conocimiento permite una comprensión más profunda de los factores que contribuyen al fracaso o efecto subóptimo con ITA. La identificación de biomarcadores para evaluar la eficacia de la AIT en diferentes fases del tratamiento, aplicables en la práctica clínica es una necesidad. Recientemente, también se ha prestado atención a la identificación de biomarcadores tempranos de los pacientes que responden a ITA, sin datos concluyentes. En este contexto, se está abordando la cuestión del efecto de la dosis, sugiriendo la necesidad de nuevos estudios clínicos y mecanísticos para respaldar la adaptación de la dosis en pacientes que no responden adecuadamente a la ITA (VIRCHOW, J. CH. 2024, LÓPEZ, J.F. 2022)

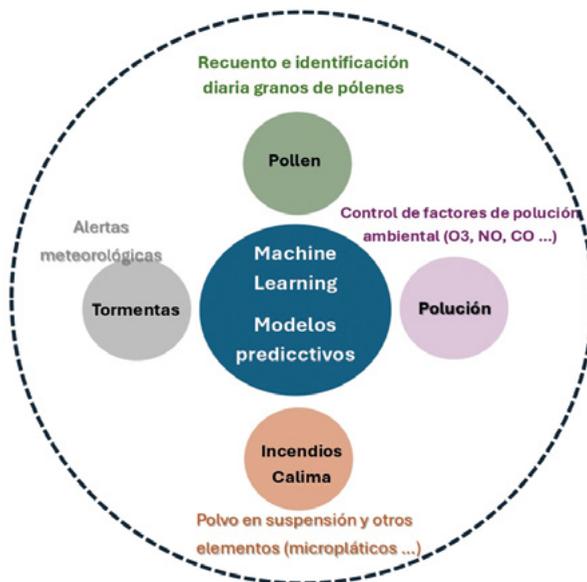
4. Inteligencia Artificial y dispositivos para marcadores clínicos en asma

Más allá de divulgar distintos dispositivos que nos permitan recopilar datos clínicos de paciente en tiempo real y la cronología de estos, que existen varios a disposición de los pacientes y asociar su cronología con la variación de síntomas o consumo de medicación o de divulgar los últimos avances en IA (Inteligencia Artificial), lo cual excede la extensión o contenido de este apartado, es una realidad la agrupación de estos datos y las conclusiones a las cuáles podríamos acceder. Las enfermedades alérgicas y el asma están intrínsecamente vinculadas al entorno en el que vivimos y a los patrones de exposición (exposoma). El enfoque de integrar los efectos que la exposición tiene sobre el sistema inmunológico incluye la recopilación continua de datos complejos y a gran escala. Esto requiere métodos sofisticados para aprovechar al máximo lo que estos datos pueden ofrecer. Se deben considerar una variedad de paradigmas y modelos de aprendizaje automático relevantes, incluida la forma en que se entrenan y validan dichos modelos, junto con ejemplos de aprendizaje automático aplicado a enfermedades alérgicas en el contexto de exposiciones ambientales específicas, así como intentos de vincular estos flujos de datos ambientales con el exposoma representativo completo. Todo lo cual nos permite realmente la aplicación de medicina personalizada y los enfoques metodológicos para la atención médica con IA.

La IA y el ML (del inglés Machine Learning) tienen el potencial de revolucionar el campo del diagnóstico y el tratamiento de las alergias, pero también tienen limitaciones. Una de ellas es la falta de diversidad de datos, ya que la mayoría



Figura 4. Modelos predictivos integrante de I.A. Modificado de OGULUR, I. 2021.



de los modelos actuales se entrenan con datos de un grupo demográfico limitado, lo que genera posibles sesgos e imprecisiones cuando se aplican a poblaciones diversas. Otra limitación es la necesidad de grandes cantidades de datos bien etiquetados para entrenar los modelos de IA y ML, que pueden ser difíciles de obtener en el caso de alergias poco frecuentes. Además, existe una falta de comprensión de los mecanismos subyacentes de muchas alergias, lo que dificulta el desarrollo de modelos precisos. Por último, existe la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento si la IA y el ML no se validan e integran adecuadamente en la práctica clínica. Es posible que los modelos de IA y ML no puedan tener en cuenta las diferencias individuales de los pacientes, como las variaciones genéticas, lo que puede dar lugar a diagnósticos y tratamientos inexactos. Los modelos de IA y ML son tan buenos como los datos con los que se entrenan, por lo que, si los datos están sesgados o no son representativos de la población, los modelos también estarán sesgados y no serán generalizables (SHAMJI, M.H. 2023, VAN BREUGEL, M. 2023, LIN, X. 2020). Figura 4



- Predicción de exposiciones ambientales.
- Modelos de recuento de polen.
- Predicción de asma por tormentas eléctricas.
- Predicción de riesgo de incendios forestales.
- Predicción de riesgo de contaminación del aire.
- Predicción de tormentas de polvo (calima).

5. Resumen

Estamos viviendo un vertiginoso cambio en el enfoque conceptual, de la medicina en general, así como práctico del asma, mediante el criterio de medicina de precisión.

El avance principal de las alergias respiratorias consiste en desligar o encasillar al paciente en grupos y tratamientos invariables, a una medicina personalizada adaptada, lo máximo posible a cada paciente. Además, el concepto de Fármacos Antiasmáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) se ha propuesto sobre la base de los efectos holísticos de los nuevos tratamientos, sus beneficios a largo plazo y su capacidad para dirigirse a mecanismos inmunopatológicos específicos del asma, combinándose entre ellos, como ocurre con los biológicos e ITA . La evaluación de los resultados clínicos de los tratamientos del asma también ha evolucionado, se ha propuesto un enfoque centrado en el paciente para evaluar los resultados clínicos, como el concepto de remisión del asma, como una medida más práctica y significativa, sin embargo, la definición correcta y completa de la remisión clínica del asma aún está en desarrollo porque es complicado enmarcarla en el contexto de esta enfermedad crónica. Este concepto se ha concebido con la clasificación de endotipos.

El documento de posición de la EAACI, el grupo de trabajo “Tecnologías ómicas en la investigación alérgica” revisó ampliamente los avances actuales y la aplicabilidad de las técnicas ómicas en la investigación de enfermedades alérgicas y asma, con el objetivo de proporcionar a los investigadores (básicos y clínicos) una referencia en el campo. Se destaca el potencial de las estrategias ómicas para comprender la fisiopatología de la enfermedad y las herramientas clave para satisfacer necesidades no satisfechas en la medicina de precisión de la alergia, como la estratificación exitosa de los pacientes, el pronóstico preciso de la enfermedad y la predicción de la eficacia del tratamiento y las medidas de prevención exitosas.



6. Bibliografía

- 1) BREITENEDER, H. et al. (2020). «*Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy Responses in allergic diseases and asthma*», *Allergy* 75, pp. 3039–3068.
- 2) CANONICA, G.W. et al. (2023). «*Advancing precision medicine in asthma. Evolution of treatment outcomes*», *J Allergy Clin Immunol* 152, pp. 835-40.
- 3) LIN, X. et al. (2020). «*Important Role of Immunological Responses to Environmental Exposure in the Development of Allergic Asthma*», *Allergy Asthma Immunol Res* 12 (6), pp 934-948.
- 4) LÓPEZ, J.F. et al. (2022). «*Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy*», *Asia Pac Allergy* 12 (4), pp. 45.
- 5) OGULUR, I. et al. (2021). «*Advances and highlights in biomarkers of allergic disease*», *Allergy* 76, pp. 3659–3686.
- 6) OPPENHEIMER, J. et al. (2022). «*Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions*», *Ann Allergy Asthma Immunol* 129 pp 169–180.
- 7) RADZIKOWSKA, U. et al. (2022). «*Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position*» paper *Allergy*. 77 pp. 2888–2908.
- 8) SHAMJI, M.H. et al. (2023). «*EAACI guidelines on environmental science in allergic Diseases and asthma –Leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics*», *Allergy*.78 pp 1742–1757.
- 9) SHIN, J. et al. (2023). «*Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*», *Allergy* 78 (8), pp. 2232–2254.
- 10) SPAHN, J.D. et al. (2023). «*Effect of Biologic Therapies on Airway Hyperresponsiveness and Allergic Response: A Systematic Literature Review*», *Journal of Asthma and Allergy* 16, pp. 755-774.
- 11) VAN BREUGEL, M. et al. 2023. «*Current state and prospects of artificial intelligence in allergy*», *Allergy* 78 pp. 2623–2643.
- 12) VIRCHOW, J Ch et al (2024) «*Allergen immunotherapy for allergic asthma*», *Allergologie select*, Vol. 8, pp. 6-11.

