



Editorial

## Enfermedades alérgicas y la medicina de precisión Allergic diseases and precision medicine

Dr. Ernesto Onuma Takane\*

\* Inmunólogo Pediatra y Alergólogo. Egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Mesa Directiva COMPEDIA 2022-2023.

**Citar como:** Onuma TE. Enfermedades alérgicas y la medicina de precisión. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 3-4. <https://dx.doi.org/10.35366/115239>

Las enfermedades alérgicas representan un grupo de enfermedades consideradas actualmente como problema de salud pública debido a múltiples factores, dentro de los que destacan la morbilidad, el impacto socioeconómico y la alteración en la calidad de vida de los pacientes, especialmente cuando el diagnóstico no se ha establecido en forma temprana y adecuada o si se ha establecido pero la gravedad de la misma produce que el tratamiento sea insuficiente para el buen control de la enfermedad.

El diagnóstico temprano se vuelve prioritario si tomamos en cuenta que las complicaciones se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad y que la intervención terapéutica temprana puede evitarlas.

Un factor que toma relevancia en los últimos años ha sido la importancia de nuestras diferencias genéticas y ambientales, que contribuyen a que esta intervención terapéutica resulte exitosa; nuestra forma de presentar una misma enfermedad varía y, por lo tanto, nuestra forma de evolucionar y de responder al tratamiento.

La respuesta al tratamiento puede tener tres resultados: ser adecuada, no responder o tener una respuesta parcial, aun cuando el diagnóstico y el tratamiento sea el adecuado y, por otro lado, la presencia o ausencia de reacciones secundarias a la medicación establecida que también varía para cada paciente en cada tratamiento.<sup>1</sup>

El diagnóstico de las diferentes enfermedades alérgicas siempre se ha basado en una historia clínica completa con un buen interrogatorio dirigido y una exploración física completa. El «arte de la medicina» al que hacía alusión Hipócrates. Esta forma tradicional de diagnóstico siempre se mantendrá debido a que, aunque ahora contamos con

una gran variedad de armas paraclínicas diagnósticas, la decisión de qué pruebas realizar siempre estará basada en la información que nos proporcione la historia clínica.

La medicina de precisión la definió Passalacqua y colaboradores como un modelo estructural orientado a la atención de la salud de manera personalizada, con decisiones médicas y productos hechos individualmente para cada paciente con un alto nivel de detalle.<sup>2</sup>

Otra definición de medicina de precisión o también llamada medicina personalizada se refiere a un modelo médico usando características fenotípicas y endotípicas de cada individuo para el desarrollo de una estrategia correcta individual.<sup>3</sup>

El término de fenotipo se refiere a las características clínicas observables de una enfermedad sin estar relacionadas a una fisiopatología única y el término endotipo describe subtipos de una enfermedad producidos por un mecanismo fisiopatológico distinto.<sup>4</sup>

Así que un fenotipo puede no tener siempre un mismo endotipo y, en el caso de la medicina de precisión, conocer este endotipo es muy importante para poder dirigir la terapia en forma específica.

La manera clínica de sospechar los endotipos de una enfermedad es utilizando lo que ahora conocemos como los biomarcadores. Se define un biomarcador como una característica medible sugestiva de un endotipo.<sup>4</sup>

Aunque el concepto de medicina de precisión o personalizada es un concepto nuevo, en realidad los alergólogos la hemos llevado a cabo desde hace mucho tiempo al utilizar la inmunoterapia desensibilizante específica como arma terapéutica.

Correspondencia:

Ernesto Onuma Takane

E-mail: [compedia1@gmail.com](mailto:compedia1@gmail.com)



Descrita desde 1911 por primera vez por los Doctores Noon y Freeman en el St. Mary Hospital de Londres podría decirse que fue el inicio de la terapia personalizada, ya que cada paciente respondía al alérgeno responsable de sus síntomas alérgicos y la desensibilización lograda era específica para cada paciente.

La terapia convencional que incluye principalmente medicamentos antihistamínicos, antiinflamatorios e inhalatorios orientados principalmente al control de los síntomas funciona adecuadamente con la mayoría de los pacientes alérgicos; sin embargo, hay pacientes que al no ser respondedores o presentar muchos efectos secundarios no es suficiente y es en estos casos cuando una terapia «hecha a la medida» debe aplicarse.

Gracias al avance cada vez mayor del conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, esta terapia se puede aplicar adicionalmente a la terapia convencional o a la inmunoterapia de desensibilización.

La medicina de precisión se basa en la modulación de una parte de la respuesta inmune a un nivel molecular y consiste en el uso de biológicos con efectos inhibitorios sobre las diferentes vías de activación de la respuesta inmune, en este caso alérgica.

El primer blanco identificado fue la IgE y el primer biológico desarrollado fue el omalizumab, un anticuerpo humanizado, derivado murino, IgG1 monoclonal usado en asma grave y urticaria crónica, aprobado desde 2003 y 2014 respectivamente por la FDA.

El rol del eosinófilo y de la IL-5 permitió posteriormente desarrollar un biológico dirigido contra la IL-5, el primero fue el mepolizumab permitiendo de manera importante la reducción en el uso de corticoides sistémicos. Su aplicación para otros padecimientos que involucraban eosinófilos dentro de su patogenia permitió ampliar el campo para su indicación en síndrome hipereosinofílico, vasculitis granulomatosa eosinofílica (antes enfermedad de Churg-Strauss), poliposis nasal, esofagitis eosinofílica y dermatitis atópica.<sup>5</sup>

El segundo anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une específicamente a la IL-5 e interfiere con la unión a su receptor es el reslizumab, y otro basado en la inhibición de la cadena alfa del receptor de IL-5 es el benralizumab.

El dupilumab, un inhibidor de la subunidad alfa del receptor de la IL-4, aprobado por FDA para pacientes con dermatitis atópica desde 2017 y para pacientes con asma moderada o grave persistente, ha sido un gran avance en

el manejo de pacientes sin una adecuada respuesta a la terapia convencional.<sup>6</sup>

La importancia de la respuesta inmune innata en las enfermedades alérgicas ha permitido desarrollar un anticuerpo monoclonal dirigido contra una alarmina producida por el endotelio, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), el tezepelumab recién autorizado para uso en pacientes con asma grave.<sup>7</sup>

Se ha estudiado el papel de las tirosina-cinasas como parte de la fisiopatología de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos y se ha desarrollado lo que se conoce como pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina cinasas. En dermatitis atópica se han utilizado en diferentes fases clínicas. Un ejemplo de inhibidor de Jak3 es el tofacitinib, y de aplicación tópica con inhibición de Jak1 y Jak3 el ruxolitinib y el momelotinib respectivamente.<sup>8</sup>

La medicina de precisión es ya una realidad y en un futuro, desarrollando mejores medicamentos, más económicos y más especializados, permitirá un mejor tratamiento para diferentes enfermedades incluyendo, por supuesto, las enfermedades alérgicas e inmunológicas, cuya indicación actual es en aquellos en los que la terapia convencional no ha tenido el suficiente éxito.

## REFERENCIAS

1. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72 (7): 1006-1021.
2. Ferrando M, Bagnasco D, Varricchi F, Bernardi S, Bragnatini A, Passalacqua G et al. Personalized medicine in allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9 (1): 15-24.
3. Nimmegern E. European personalized medicine in Europe. *Clin Transl Sci*. 2017; 10: 61-63.
4. Agache I. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835-846.
5. Teri M. Asthma management: a new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017; 72 (9): 1279-1287.
6. De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Cork M, Radin A, Zhang Q et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with inadequate or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable. *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1083-1101.
7. Corre J. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergy asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (4): 417-428.
8. Szilveazter KP, Németh T, Mocsai A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 1862.