



# Terapia inmunológica en asma

Juan José Matta Campos<sup>1</sup>

**RESUMEN.** Los objetivos del tratamiento farmacológico del asma son el control de la sintomatología y la prevención de exacerbaciones, con efectos secundarios mínimos. Los fármacos utilizados pertenecen a dos categorías: terapia de mantenimiento y terapia de rescate. Los corticoesteroides inhalados o sistémicos bloquean la reacción de fase tardía de la respuesta inflamatoria alérgica y reducen la hiperreactividad de la vía aérea; también lográndose con la inmunoterapia específica de alérgenos, consiguiendo tolerancia inmunológica al alérgeno, y previniendo nuevas sensibilizaciones. En pacientes que no responden en forma adecuada al tratamiento según el grado de severidad, se pueden usar medicamentos inmunosupresores e inmunomoduladores como el metotrexate, indicado en pacientes seleccionados bajo la supervisión del especialista en asma, ya que conllevan importantes efectos adversos que pueden exceder el beneficio obtenido. Medicamentos del grupo de terapia biomolecular como el etanercept aún no cuentan con el sustento científico para su recomendación. El anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) es recomendado en adultos y niños mayores de 12 años en quienes se ha comprobado la respuesta inflamatoria alérgica como factor causal del asma. En cuanto a las inmunizaciones en la infancia, sólo se refiere un posible efecto benéfico en las exacerbaciones con el uso de la vacuna antiinfluenza. Finalmente se abordan algunos puntos de interés en el tema de la farmacogenética.

**Palabras clave:** Alergenos, asma, farmacogenética, inmunoterapia, inmunoterapia específica.

**ABSTRACT.** The goals of pharmacological treatment of asthma is to achieve clinical control and prevent exacerbations with the minimal adverse effects. Pharmacologic therapies are categorized in two general classes: long-term and quick-relief medications. Local or systemic corticosteroids blockade the late phase reaction of the immunological inflammatory response and reduce airway hyperresponsiveness. This reaction can also be diminished by allergen specific immunotherapy, this treatment also create immunological tolerance for the allergen and prevents new sensitizations. Immunosuppressants and immunomodulators such as methotrexate can be used as part of therapy in patients who does not respond to the recommended treatment, these medications should be used only selected patients under the supervision of an asthma specialist, as their potential beneficial effect may not outweigh the risk of serious side effects. Biomolecular therapy medications, such as etanercept, are not recommended, more studies are required. The anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab, is recommended in adults and children over 12, who have allergy as an important cause of their asthma. In reference to childhood immunizations, there is no evidence of influence on the incidence of asthma, possible beneficial effect on asthma exacerbations with antiinfluenzae vaccine. Finally we'll see some interesting points about pharmacogenetics.

**Key words:** Allergen, asthma, pharmacogenetics immunotherapy, specific immunotherapy.

## INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se describirán las diferentes terapias desde un aspecto inmunológico, resaltando sus características y mecanismos de acción para el tratamiento del asma. El objetivo del tratamiento es alcanzar el control total de la sintomatología y la prevención de las exacer-

baciones, idealmente con un mínimo de efectos secundarios relacionados al uso del medicamento. Los distintos fármacos utilizados se pueden dividir en dos categorías: la *terapia de mantenimiento* (corticoesteroides, broncodilatadores de larga acción y antagonistas del receptor de leucotrienos), que se utilizan en forma diaria, a largo plazo y cuyo objetivo es mantener bajo control la sintomatología debido a su efecto antiinflamatorio; y la *terapia de rescate* (beta 2 agonistas inhalados de acción corta y anticolinérgicos) compuesta por medicamentos que actúan rápidamente, revirtiendo la broncoconstricción y aliviando la sintomatología. Los corticoesteroides inhalados o sistémicos bloquean la reacción de fase tardía de la respuesta inflamatoria inmunológica y reducen la hiperreactividad de la vía aérea, constituyendo la piedra angular en el tratamiento del asma. La reacción de fase tardía también puede ser bloqueada mediante la inmunoterapia

<sup>1</sup> Médico Alergólogo e Inmunólogo adscrito al Servicio de Alergología del Centro Médico Nacional «Siglo XXI», IMSS, México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Juan José Matta Campos

Tel. 5627.69 00 ext. 21538 y 21546

e-mail: jjosematta@yahoo.com

Av. Cuauhtémoc Núm. 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725, México, D.F.

específica de alérgenos (ITE) como parte del tratamiento, ésta logra una tolerancia inmunológica al alérgeno utilizado y además previene nuevas sensibilizaciones.

Algunos pacientes continúan con la sintomatología a pesar del tratamiento instituido de acuerdo al grado de severidad, sin embargo en el presente capítulo se hablará del uso de inmunosupresores como el metotrexate, ciclosporina y sales de oro en pacientes en quienes no se logra el control a pesar del uso de glucocorticoides inhalados o sistémicos a altas dosis, combinados con beta 2 agonistas de acción larga, siempre teniendo en cuenta los posibles efectos adversos relacionados. La inmunoglobulina intravenosa como inmunomodulador no ha demostrado efecto benéfico en el asma. De los diferentes medicamentos utilizados como terapia biomolecular, se ha investigado el uso del anti-TNF alfa (etanercept) en pacientes con asma severa, sin embargo estos estudios son con pocos pacientes y a corto plazo, razón por la que no se recomienda. El anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) se une a la IgE circulante, reduciendo los niveles de IgE sérica libre y se recomienda como terapia añadida al resto de la medicación en adultos y niños mayores de 12 años, en asma moderada y severa persistente no controlada, con niveles de IgE sérica total menores a 700 UI y en quienes se ha documentado previamente la participación de la alergia como factor causal. Respecto a las inmunizaciones en la infancia, éstas se deben de administrar en forma habitual, no existe evidencia de que influyan en la incidencia del asma, sólo se refiere un posible efecto benéfico sobre las exacerbaciones de la sintomatología con la vacuna antiinfluenza. Finalmente se abordarán puntos de interés acerca de la farmacogenética, una de las ramas de la ciencia que con seguridad en un futuro influirá en las decisiones terapéuticas en el paciente con asma.

## INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

La inmunoterapia específica (ITE) ha sido, a lo largo de los pasados 100 años, parte primordial del tratamiento del asma de etiología alérgica.

La inmunoterapia específica vía subcutánea (ITSC) con aeroalérgenos es un tratamiento eficaz en el asma alérgica bien controlada, indicada, con base en la clasificación de gravedad del asma, en asma leve y moderada persistente. Se debe contar con evidencia clínica de que la etiología del asma es alérgica, es decir, que existe sensibilización mediada por IgE a aeroalérgenos clínicamente relevantes, confirmándose mediante la realización de pruebas cutáneas. La inmunoterapia específica sólo debe considerarse como parte del tratamiento después de un estricto control ambiental y un adecuado tratamiento de acuerdo a la severidad, incluyendo los corticoesteroides inhalados, cuan-

do éstos hayan fallado en el control del asma.<sup>1</sup> El alérgeno se administra en dosis progresivamente mayores, con el fin de inducir tolerancia, utilizando extractos bien estandarizados<sup>2,3</sup> y evitando el uso de mezclas complejas.<sup>4</sup> La inmunoterapia específica (ITE) no está indicada en el tratamiento del asma grave o no controlada, no es eficaz y existe riesgo de reacciones adversas graves,<sup>5,6</sup> por lo que debe ser prescrita por médicos especialistas en Alergia e Inmunología y administrada en unidades médicas que cuenten con los recursos necesarios para el tratamiento de las posibles reacciones adversas.

Una revisión Cochrane que examinó 75 estudios controlados, aleatorizados de ITE vs placebo confirma la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de asma, reduciendo la severidad de los síntomas, así como la necesidad de medicamentos y mejorando la hiperreactividad específica y no específica de la vía aérea.<sup>3</sup> Efectos similares, aunque modestos, se identifican en una revisión sobre inmunoterapia sublingual (ITSL).<sup>7</sup>

Existen dos revisiones acerca de la ITSL que concluyen que brinda beneficio al paciente al reducir significativamente la sintomatología bronquial en niños y adolescentes con asma alérgica.<sup>8,9</sup> Los ensayos clínicos que demuestran eficacia clínica han utilizado extractos bien estandarizados y a dosis mucho mayores que las utilizadas en la ITSC. No se han reportado muertes secundarias al uso de ITSL.

Asimismo, la ITE brinda el mantenimiento de los beneficios clínicos hasta varios años después de suspendido el tratamiento,<sup>10,11</sup> la disminución en la incidencia de desarrollo de asma en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica secundaria a pólenes en tratamiento con ITE,<sup>11,12</sup> evitando el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles.<sup>13,14</sup> Se requiere de más estudios para establecer si la ITE tiene un papel importante en la profilaxis del asma.

*Efectos colaterales.* Se pueden presentar reacciones locales y sistémicas secundarias al uso de ITE. Las reacciones locales en el sitio de la inyección van desde una pequeña roncha con eritema y prurito hasta una respuesta alérgica tardía acompañada de dolor. Los efectos sistémicos incluyen reacción anafiláctica que pone en riesgo la vida del paciente, así como exacerbaciones severas del asma. Se han reportado muertes secundarias al uso de ITSC en pacientes con asma severa. Hasta hoy no contamos con estudios comparativos que evalúen la relación costo-efectividad de la ITE vs farmacoterapia.

## INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES

Existen pacientes con asma en quienes se requieren altas dosis de glucocorticoides inhalados y/o sistémicos

para mantener un adecuado nivel de control de la sintomatología y otros que aun con dicha posología no logran un control adecuado, descartando en todo momento las posibles comorbilidades; para ello contamos con diversas opciones de tratamiento que se utilizarán sólo en pacientes seleccionados y bajo la supervisión del médico especialista, evaluando siempre su posible efecto como ahorradores de esteroide contra el riesgo de efectos colaterales importantes.

**Metotrexate.** Es un antagonista de los folatos con propiedades antiinflamatorias, cuyo mecanismo de acción es desconocido, sin embargo tiene efecto sobre LB4, C5a, quimiotaxis de neutrófilos,<sup>15</sup> IL-1, IL-6 e IL-8.<sup>16</sup> Dos meta-análisis sobre el ahorro de esteroides con metotrexate a dosis bajas dan como resultado poco efecto benéfico y una frecuencia relativamente alta de efectos adversos como hepatotoxicidad, diarrea, dolor abdominal, estomatitis, exantemas e infección pulmonar.<sup>17,18</sup>

**Ciclosporina.** Es un inmunomodulador con efecto antiinflamatorio que inhibe la transcripción del ARN mensajero de citocinas, disminuye la activación de linfocitos T, la síntesis de IgE, el receptor de IL-2, la quimiotaxis de neutrófilos y la proliferación de eosinófilos.<sup>19</sup> Con su uso se reporta leve incremento en el flujo espiratorio máximo (PEF, por sus siglas en inglés) y reducción en el número de exacerbaciones.<sup>20</sup> Sus principales efectos adversos son nefrotoxicidad y complicaciones infecciosas.

**Sales de oro.** Es un inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que disminuye la fagocitosis, la producción de anticuerpos, la liberación de enzimas lisosomales, la producción de prostaglandinas y de leucotrienos. Ha mostrado reducción en el uso de esteroide hasta en 50% comparado con placebo,<sup>21,22</sup> sin cambios a nivel espirométrico. Las reacciones adversas son diarrea, urticaria, citopenias y síndrome nefrótico.

**Inmunoglobulina intravenosa.** Se tiene experiencia limitada, no se ha demostrado efecto ahorrador de esteroide. Disminuye los niveles séricos de IgE, la reactividad en las pruebas cutáneas, la activación de linfocitos y la producción de IL-2 e IL-4. Sus efectos adversos incluyen: cefalea, náusea, nefritis intersticial y meningitis aséptica, relacionados con la velocidad de infusión.<sup>23-26</sup>

**Macrólidos.** Se ha utilizado la troleandomicina en forma conjunta con metilprednisolona sistémica, con pequeño efecto ahorrador de esteroide al mejorar la biodisponibilidad de este último al disminuir su metabolismo.<sup>27</sup> Actualmente no se recomienda su uso.

## TERAPIA BIOMOLECULAR

Dentro de ésta se pueden mencionar los siguientes medicamentos:

**Receptor soluble de IL-4 (sIL-4R).** Se administra por nebulización; disminuye el consumo de esteroides inhalados, sin embargo este efecto se ha reportado en pocos pacientes, por lo que es necesario realizar más estudios.<sup>28,29</sup>

**Anti-IL-5 hMoAbs (mepolizumab).** Se reporta su uso en un grupo de 24 pacientes con reto previo con alérgenos, refiriendo disminución de eosinófilos en expectoración y disminución de TGF beta en el líquido bronquioalveolar siendo una interleucina implicada en la remodelación bronquial. Existe la necesidad de contar con más estudios.<sup>28,29</sup>

**Receptor soluble de TNF alfa (etanercept).** Con su uso se reporta incremento en los requerimientos de metacolina para lograr una caída del FEV<sub>1</sub> de 20% aproximadamente. Sin embargo no se obtiene ahorro de esteroides, y además es necesario contar con más estudios.<sup>28,29</sup>

Otras citocinas que se encuentran en estudio para el desarrollo de antagonistas son: la IL-9 que participa en el desarrollo y acúmulo de las células cebadas a nivel tisular, en la hiperplasia de glándulas mucosas, eosinofilia en vía aérea y proteína HRB en ratones; la IL-13 que se asocia a HRB inducida por alérgenos y la IL-1 que se encuentra relacionada a la respuesta alérgica en vía aérea de ratones.

Por su efecto moderador en la respuesta inmune se encuentran en estudio la IL-12 y el interferón gamma.<sup>28,29</sup>

### Terapia Anti – IgE

El anticuerpo monoclonal anti - IgE (omalizumab) es una alternativa de tratamiento limitada a pacientes con niveles séricos elevados de IgE. Se indica en pacientes con asma severa de etiología alérgica comprobada<sup>30</sup> que no logran el control de la sintomatología con el uso de glucocorticoides inhalados y de broncodilatadores de acción larga; la mejoría en el control de la enfermedad se refleja con la disminución de la severidad de los síntomas, menor requerimiento de los medicamentos de rescate, la menor cantidad de exacerbaciones y menos visitas al servicio de urgencias.<sup>31,32</sup> Se requiere de más investigaciones para evaluar con certeza la utilidad y eficacia del anti - IgE en otras enfermedades de etiología alérgica.

Diversos estudios usan el anticuerpo monoclonal Anti-IgE en pacientes mayores de 12 años<sup>33</sup> quienes reciben tratamiento con glucocorticoides inhalados u orales, además de beta 2 agonistas de acción prolongada.<sup>30</sup> Además se cuenta con referencias de estudios que utilizan omalizumab en asma moderada persistente inadecuadamente controlada,<sup>34</sup> las cuales concluyen que se puede considerar a la terapia Anti-IgE como un tratamiento seguro cuando se añade a los medicamentos antes mencionados.<sup>35-37</sup>

Algunos estudios realizados con omalizumab reportan disminución de 50% en hospitalizaciones, de 60% en las visitas a servicios de urgencias y de 40% en exacerbaciones graves, con importante mejoría en los síntomas de vías respiratorias bajas, así como en las pruebas de función respiratoria y en la calidad de vida del paciente, además de tener un importante efecto ahorrador de esteroide.<sup>36,37</sup> Este medicamento debe ser indicado por el médico especialista y su administración se realizará en medio hospitalario donde se cuente con los recursos necesarios para el manejo de cualquier efecto adverso.

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son: cefalea, tos y náusea, además de otros poco frecuentes como faringitis, urticaria, anafilaxia, exacerbación de la sintomatología del asma. Reacciones locales en el sitio de administración con presencia de lesión en habón, induración y prurito, que por lo general aparecen dentro de los primeros 60 minutos posterior a la administración. Se ha reportado la presencia de anticuerpos anti-omalizumab en menos del 0.1% de los pacientes.<sup>34-37</sup>

## CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LA TERAPIA INMUNOLÓGICA

### *Vacuna antineumocócica*

La infección por *Streptococcus pneumoniae* es una importante causa de neumonía y otras enfermedades, especialmente en quienes cursan con condiciones médicas de alto riesgo como el asma. Una revisión de referencias médicas bajo el sistema Cochrane, hace mención de un estudio con 30 pacientes pediátricos con asma y episodios recurrentes de otitis media, el cual refiere que posterior a la vacuna antineumocócica disminuyó la incidencia de 10 a 7 exacerbaciones de asma por paciente por año. Esta revisión concluye que existe poca evidencia que apoye el uso rutinario de la vacuna antineumocócica en pacientes asmáticos.<sup>38</sup>

### *Vacuna antiinfluenza*

Las exacerbaciones de la sintomatología en niños con asma usualmente son desencadenadas por infecciones virales, siendo el virus de la influenza el más frecuentemente asociado a las exacerbaciones que requieren hospitalización. Actualmente contamos con la vacuna de virus inactivos y su eficacia en la prevención del incremento de la sintomatología del asma es cuestionada. Recientemente se autorizó el uso de vacuna de virus vivos atenuados, la cual se considera segura y en un estudio comparativo en niños asmáticos se demuestra que brinda mayor efecto protector con respecto a las exacerba-

ciones, sin influir en la incidencia del asma. Se administra por vía nasal, lo que facilita su uso.<sup>39</sup> Aún no está disponible en México.

## FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética es una reciente rama de la ciencia con gran impacto, que estudia las bases genéticas que condicionan las variantes de respuesta de un individuo o raza ante un mismo medicamento.

La respuesta a un determinado fármaco puede variar dependiendo de distintos factores como la severidad y el tipo de enfermedad, la existencia de enfermedades intercurrentes, la interacción con otras drogas o las características biológicas individuales como la edad, el estado nutricional o las funciones renal y hepática.<sup>40</sup>

Esta respuesta variable se refiere habitualmente a la eficacia o a la toxicidad del fármaco y la característica genética suele ser un polimorfismo en un gen o en un determinado *locus* de los conocidos como polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por su significado en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) que se reparten a lo largo del genoma con una periodicidad aproximada de uno de cada 1,000 pares de bases.

Para una enfermedad determinada se pueden observar diferencias en la respuesta a un fármaco, tanto entre individuos (variabilidad interindividual), como en un paciente en particular al repetir el tratamiento (variabilidad intraindividual), siendo esta última la mayor de ambas.<sup>41</sup>

El tratamiento fundamental del asma es con glucocorticoides por su acción antiinflamatoria eficaz; los beta 2 adrenérgicos por su acción broncodilatadora y los fármacos de acción mixta (inhibidores y antagonistas de los leucotrienos) por su acción broncodilatadora. Para estos medicamentos se han registrado diferentes eventos adversos, así como tolerancia, taquifilaxia o falta de respuesta en los grupos de individuos estudiados.

### *Glucocorticoides*

Los corticoides inhalados, orales o intravenosos, desempeñan un papel central en el control de la enfermedad del paciente con asma.

Los glucocorticoides se unen a un receptor específico, a continuación el complejo formado se traslada al núcleo celular en donde regula la expresión génica, reduciendo así la expresión de los genes proinflamatorios e incrementando la de genes antiinflamatorios.

Existen pacientes que cursan con mala respuesta a este grupo de fármacos. Estos pacientes suelen presentar aumento de receptores esteroideos,<sup>42</sup> lo que hace suponer que las posibles variantes del gen codificante de este receptor podrían ser las responsables de la resis-



tencia, sin embargo aún no se han descrito polimorfismos que puedan explicar este fenómeno.

Por el contrario, se ha identificado que determinadas variantes en el gen del receptor de tipo I de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) se asocian con la respuesta al tratamiento esteroideo.<sup>43</sup>

### Receptores beta 2 adrenérgicos

Uno de los medicamentos más utilizados en el tratamiento del asma son los beta 2 agonistas, por lo que es importante conocer las causas de la falta de respuesta o bien, de la respuesta excesiva.

El receptor beta 2 adrenérgico (ADRB2) es una proteína de la superficie celular que se expresa en distintos tipos de células relevantes en el asma, como las del epitelio de la vía aérea, el músculo liso bronquial, las terminales nerviosas presinápticas y los eosinófilos.

El ADRB2 se une a una proteína G que activa la adenilato ciclasa e induce la síntesis de AMPc que activa proteínasas que median diferentes respuestas, dependiendo del tipo celular sobre el que actúan.

Estos receptores cuentan con autorregulación para prevenir su sobreestimulación por excesiva exposición a beta 2 agonistas; los principales mecanismos que se llevan a cabo son la fosforilación e internalización de los receptores.

En la región codificante del gen ADRB2 se han descrito cuatro polimorfismos que provocan un cambio de aminoácido en la proteína (1Tell): el Gly/Arg en la posición 16, el Glu/Gln en la 27, el Met/Val en la 34 y el Ile/Thr en la 164. Los dos primeros se encuentran en la porción extracelular, mientras que los últimos se localizan en el dominio transmembranoso.

Las frecuencias relativas de estos polimorfismos son iguales en pacientes con asma que en pacientes del grupo control, por lo que no determinan el desarrollo de la enfermedad, sin embargo sí pueden modificar las manifestaciones clínicas.<sup>44</sup>

Diferentes estudios han relacionado los polimorfismos en las posiciones 16 y 27 con rasgos clínicos y analíticos.

El alelo Gly16 se ha asociado con asma nocturna,<sup>45</sup> menor respuesta a beta 2 agonistas inhalados y mayor respuesta de la vía aérea a la histamina.

En la posición 27, la presencia del alelo Gln se ha relacionado con mayores niveles de IgE, mientras que el alelo Glu se asocia con menor respuesta a la metacolina.<sup>46</sup>

En lo que se refiere a la respuesta al tratamiento, el alelo Arg16 muestra una respuesta más intensa al albuterol, tanto en niños con asma como en pacientes del grupo control; siendo un efecto independiente de la función basal y del origen étnico de la población estudiada.<sup>47</sup>

El haplotipo Arg16-Gln27 se asocia con mayor predisposición al desarrollo de taquifilaxia frente a los beta 2

agonistas mientras que el alelo Glu27 se comporta como protector.<sup>48</sup>

### Inhibidores de los leucotrienos

Los leucotrienos son una familia de ácidos eicosatetraenoicos poliinsaturados que derivan del ácido araquidónico, poseen múltiples efectos farmacológicos y fisiológicos y juegan un papel crítico en la patogénesis del asma.<sup>49</sup>

La 5-lipo-oxigenasa (5-LO) cataliza la conversión del ácido araquidónico a leucotrieno A4 que posteriormente es convertido en leucotrieno B4 (LTsB4) y E4. En este proceso, la 5-LO y su proteína activadora (FLAP) son las enzimas limitantes.

El leucotrieno E4 (LTE4) es un producto final del metabolismo de los leucotrienos, su concentración está aumentada en la sangre y en el líquido bronquioalveolar de pacientes con asma.<sup>50,51</sup>

Los fármacos modificadores de la acción de los leucotrienos, ya sea por bloqueo de su síntesis al inhibir la 5-lipo-oxigenasa (zileuton), mediante acción antagónica de su receptor (CYSLTR1) (montelukast, zafirlukast, pranlukast) o al inhibir directamente la acción de los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4 han demostrado su eficacia en el control del asma leve o moderado.

Debido a estas propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras, dichos fármacos mejoran el FEV<sub>1</sub> y el flujo pico, reduciendo la reactividad bronquial, el número y la severidad de las exacerbaciones, permitiendo así la reducción o incluso la supresión de los corticoesteroides inhalados. La variabilidad observada en la respuesta a los modificadores de la acción de los leucotrienos debe atribuirse en 60% a factores genéticos.<sup>44</sup>

### Receptor CysLTr1

Existen variantes de esta proteína cuyo gen se localiza en el cromosoma X y son moduladores potenciales del fenotipo asmático *per se*, en la medida en que son receptores de leucotrienos endógenos. El polimorfismo 927T/C se ha asociado con la severidad de la atopia o con el riesgo de desarrollar asma en varones.<sup>52</sup>

### 5-lipo-oxigenasa (5-LO)

En la región 10q 11.2 del promotor del gen de la 5-LO, existe un polimorfismo que consiste en una secuencia que se repite un número variable de veces, capaz de reducir la transcripción del gen y por lo tanto la cantidad de enzima; cuando el número de repeticiones es diferente de cinco, siendo a su vez el alelo más frecuente.

Los pacientes con genotipos que no incluyen al menos un alelo con cinco repeticiones en el promotor de 5-

LO, no responden a un derivado del zileuton, un inhibidor de los leucotrienos. El tratamiento es eficaz en pacientes portadores en homo o heterocigosis del alelo con cinco repeticiones.<sup>53</sup>

### FLAP

Esta proteína forma un complejo con la 5-LO activándola y permitiendo el inicio de la cascada de la síntesis de CysLTs, por lo tanto en conjunto con la 5-LO es la proteína limitante de la biodisponibilidad de leucotrienos capaz de activar el receptor CYSLTR1.

Se conocen al menos seis variantes polimórficas en la región codificante y dos más en el promotor, sin embargo no han sido estudiadas en el contexto de la respuesta a inhibidores de los leucotrienos.

### LTC4 sintetasa

El gen que codifica esta enzima se encuentra en la región 5q35 que ha sido ligada al asma en varios estudios realizados. En esta región genómica, se concentran otros genes relacionados con la etiopatogenia del asma, como el cluster de citocinas Th22 o el del ADRB2.<sup>40</sup>

## REFERENCIAS

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(5Pt1): 401-5.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001186.
4. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
5. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve years survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129-36.
6. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy Safety a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 527-31.
7. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61(10): 1162-72.
8. Olagribel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 9-16.
9. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.
10. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75.
11. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma 10 year follow up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-8.
12. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2): 251-6.
13. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Marabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year follow up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
14. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendina RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(8): 1295-302.
15. Suarez CR, Pickett WC, Bell DH, MacClintock DK, Oronsky AL, Kerwar SS. Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol* 1987; 14:9-11.
16. Cronstein BN. Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. *Inflammation* 1992; 16: 411-23.
17. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998; 92: 1059-65.
18. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997; 112: 29-33.
19. Frew AJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 3-10.
20. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporine A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 509-14.
21. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317-24.
22. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349-54.

23. Randhanwa I, Klaustermeyer WB. Oral corticosteroid-dependent asthma: a 30 years review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(4): 291-302.
24. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994; 49: 413-20.
25. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-33.
26. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 810-5.
27. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002997.
28. O'Byrne PM. Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest* 2006; 130: 244-50.
29. Wagelie-Steffen AL, Kavanaugh AF, Wasserman SI. Biologic Therapies for the Treatment of Asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27(1): 133-47.
30. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3): 309-16.
31. Milgrom H, Fick RB Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti IgE antibody. rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1966-73.
32. Busse W, Cowen J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 184-90.
33. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60(3): 302-8.
34. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003559.
35. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to Omalizumab, an anti IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4): 1378-86.
36. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 632-8.
37. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170(6): 583-93.
38. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal Vaccine for Asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002165.
39. Glezen WP. Asthma, Influenza and Vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(6): 1199-206.
40. Tellería JJ, Varillas D. Hacia un tratamiento personalizado del asma. *Bol Pediatr* 2007; 47 (Supl 2): 2-6.
41. Tellería JJ, Blanco A. Farmacogenética en el tratamiento del asma. *An Pediatr* 2006; 64(3): 121-3.
42. Sousa AR, Lane SJ, Cidowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 943-50.
43. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13(13): 1353-9.
44. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000; 56(4): 1054-70.
45. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and non nocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95(4): 1635-41.
46. Dewar J, Wheatley A, Wilkinson J, Holgate ST, Thomas NS, Lio P, et al. Association of the Gln 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism and IgE variability in asthmatic families. *Chest* 1997; 111(6S): 78S-79S.
47. Martínez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3184-8.
48. Tellería JJ, Blanco A, Muntion S, Antonio J, Arranz E, Armentia A, et al. Tachyphylaxis to beta2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Respir Med* 2006; 100(6): 1072-8.
49. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 197-206.
50. Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D, Weiss ST, Martins MA, Israel E, et al. Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(1): 104-8.
51. Wenzel SE, Larsen GL, Jhonston K, Voelkel NF, Westcott JY. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(1): 112.
52. Sanz C, Isidro M, Davila I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Analysis of 927T-CCYSLTR1 and -444A-C LTC4S polymorphisms in patients with asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(6): 331-7.
53. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22(2): 168-70.