

# EDITORIAL

## Asma: Mirar hacia atrás cuando se escudriña el futuro

Asthma: Looking back when looking into the future

DOI: 10.19136/hs.a20n3.4522

Luis García-Marcos Álvarez<sup>1</sup>  Marien Candel-Torralba<sup>2</sup> 

Los que llevamos casi toda nuestra vida profesional lidiando con el asma en la infancia hemos pasado por diferentes momentos de esperanza y decepción en paralelo a la evolución con cada una de las facetas de la epidemiología, etiología (si existe alguna), fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad: desde apenas contar con teofilina, salbutamol y cromoglicato sódico, hasta los modernos biológicos anti-IgE, o anti interleuquinas. En el caso específico del tratamiento, parece que intentamos pasar de uno totalmente genérico (broncodilatadores beta2 miméticos y corticoides inhalados) a otros “a medida” y que respondan a las particulares necesidades de un fenotipo (presentación clínica), un endotipo (vía fisiopatológica) o un paciente específico<sup>1</sup>.

El mensaje de la comisión del Lancet es claro en ese sentido: “Sugerimos que la única manera de hacer progresos en el futuro es ser mucho más claros en lo que respecta al significado de la etiquetas que se usan para el asma y reconocer las asunciones que se asocian a esas etiquetas”<sup>2</sup>.

Es perfectamente cierto que a mediados del siglo pasado casi todo lo que “pitaba” era asma (o así se lo denominada), pero que en la actualidad consideramos (o deberíamos) los síntomas de asma como síntomas comunes a varios endotipos que acaban manifestándose de la misma manera. Sin embargo, debajo de toda esta teoría, perfectamente válida, las cosas en la práctica apenas han cambiado.

Es verdad que ya hay algunos pacientes tributarios de omalizumab o mepolizumab, por poner dos de los que habitualmente se manejan en el medio en el que me muevo, que mejoran ostensiblemente con esos tratamientos (eso sí, con unos costes considerables para la sanidad pública o el bolsillo privado). Y también es cierto que la lista de ensayos clínicos con otros biológicos es larga<sup>3</sup>. Sin embargo, el número de los pacientes en los que existirá una clara tasa favorable de coste/beneficio es relativamente pequeño para el número total de asmáticos, que probablemente no necesitarán más que tratamientos genéricos, especialmente en Pediatría, donde la elección del enfermo susceptible de ser tratado con ellos ha de ser muy cuidadosa y controlada<sup>4</sup>, especialmente cuando determinados anticuerpos monoclonales, como el mepolizumab, actúan contra células (eosinófilos) que tienen

una función homeostática en los tejidos y de defensa contra parásitos, que en determinadas circunstancias ha de ser tenida muy en cuenta.

La modulación del sistema inmunológico de estos tratamientos biológicos es un hecho y sus consecuencias, aunque aparentemente inexistentes en los ensayos clínicos, pueden no ser tan banales a largo plazo. Las buenas noticias son que el uso ya bastante generalizado del omalizumab no ha generado efectos adversos de importancia. Esperemos que otros tratamientos biológicos sigan la misma senda.

O sea que sí, sí hemos avanzado en el concepto y en algunos tratamientos a medida, aunque esto probablemente no ha tenido un efecto espectacular en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Probablemente se necesite más tiempo. Es también probable que cuando estos tratamientos sean accesibles a todos los enfermos en todos los países el efecto sea mucho más claro. Pero no será tan fácil que se llegue a esta situación: no en vano, muchos países en la banda de las rentas per cápita bajas aún están luchando por hacer posible el uso de corticoides inhalados de forma generalizada.

Pese a ello, hay todo un campo que tendrá que seguir explorándose y del que es posible que el futuro nos depare la solución. Hasta este momento, no hemos hecho más que prevención secundaria (profilaxis de los síntomas) terciaria (tratamiento de los síntomas). Los tratamientos biológicos se añaden al arsenal de la prevención secundaria; pero... ¿qué hay de la prevención primaria?

En un reciente editorial que escribía para la revista que dirijo, me preguntaba si no era hora ya de poner en marcha en serio la prevención primaria del asma<sup>5</sup>. En el mismo sentido navega un reciente artículo que revisa la situación de esta prevención primaria<sup>6</sup>. La conclusión es optimista, a pesar de las dificultades: “Aunque todos estos problemas pueden parecer obstáculos insalvables, la prevención del asma es posible. El asma casi no existe en áreas con fuertes exposiciones ambientales protectoras”.

De hecho, varios ensayos clínicos en etapas tempranas de la vida han demostrado que determinadas intervenciones pueden disminuir la aparición de la enfermedad. Por ejemplo, dos

ensayos han demostrado que la administración de vitamina D durante el embarazo en mujeres de riesgo o cuyas parejas lo eran, ha inducido una disminución significativa en incidencia de sibilancias durante la edad preescolar. Desafortunadamente los efectos de la intervención no se extendieron más allá de esta edad y no supusieron una disminución de la incidencia de asma en edades posteriores<sup>7,8</sup>. Otro ensayo en el que se administraron ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (aceite de pescado) a embarazadas de riesgo, demostró que los hijos de las madres que recibieron el aceite tuvieron menos sibilancias en la edad preescolar. Sin embargo, tampoco disminuyeron las exacerbaciones de asma posteriores ni otras manifestaciones alérgicas<sup>9</sup>.

La posible utilización de los medicamentos biológicos que se usan, o se puedan usar en el futuro, en el tratamiento de enfermos con asma establecido, pero como tratamientos preventivos en individuos de riesgo en etapas muy precoces de la vida, es un campo inexplorado aún. Muchos autores coinciden, sin embargo, en que deberían considerarse seriamente, a pesar de que cuando estos tratamientos se interrumpen en los enfermos en los que se han usado, no se produce modificación de la historia natural de la enfermedad<sup>6</sup>, como ya ocurrió con el uso preventivo de corticoides inhalados, en particular fluticasona<sup>10</sup>.

La intervención precoz con antígenos bacterianos, heredera de la hipótesis higiénica, es muy atractiva. Como es conocido, esa hipótesis postula que la ausencia de contacto con esos antígenos bacterianos, debida a la higiene de las sociedades avanzadas, favorecería la inclinación del sistema inmunológico hacia la vía Th2 (linfocitos T cooperadores del tipo 2) y, como consecuencia, a la predisposición de las enfermedades alérgicas, incluida el asma. Una intervención precoz con material bacteriano podría redirigir el sistema inmunológico hacia el lado contrario al Th2 (es decir, hacia el Th1) y equilibrar la balanza en aquellos individuos predispuestos, limitando el comienzo de la enfermedad.

Aunque ha habido algunos intentos de establecer si esta hipótesis es trasladable a la realidad, el control de los estudios no ha sido el adecuado, y las conclusiones no pueden ser ni mucho menos definitivas. De hecho, el único ensayo clínico que, en este terreno, puede llamarse tal es el “Oral Bacterial EXtract” (ORBEX) (NCT02148796) y aún no ha terminado. En este ensayo, aproximadamente 1000 lactantes de 6-18 meses con alto riesgo de asma reciben un lisado bacteriano (OM-85) o placebo durante dos años, con un tercer año de seguimiento. La variable primaria de estudio es el tiempo hasta el primer episodio de sibilancias durante el tercer año. Los resultados no tardarán en llegar, y abrirán o cerrarán una tentadora senda.

A nivel experimental existen numerosos avances sobre cómo se puede ejercer la inmunomodulación hacia la prevención del asma. Por ejemplo, los antagonistas sintéticos del “Toll-like receptor 2” (TLR2) han demostrado incrementar la inmunidad innata de las mucosas y prevenir infecciones respiratorias<sup>11</sup>, reforzando la barrera epitelial y reduciendo la infección por rinovirus en células epiteliales bronquiales primarias<sup>12</sup>. Otro ejemplo interesante es el de algunas moléculas de helmintos que se fijan a citoquinas del huésped y neutralizan su actividad. Esto ocurre con la IL-13 o la IL-33, lo que podría producir una desviación del equilibrio inmunológico hacia el lado antialérgico<sup>13,14</sup>.

Y... ¿qué pasó con la genética del asma? No hace tanto tiempo, el descubrimiento del genoma humano y su secuenciación parecía ser la solución para muchas enfermedades complejas. Y, desde luego, la investigación fue exhaustiva durante al menos una década, llegándose a identificar muchas zonas del genoma (la mayoría no codificantes) relacionadas con el asma<sup>15</sup>. A pesar de todos los esfuerzos humanos y económicos en solucionar el asma por la vía de la genética, ésta ha sido un fiasco, al menos hasta ahora. A diferencia de las enfermedades monogénicas en las que una determinada mutación da lugar a unos síntomas específicos, en las enfermedades complejas los mismos genes se pueden asociar a enfermedades diferentes (pleiotropía genética). Esto ocurre en el asma, y es cuando determinados polimorfismos genéticos se ponen en relación con determinados factores ambientales que los riesgos o la protección se hacen realmente significativos, como ocurre con la diferente reacción al virus sincitial respiratorio de los individuos con algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el 17q21<sup>16</sup>. El problema es que estas interacciones no parecen ser específicas de una determinada enfermedad, por lo que es poco probable que las interacciones de genes y ambiente puedan explicar los diferentes endotipos o fenotipos de asma. Es probable que la epigenética o, si se quiere, los cambios que determinados factores ambientales producen en la activación o desactivación de determinados genes puedan explicar las vías por las que esos factores podrían actuar. De manera que el estudio de la genética y la epigenética del asma no caerá en saco roto. La identificación de genes relacionados con el asma, aunque sea fuera del contexto de la interacción con el ambiente; así como cuáles de ellos puedan ser activados o desactivados por un determinado factor ambiental de riesgo o protección, pueden ayudar a entender mejor los mecanismos de la enfermedad en sus diferentes endotipos y a buscar dianas terapéuticas específicas.

Pero entre que todo esto no llega o no llega a ser una realidad ¿por qué no poner algo más de esfuerzo (por parte de las autoridades sanitarias) en establecer planes de acción que disminuyan al menos la prevalencia de síntomas? El programa finlandés (Finnish Asthma Programme) consiguió

reducir la proporción de pacientes mal controlados en un 50% y en una cifra parecida el número de días de estancia hospitalaria. Sus efectos beneficiosos se siguen notando<sup>17</sup>. Así es que quizás podamos convencer a nuestras autoridades sanitarias de que inviertan para ahorrar.

En resumen, en el asma (como en muchas enfermedades complejas) existen algunas realidades y muchas expectativas. Mientras algunas de esas expectativas se derrumban, otras surgen y la investigación avanza. Pero las intervenciones sencillas, válidas en el siglo pasado, siguen funcionando en éste. En el asma hay que mirar también hacia atrás cuando se escudriña el futuro.

## Referencias

1. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(2): 219-33.
2. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391(10118): 350-400.
3. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy* 2020; 75(3): 546-60.
4. Bush A. Which Child with Asthma is a Candidate for Biological Therapies? *J Clin Med* 2020; 9(4).
5. Garcia-Marcos L. Early Programming of Asthma and Allergy: It Is Time to Seriously Think of Primary Prevention. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47(1): 1.
6. Von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020; 396(10254): 854-66.
7. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(4): 353-61.
8. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 525-33.
9. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2530-9.
10. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-97.
11. Aryan Z, Holgate ST, Radzioch D, Rezaei N. A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164(1): 46-63.
12. Van der Vlugt L, Eger K, Muller C, et al. Farm dust reduces viral load in human bronchial epithelial cells by increasing barrier function and antiviral responses. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1949-52 e8.
13. Bancroft AJ, Levy CW, Jowitt TA, et al. The major secreted protein of the whipworm parasite tethers to matrix and inhibits interleukin-13 function. *Nat Commun* 2019; 10(1): 2344.
14. Osbourn M, Soares DC, Vacca F, et al. HpARI Protein Secreted by a Helminth Parasite Suppresses Interleukin-33. *Immunity* 2017; 47(4): 739-51 e5.
15. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med* 2020; 8(10): 1045-56.
16. Smit LA, Bouzigon E, Pin I, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 57-64.
17. Haahtela T, Valovirta E, Bousquet J, Makela M, Allergy Programme Steering G. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 works. *Eur Respir J* 2017; 49(6).

---

<sup>1</sup>. Catedrático de la Universidad de Murcia (España), dirige la investigación de las Unidades de Neumología y Alergia del Hospital Universitario Infantil “Virgen de la Arrixaca” de Murcia. También se desempeña como subdirector del Instituto de Investigaciones Biosanitarias de Murcia (IMIB-Arrixaca). Se licenció en Medicina en la Universidad de Valencia (España) y se formó como pediatra en su hospital actual y en el London Hospital for Sick Children en Great Ormond st (Reino Unido). Su doctorado fue expedido por la Universidad de Murcia. Ha sido investigador académico en el Centro Respiratorio de Arizona y el Instituto BIO5 de la Universidad de Arizona (Tucson, USA). También es Profesor Asociado de Pediatría en la Universidad de Santiago (Chile). Sus principales intereses de investigación son la epidemiología de las enfermedades alérgicas (incluido el asma) y la función pulmonar en bebés. Se desempeñó como miembro de los comités directivos y ejecutivos del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) durante los últimos 7 años y actualmente es miembro del comité directivo de la Red Global de Asma (GAN). Es el editor de “Allergologia et Immunopathologia” desde 2008; y ha servido en diferentes Grupos de Trabajo y Comités de la Sociedad Respiratoria Europea.

<sup>2</sup>. Graduada en Enfermería por la Universidad de. Ha trabajado en el Centro de Salud de Espinardo (Murcia) como enfermera comunitaria, así como en el Servicio de Urgencia de Atención Primaria. Durante un año se especializó en la preparación de PRP. En la actualidad, y durante la última década, trabaja como coordinadora de estudios epidemiológicos de cohortes, específicamente de asma. Su labor fundamental en los últimos tiempos es la coordinación del estudio “Nutrition in Early Life and Asthma” (NELA).