

LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y EL PACIENTE ALÉRGICO

PRECISION MEDICINE AND THE ALLERGIC PATIENT

Tomás Chivato Pérez

Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo (Madrid)

Palabras clave:

Alergología;
Alergia;
Calidad de vida;
Medicina de precisión.

Keywords:

Allergology;
Allergy;
Quality of life;
Precision medicine.

Resumen

Las enfermedades alérgicas constituyen una auténtica epidemia no infecciosa del siglo XXI. Más de 150 millones de europeos presentan algún tipo de estas enfermedades. Son enfermedades crónicas que afectan de forma significativa la calidad de vida de los pacientes en los ámbitos físico, psíquico, emocional y social. En la mayoría de los casos son leves o moderadas, pero también pueden ser graves y requerir visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones e incluso causar la muerte.

El principal reto de la Alergología en el siglo XXI es avanzar en el conocimiento de la complejidad de las enfermedades alérgicas, para mejorar el pronóstico, diagnóstico y tratamiento. Así se realizará la transición hacia una medicina de precisión del paciente alérgico: predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

Abstract

Allergic diseases are an authentic non-infectious epidemic of the 21st century. More than 150 million Europeans have some type of these diseases. Allergic diseases are chronic and affect significantly the quality of life of patients in the physical, mental, emotional and social areas. In most cases they are mild or moderate, but they can also be severe and require visits to the emergency services, hospitalizations and even cause death.

The main challenge of Allergology in the 21st century is to advance in the knowledge of the complexity of allergic diseases, to improve the prognosis, diagnosis and treatment. This will make the transition to a precision medicine allergic patient: predictive, preventive, personalized and participatory.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las epidemias “no infecciosas” del siglo XXI. Se conocen parcialmente los múltiples factores que favorecen el aumento de la prevalencia de estas enfermedades: genéticos, ambientales, dietéticos, ocupacionales, laborales, etc. Por otra parte se conocen los alérgenos causantes, las diferentes células participantes y los mecanismos inflamatorios implicados. Las enfermedades alérgicas más frecuentes son la rinoconjuntivitis y el asma, aproximadamente afectan respectivamente al 20 % y 5% de la población occidental. En los últimos años la enfermedad alérgica que está aumentando de forma más significativa es la alergia alimentaria, afectando en nuestro medio al 5-10% de la población. Algunas de las características de las enfermedades alérgicas más relevantes son la cronicidad y la afectación de pacientes de cualquier edad, desde el nacimiento hasta la senectud.

Las enfermedades alérgicas son reacciones de hipersensibilidad de tipo I, mediadas por IgE, o de tipo IV, mediadas por linfocitos (1). Existen unos factores predisponentes genéticos (2) y unos factores ambientales desencadenantes (3). Se conocen diferentes alérgenos: inhalados (pólenes, ácaros, epitelios de animales,...),

alimentarios (proteínas de leche de vaca, huevo, frutas, frutos secos,...), fármacos (antibióticos, antiinflamatorios, anestésicos,...), contacto (níquel, cromo, perfumes,...), ocupacionales o laborales (látex, harina de trigo,...) o veneno de insectos himenópteros (abeja, avispa,...) (4). Todos estos alérgenos pueden sensibilizar a la persona predispuesta y su sistema inmune produce una serie de anticuerpos, habitualmente del tipo inmunoglobulina E (IgE) contra estos alérgenos. Estos anticuerpos tipo IgE se fijan a la superficie de mastocitos (localizados en la piel y mucosas) y basófilos (circulantes). Cuando el paciente vuelve a tener contacto con el alérgeno se produce una interacción con la IgE fijada a dichas células y se produce un cambio conformacional en la superficie de estas células que liberan una serie de mediadores proinflamatorios que producen los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas. Además los mastocitos liberan una serie de factores quimiotácticos, como por ejemplo FQE, que atraen a las mucosas eosinófilos que a su vez liberan proteínas citotóxicas como la proteína catiónica (ECP), la proteína básica mayor (PBM) o la proteína X o neurotoxina del eosinófilo (EPX) que perpetúan la inflamación alérgica (5).

En el caso de los contactantes, el mecanismo de hipersensibilidad implicado es de tipo retardado mediado

Autor para la correspondencia

Tomás Chivato Pérez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

por células (linfocitos). Los alérgenos de contacto sensibilizan a los linfocitos y cuando el paciente vuelve a tener contacto con dichas sustancias liberan una serie de mediadores proinflamatorios que producen los síntomas y signos característicos de la dermatitis alérgica de contacto (1).

Para realizar el diagnóstico de las enfermedades alérgicas (6,7) disponemos de una serie de pruebas *in vivo* (8) e *in vitro* (9). Las pruebas cutáneas continúan siendo una de las principales herramientas diagnósticas en los procesos alérgicos. Realizadas por personal cualificado y experto son habitualmente seguras, rápidas en su realización, tienen un coste asumible y son fiables. Las pruebas de laboratorio permiten cuantificar la Inmunoglobulina E total y las diferentes Inmunoglobulinas E específica frente a determinados alérgenos inhalados, alimentarios, medicamentosos, parasitarios u ocupacionales. Es posible medir diferentes marcadores de activación de células inflamatorias participantes en las enfermedades alérgicas como son por ejemplo la triptasa mastocitaria o la proteína catiónica del eosinófilo. Algunos de estos marcadores pueden ser medidos en suero, esputo, lágrima, lavado bronco-alveolar, orina e incluso en heces.

En la actualidad el diagnóstico molecular permite realizar diagnósticos más exactos en Alergología y por tanto instaurar medidas terapéuticas más acertadas. Por ejemplo es relativamente frecuente encontrar pacientes poli-sensibilizados a multitud de pólenes y a la hora de decidir el tratamiento etiológico no siempre es posible realizar pruebas de provocación conjuntival, nasal o bronquial. Mediante técnicas de diagnóstico molecular puede obtenerse el perfil real de sensibilización específico del paciente y plantear el mejor tratamiento “personalizado” con inmunoterapia con alérgenos. En el caso de la alergia alimentaria el diagnóstico molecular permite diagnosticar con exactitud la sensibilización al alérgeno, evitándose los falsos positivos que pueden ocurrir con las pruebas cutáneas o la determinación de IgE específica (10).

El tratamiento integral del paciente alérgico incluye cuatro apartados: medidas de control ambiental (desalergenización), tratamiento farmacológico, tratamiento con vacunas (inmunoterapia) y la educación del paciente alérgico y sus familiares.

El tratamiento con inmunoterapia (vacunas alérgicas) está indicado en determinados tipos de rinitis y asma alérgica y en los pacientes con reacciones graves de hipersensibilidad a veneno de himenópteros (abejas y avispas). La eficacia de este tratamiento con vacunas está relacionada con la calidad del extracto seleccionado, la duración del tratamiento y la dosis administrada. Es importante destacar que la inmunoterapia con alérgenos junto con las medidas de control ambiental constituyen los pilares del tratamiento etiológico o causal de las enfermedades alérgicas. En la actualidad disponemos de extractos que se administran vía subcutánea o vía sublingual (11). El tratamiento etiológico es el único que puede modificar la evolución natural de la rinitis y del asma alérgico, disminuyendo la intensidad de la sintomatología, reduciendo las necesidades de tratamiento sintomático, mejorar su calidad de vida e incluso llegar a solucionar definitivamente la enfermedad (12).

En el asma bronquial alérgico grave mal controlado disponemos de un tratamiento biológico con un anticuerpo monoclonal (omalizumab). Omalizumab tiene un efecto anti IgE (13) que se traduce en una evidente mejoría de los pacientes asmáticos citados (14).

SITUACIÓN ACTUAL

Desde 1992 (15) se están realizando estudios por parte de la SEAIC para actualizar los datos epidemiológicos. Estos estudios se actualizaron en 2005 (16) y 2015 (17).

Las enfermedades alérgicas son procesos crónicos que afectan de forma significativa la calidad de vida de los pacientes. En edades pediátricas y juveniles producen pérdidas de días de escolarización (absentismo escolar) y en edades adultas pérdidas de días de trabajo (absentismo laboral). En todas las edades las enfermedades alérgicas mal controladas, incluida la rinitis alérgica, producen alteraciones en el descanso nocturno y posterior pérdida de la capacidad de concentración y por tanto disminución de la producción escolar (dificultades de aprendizaje) y laboral. Las alteraciones observadas en la calidad de vida de los pacientes ocurren tanto en el ámbito físico, emocional, social y psíquico de los pacientes.

Las enfermedades alérgicas pueden ser graves y requerir visitas a los servicios de urgencias e incluso hospitalizaciones. Todos estos factores tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Recientemente se han publicado estudios que demuestran que algunas enfermedades alérgicas muy frecuentes como la rinitis alérgica afectan la calidad de vida de los pacientes en mayor medida que otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial.

El modo de vida “occidental” conlleva una serie de hábitos y costumbres claramente perjudicial para los habitantes de los países desarrollados (tabaquismo, cambios en costumbres alimenticias, sedentarismo, obesidad). Además los inviernos más suaves, el efecto “invernadero” de las ciudades y la contaminación ambiental favorece la sensibilización a pólenes que anteriormente no se observaban en la práctica diaria. Es relevante también la denominada teoría de la “higiene”. Se ha demostrado el efecto protector en el desarrollo de la alergia estudiando los hijos de mujeres embarazadas que vivían en granjas comparándolas con un grupo control.

Es muy frecuente que en las diferentes Facultades de Medicina que la Alergología no constituya un área de conocimiento o una asignatura específica y completa, con lo que la formación en el pregrado en este campo concreto de los estudiantes es claramente deficitaria.

El conocimiento de la percepción de los pacientes de su propia enfermedad es escaso. Además se desconoce el posible impacto del ambiente local, incluyendo características familiares y sistemas de salud, sobre el manejo de los pacientes y su propia enfermedad.

En el estudio Allergy:Living & Learning se evaluó la prevalencia de las enfermedades alérgicas en 10 países europeos, se identificó qué factores son importantes

desde el punto de vista de la percepción del paciente alérgico en el manejo de estas enfermedades e influencia en su vida social y se investigó las consecuencias del diagnóstico y tratamiento específico (18, 19,20,21).

Se evaluaron más de 7000 pacientes de 7 países europeos en la fase cuantitativa final y los resultados obtenidos más llamativos fueron:

- Un 20% de los pacientes no realizaba tratamiento médico.
- Un 23% de los pacientes son diagnosticados sin realizar ninguna prueba específica.
- La rinitis y el asma bronquial son las enfermedades más frecuentes.
- El 18% de los pacientes había precisado asistencia en urgencias y/o hospitalización.
- El 69% de los pacientes presentaba alguna limitación que afectaría su vida diaria.
- El 93% de los pacientes presentaba sintomatología crónica.

Las conclusiones más relevantes fueron:

- Existe un importante infradiagnóstico de las enfermedades alérgicas en Europa.
- La mayoría de los pacientes refieren algún grado de limitación diaria debido a su proceso alérgico.
- Existe una situación de infratratamiento de los pacientes alérgicos.
- El nivel de conocimiento de las enfermedades alérgicas por parte de los pacientes es bajo.
- Un importante número de pacientes son fumadores.
- Las enfermedades alérgicas son procesos crónicos que afectan la calidad de vida de los pacientes.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN

El Instituto Nacional de la Salud define la medicina de precisión como “La promesa de dar el tratamiento correcto, en el momento correcto, siempre, a la persona correcta”. Se trata de un cambio de paradigma, un ejemplo de medicina personalizada centrada en el paciente.

La medicina de precisión “utiliza la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad”. En la actualidad se aplica en pacientes oncológicos pero la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica está impulsando esta innovadora forma de atender a los pacientes alérgicos (22).

En los Estados Unidos se ha constituido una iniciativa en la que se integran universidades, centros de investigación y compañías farmacéuticas: *Personalized Medicine Coalition*. Su objetivo es diseñar estrategias para la inclusión de técnicas de medicina de precisión en la práctica diaria de la clínica.

La medicina de precisión está basada en tres pilares (23):

- El incremento de la “capacidad de lectura” del ADN (también del ARN) en todas sus variantes, incluidas las técnicas de secuenciación masiva y de ensamblaje para que la lectura sea coherente.
- El análisis de los datos y la consolidación del *big data* en biomedicina, lo cual incluye la clínica y una profunda revisión de la bibliografía médica en forma de unas cada vez más frecuentes meta-revisiones.
- Trasladar los resultados a la práctica clínica: los nuevos modelos de *drug discovery*, farmacogenómica, ensayos clínicos a medida (tal vez individualizados), la terapia dirigida y el fármaco personalizado.

Realizaremos una medicina basada en “datos digitalizados exactos e integrados”. Se llevarán a cabo la gestión masiva mediante la bioestadística y la bioinformática, se utilizarán técnicas de *machine learning* e inteligencia artificial.

Es importante resaltar que la medicina de clásica “reactiva” está evolucionando hacia una moderna medicina “proactiva”, también conocida como de las cuatro “P”, que consta de cuatro características: predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

Predictiva en el sentido de poder predecir la evolución de la enfermedad, la respuesta terapéutica o la susceptibilidad a determinados padecimientos.

Preventiva en el sentido de calcular riesgos de padecer enfermedades basándonos en los estudios genéticos y mediante el estudio de biomarcadores definir sujetos o poblaciones de riesgo.

Personalizada en el sentido de realizar diagnósticos, tratamientos, predicciones y prevención para cada uno de nuestros pacientes.

Participativa en el sentido del papel activo de los pacientes en la toma de decisiones teniendo en cuenta tanto sus derechos, deberes, valores y virtudes como los de los profesionales.

Podríamos hablar de una medicina de precisión que incluye las nuevas tecnologías.

PRESENTE INMEDIATO Y FUTURO DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN ALERGOLÓGIA

El asma bronquial presenta una gran heterogeneidad en la fisiopatología y respuesta terapéutica de los pacientes, siendo necesario mejorar en la evaluación personalizada empleando biomarcadores. En la evolución de la enfermedad se conocen diferentes eta-

pas y se producen una serie de fenómenos inmunológicos e incluso se origina un remodelado de la vía aérea. Existen diferentes biomarcadores: eosinófilos en sangre periférica o esputo, óxido nítrico exhalado, concentración de IgE sérica o la periostina. Cada uno de estos biomarcadores tiene una determinada utilidad pero también tiene alguna limitación. Cuando se combinan y se utilizan técnicas ómicas se obtienen mejores valores predictivos. Estos resultados han de validarse y estandarizarse para que puedan ser aplicados rutinariamente en la práctica clínica (24)

La prevalencia de la alergia alimentaria está aumentando en las últimas décadas y además los casos más graves, como son las anafilaxias causadas por alimentos, también están aumentando. La metodología diagnóstica actual puede dar lugar a resultados falsos positivos y dada la estrategia actual, evitación del alérgeno, es por tanto necesario avanzar en todos los mecanismos subyacentes de este tipo de alergias (17). Las ciencias ómicas como la genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, microbiológica y expositiva, están permitiendo construir modelos de vías biológicas. Además los avances en bioinformática y técnicas computacionales están permitiendo integrar, analizar e interpretar los conjuntos de datos obtenidos.

Las reacciones alérgicas sistémicas graves por alergia a veneno de himenópteros, abejas y avispas, son subsidiarias de ser tratadas con inmunoterapia específica. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la estructura molecular de estos venenos y gracias al diagnóstico por componentes (CRD) se diferencian los casos de sensibilización y los fenómenos de reactividad cruzada. Conociendo los perfiles de sensibilización a nivel molecular se identificarán los pacientes que pueden presentar reacciones adversas o que no responderán (22).

La identificación masiva y la caracterización de nuevos alérgenos y su uso progresivo como herramientas de diagnóstico, incluidas técnicas de microarrays de alérgenos que facilitan el análisis simultáneo de más de 100 componentes alérgenos, ha mejorado el diagnóstico específico. El uso racional de las diferentes alternativas de diagnóstico permitirá una mejora significativa en el diagnóstico y tratamiento etiológico de pacientes alérgicos, especialmente para aquellos que residen en áreas complejas de exposición al polen como España (25).

Las nuevas tecnologías disponibles en los dispositivos móviles también son de utilidad en la medicina personalizada. La iniciativa ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) ya utiliza una aplicación Android e IOS que está disponible para pacientes e investigadores. Utilizando una escala analógica visual permite evaluar la sintomatología y la productividad laboral. Sigue las recomendaciones de la *European Innovation Partnership on Active and Healthy Aging*. De esta manera se proporciona una vida más activa y saludable a los pacientes con rinitis, independientemente de la edad, sexo o condición socioeconómica (26,27).

CONCLUSIONES

La Alergología está experimentando una revolución tecnológica diagnóstica y terapéutica que está llegando a la práctica clínica. La medicina de precisión promoverá tratamientos personalizados basados en el fenotipo de los pacientes y el diagnóstico molecular.

Los alergólogos deberán aprender a utilizar estas nuevas herramientas para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del paciente alérgico.

En la medicina de precisión en alergología se producirá un cambio de paradigma, por ejemplo de la evitación a la intervención en la alergia alimentaria con el objetivo de realizar una prevención temprana.

Mediante el estudio personalizado de cada paciente pasaremos de tratamientos generalizados a tratamientos individualizados específicos.

Los nuevos fármacos biológicos actuarán específicamente. Será relevante la utilización de diferentes biomarcadores que pueden ayudar a identificar pacientes que podrían beneficiarse de estas nuevas modalidades de tratamiento.

El estudio del microbioma respiratorio, cutáneo y digestivo permitirá, junto con los estudios genéticos y epigenéticos, mejorar el análisis de los datos que se obtengan gracias al Big Data.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahoz C, Palomino P. Reacciones inflamatorias por hipersensibilidad. En: Medicina Interna. Ed Rodés Teixidor J y Guardia Massó J. Barcelona. Masson. 2004. 3234-3242.
2. Cárdbaba B. Genética y medio ambiente. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 39-53.
3. Von Mutius E. Influences in allergy: Epidemiology and environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:373-379.
4. Pomés A, Villalba M. Alérgenos. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 3-26.
5. Kinet JP. Allergy and hypersensitivity. Editorial overview. *Curr Opin Immunol* 2002;14:685-687.
6. Global Atlas of Allergy. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. www.eaaci.org. 1-388.
7. Armentia A, Hernández N, Castrodeza J, Vaquero JL, López P, Rodrigo P. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 67-79.
8. García JC, Matheu V, Sánchez I, Seoane J. Técnicas diagnósticas in vivo. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 115-144.
9. Martínez J, Sanz ML, Luengo O. Técnicas diagnósticas in vitro. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 201-236.
10. G Pauli, T Chivato. Allergologie moléculaire en pratique: à propos d'un patient polysensibilisé

- présentant plusieurs allergies alimentaires sévères. *Revue française d'allergologie* 2010 (50) : 513-515.
11. Sub-lingual Immunotherapy : World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91): 1-59.
 12. Chivato T, Álvarez-Calderón P, Panizo C, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy*. 2017 6;15:18.
 13. Holgate ST, Casale T, Wenzel S, Bousquet J. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ;35 :408-416.
 14. Ancochea J, Chivato T, Casan P, Picado C, Herráez L, Casafont J. Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):102-108.
 15. *Alergológica* 1992. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & ALK-Abelló. 1992. 1-325.
 16. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & Schering-Plough. 2005. 1-386.
 17. *Alergológica* 2015. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & FAES. 2017. 1-352.
 18. T Chivato. Allergy: Living&Learning: la percepción del paciente alérgico. *Alergol e Inmunol Clin* 2002; 17 (extr 2):116-122.
 19. Dahl R, Andersen PS, Chivato T, Valovirta E, De Monchy J. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98(5):398-403.
 20. De Monchy J, Andersen PS, Bergmann KC, et al. Living&learning with allergy: a European perception study on respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98(5):404-412.
 21. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, et al. Living and Learning: Diagnosis and Treatment of Allergic Respiratory Diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(3): 168-179.
 22. *Molecular Allergology User's Guide*. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2016. www.eaaci.org. 1-401.
 23. Bandrés, F. Marañón: De la Medicina Clínica a la Medicina Personalizada. Conferencia 5 abril 2017. Real Academia Nacional de Medicina.
 24. Villaseñor A, Rosace D, Obeso D, et al. Allergic asthma: an overview of metabolomic strategies leading to the identification of biomarkers in the field. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):442-456.
 25. Barber D1, Díaz-Perales A, Villalba M, Chivato T. Challenges for allergy diagnosis in regions with complex pollen exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):496-498
 26. Bousquet J, Hellings PW, Agache I et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016; 30;6:47.
 27. Bousquet J1, Bewick M, Cano A, Eklund P, Fico G, Goswami N. Building Bridges for Innovation in Ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on Ageing. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(1):92-104.

Si desea citar nuestro artículo:

Chivato-Pérez T. La medicina de precisión y el paciente alérgico. *ANALES RANM [Internet]*. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):28-32.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev04>
