

Fenotipos, genotipos y tratamiento del asma

A. Nieto García

Unidad de Alergia Infantil. Hospital La Fe. Valencia. España.

“La verdad es que el asma es la única enfermedad que requiere un estilo, y hasta podría decirse que una vocación. Un hipertenso debe privarse de los mismos líquidos que otro hipertenso; un hepático debe seguir el mismo tedioso régimen que otro hepático; un diabético ha de adoptar la misma insulina que otro diabético... Por el contrario, un asmático jamás perderá su individualidad [...] y aunque para llegar a la disnea es necesario pasar antes por la aduana del estornudo, lo cierto es que hay quien empieza el jadeo a partir de un sándwich de marisco, pero hay otros que llegan a él mediante el polvillo de un plumero, o al mancharse los dedos con papel carbónico, o al registrar las fosas nasales la vecindad de un perfume, o al exponerse excesivamente a los rayos del sol, o tal vez al humo de un cigarrillo. Para el asma, todo lo que Kant llamaba «Ding und Sich» puede ser un factor determinante. De ahí el sesgo creador de la disnea”.

MARIO BENEDETTI

La Muerte y otras sorpresas

“El fin de la disnea”

Editorial Sudamericana, 1968.

El *Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua* define el término *fenotipo* como “La manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente”. Por su parte, el *Oxford English Dictionary* lo define como: “Un tipo de organismo distinguible de otros por características observables; la suma total de características observables de un individuo, vistas como la consecuencia de la interacción de su genotipo con el ambiente”. Así pues, el hecho de que sea “observable”, visual o instrumentalmente, es una connotación definitoria del fenotipo. Otra es que el fenotipo es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.

A principios de la década de 1990 se publicaron los primeros datos de la cohorte de Tucson, uno de los más

importantes hitos en el conocimiento del asma infantil, que ha permitido descubrir hechos cruciales relacionados con el desarrollo del asma, factores de riesgo, patrones evolutivos, etc.¹ Sin embargo, los tres perfiles evolutivos de niños afectados de sibilancias, con sibilancias precoces transitorias, con sibilancias pero no atópicas y con asma o sibilancias asociadas con IgE, se han identificado discutiblemente como “fenotipos” del asma infantil; al tratarse de un rasgo que no puede observarse al atender al paciente en la consulta, no puede preverse su evolución cuando cumpla 10 o 12 años.

En este sentido, la recientemente publicada *Guía PRACTALL para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma Infantil* define cuatro fenotipos clínicos basados en la observación de determinados factores ambientales relacionados con el desarrollo o desencadenamiento del asma: asma inducida por virus, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos y asma no resuelta². Debe tenerse en cuenta que el solapamiento entre estos fenotipos es frecuente.

En todo caso, si bien desde el punto de vista clínico puede resultar útil la posibilidad de clasificar en categorías el asma de un niño, con el fin de tener una orientación diagnóstica y terapéutica, no es menos cierto que resulta demasiado simplista tratar de encasillar un problema tan complejo como el asma en unas pocas categorías, sean éstas fenotipos clínicos o “fenotipos” evolutivos. Esto es así porque las interacciones entre los mencionados factores descritos en la *Guía PRACTALL* (virus, ejercicio y alérgenos), bien entre sí o bien en relación con otros factores ambientales, configurarían innumerables “subfenotipos” clínica, instrumental o analíticamente observables. A ello habría que añadir que esta variabilidad se multiplicaría al evaluar la incertidumbre en la respuesta a los tratamientos, porque debe tenerse en cuenta que el resultado de la interacción genes-ambiente no se manifiesta sólo a tra-

Correspondencia: Dr. A. Nieto García.

Unidad de Alergia Infantil. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: nieto_ant@gva.es

Recibido en junio de 2008.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

vés de la aparición de signos o síntomas, sino que la influencia mutua entre determinados genes con "factores ambientales" como los fármacos y la influencia que otros agentes pueden tener en la respuesta a éstos condiciona, también, la expresión fenotípica.

Por ejemplo, la importancia de los virus en el desencadenamiento de exacerbaciones de asma es un hecho establecido de forma inequívoca^{3,4}. Por su parte, diferentes estudios parecen sugerir que los corticoides poseen un efecto limitado en la prevención de este tipo de exacerbaciones⁵⁻⁸. Recientemente se ha publicado un estudio para tratar de comprobar si añadir montelukast al tratamiento antiasmático habitual entre el 1 de septiembre y el 15 de octubre era capaz de abortar la epidemia de ingresos por crisis de asma en el estado de Ontario (Canadá) y que en estudios anteriores se había relacionado con infecciones respiratorias causadas por rinovirus. De forma aleatoria, los niños fueron asignados a tomar, además de su tratamiento habitual, montelukast o placebo, y pudo comprobarse una reducción del 53% en los días con síntomas de asma y un 78% en las visitas no programadas al médico; sin embargo, la magnitud del efecto era desigual dependiendo de la edad y el sexo: así, el efecto era muy notable en niños menores de 5 años y en niñas mayores de 10 años, mientras que en el resto el efecto era más limitado⁹. Esto constituye otro hecho observable, lo que permitiría establecer subfenotipos dentro del asma inducida por virus en función de la respuesta al tratamiento, condicionados por edad y sexo.

No obstante, existen otras importantes interacciones entre distintos fenotipos clínicos de asma. Por ejemplo, un reciente estudio ilustra de forma clara las interacciones entre asma alérgica y asma inducida por virus, hasta el punto de que cuando los niños presentan una sensibilización alérgica con un elevado nivel de exposición al alérgeno implicado, una infección viral concomitante duplica el riesgo de ser hospitalizado por una exacerbación de asma respecto al riesgo de niños sensibilizados, pero que en el curso de una infección viral presentan un bajo nivel de exposición alérgica, o es hasta 20 veces superior al de estos mismos niños cuando no presentan infección viral concomitante¹⁰. Así pues, la sensibilización alérgica constituye un factor de riesgo muy significativo que incrementa la probabilidad de ser hospitalizado en el curso de una infección respiratoria viral.

Respecto a la respuesta al tratamiento, un estudio cruzado realizado en niños de 6-17 años con asma persistente leve-moderada demuestra la existencia de pacientes que responden de forma adecuada a los corticoides, al montelukast, a ambos tratamientos o a ninguno de ellos, al definir la idoneidad de la respuesta como una mejoría del FEV₁ igual o superior al 7,5% respecto al valor basal, y este estudio sugiere también que serían predictores de una buena respuesta a los corticoides inhalados un trasfondo alérgico más acentuado (expresado por mayores

concentraciones de IgE total y proteína catiónica eosinofílica, y mayor nivel de eosinofilia sanguínea) y una mayor gravedad del problema (expresada por valores de función pulmonar prebroncodilatador más bajos, mayor hiperrespuesta bronquial inespecífica y valores más altos de óxido nítrico exhalado); por su parte, predecirían una mejor respuesta al montelukast valores elevados de leucotrienos en orina y una edad menor de 10 años¹¹. Esto constituye, sin duda, un subfenotipo observable de asma, en función de la respuesta a uno u otro tratamiento, que además se acompañaría también de una serie de factores observables, que serían predictores de dicha respuesta.

Además, y en tanto la expresión fenotípica depende de la interacción del genotipo con el ambiente, numerosos estudios demuestran que polimorfismos genéticos de nucleótido simple (SNPs) condicionan de forma determinante la respuesta a los tratamientos. Por ejemplo, una revisión de tres estudios analiza la mejoría del FEV₁ respecto al valor basal en pacientes adultos tratados con beclometasona o flunisolida y en niños tratados con budesonida¹². En los tres estudios se detectó una mejoría significativa cuando los pacientes recibían tratamiento activo, pero existía una proporción importante de pacientes en quienes el FEV₁ no sólo no mejoraba, sino que incluso empeoraba respecto al valor basal mientras los pacientes estaban recibiendo el tratamiento. En subgrupos de pacientes de estos estudios se realizó una genotipificación y pudo comprobarse que determinados SNPs en el gen regulador del receptor 1 de la hormona liberadora de la corticotropina (CHCR1) se relacionaban con una mejor o peor respuesta a uno u otro corticoide inhalado.

De forma similar, SNPs en el gen inductor de la 5-lipoxygenasa y en la proteína de resistencia multifarmacológica 1 (MRP1) serían responsables de la variabilidad de la respuesta clínica al montelukast en diferentes pacientes^{13,14}.

En otros estudios se ha demostrado una variabilidad parecida relacionada con el eventual desarrollo de tolerancia a agonistas β_2 -adrenérgicos, dependiendo de ciertos SNPs en el gen del receptor betaadrenérgico¹⁵.

Así pues, un incuestionable trasfondo genético condiciona el correlato clínico observado en el asma y también la expresión fenotípica representada por la respuesta al tratamiento, de manera que la edad, el sexo, la gravedad, entre otros aspectos, podrían constituir variables colineales relacionadas con dicho trasfondo genético.

En algunos estudios completos llevados a cabo en distintos ámbitos se ha observado también la influencia de las interacciones de los SNPs con uno o varios factores ambientales en la expresión de clínica de la enfermedad. Un buen ejemplo es el Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS), estudio que evalúa la relación entre SNPs en la región -159 (C a T) del gen *CD14* (responsable de la respuesta a la endotoxina bacteriana) situado en la posición q31.1 del cromosoma 5, con la exposición a la en-

dotoxina y el desarrollo de sensibilización alérgica, eccema y sibilancias¹⁶. En este sentido, la posibilidad de presentar una sensibilización alérgica a los 5 años de edad en relación con la carga ambiental de endotoxina en el domicilio no es la misma dependiendo del SNP en la región promotora del CD14. Así, mientras que en los homocigotos TT o los heterocigotos CT para la citada región no se apreciaba influencia alguna, en los homocigotos CC se detectaba una muy significativa correlación inversa entre el riesgo de presentar una sensibilización alérgica y el nivel de exposición doméstica a la endotoxina, de forma que, cuanto mayor era dicho nivel, menor era el riesgo de estar sensibilizado, y a la inversa. Además, se analizó también si en este particular genotipo (CC) la cantidad de alérgeno mayor de *Dermatophagoides* (Dep p1) en el polvo del domicilio del paciente tenía también una influencia concomitante en el incremento de la probabilidad de presentar una sensibilización específica a los ácaros. Pudo comprobarse que, cuando los valores de endotoxina eran muy altos, el riesgo de estar sensibilizado a los ácaros era muy bajo, independientemente del nivel de exposición a Der p1, mientras que cuando los valores de endotoxina eran bajos, el riesgo de estar sensibilizado a los ácaros rondaba el 50% en pacientes con bajo nivel de exposición a Der p1, y el 80% cuando el nivel de exposición a Der p1 era elevado. Teniendo en cuenta que cuando se implementan las medidas de desalergenización domiciliaria en niños alérgicos a ácaros se reducen los niveles de exposición a éstos, pero también los valores de endotoxina, cabe suponer que en algunos niños esto no sería lo más adecuado, puesto que altos valores de endotoxina podrían proteger frente al desarrollo de alergia. Esto proporcionaría una explicación plausible a la falta de efectividad de las medidas de control ambiental que se ha detectado en algunos estudios.

Sin embargo, las cosas no son tan simples, puesto que si bien niveles elevados de exposición a endotoxina en el domicilio protegen contra la sensibilización alérgica en niños con homocigotos CC en la posición -159 del gen inductor del CD14, constituyen, a la vez, un significativo factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias no atópicas.

Cuestiones similares podrían, asimismo, estar detrás de la falta de respuesta a la inmunoterapia específica que se aprecia en algunos niños alérgicos, a pesar de una adecuada selección para este tipo de tratamiento.

Otros factores también podrían condicionar la expresión fenotípica del asma infantil, y su respuesta a los tratamientos. Por ejemplo, un análisis *post hoc* de cuatro estudios que reunían a más de 3.000 pacientes asmáticos adultos demostraba una correlación negativa estadísticamente significativa entre la eficacia de los corticoides inhalados y el índice de masa corporal (IMC), de forma que, en pacientes adultos asmáticos, el sobrepeso o la obesidad implicarían una peor respuesta a los corticoides¹⁷. Debería esclarecerse si algo similar pudie-

ra estar ocurriendo en los niños asmáticos, lo cual explicaría algunos casos de inadecuada respuesta al tratamiento.

De igual forma, en pacientes asmáticos adultos, la exposición activa al humo del tabaco incrementa la expresión de leucotrienos¹⁸ y disminuye la respuesta a los corticoides^{19,20}, mientras que la respuesta a los antagonistas de los leucotrienos no se ve afectada¹⁹. Un reciente estudio en niños expuestos a tabaquismo pasivo parece confirmar este hallazgo²¹, por lo que la exposición al humo del tabaco podría condicionar también la respuesta al tratamiento.

Se han llevado a cabo otros estudios que demuestran que situaciones de estrés agudo y crónico influyen de forma decisiva sobre el desencadenamiento de las exacerbaciones del asma, así como en el tiempo que transcurre desde que el acontecimiento estresante tiene lugar y el momento en el que se desencadena la crisis asmática^{22,23}.

En consecuencia, tanto las respuestas clínicas como las respuestas a los tratamientos varían considerablemente dependiendo de los factores ambientales implicados y de sus interacciones con el trasfondo genético del individuo. Si ello constituye *per se* un problema complejo en enfermedades monogénicas u oligogénicas como la fibrosis quística o la distrofia muscular, cuanto más en el caso del asma, en el que casi 120 genes distintos se relacionaron en 2006 con su desarrollo o con la alergia²⁴, lo cual multiplicaría de forma incalculable las posibles interacciones genético-ambientales.

Recientemente se ha constituido el International Pediatric Asthma and Allergy Consortium (iPAC), con el objetivo de valorar la situación actual de la investigación en alergología e inmunología pediátrica, y definir nuevas ideas y tendencias. Se han elaborado varios informes al respecto, y en el relativo a la alergia respiratoria²⁵ se afirma que: "Se han identificado factores de riesgo, aunque están sujetos probablemente a complejas interacciones genético-ambientales. Es conveniente mejorar las metodologías para identificar y cuantificar estos factores, así como el desarrollo de herramientas matemáticas para el análisis de estas interacciones. Proponemos el término "ambientonómica" para describir la estrategia integrada de evaluación y cuantificación de los efectos e interacciones de múltiples factores ambientales sobre variables fisiológicas. En el paso siguiente, la combinación de genómica y "ambientonómica" puede proporcionarnos una perspectiva de las interacciones genético-ambientales". En otras palabras, es posible que en el futuro pueda disponerse de herramientas informáticas que permitan la combinación y el cálculo de estas complejas interacciones y proporcionen una información integrada más fiable respecto a la intensidad del asma, la probabilidad de su persistencia y la posible respuesta al tratamiento.

Habrà que tener en cuenta, no obstante, no sólo estas interacciones genético-ambientales, sino también el mo-

mento en el que tienen lugar. Por ejemplo, existen datos que sugieren que la exposición a mascotas (particularmente gatos) en el momento del nacimiento o en la temprana infancia pudiera tener un efecto protector frente al desarrollo de alergia, mientras que cuando la exposición se produce a edades posteriores el efecto podría ser el opuesto. A ello habría que añadir las interacciones factor ambiental-factor ambiental (p. ej., interacciones virus-alérgenos, o tabaco-fármacos, etc.) y las interacciones gen-gen, todo lo cual configura un panorama extremadamente complejo, y que en nuestra opinión sólo permite una conclusión razonable: por más que, desde el punto de vista práctico, resulte útil disponer de una serie de fenotipos clínicos o evolutivos que permitan a los profesionales “poner en suerte” a un paciente asmático concreto, no debe olvidarse que existen tantos fenotipos de asma infantil como niños asmáticos (o casi) y que las necesidades, las características clínicas, la particular respuesta a los tratamientos, el trasfondo ambiental, etc., deben ser evaluados individualmente en cada caso y en cada momento concretos, puesto que las circunstancias pueden cambiar y, en consecuencia, también puede hacerlo la expresión fenotípica.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109 Suppl 2:362-7.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: A search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:132-8.
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225-9.
- Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: Randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 1997;315:858-62.
- Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1433-8.
- Schokker S, Kooi EM, De Vries TW, Brand PL, Mulder PG, Duijverman EJ, et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: Randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:88-97.
- Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child*. 1995;72:317-20.
- Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*. 2007;120:e702-12.
- Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: Virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006;61:376-82.
- Szeffer SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:233-42.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer IJ, 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;13:1353-9.
- Lima JJ, Zhang S, Grant A, Shao L, Tantisira KG, Allayee H, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:379-85.
- Tellería JJ, Blanco-Quirós A, Varillas D, Armentia A, Fernández-Carvajal I, Jesús Alonso M, et al. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. *Respir Med*. 2008;102:857-61.
- Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: Influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000;55:762-7.
- Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: An interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:386-92.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27:495-503.
- Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E, Grammenou V, Papa I, Loukides S. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD-the effect of smoking habit. *Respir Med*. 2007;101:826-32.
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:783-90.
- Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005;60:282-7.
- Rabinovitch N, Strand M, Stuhlman K, Gelfand EW. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1365-71.
- Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet*. 2000;356:982-7.
- Turyk ME, Hernández E, Wright RJ, Freels S, Slezak J, Contreras A, et al. Stressful life events and asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:255-63.
- Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: The long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7:95-100.
- Papadopoulos N, Borres M, Gern J, Nieto A. New visions in respiratory allergy (asthma & allergic rhinitis): An iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:51-9.