

# Abordaje desde la Medicina de precisión en un caso de asma crónica y alergias de repetición

*Approach from the precision medicine in a case of chronic asthma and recurrent allergies*

Estefanía Soledad Peltzer (\*)

\* Médica especialista en Medicina general y familiar. Master en Nutrición, actividad física, y deporte. Master en Medicina ortomolecular. Icarus Centro de salud y Longevidad. Paraná, Entre Ríos. [estefaniapeltzer22@hotmail.com](mailto:estefaniapeltzer22@hotmail.com)



Fecha de recepción: 1 de septiembre de 2023

Fecha de aceptación: 10 de mayo de 2024

## RESUMEN

El asma y la alergia representan un motivo de consulta habitual, siendo frecuentemente abordadas desde la Medicina tradicional. En muchas ocasiones, no se logra un control completo de los síntomas y la enfermedad. Ha habido un fuerte aumento de las enfermedades alérgicas y autoinmunes, alcanzando proporciones epidémicas, y con una mayor prevalencia en los países industrializados. Se ha demostrado que existiría una relación entre estas patologías y una barrera epitelial intestinal defectuosa. Además, la permeabilidad del epitelio intestinal estaría implicada en condiciones metabólicas y autoinmunes sistémicas. En el presente trabajo, se describe el caso de una paciente de 31 años con reiteradas consultas al sistema de salud por cuadros desde su infancia, caracterizados por crisis de asma, ansiedad, síntomas digestivos, rinitis y alergias de piel a repetición. El abordaje y el tratamiento indicado fueron realizados desde la mirada de la Medicina de precisión, enfocando el tratamiento sobre el síndrome de Leaky Gut, inflamación crónica y disbiosis intestinal. A tal fin, se prescribió una dieta antiinflamatoria, libre de gluten y lácteos, y la incorporación de probióticos, glutamina, Omega 3, y multivitamínicos. Luego de 6 meses, la paciente presentó una reducción significativa de su sintomatología, alergias y cuadros de asma.

**Palabras claves:** asma y alergia, leaky gut, probióticos, vitaminas, nutrición.

## SUMMARY

Asthma and allergy represent common diseases, being frequently addressed from traditional medicine. Frequently, a complete control of the symptoms and the disease is not achieved. There has been a sharp increase in allergic and autoimmune diseases, reaching epidemic proportions mainly in industrialized countries. It was shown that there would be a relationship between these pathologies and a defective intestinal epithelial barrier. In addition, the permeability of the intestinal epithelium would be implicated in systemic metabolic and autoim-

mune conditions. In the present work, the case of a 31-year-old patient with repeated visits to the health system since her childhood, characterized by asthma attacks, anxiety, digestive symptoms, rhinitis and repeated skin allergies, is described. The approach and the indicated treatment were carried out from the point of view of the precision medicine, focusing the treatment on Leaky Gut syndrome, chronic inflammation and intestinal dysbiosis. An anti-inflammatory diet, free of gluten and dairy, and the incorporation of probiotics, glutamine, Omega 3, and multivitamins were outlawed. After 6 months, the patient presented a significant reduction in her symptoms, allergies, and asthma.

Key words: asthma and allergy, leaky gut, probiotics, vitamins, nutrition

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Aproximadamente el 10 % de los niños sin antecedentes familiares de alergia, y entre el 20 % y el 30 % de los que tienen alergias en sus familiares de primer grado, desarrollan asma en la infancia. Esta patología, junto con la rinitis y la dermatitis atópica son tres enfermedades no transmisibles prevalentes en la población, causadas por la alergia. (van Neerven y Savelkoul, 2017, p. 1)

La rinitis alérgica es una patología que puede resultar en alteraciones significativas en la calidad de vida, el sueño, la tolerancia al ejercicio, la productividad y el funcionamiento social. Ésta consiste en una afección nasal inflamatoria mediada por inmunoglobulina E (IgE) que resulta de la introducción de alérgenos en un individuo sensibilizado. Fue definida en 1929 como un proceso que incluía tres síntomas cardinales: estornudos, obstrucción nasal y secreción mucosa. Los síntomas ocurren con la exposición al alérgeno en el paciente alérgico. Es una condición ampliamente prevalente que puede resultar en importantes secuelas físicas y morbilidades recurrentes o persistentes. (Wise et al., 2018, p. 117)

La respuesta inmune que conduce a la producción de IgE en la rinitis alérgica suele ser un fenómeno sistémico. La coexistencia de ésta con signos de atopia sistémica puede demostrarse por la reacción provocada durante las pruebas cutáneas de alergia tradicional o la asociación temporal a otras enfermedades alérgicas, como la dermatitis atópica, la alergia alimentaria y el asma alérgica, siendo este fenómeno conocido como "marcha atópica". Los procesos inmunológicos subyacentes a la rinitis mediada por IgE son similares a los de otras afecciones atópicas e implican la activación del sistema inmunitario adaptativo. La respuesta inmunitaria adaptativa se puede clasificar en términos generales en dos categorías según el subtipo de linfocitos Th predominante. El perfil Th1 es responsable de la defensa contra los patógenos intracelulares, mientras que las respuestas Th2 están implicadas en la defensa contra las infecciones parasitarias, así como la inflamación eosinofílica de la alergia mediada por IgE. La rinitis se desarrolla como resultado de la exposición al alérgeno inhalado, por lo tanto, depende en gran medida del equilibrio entre las células efectoras Th1 y Th2. (van Neerven y Savelkoul, 2017)

Por su parte, la dermatitis atópica se define como un trastorno inmunitario, que resulta cada vez más prevalente en todo el mundo. Es una enfermedad de la piel común, crónica y

refractaria que se manifiesta como eccema y prurito con exacerbaciones y regresiones repetidas. La etiología exacta de esta enfermedad sigue siendo desconocida y actualmente no se dispone de una cura. Es una de las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel más frecuentes. Se informó que la prevalencia en los EE. UU. es del 11,3 al 12,7 % y del 6,9 al 7,6 % en niños y adultos, respectivamente. Aunque su fisiopatología no se comprende por completo, se ha considerado que la disfunción de la barrera cutánea es el primer paso en el desarrollo de la marcha atópica y de la dermatitis atópica, y se produce como resultado de la desregulación inmunitaria, incluida la activación de las respuestas inmunitarias de tipo 2. Recientemente, nuevos estudios comenzaron a centrarse en un papel importante de las anomalías de la capa lipídica epidérmica, así como en las interacciones neuroinmunes y la disbiosis microbiana. Estos factores se han utilizado para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. La barrera epidérmica alterada y los desencadenantes ambientales estimulan a los queratinocitos para que liberen IL (Interleuquinas), IL-1 $\beta$ , IL-25, IL-33, y otros mediadores, que activan las células dendríticas y las células de Langerhans. Las células dendríticas activadas estimulan a las células Th2 para que produzcan IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 e IL-33, lo que provoca disfunción de la barrera, disminución de la producción de AMP (péptido antimicrobiano), alteración de la diferenciación de queratinocitos y síntomas como prurito. La dermatitis crónica se caracteriza por el reclutamiento de los subconjuntos Th1, Th22 y Th17, lo que da como resultado un engrosamiento epidérmico y una proliferación anormal de queratinocitos. (Kim et al. 2019)

De acuerdo con la Iniciativa global para el asma (GINA), el asma se define como una enfermedad heterogénea caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias y una remodelación variable que da lugar a una variedad de presentaciones clínicas, respuestas al tratamiento e historia natural a lo largo de la vida del paciente. (Horak et al., 2016, p. 542)

Según datos aportados por la Primera Encuesta Nacional de Prevalencia de asma en adultos realizada en nuestro país entre el 2014 y el 2015, 6 de cada 100 personas tuvieron algún ataque de asma en los últimos 12 meses o tomaban al momento de ser encuestados medicación para el asma; mientras que 9 de cada 100 tiene o ha tenido alguna vez asma confirmado por un médico. En Argentina, el asma ocasiona más de 400 muertes anuales y más de 15.000 hospitalizaciones por año en hospitales públicos de todo el país. El 10% de las muertes por asma ocurren en población de 5 a 39 años. (Ministerio de Salud Argentina, 2020, p. 7).

El asma puede desarrollarse a cualquier edad, pero con mayor frecuencia en la niñez. Se caracteriza por síntomas respiratorios episódicos recurrentes como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos. Las manifestaciones varían con el tiempo en duración, frecuencia e intensidad, por lo que el examen físico de un paciente puede ser normal en el momento de la presentación. Los hallazgos sugestivos incluyen sibilancias espiratorias, mucosa nasal pálida e hinchada, pólipos nasales y dermatitis atópica. Los desencadenantes típicos incluyen infecciones respiratorias, alérgenos, cambios climáticos, mala calidad del aire, humo de tabaco, ejercicio, estrés y risa. Una historia familiar o personal de enfermedad alérgica apoya el diagnóstico. El diagnóstico de asma requiere una historia compatible, así como evidencia de una limitación al flujo aéreo espiratorio variable y significativamente reversible, medida por espirometría o flujo máximo. (Mauer y Taliercio, 2020)

Aunque algunos países han visto una disminución en las hospitalizaciones y muertes relacionadas con el asma, la carga global para los pacientes debido a las exacerbaciones y los síntomas cotidianos ha aumentado casi un 30 % en los últimos 20 años. El impacto del asma no solo lo sienten los pacientes, sino también las familias, los sistemas de salud y la sociedad. (Reddel et al., 2015, p. 623)

El asma a su vez suele coexistir con las comorbilidades mencionadas, incluidas alergias multiorgánicas, como rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica y alergia alimentaria, y trastornos no alérgicos como obesidad, reflujo gastroesofágico y afecciones psiquiátricas. Hasta un tercio de los niños con asma se liberan de la enfermedad en la edad adulta temprana, y los niños superan el asma con mayor frecuencia que las niñas. (Holgate et al., 2015)

Entre los factores del huésped que favorecen el desarrollo de asma se encuentran:

- Genéticos. Múltiples polimorfismos genéticos se han asociado con el desarrollo de asma, más notablemente el locus del cromosoma 17q21 que contiene ORMDL3, GSDMB y ZPBP2, y otros genes identificados por asociación de todo el genoma (IL1RL1/IL18, TSLP, HLA-DQ, IL2RB, SLC22A5, RORA, IL33 y SMAD3). Los antecedentes de asma en la madre son un predictor más fuerte de poder desarrollarla en los niños, lo que sugiere que el entorno intrauterino contribuye a esta susceptibilidad.

- Obesidad. Se ha identificado a esta enfermedad como otro factor de riesgo para el inicio del asma y probablemente tenga componentes ambientales y del huésped. (Jackson et al., 2014, p. 140)

Dentro de los factores ambientales que influyen en el riesgo de desarrollo de asma se encuentran:

- la sensibilización a aeroalergenos en los primeros uno a dos años de vida, las infecciones del tracto respiratorio inferior por el virus respiratorio sincitial (VSR) y el rinovirus humano (RV).

- Humo de cigarrillo. El período intrauterino es una fase crítica del desarrollo pulmonar, y se sabe que el tabaquismo materno influye en el crecimiento y desarrollo pulmonar y aumenta el riesgo de asma.

- Contaminación del aire. La exposición a contaminantes del aire exterior como el ozono, el dióxido de azufre, las partículas y el óxido de nitrógeno se asocia con un mayor riesgo de asma. Los gases de escape y la quema de carbón, petróleo crudo y madera son fuentes importantes de contaminantes. Además, existe evidencia de que la calidad del aire interior, incluida la exposición al moho, está asociada con la aparición de asma.

- Estrés. La pobreza, la violencia, la ansiedad materna y la ansiedad infantil representan tensiones tempranas en la vida que pueden alterar el curso normal de la morfogénesis y maduración pulmonar, lo que lleva al inicio y la exacerbación del asma. El estrés materno durante el embarazo influye en la programación de los sistemas fisiológicos integrados en sus bebés (p. ej., función neuroendocrina, autonómica e inmunitaria), puede ser transgeneracional y

está asociado con un mayor riesgo de asma. (Jackson et al., 2014, pp. 140-141)

Entre los factores protectores que se conocen, se destaca la exposición microbiana en la vida temprana. En este sentido, estudios realizados en niños criados en granjas de animales en Europa Central demostraron un riesgo notablemente menor de desarrollar asma. No se conocen los mecanismos de este efecto protector, pero se cree que la exposición a productos bacterianos desempeñaría este papel. De manera similar, se está consolidando la evidencia de que la exposición a mascotas con pelo antes del primer año de edad, más específicamente perros, puede proteger contra el desarrollo de asma, y estos hallazgos también podrían estar relacionados con exposiciones microbianas alteradas. (Jackson et al., 2014, p. 141)

Respecto a la dieta y el microbioma del huésped, los datos experimentales en ratones muestran claramente que la manipulación del microbioma intestinal a través de la dieta puede influir en el desarrollo de fenotipos del asma. Estos datos han aumentado el interés en el papel de la dieta en los primeros años de vida en la configuración de las respuestas inmunitarias alérgicas en los niños y en la posibilidad de que modificar la dieta y el microbioma intestinal puede ser una estrategia novedosa para prevenir esta enfermedad. (Jackson et al., 2014, p. 141)

La prevalencia del asma ha aumentado en muchas partes del mundo durante las últimas décadas y, principalmente en países occidentales desarrollados. La causa de la epidemia que comenzó a fines de la década de 1970 no está clara, pero el aumento en su prevalencia es consistente con un aumento en otras enfermedades inmunomediadas, como la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple. La investigación epidemiológica reciente se ha centrado en los cambios en la dieta materna durante el embarazo, particularmente en los niveles de micronutrientes como los ácidos grasos omega 3, el folato y la vitamina D (los dos últimos modifican la metilación), microbiota, prematuridad y uso materno de paracetamol durante el embarazo y la posible intervención en la programación fetal del intestino y las vías respiratorias (Jackson et al., 2014).

Las marcadas diferencias en las tasas de asma en todo el mundo, los cambios en períodos cortos y las poblaciones migratorias sugieren que esta enfermedad no es la consecuencia inevitable de la predisposición genética. Esto es importante, ya que la capacidad de modificar el entorno de vida temprano, la dieta y el estilo de vida significa que se pueden lograr tasas más bajas de asma sin medicamentos o infraestructuras médicas sofisticadas y en todo el mundo. (Jackson et al., 2014, p.140)

Respecto a su fisiopatología y su raíz, en las personas con asma, las respuestas de las vías respiratorias a los estímulos provocadores permanecen constantes: broncoconstricción, hiperreactividad bronquial e inflamación. De éstos, la inflamación de las vías respiratorias ha demostrado ser la más susceptible a las modalidades integradoras. Los desencadenantes alérgicos se encuentran son los predominantes en la exacerbación del asma. En un individuo atópico, con hiperreactividad característica de las vías respiratorias, la introducción de un alérgeno en las vías respiratorias desencadena una serie de reacciones bien definidas, que comienzan con la desgranulación de los mastocitos y la liberación de

aminas vasoactivas, enzimas y leucotrienos, que desencadenan la broncoconstricción del músculo liso. Las células auxiliares T alérgicas, o células Th2, luego secretan citocinas y quimiocinas que reclutan otras células para las vías respiratorias. La afluencia celular da como resultado la producción de moco que contribuye aún más a la cascada inflamatoria. (Yeh y Horwitz, 2017)

Tanto en adultos como en niños, el asma se ha clasificado tradicionalmente por la gravedad de los síntomas o el grado de control de la enfermedad logrado mediante un proceso de manejo gradual, en el que los pacientes se agrupan en una de cuatro o cinco categorías que se usan para determinar los requisitos de tratamiento con medicamentos de control. Estos medicamentos incluyen corticosteroides inhalados (ICS), agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de acción prolongada, antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA) y, para la enfermedad más grave, el anticuerpo monoclonal específico de IgE Omalizumab. Aunque este enfoque gradual ha mejorado el tratamiento del asma y ha reducido la dependencia de los broncodilatadores inhalados de acción corta (SABA) para el alivio de los síntomas, ninguno de estos tratamientos ha demostrado alterar la evolución natural de la enfermedad. (Holgate et al., 2015, p.1)

Desde la medicina de precisión existen actualmente varias líneas de estudio y terapéuticas, alternativas a las tradicionalmente utilizadas, que están direccionadas a la causa de la enfermedad y prometen ser una alternativa eficaz en el tratamiento de las patologías alérgicas, que generan elevados costos y alteraciones de la calidad de vida de los pacientes alérgicos.

En cuanto a la perspectiva de la medicina de precisión está claro que el desarrollo de enfermedades alérgicas mediadas por IgE está influenciado por muchos factores, incluidos factores genéticos y ambientales como la contaminación y la agricultura, y también por la nutrición. La nutrición puede afectar el desarrollo de alergias durante el desarrollo intrauterino, después del nacimiento durante la lactancia o la alimentación con biberón, y más tarde después del destete cuando se introducen otros alimentos (van Neerven y Savelkoul, 2017).

Los primeros mil días de vida son cruciales en el crecimiento y desarrollo de los bebés. Especialmente durante el primer año tienen una dieta de variabilidad limitada, que consiste principalmente en leche materna y/o fórmula infantil, seguida de la introducción de leche vacuna y alimentos sólidos. Como consecuencia, la composición de estos alimentos tiene un efecto más destacado sobre el desarrollo inmunitario que en etapas posteriores de la vida, cuando la dieta es más variada y el sistema inmunitario ya ha madurado. Después del destete y la introducción de leche y alimentos sólidos en la dieta, factores adicionales pueden prevenir o contribuir al desarrollo de alergias. Esencialmente, todos los antígenos dietéticos son proteínas y, por lo tanto, se recomiendan dietas altamente digeribles para personas alérgicas a los alimentos para reducir la cantidad de antígenos intactos que llegan a las placas de Peyer. Los alimentos sólidos asociados con una menor prevalencia de alergias incluyen frutas y verduras, vitaminas, ácidos grasos poliinsaturados y leche de vaca (cruda), pero es posible que el procesamiento de los alimentos también afecta el desarrollo de alergias. (van Neerven & Savelkoul, 2017, p. 2)

Recientemente, se ha sugerido que la relación entre la dieta occidental y las alergias yacería en el consumo de ultraprocesados. El procesamiento térmico de los productos comestibles actuales induce reacciones de Maillard, "pegando" los carbohidratos a las proteínas de los alimentos, aumentando sus propiedades inmunogénicas y alergénicas, promoviendo así el desarrollo de respuestas IgE a los alérgenos alimentarios. (van Neerven & Savelkoul, 2017, p. 3)

Según hace referencia Akdis en su artículo:

Ha habido un fuerte aumento de las enfermedades alérgicas y autoinmunes, alcanzando proporciones epidémicas y afectando ahora a más de mil millones de personas en todo el mundo. Estas enfermedades son más comunes en los países industrializados y su prevalencia sigue aumentando en los países en desarrollo en paralelo con la urbanización y la industrialización. Las barreras cutáneas y mucosas intactas son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos, ya que los protegen de infecciones, toxinas ambientales, contaminantes y alérgenos. Se ha demostrado una barrera epitelial defectuosa en condiciones alérgicas y autoinmunes como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, esofagitis eosinofílica, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Además, la permeabilidad del epitelio intestinal también está implicada en condiciones metabólicas y autoinmunes sistémicas tales como diabetes, obesidad, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante y hepatitis autoinmune. Finalmente, se sospechan respuestas inflamatorias a distancia debidas a un "intestino permeable" y cambios en el microbioma en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la depresión crónica y los trastornos del espectro autista. (Akdis, 2021)

La autoinmunidad ocurre debido a la permeabilidad intestinal como consecuencia de la existencia de espacios agrandados entre las células de la pared intestinal. Estos espacios crean un ambiente con fugas, y grandes moléculas de proteína sin digerir ingresan al torrente sanguíneo estimulando la respuesta inmune y las células T comienzan a producir anticuerpos contra estas moléculas más grandes, mientras que en el tracto intestinal saludable, las uniones estrechas limitan el transporte de moléculas grandes (0,500 Da) a través del epitelio. (Farshchi et al., 2017, p. 378)

El microbioma humano comprende la comunidad compleja de microorganismos que residen e interactúan con el cuerpo humano. El intestino adulto es un refugio para aproximadamente 100 billones de microbios y se cree que el microbioma representa aproximadamente el 90 % de todas las células del cuerpo humano. Los microbiomas de los individuos varían, probablemente debido al hecho de que el crecimiento, el desarrollo y la composición del mismo se ven afectados por complejas interacciones entre el medio ambiente, la dieta y los factores relacionados con el huésped. El Proyecto del microbioma humano comenzó en 2007 y, como resultado, surgieron numerosos datos que examinan las asociaciones de la microbiota del tracto respiratorio, la cavidad oral, el intestino, la piel y el tracto genitourinario con el desarrollo de procesos patológicos, incluidas la alergia y el asma. Mecánicamente, se cree que una interrupción en las bac-

terias gastrointestinales altera la tolerancia inmunológica de la mucosa. Varios autores han encontrado asociaciones de diversidad microbiana intestinal reducida con el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños en edad escolar. (Wise et al., 2018, p. 136)

La relación entre el microbioma y el desarrollo de la atopia es compleja y no se comprende por completo. Los datos preliminares de estudios observacionales sugieren que la exposición microbiana, especialmente en la infancia, da forma al microbioma intestinal y de las vías respiratorias, afectando los subsiguientes sistemas inmunológicos Th2 o Th1. Dado el vínculo entre la flora intestinal y la atopia, la manipulación del microbioma a través de la administración de probióticos teóricamente podría conducir a una mejoría clínica de la enfermedad alérgica. Se ha postulado que los probióticos provocan efectos inmunomoduladores en la enfermedad atópica a través del tejido linfoide asociado al intestino. La estimulación de las células dendríticas induce respuestas Th1 a través de IL-12 e Interferones (IFN), como IFN- $\gamma$ , produciendo regulación al alza de las células T reguladoras a través de IL-10 y TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante Beta), y supresión de las vías Th2 a través de la regulación a la baja de IL-4, IgE, IgG1 e IgA. (Wise et al., 2018, p. 239)

Según el estudio de gran magnitud de Zajac et al., se identificaron un total de 23 estudios con 1919 pacientes, incluidos 21 ensayos controlados aleatorios doble ciego y 2 estudios cruzados aleatorios. En los ensayos individuales se utilizaron múltiples cepas probióticas, poblaciones de estudio y medidas de resultado. Diecisiete estudios mostraron un beneficio clínico significativo del uso de probióticos en al menos una medida de resultado en comparación con el placebo, mientras que 6 ensayos no mostraron ningún beneficio. 19 estudios emplearon especies de *Lactobacillus*, 6 estudios *Bifidobacterium*, y 1 estudio *Tetragenococcus halophilus*, *Escherichia coli*, y *Bacillus clausii*.

Los probióticos podrían ser beneficiosos para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica; sin embargo, la evidencia actual sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad de los estudios y las variables medidas de resultado. Se necesitan estudios adicionales de alta calidad para establecer recomendaciones apropiadas (Zajac et al., 2015).

La flora intestinal saludable incluye más de 400 especies, y varios microorganismos no patógenos conducen al establecimiento de una inmunidad protectora contra los trastornos alérgicos, ya que el sistema inmunitario intestinal comprende la porción más sustancial del sistema inmunitario general y permanece expuesto a las bacterias intestinales. La estimulación por parte de las bacterias comensales del intestino durante los primeros años de vida es esencial para el direccionamiento de las células reguladoras. Los lactantes con dermatitis alérgica u otras enfermedades alérgicas muestran una colonización intestinal menos frecuente por *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, lo que se espera en individuos sanos, y más por *Clostridium* o *Staphylococcus* en comparación con los lactantes no alérgicos. (Lise et al., 2018, pp. 998-999)

Los pacientes con dermatitis tienen números significativamente más bajos de *Bifido-*



*bacterium* comensal intestinal y números más altos de *Staphylococcus* que los sujetos de control sanos. Se postula que el crecimiento excesivo de bacterias patógenas, como *Escherichia coli* y *Clostridium difficile*, está asociado con una disminución de bacterias beneficiosas, reducción de la inducción de células T reguladoras (Treg), pérdida de tolerancia inmunológica y aumento de la permeabilidad intestinal. Estas observaciones respaldan la hipótesis de que la composición microbiana específica en el intestino impidió la inmunidad desplazada por Th2 y estimuló la inmunidad reguladora, produciendo células dendríticas reguladoras y células Treg. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar cómo la disbiosis afecta la función de barrera epidérmica y el desarrollo de la dermatitis atópica. (Kim et al., 2019, p. 87)

El uso de sustancias que actúen en esta vía del sistema inmunológico, como Pro y prebióticos, resulta actualmente de gran interés. Los prebióticos son sustancias no digeribles que benefician al huésped al estimular selectivamente el crecimiento o la actividad de un grupo específico de bacterias intestinales. Por su parte, los probióticos se definen como suplementos alimentarios microbianos vivos que brindan beneficios cuando se administran de manera adecuada. Estimulan selectivamente el crecimiento de ciertas bacterias en el intestino grueso, produciendo así un efecto probiótico. Además, son útiles para equilibrar la microecología intestinal, restaurar la permeabilidad intestinal, mejorar la función de barrera inmunológica intestinal y disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias. Estimulan selectivamente el crecimiento de ciertas bacterias en el intestino grueso, mejorando la biodisponibilidad del calcio, reduciendo el desarrollo de lesiones precancerosas en el colon y la inflamación de la mucosa en diversos trastornos gastrointestinales. La respuesta individual a los probióticos está determinada por la cepa y la dosis del probiótico, por los antecedentes genéticos, el estilo de vida, la dieta y la microbiota residente de la persona. Además, diferentes cepas de probióticos actúan en diferentes vías de mediadores inflamatorios (Lise et al., 2018).

La evidencia sugiere que la microbiota intestinal juega un papel importante en la patogenia de la dermatitis atópica, pero su mecanismo exacto aún no está claro. Se ha informado ampliamente que los probióticos actúan sobre el sistema inmunológico. Son microorganismos vivos con efectos inmunomoduladores que estimulan las citoquinas Th1 y suprimen la respuesta Th2, que están siendo investigados para el tratamiento de diversas enfermedades. Los probióticos más utilizados son parte de la microflora intestinal como los lactobacilos, las bifidobacterias y los enterococos (Lise et al., 2018).

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue abordar un caso clínico de asma y alergia desde el enfoque de la medicina de precisión. Se intentó establecer diagnósticos diferenciales desde la mirada de medicina de precisión, incorporando nuevos conocimientos y avances sobre el abordaje y terapéutica de dichas patologías. Se analizó de forma crítica el enfoque, resolución y tratamiento del caso aportando medidas terapéuticas complementarias a las de la medicina convencional. De este modo, se propone mejorar la calidad de vida de los pacientes con asma

y alergia, y actuar como un disparador de nuevas investigaciones.

### Presentación del Caso Clínico

Paciente de sexo femenino, 31 años, cuyo motivo de consulta fue: disnea de esfuerzo y alergias a repetición.

Como enfermedades crónicas no transmisibles presentaba diagnóstico previo de asma, con crisis moderadas desde su infancia, en tratamiento y seguimiento por neumología. Refirió que dichos episodios se aplacaron en la adolescencia y luego de su último embarazo (hace 6 años) reaparecieron.

A la anamnesis manifestó sentirse cansada, con baja energía, presentó disnea al realizar actividades de la vida diaria, y moderada dificultad para hacer actividad física. Alergias de piel y rinitis de repetición. Dispepsia, dolor y distensión abdominal recurrente. Ciclos menstruales con hipermenorrea. Episodios de ansiedad y palpitaciones ocasionales.

Respecto a la medicación que se utilizaba mencionó: Furoato de Fluticasona spray nasal 27,5 mcg 1 disparo/día, Salbutamol 100 mcg aerosol de rescate, Loratadina 10 mg más Betametasona 0,6 mg V.O en episodios de alergias y Meprednisona 40 mg en crisis asmáticas. Budesonide 200 mg cápsula inhalatoria 1 /día, Omeprazol 20 mg 1/día.

Al indagar sobre su estilo de vida refirió una alimentación desequilibrada, rica en azúcares, lácteos, harinas refinadas, ultraprocesados, y baja en fibra frutas y verduras. No realizaba ejercicio físico. No consumía tabaco. Sufrió de tensión y ansiedad por estar al cuidado de su niña pequeña y palpitaciones frecuentes. Sufrió de ataques de pánico, bulimia con compensación en su adolescencia.

Como antecedentes familiares, refirió que su madre era asmática, alérgica e hipertensa, y su padre es obeso.

Concurrió con estudios previos indicados por su neumonólogo, los cuales arrojaron los siguientes resultados: 7/12/20 Hemoglobina (Hb): 12 Hematocrito: 35.7 Volumen de sedimentación globular (VSG): 80 Proteína C reactiva: ++ Factor reumatoideo: negativo Orina: normal Glucosa: 100 Factor anti nuclear: negativo Transaminasa glutámico oxalacetica (GOT): 10 Transaminasa glutámico piruvica (TGP): 16 IgA: 112 IgE: 29, 28/10/20: Hb: 12.2 VSG: 10 Glucosa: 83 Urea: 18 Creatinina: 0.61 GOT: 11 GPT: 8 Amilasa: 40 IgA antitransglutaminasa: 1 Anticuerpos Sars cov 2: -

Al examen físico se constató normopeso (65,7 kg), con una altura de 163,5 cm, presentando un Índice de masa corporal (IMC) de 24,79, una circunferencia de cintura de 76 cm. Su Tensión Arterial fue de 120/80 mm Hg. Impresionó un buen estado general con signos vitales estables, facie pálida, ojerosa. Buena entrada bilateral de aire, con una espiración prolongada. Su saturación de O2 era de 98 % aire ambiente, sin ruidos agregados, a la auscultación cardiovascular ruidos netos, sin soplos, ritmo regular. En la inspección se observó piel seca, querato-

sis folicular en brazos. Resto de examen físico dentro de los límites normales.

#### *Diagnósticos diferenciales*

Los diagnósticos diferenciales planteados fueron los siguientes: asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, ansiedad/hiperestrés, hiperpermeabilidad intestinal (Leaky Gut), disbiosis intestinal, Sensibilidad/intolerancia al gluten, Inflamación crónica.

#### *Intervención terapéutica*

En base a los diagnósticos presuntivos se plantearon las siguientes intervenciones: en primera instancia una Guía de alimentación saludable, con base Mediterránea, antiinflamatoria, baja en gluten y lácteos, sin ultraprocesados y refinados. Rica en fibra, frutas, verduras, proteína, Hidratos de carbono (HC) complejos, y grasas saludables. Se solicitaron estudios, Electrocardiograma y Laboratorio, interconsulta con psicología y estrategias para control de hiperestrés.

Se indicaron suplementos: omega 3 , 1000 mg eicosapentanoico/docosahexaenoico (EPA/DHA), 2 gramos/día, Polivitamínico 1 cápsula/ día (Acido ascórbico 250 mg, Vitamina B1 100 mg, Vitamina B2 50 mg, Vitamina B3 25 mg, Nicotinamida 12,5 mg, Vitamina B560mg, Vitamina B6 50 mg, Ácido fólico 400 mcg, Vitamina B12 150 mcg, Biotina 15 mcg, Magnesio glucuronato 75 mcg, Zinc gluconato 15 mg, Selenio orgánico 75 mcg, Manganeso gluconato 1 mg, Cromo picolinato 100 mcg, Colina bitartrato 25 mcg, Inositol 25 mg, Betacaroteno 500 UI, Vitamina A 2000 UI, Vitamina D3 2000 UI, Vitamina E 1000 UI), Vitamina C en polvo 3 g/día. Por otra parte, se indicó un protocolo para tratamiento de Disbiosis intestinal: Kéfir de agua 1/2 vaso por día, Probiótico (Vita Bios) > 1000000 Ufc/ml (cepas: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium Lactis*, *Lactobacillus Casei*, *Streptococcus Thermophilus*, *Bifidobacterium Longum*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactococcus lactis subsp. Lactis*, *Lactobacillus Salivarius*), L-Glutamina 3-5 g/día, Gel de aloe vera bebible 10 ml/día.

#### *Evolución*

Dos meses después, la paciente concurre a consulta, trae resultados de estudios cardiológicos: ECG: dentro de límites normales. Ecocardiograma 26/1/21: insuficiencia tricuspídea leve, Fracción de eyección 69 %, resto normal Holter 5/4/21: normal, además un laboratorio 21/1/21 (solicitado por neumología): Albúmina: 4,5 Tirotrófina (TSH): 0,44 Anticuerpo antiestreptolisina (ASTO) 155,6 PCR: 1 Hemoglobina: 13,1 Hematocrito: 42 IgA: 134 IgE: 27,5 IgG: 1088 IgM: 291 Glucosa: 100 Creatinina: 0,65 T4Libre: 1,21. Trae además una RX de senos paranasales 21/1/21: engrosamiento mucoso senos maxilares. Seno frontal parcialmente velado. Y un estudio de alergia que demuestra ser positiva a ácaros e histamina, resto Negativo.

En esta consulta la paciente refiere sentirse muy bien, mejor ánimo y energía, volvió a tomar infusiones (mate) que antes no toleraba, disminuyó el dolor e inflamación digestiva, mejora progresiva de la energía. Solo menciona que presenta palpitations al hacer ejercicio. Bajó mucho de peso (10 kg). Como nueva intervención se solicitan estudios con ferritina y vitamina D. Aumentar ingesta calórica.

Concurre nuevamente luego de 4 meses de la consulta inicial con nuevos resultados de estudios 5/5/21 Hb: 12,3 Glóbulos Blancos: 6610 Ferremia: 66 Transferrina: 256 Ferritina: 37 Vitamina

B12: 245 Vitamina D: 9,20 IgE: 18 Cortisol: 19.3. Se constata al examen físico que continúa su descenso de peso. Nos manifiesta que realiza rutinas de ejercicio en su casa con su peso corporal y algunas caminatas. En esta consulta se plantea como intervención: respetar comidas principales y plan alimentario, Vitamina D en cápsula mensual (100000 UI y gotas 5000 UI/día), Polper B12 (Vitamina B12 y asociados), y se indica comenzar ejercicio de fuerza.

### *Desenlace*

Luego de 6 meses de la consulta inicial concurre nuevamente a control, concurre con estudios que arrojan los siguientes resultados: Radiografía de senos paranasales 17/8/21: normal, sin engrosamiento mucoso ni patología sinusal. Un análisis del 13/8/21 que arroja el siguiente resultado: Hb: 12,6 Hematocrito: 39,5 Glucosa: 89 TSH: 0.91 T4 Total: 7,6 T4Libre: 1,22 T3: 1,14 Anticuerpos antitiroglobulina: 28 Antitiroglobulina Ultrasensible: 15 Vitamina D: 73,2 La paciente manifiesta sentirse con muy buen ánimo y energía y sin cansancio. Mejoró y redujo francamente sus episodios de alergias, inflamación. Franca mejoría de su dispepsia y síntomas gastrointestinales. No ha presentado crisis de asma desde el inicio de la terapéutica.

## **DISCUSIÓN**

Según se manifestó en el caso, la paciente presentaba reiteradas consultas al sistema de salud por cuadros recurrentes desde su infancia. Éstos estaban caracterizados por crisis de asma, ansiedad, síntomas digestivos, rinitis y alergias de piel a repetición. Habiendo recibido tratamiento con múltiples terapias y medicaciones, y a pesar de ello, solo obtenía mejoras transitorias y parciales de sus patologías, con una regular evolución de la enfermedad.

El asma y alergia representa un motivo de consulta habitual en la consulta de médica y es un desafío clínico para el médico de familia. Frecuentemente estas patologías son abordadas desde la medicina tradicional, con la utilización de diversos fármacos, con lo cual en muchas ocasiones no se logra un control completo de los síntomas y la enfermedad.

En este caso se planteó un abordaje desde la medicina de precisión, pretendiendo dirigir la terapéutica a la causa y fisiopatología de la enfermedad. La paciente concurrió con el diagnóstico previo de asma y alergias, por lo cual se procedió, luego de la anamnesis, exploración clínica y evaluación de estudios previos, a realizar los diagnósticos diferenciales desde el enfoque mencionado.

La presencia de rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma permitieron dilucidar la existencia de la llamada "marcha atópica". A pesar de presentar niveles normales de IgE, presentaba pruebas cutáneas positivas de alergia, que pusieron de manifiesto la existencia de atopia sistémica. La presencia de síntomas y manifestaciones clínicas digestivas recurrentes permitieron además estimar la presencia de disbiosis intestinal.

Cada vez hay más pruebas de una interacción cruzada entre el intestino y el pulmón, el llamado eje intestino-pulmón, y se ha destacado su importancia para el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria. Los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal influye en la microbiota pulmonar y viceversa no se comprende completamente, pero se sugiere que

las enfermedades intestinales y respiratorias muestran cambios patológicos superpuestos y podría ocurrir un cambio de inflamación intestinal a inflamación pulmonar. Por lo tanto, las alteraciones en este intercambio bidireccional están relacionadas con una mayor aparición de enfermedades de las vías respiratorias como el asma. De acuerdo a dichos hallazgos, es evidente que los pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas tendrían una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares (Hufnagl et al., 2020).

En el mismo sentido, hay cada vez más evidencia científica que asocia el desbalance de la microbiota intestinal con el desarrollo de alergias. Adicionalmente, el consumo de Inhibidores de la bomba de protones, corticoides y la utilización recurrente de antibióticos favorecen la prevalencia de disbiosis intestinal (Hufnagl et al., 2020). Esto coincide con el caso descrito, en base a la anamnesis medicamentosa recabada en el caso, se puede ver la utilización de fármacos que se asocian fuertemente a perpetuar dicho estado.

La primera intervención terapéutica consistió en indicar un cambio de alimentación, en base a una dieta mediterránea, antiinflamatoria, baja en gluten, lácteos, y sin ultra procesados o refinados. Rica en fibra, frutas, verduras, proteína, HC complejos, y grasas saludables. Tal como fue mencionado en la sección introductoria, la alimentación y la dieta juegan un papel crucial en la predisposición y desarrollo de alergias (van Neerven & Savelkoul, 2017). Más específicamente, existe una fuerte asociación entre una dieta rica en gluten y de baja calidad nutricional, como la llevada a cabo por la paciente, con el desarrollo de hiperpermeabilidad intestinal. Pese a que en el área local no se dispone de métodos de laboratorio para su diagnóstico, la sintomatología presentada, alergias, síntomas gastrointestinales recurrentes, permitieron sospechar como diagnóstico diferencial la presencia de esta hiperpermeabilidad intestinal o leaky gut. Este síndrome está asociado con una sobreexpresión de la proteína zonulina, que regula el flujo de moléculas entre el intestino y el torrente sanguíneo mediante la separación de las uniones estrechas intercelulares. Entre los diversos estímulos luminales intestinales potenciales que pueden estimular la liberación de zonulina, la pequeña exposición a grandes cantidades de bacterias (crecimiento excesivo de bacterias) y el gluten, se han identificado como los dos desencadenantes más poderosos de esta patología (Fasano, 2020).

En este caso, se comprobó la presencia de síntomas relacionados a sensibilidad al gluten no celíaca. La sensibilidad al gluten no celíaca es una condición caracterizada por síntomas intestinales y extraintestinales que ocurren poco después de la ingestión de gluten y/u otras proteínas presentes en cereales como el trigo, la espelta, el centeno, la cebada y sus derivados en pacientes en los que se han excluido la enfermedad celíaca. La presentación clínica varía desde un síndrome de intestino irritable (por ejemplo hinchazón, dolor abdominal, evacuaciones intestinales alternas, diarrea franca o estreñimiento) y/o síntomas del intestino superior (síntomas similares al reflujo gastroesofágico, por ejemplo acidez estomacal, así como otros más atribuibles a desde dispepsia funcional como plenitud posprandial, saciedad temprana, náuseas y vómitos) hasta manifestaciones extraintestinales (dolor de cabeza, ansiedad, depresión, mente nublada, síntomas similares a la fibromialgia y dermatitis/erupciones cutáneas). En particular, los síntomas inducidos por el gluten/trigo mejoran rápidamente con la retirada de los cereales ofensivos y recaen después de la reexposición. (Caio et al., 2020, p. 4) Se ha postulado la “hipótesis de la disbiosis del intestino permeable” en la patogenia de la

sensibilidad al gluten no celíaca. De hecho, se ha demostrado una barrera intestinal alterada en estos pacientes, tanto in vivo, mediante la prueba de lactulosa-manitol y el ensayo de zonulina (niveles elevados de zonulina en suero). En particular, la dieta libre de gluten conduce a una normalización de estos marcadores que demuestran un vínculo entre la dieta, la barrera intestinal y la activación inmune sistémica en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca. En este contexto y en base a la interacción constante entre la barrera epitelial intestinal, la microbiota intestinal, los alimentos y el sistema inmunitario, es probable que cualquier potencial noxa, incluidos los componentes dietéticos, por ejemplo, gluten y/u otras proteínas de trigo, perturben este ajuste fino y precipiten los síntomas que experimentan los pacientes con esta condición. (Caio et al., 2020, p. 4)

Sin embargo, a pesar de los avances en una mejor comprensión de la importancia de la dieta gluten free, su efecto en la microbiota intestinal de los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca es un tema desafiante, que hasta el momento sigue sin dilucidar. En sujetos sanos, esta dieta provoca el agotamiento de especies beneficiosas, por ejemplo, bifidobacterias, a favor de patógenos oportunistas, por ejemplo, *Enterobacteriaceae* y *Escherichia Coli*. Por el contrario, en pacientes con enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca, provocó un efecto positivo sobre los síntomas gastrointestinales al ayudar a restaurar la población de microbiota y al reducir las especies proinflamatorias, y demostró una reducción de linfocitos intraepiteliales duodenales y células caliciformes productoras de mucina, mientras que aumentó la variabilidad bacteriana. (Caio et al., 2020, p. 6)

En base a los datos que muestran la asociación entre la ingesta de leche y la producción de mucosidad en personas con alergias y asma, en este caso, se redujo el consumo de estos productos. No existe evidencia clara al respecto, sin embargo, varias hipótesis biológicamente plausibles pueden apoyar tal asociación. Por ejemplo, los pacientes con asma tienen niveles más altos de una mucina específica en las vías respiratorias (MUC5AC) en relación con los pacientes sin asma. Ciertos tipos de leche (de razas específicas de vaca) contienen una proteína llamada  $\beta$ -CM-7, que se ha demostrado que estimula la producción de MUC5AC. Se ha planteado la hipótesis de que la ingestión de leche puede conducir a la estimulación de la producción de mucina respiratoria en las vías respiratorias y, por lo tanto, aumentar la producción de flema. Una prueba breve (de 4 a 6 semanas) de evitar los lácteos puede ser útil para discernir dicha asociación en individuos seleccionados (Yeh y Horwitz, 2017).

Continuando con la incorporación de cambios alimentarios, la dieta indicada fue rica en ácidos grasos omega 3. Un paso inicial importante en la mayoría de las afecciones inflamatorias, incluido el asma, es el catabolismo de las grasas derivadas de la membrana celular para entrar en la vía del ácido araquidónico. La célula utiliza estos ácidos grasos para sintetizar muchos mediadores inflamatorios significativos en una exacerbación del asma, incluidos los leucotrienos. Se sabe que las alteraciones en la ingesta dietética de grasas afectan la composición de ácidos grasos de las membranas celulares. La suplementación con omega-3 disminuye la proporción de ácidos grasos omega-6 a omega-3 en la membrana lipídica de las células inflamatorias, creando así menos sustrato para la producción de mediadores inflamatorios. Este proceso, a su vez, disminuye la producción de muchos compuestos bioactivos potentes, por ejemplo, leucotrienos, que están íntimamente involucrados en la inflamación alérgica. Los ensayos clínicos

de suplementos de ácidos omega-3 a partir de fuentes de pescado y plantas en el tratamiento del asma y las enfermedades alérgicas han sido inconsistentes. En un ensayo clínico pequeño, los pacientes con asma que consumían una dieta con un contenido elevado de omega-3 a omega-6 mostraron una marcada mejoría en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Por lo tanto, una mayor ingesta dietética de omega-3 (o un ensayo de suplementos de omega-3) en algunos pacientes puede ser una intervención clínica útil (Yeh y Horwitz, 2017).

Hasta hace unos 100 años, la relación omega-6/3 ha sido de alrededor de 4:1 o menos. Sin embargo, la dieta occidental típica ahora brinda una proporción de omega-6/3 de aproximadamente 20:1 a favor de los omega-6. Esto predispone a respuestas inflamatorias suprafisiológicas y perpetúa la inflamación crónica de bajo grado. El consumo excesivo de ácido linoleico, principalmente de aceites de semillas omega-6 industriales, y la falta de omega-3 de cadena larga en la dieta crea un estado proinflamatorio, proalérgico y protrombótico. Reducir la proporción de omega-6/3, en particular mediante la reducción de la ingesta de aceite de semilla de omega-6 refinado, y aumentar la ingesta de omega-3 marinos, ya sea a través de la dieta o mediante suplementos, puede ser una estrategia eficaz para reducir la inflamación, las alergias y reacciones autoinmunes (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

Los ácidos grasos omega-3, el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), se encuentran naturalmente en el aceite de pescado y comúnmente se cree que son nutrientes antiinflamatorios, con efectos protectores en enfermedades inflamatorias como el asma y las alergias. Los mecanismos de estos efectos siguen siendo en su mayoría desconocidos, pero son de gran interés por sus posibles aplicaciones terapéuticas. Se han realizado una gran cantidad de estudios epidemiológicos y observacionales que investigan el efecto de la ingesta de pescado o la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo, la lactancia, la infancia y la edad adulta sobre los resultados de asma y alergias. En su mayoría indican efectos protectores y sugieren una relación causal entre la disminución de la ingesta de aceite de pescado en las dietas modernas y un número creciente de personas con asma u otras enfermedades alérgicas. Los mediadores pro-resolución especializados (SPM: protectinas, resolvinas y maresinas) se generan a partir de ácidos grasos omega-3 como EPA y DHA a través de varias reacciones enzimáticas. Estos mediadores contrarrestan la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y promueven la resolución de la inflamación in vivo. Varios informes han indicado que la biosíntesis de SPM está alterada, especialmente en el asma grave, lo que sugiere que la inflamación crónica en el pulmón podría deberse a un defecto de resolución (Miyata y Arita, 2015).

Se administraron probióticos con recuento de cepas mayor a un millón. Existen muchos estudios en los cuales se emplea la utilización de probióticos como tratamiento de alergias. Según un estudio de gran magnitud (Zajac et al., 2015), por ejemplo, se identificaron un total de 23 estudios con 1919 pacientes, incluidos 21 ensayos controlados aleatorios doble ciego y 2 estudios cruzados aleatorios. En los ensayos individuales se utilizaron múltiples cepas probióticas, poblaciones de estudio y medidas de resultado. Diecisiete estudios mostraron un beneficio clínico significativo del uso de probióticos en al menos una medida de resultado en comparación con el placebo, mientras que 6 ensayos no mostraron ningún beneficio.

Los probióticos pueden ser beneficiosos para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los

pacientes con rinitis alérgica; sin embargo, la evidencia actual sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad de los estudios y las variables medidas de resultado. Se necesitan estudios adicionales de alta calidad para establecer recomendaciones apropiadas. (Zajac et al., 2015, p. 1) El uso de probióticos se ha extendido también a la dermatitis atópica. Como hace referencia el artículo de Michelle Lisa et al. (Lise et al., 2018), en el que se describe un caso de respuesta evidente al uso de probióticos en una niña con dermatitis atópica severa, con un cambio significativo en los puntajes de severidad de la patología. La evidencia sugiere que la microbiota intestinal juega un papel importante en la patogenia de esta enfermedad, pero su mecanismo exacto aún no está claro. Se ha informado ampliamente que los probióticos actúan sobre el sistema inmunológico. Son microorganismos vivos con efectos inmunomoduladores que estimulan las citoquinas Th1 y suprimen la respuesta Th2, que están siendo investigados para el tratamiento de diversas enfermedades. Los probióticos más utilizados son parte de la microflora intestinal como los lactobacilos, las bifidobacterias y los enterococos.

En alusión a la indicación de glutamina en la paciente, se pensó su utilización como estrategia de reparación de la barrera intestinal. La glutamina, el aminoácido libre más abundante en el cuerpo humano, es un sustrato importante utilizado por las células intestinales. Se han informado las funciones de la glutamina en la fisiología de este órgano y el tratamiento de múltiples enfermedades intestinales. En la fisiología, la glutamina promueve la proliferación de enterocitos, regula las proteínas de unión estrecha, suprime las vías de señalización proinflamatorias y protege las células contra la apoptosis y el estrés celular en condiciones normales y patológicas (Kim y Kim, 2017).

No obstante, hasta el momento la bibliografía al respecto es escasa o nula, y no pudieron hallarse metaanálisis o ensayos controlados que permitan sugerir su uso con una fuerte evidencia científica.

Se utilizó la administración de Aloe Vera en formato bebible, con el objetivo de actuar sobre la presunta disfunción de la barrera intestinal de la paciente. Entre los numerosos componentes fitoquímicos del gel de Aloe Vera, los polisacáridos son el pilar de varios efectos terapéuticos. Un estudio reciente en ratones ha reportado el efecto de los procesados del gel de Aloe Vera en las uniones estrechas (Le Phan et al., 2021). Los autores observaron un aumento en la expresión de la proteína ZO-1, asociada a la integridad de las uniones intestinales estrechas. Adicionalmente, en un estudio conducido por Karin Ried y colaboradores, se administró un formulado a base de hierbas y Aloe Vera, observando una mejora significativa en la frecuencia y la gravedad de los síntomas del tracto gastrointestinal superior e inferior, incluidos indigestión, acidez estomacal, náuseas, estreñimiento o diarrea, dolor abdominal y flatulencia molesta. Además, mejoró significativamente el funcionamiento físico y los niveles de energía, estado de ánimo y sueño en un 60-80% (Ried et al., 2020).

Uno de los principales ejes de la terapéutica aplicada fue la suplementación con vitamina D, dados sus múltiples efectos benéficos en el aumento de la inmunidad, regulación de la inflamación, etc., los cuales se encuentran ampliamente respaldados por la literatura científica. La vitamina D desempeña un papel inmunorregulador y los niveles bajos de vitamina D se asocian con una disfunción inmunitaria. Además, la vitamina D se asocia con una mejor alveolarización



del pulmón y la producción de surfactante. En estudios observacionales de cohortes de nacimiento, los hijos de mujeres que informaron haber tomado vitamina D durante el embarazo tuvieron entre un 40 % y un 50 % menos de sibilancias en los primeros años de vida que los bebés de mujeres que no informaron haber tomado vitamina D (Camargo et al., 2007; Weiss y Litonjua, 2011).

No debe dejar de mencionarse la importancia de la vitamina D, en su papel en la regulación de la inflamación, la integridad de la barrera intestinal, las alergias, entre otros. Los estudios experimentales realizados con humanos y animales han informado que la vitamina D actúa de diversas formas en los sistemas inmunitario y respiratorio. En la inmunidad innata, la vitamina D puede aumentar y modular la respuesta inflamatoria frente a bacterias, virus y hongos. En la inmunidad adaptativa, afecta la modulación de la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas. La vitamina D también desempeña un papel en la regulación de la respuesta de los linfocitos T reguladores, que se sabe que son relevantes en el asma. También se ha demostrado que la vitamina D reduce la hipertrofia del músculo liso bronquial y la hiperplasia de las células caliciformes, así como el depósito de colágeno subepitelial y la actividad de los fibroblastos, típicos de la remodelación de las vías respiratorias observada en el asma (Wandalsen y Solé, 2018 ; Martineau et al., 2016).

En otro estudio aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo (Andújar-Espinosa et al., 2021), consistió en grupos paralelos de pacientes asmáticos adultos (n: 112) con 25-hidroxivitamina-D 3 sérica <30 ng/mL. El grupo de intervención recibió suplementos orales con 16 000 UI de calciferol por semana, y el grupo de control recibió placebo agregado a su tratamiento habitual para el asma. El periodo de estudio fue de 6 meses. A pesar que en este caso fueron utilizadas dosis diferentes de vitamina D3 respecto a al utilizado en la terapéutica de este caso de estudio, se puede observar que ocurrió un desenlace similar, entre los adultos con asma y deficiencia de vitamina D, la suplementación con calciferol oral en comparación con el placebo, mejoró el control del asma.

Otro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el asma es el aumento del estrés oxidativo. El zinc (Zn), la vitamina C (VC) y la vitamina E (VE) tienen funciones antioxidantes (Siripornpanich et al., 2022). Al considerar la fisiopatología del caso, y presumiendo un estado inflamatorio, manifestado tanto por los antecedentes alimentarios, signos y síntomas clínicos, y a nivel de laboratorio por el aumento de mediadores inflamatorios como PCR y VSG, se decide agregar a las medidas terapéuticas un multivitamínico, aportando estos micronutrientes, que además serán esenciales para mejorar el funcionamiento y fisiología mitocondrial y celular en general. (Milan et al., 2013)

Se administró además magnesio, dentro del suplemento multivitamínico. Se han realizado estudios de gran magnitud sobre este mineral y su implicancia terapéutica en el asma. El magnesio es un estándar de atención en el tratamiento de emergencia de las exacerbaciones agudas y se administra por vía intravenosa o en forma de nebulización. En un estudio realizado en 2633 adultos, se ha demostrado que mejora el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y reduce las admisiones a la UCI en un entorno hospitalario. En el asma crónica, también se informan asociaciones inversas entre los niveles de magnesio intracelu-

lar y la gravedad del asma (Britton et al., 1994).

## CONCLUSIONES

Lo dijo Hipócrates, 500 años AC, “Toda enfermedad comienza en el intestino”. Creímos haber sabido todo cuando descubrimos el genoma humano, pero aún estamos lejos de comprender los complejos procesos fisiopatológicos de las enfermedades. A pesar de impresionar ser seres con sofisticados sistemas e interacciones moleculares, esto aún no ha podido explicar esta delgada línea entre el inquietante y apasionante proceso de salud-enfermedad. Detenernos en estos procesos, nos ha llevado a subestimar la gran importancia de nuestra intrigante interacción con otros pequeños y diminutos organismos, otros seres vivos y nuestro ambiente. El intestino, era antes considerado un órgano cuya única función era el transportar, absorber, excretar, etc. Hoy, sin embargo, se tiene en cuenta que allí yace la mayor interfase de interacción con el ambiente que nos rodea.

En este caso clínico, se propuso abordar el asma y la alergia desde la mirada de Medicina de precisión. Haciendo análisis de la fisiopatología y de la génesis del proceso de autoinmunidad, se utilizaron dianas terapéuticas hacia estos procesos, principalmente haciendo foco en reparar la integridad de la barrera intestinal. En el transcurso de 6 meses de tratamiento, la paciente manifestó mejoras clínicas y sintomáticas de los procesos de enfermedad, sin presentar efectos adversos. A pesar de utilizar algunas estrategias terapéuticas que se encuentran aún en estudio, las medidas instauradas produjeron un alivio significativo de los síntomas en la paciente.

Finalmente, creemos y aspiramos a que este caso clínico, pueda ser el disparador de futuras investigaciones relacionadas a esta estrategia y una nueva herramienta terapéutica, que junto a los tratamientos convencionales pueda mejorar la calidad de vida y reducir las exacerbaciones en los pacientes con asma y alergias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akdis, C. A. (2021). Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? [Resumen]. *Nature reviews. Immunology*, 21(11), 739-751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>

Andújar-Espinosa, R., Salinero-González, L., Illán-Gómez, F., Castilla-Martínez, M., Hu-Yang, C. y Ruiz-López, F. J. (2021). Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax*, 76(2), 126-133. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213936>

Britton, J., Pavord, I., Richards, K., Wisniewski, A., Knox, A., Lewis, S., Tattersfield, A. y Weiss, S. (1994). Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet*, 344(8919), 357-362. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91399-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91399-4)

Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U. y De Giorgio, R. (2020). Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/nu12061832>

Camargo, C. A., Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., Kleinman, K. y Gillman, M. W. (2007). Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3), 788-795. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.788>

DiNicolantonio, J. J. y O'Keefe, J. (2021). The Importance of Maintaining a Low Omega-6/Omega-3 Ratio for Reducing the Risk of Autoimmune Diseases, Asthma, and Allergies. *Missouri Medicine journal*, 118(5), 453-459.

Farshchi, M. K., Azad, F. J., Salari, R., Mirsadraee, M. y Anushiravani, M. (2017). A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(3), 378-380. <https://doi.org/10.1177/2156587216682169>

Fasano, A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>

Holgate, S. T., Wenzel, S., Postma, D. S., Weiss, S. T., Renz, H., y Sly, P. D. (2015). Asthma. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1-22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.25>

Horak, F., Doberer, D., Eber, E., Horak, E., Pohl, W., Riedler, J., Szépfalusi, Z., Wantke, F., Zacharasiewicz, A. y Studnicka, M. (2016). Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128, 541-554. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1019-4>

Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., y Jensen-Jarolim, E. (2020). Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Seminars in Immunopathology*, 42, 75-93. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-y>

Jackson, D. J., Hartert, T. V., Martinez, F. D., Weiss, S. T., y Fahy, J. V. (2014). Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(3), 139-145. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-448LD>

Kim, J., Kim, B. E. y Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications [Resumen]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(2), 84-92. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>

Kim, M. H. y Kim, H. (2017). The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>

Le Phan, T. H., Park, S. Y., Jung, H. J., Kim, M. W., Cho, E., Shim, K. S., Shin, E., Yoon, J. H., Maeng, H. J., Kang, J. H. y Oh, S. H. (2021). The Role of Processed Aloe vera Gel in Intestinal Tight Junction: An In Vivo and In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126515>

Lise, M., Mayer, I. y Silveira, M. (2018). Use of probiotics in atopic dermatitis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(11), 997-1001. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.11.997>

Martineau, A. R., Cates, C. J., Urashima, M., Jensen, M., Griffiths, A. P., Nurmatov, U., . . . Griffiths, C. J. (2016). Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>

Mauer, Y. y Taliercio, R. M. (2020). Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(9), 569-575. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19136>

Milan, S. J., Hart, A., & Wilkinson, M. (2013). Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10), Cd010391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010391.pub2>

Ministerio de Salud Argentina. (2020). *Protocolo de orientación para el diagnóstico y manejo del asma en adultos*. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/protocolo-asma-2020.pdf>

Miyata, J. y Arita, M. (2015). Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergology International*, 64(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.08.003>

Reddel, H. K., Bateman, E. D., Becker, A., Boulet, L. P., Cruz, A. A., Drazen, J. M., Haahtela, T., Hurd, S. S., Inoue, H., de Jongste, J. C., Lemanske, R. F., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Paggiaro, P., Pedersen, S. E., Pizzichini, E., Soto-Quiroz, M., Szeffler, S. J., Wong, G. W. K. y FitzGerald, J. M. (2015). A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal*, 46(3), 622-639. <https://doi.org/10.1183/13993003.00853-2015>

Ried, K., Travica, N., Dorairaj, R., y Sali, A. (2020). Herbal formula improves upper and lower gastrointestinal symptoms and gut health in Australian adults with digestive disorders. *Nutrition Research*, 76, 37-51. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.02.008>

Siripornpanich, S., Chongviriyaphan, N., Manuyakorn, W. y Matangkasombut, P. (2022). Zinc and vitamin C deficiencies associate with poor pulmonary function in children with persistent asthma. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 40(2), 103-110. <https://doi.org/10.12932/ap-100620-0878>

Van Neerven, R. J. J. y Savelkoul, H. (2017). Nutrition and Allergic Diseases. *Nutrients*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/nu9070762>

Wandalsen, G. F. y Solé, D. (2018). Vitamin D and asthma: a relationship to be clarified. *Revista Paulista de Pediatria*, 36(3), 250-251. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00020>

Wang, B., Wu, G., Zhou, Z., Dai, Z., Sun, Y., Ji, Y., Li, W., Wang, W., Liu, Ch., Han, F. y Wu, Z. (2015). Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids*, 47(10), 2143-2154. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1773-4>

Weiss, S. T., y Litonjua, A. A. (2011). The in utero effects of maternal vitamin D deficiency: how it results in asthma and other chronic diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(10), 1286-1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0160ED>

Wise, S. K., Lin, S. Y., Toskala, E., Orlandi R. R., Akdis, C. A., Alt, J. A., Azar, A., Baroody, F. M., Bachert, C., Canonica, G. W., Chacko, T., Cingi, C., Ciprandi, G., Corey, J., Cox, L. S., Socrates Creticos, P., Custovic, A., Damask, C., DeConde, A.,... Zacharek, M. (2018). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(2), 108-352. <https://doi.org/10.1002/alr.22073>

Yeh, G. Y. y Horwitz, R. (2017). Integrative Medicine for Respiratory Conditions: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medical Clinics of North America*, 101(5), 925-941. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.04.008>

Zajac, A. E., Adams, A. S., y Turner, J. H. (2015). A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(6), 524-532. <https://doi.org/10.1002/alr.21492>