



# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

**un**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



# **CAPÍTULO VI**

## **Fenotipos y endotipos: hacia una nueva taxonomía del síndrome asma**

**Joaquín Quiralte Enriquez**

El asma bronquial es una enfermedad compleja y variable en su presentación y su evolución, con diferentes niveles de gravedad, historia natural, comorbilidades, y respuesta al tratamiento. Una definición de trabajo del asma podría ser una enfermedad crónica inflamatoria de la vía respiratoria caracterizada por síntomas variables y recurrentes (disnea, opresión, sibilancias, tos), obstrucción reversible al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial a ciertos agonistas físicos o químicos.

## 1. Una propuesta de clasificación basada en fenotipos

En 2006, Wenzel (1) propuso que los diferentes fenotipos que se expresan en los pacientes con asma son parcialmente dependientes de diferentes itinerarios clínicos y biológicos que presenta cada individuo en su modo de enfermar. Así, concluye este autor, que la etiqueta diagnóstica que denominamos asma, probablemente comprenda muchas variantes diferentes de la enfermedad con diferentes etiologías y fisiopatología. Por este motivo, cuando analizamos los diferentes estudios sobre el control genético en el asma, se ha mostrado en muchas ocasiones, que los hallazgos no son consistentes y que, a menudo, aparecen fallos en su replicación en diferentes poblaciones, especialmente cuando se han usado cohortes no seleccionadas en base a los hallazgos fenotípicos del asma.

Un fenotipo se define como el conjunto de las características observables de una enfermedad, como por ejemplo, son sus características clínicas, biológicas (fisiológicas, morfológicas y bioquímicas), y la respuesta al tratamiento. Los fenotipos de asma son habitualmente relevantes, en términos de presentación clínica, descripción de desencadenantes de la exacerbación, histopatología de la inflamación bronquial, respuesta al tratamiento, etc., pero su descripción no suele estar directamente relacionada con el proceso de enfermedad que subyace en ellos (2). Por ejemplo, un asma eosinofílico comprende entidades tan diversas como una aspergilosis broncopulmonar alérgica, un asma polínico o una enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). Cada una de ellas presenta peculiaridades fisiopatológicas que las hacen únicas en su diagnóstico, en su seguimiento, y, sobre todo en su manejo clínico y terapéutico.

La identificación de los fenotipos en el asma se realiza por dos vías diferentes: 1) por la definición *a priori* del fenotipo basado en sus características clínicas de los sujetos con asma y 2) a través de la realización de estudios histopatológicos (biopsia, esputo inducido). En ambos casos, la predefinición de los grupos o unas técnicas extremadamente complejas que no pueden realizarse en el día a día de una Unidad de Asma, sesgan o dificultan (respectivamente) la aplicación de estos datos. En este sentido, Moore et al (3 ) han usado la metodología del análisis de cluster en una cohorte de pacientes con asma grave para intentar identificar de una forma no supervisada ni predefinida los diferentes subgrupos de pacientes asmáticos y evaluar el rango de heterogeneidad fenotípica. Se han identificado 5 *clusters* diferentes de asmáticos que difieren en cuanto a la función pulmonar, la edad de comienzo del asma, la atopia, el sexo, los síntomas, el uso de medicación y de recursos sanitarios (Tabla 1).

Cluster	Caracterización clínica y biológica
Tipo 1	15 % de los sujetos Mujeres, con un comienzo del asma alérgico en la infancia y con función pulmonar normal 40 % no reciben medicación de control 70 % no consumen recursos hospitalarios 40 % uso diario de SABA relacionado con ejercicio
Tipo 2	40 % de los sujetos 2/3 mujeres, con un comienzo del asma alérgico en la infancia y el 65 % tienen un FEV1 prebroncodilatador normal 75 % usa medicación de control (hasta en un 30 % de casos >3 medicamentos) 60 % no consumen recursos hospitalarios
Tipo 3	8 % de los sujetos Mujeres > 50 años, con un comienzo de asma en la edad adulta y probablemente no atópico IMC>30 en 60 % de casos 70 % tienen un FEV1 prebroncodilatador disminuido, a pesar de la corta evolución del asma Incremento en el uso de recursos hospitalarios Incremento de rinosinusitis crónica

Tipo 4	<p>20 %  Hombre=mujer, con asma grave alérgico que suele comenzar en la edad infantil  FEV1 &lt; 60 %, con test de broncodilatador positivo en el 40 % de los caso  70 % usan &gt; 3 medicamentos para controlar el asma  50 % precisan &gt; 3 ciclos/año de glucocorticoides  25 % han precisado medidas intensivas en al menos 1 episodio  Episodios de neumonía previos</p>
Tipo 5	<p>20 %  Hombre=mujer, con asma grave no alérgico que suele comenzar en la edad adulta  FEV1 = 40 % con test de broncodilatador negativo en &gt;90 % de los casos  70 % usan &gt; 3 medicamentos para controlar el asma  50 % precisan &gt; 3 ciclos/año de glucocorticoides  25 % han precisado medidas intensivas en al menos 1 episodio  Episodios de neumonía previos  Incremento de rinosinusitis crónica</p>

Tabla 1. Las características de los 5 fenotipos asmáticos de Moore et al.

La función pulmonar es una importante variable que determina la gravedad en cada uno de los fenotipos de asma. En este estudio, la reversibilidad del FEV1 tras la broncodilatación es la medida que mejor diferencia los *clusters* más leves de los más graves.

La edad de comienzo y la atopia son variables que generalmente se interrelacionan. Una edad de comienzo precoz del asma se suele asociar a un fenotipo alérgico. El asma de debut en la edad adulta tiende a ser con más frecuencia no atópico. Sin embargo, el tiempo de evolución del asma parece ser uno de los factores que más se relacionan con el deterioro de la función pulmonar independientemente del estatus alérgico que presenta el individuo.

En ciertos *clusters* de asmáticos, la sintomatología persistente del asma y la notable reducción de la calidad de vida que presentan, puede estar también relacionada por la coexistencia con obesidad. La interacción entre asma y obesidad es muy compleja. La obesidad puede estar asociada con reducciones significativas en FEV1 y FVC con una ratio FEV1/FVC relativamente bien preservada, y en muchos casos se detecta un exceso de sintomatología que no se correlaciona con la función pulmonar que tiene este subgrupo de asmáticos: que generalmente son en mujeres, que presentan asma

en la edad adulta, obesas, con tendencia a las exacerbaciones y al uso de glucocorticoides sistémicos.

El uso de recursos hospitalarios es inversamente proporcional al nivel de función pulmonar. Es posible, por tanto, que el descenso en la función pulmonar predisponga a una elevada tasa de exacerbaciones y que aumente la probabilidad de la hospitalización. Otro rasgo característico en estos subgrupos de función pulmonar reducida es la tendencia a padecer neumonía, posiblemente relacionada con la alta exposición a glucocorticoides que tienen.

En conclusión, los estudios que definen los *clusters* o fenotipos de asma nos indican la importancia que la heterogeneidad clínica en el asma, y sobre todo sugiere diferentes itinerarios fisiopatológicos que deben ser claves en el futuro para redefinir una clasificación del asma más racional, en el paciente y más aplicable a la práctica clínica diaria.

## 2. El endotipo en el síndrome asma

Por todo ello, en el año 2011, un consenso de expertos introdujo el término endotipo para definir esta realidad y dar respuesta a la extrema heterogeneidad clínica que podemos reconocer en el síndrome asma.

Se puede definir un endotipo como un subtipo del síndrome asma, que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico diferente, en ocasiones único, y que, al menos, se encuentra parcialmente definido. Los endotipos son, por lo tanto una forma diferente de clasificación de los fenotipos, y describe entidades nosológicas, con una etiología definida y/o un mecanismo fisiopatológico consistente. La reclasificación del asma en endotipos, a pesar de que se encuentra en sus momentos iniciales, permitirá la identificación de nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores que estén en consonancia con los criterios diagnósticos y pronósticos que hemos usado para su definición; predecirá la respuesta al tratamiento y facilitará la toma de las mejores decisiones en el manejo de estos pacientes.

Así, las características fenotípicas representan observaciones de las dimensiones clínicas del asma, mientras que un endotipo de asma representaría a una enfermedad con un mecanismo común, coherente y reconocible.

## 2.1. Definiendo los endotipos en el asma

Hasta el momento actual, los endotipos de asma no han sido adecuadamente caracterizados. Lotvall et al sugiere la identificación mínima de 7 parámetros que nos permitirán identificar a un determinado endotipo de asma. Estos parámetros son: las características clínicas, los marcadores biológicos, la fisiología pulmonar, la genética, la histopatología, la epidemiología y la respuesta al tratamiento.

## 2.2. Algunos endotipos propuestos

Se han propuesto inicialmente varios endotipos de asma:

El primero de ellos es la EREA. Esta entidad se incluye en un subgrupo de asma bronquial que se conoce desde hace más 8 décadas. Tiene una presentación clínica diferente, aparece casi siempre en la edad adulta y a menudo después de la ingestión de un medicamento anti inflamatorio no esteroideo (AINE). Después de la ingestión del AINE, se produce una obstrucción moderada/ grave y prolongada de las vías respiratorias, y esta característica de la EREA se acompaña típicamente de rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal, eosinofilia en sangre periférica y una elevación basal y tras la exposición controlada con un AINE de los leucotrienos urinarios. La susceptibilidad para el desarrollo de EREA parece radicar en alteraciones uni o polifocales en las rutas de degradación del ácido araquidónico. Posiblemente existen diferentes grados de control genético en esta ruta metabólica que contribuyen de forma variable a la expresión de la enfermedad. Por último, los antagonistas del receptor de cisteinil leucotrienos tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas de la EREA.

El segundo endotipo propuesto es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), que es una reacción de hipersensibilidad bien caracterizada a la colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus fumigatus*. La ABPA se caracteriza por aparecer en

un subgrupo de pacientes asmáticos con enfermedad más grave. Este endotipo de asma se caracteriza por un patrón inflamatorio bronquial mixto, neutrofílico y eosinofílico, con aumento de IgE e IgG específicas para el hongo, obstrucción bronquial episódica e impactación mucosa con el desarrollo de bronquiectasias y obstrucción fija del flujo aéreo. La ABPA podría considerarse una complicación del endotipo de asma alérgico, o de la fibrosis quística. Es importante reconocer clínicamente el endotipo ABPA porque se asocia con enfermedad grave, exacerbaciones recurrentes, y daño pulmonar progresivo, aunque puede responder a los glucocorticoides sistémicos, los agentes antifúngicos y el anticuerpo monoclonal anti-igE omalizumab.

El asma alérgica es una forma clásica de asma persistente que típicamente tiene un inicio en la infancia y se acompaña en la inmensa mayoría de los casos de rinitis de intensidad variable y de sensibilización a diferentes aeroalérgenos. La eosinofilia en las vías respiratorias aéreas es una característica común y se piensa que es un proceso inflamatorio TH2-dominante el que determina y conduce hacia esta enfermedad. La inhalación de un alérgeno específico desencadena una broncoconstricción aguda y la posterior afluencia de células inflamatorias, a menudo seguida de una respuesta asmática tardía. Este endotipo abarca un rango amplio de severidad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. La eficacia del omalizumab en el asma alérgica severa y los estudios de los modificadores de la vía IL-4/IL-13 en este endotipo, apuntan a un papel central de la IgE y las células y citoquinas TH2. Aunque los pacientes pueden tener múltiples presentaciones clínicas y diferencias sustanciales en la severidad, y en expresión de las diferentes comorbilidades (por ejemplo, la alergia a alimentos en el síndrome polen frutas o en el síndrome ácaros-marisco), el análisis cluster multivariante apoya la existencia de este endotipo de asma (3).

Los estudios de individuos con asma de comienzo tardío en la edad adulta identifican un subgrupo distinto de pacientes con un patrón de exacerbaciones graves prevenidas con glucocorticoides sistémicos pero no con esteroides inhalados, hipereosinofilia en sangre ( $>1000/\text{mm}^3$ ) y en esputo ( $>10\%$ ) que cumplen con los criterios para un endotipo de asma. Representan aproximadamente



el 20% de los pacientes que cumplen con la definición de asma refractaria al tratamiento y rara vez se encuentran en las cohortes de pacientes con asma procedentes de poblaciones de atención primaria. Otros rasgos característicos son:

I) una menor prevalencia de atopia y II) los niveles de respuesta al broncodilatador e hiperreactividad bronquial no específica pueden ser más bajos que en el endotipo de asma alérgica.

Es muy probable, por tanto, que los mecanismos fisiopatológicos claves que determinan algunos de los endotipos de asma que hemos analizado sean diferentes. Por lo tanto, esto debe cambiar la comprensión de los procesos de enfermar desde el concepto de que el asma es un síndrome, y que consiste en varios endotipos, que presentan un mecanismo específico. Es obvio que se requerirán enfoques múltiples para identificar los mecanismos de endotipos de la enfermedad que seguramente van a incluir una inmunofenotipificación cuidadosa de las células inflamatorias, estudios de funcionalidad de las células estructurales de las vías respiratorias, la proteómica y la genómica.

Estos estudios no sólo deben describir los mecanismos detallados de un endotipo, sino que también deben descubrir biomarcadores que podrían permitirnos un diagnóstico más preciso del endotipo de asma en pacientes individuales.

### **2.3. Los endotipos y el desarrollo de nuevos fármacos**

La implicación clínica de la definición de endotipo es muy importante. En la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados de asma bronquial, los sujetos requerían para su inclusión, la existencia de un alto grado de reversibilidad con beta2 agonistas de acción corta. Obviamente, los estudios realizados de esta manera únicamente pueden establecer que en ese subgrupo de pacientes con respuesta broncodilatadora significativa, el fármaco del ensayo funciona o no funciona.

En este sentido, Lotvall et al sugiere que una de las principales necesidades no satisfechas en el asma tiene que ver con la falta de tratamientos mecanismo-específicos que sean altamente eficaces en los endotipos específicos del asma. Para alcanzar este objetivo,

los criterios de inclusión para los estudios clínicos tendrían que ser más endotipo-específicos de lo que son ahora, y quizá requieran la medición de variables diferentes de las que se han usado tradicionalmente. Sin duda, uno de los principales obstáculos para comprender las causas del asma y mejorar el tratamiento es la falta de conocimiento de los mecanismos de la enfermedad subyacente en los individuos con diferentes tipos de enfermedad. Es cada vez, más claro que el asma es un síndrome complejo, probablemente formado por un cierto número de endotipos de la enfermedad, cada uno con una fisiopatología distinta.

La reclasificación de los pacientes con asma en endotipos facilitará la investigación futura para establecer asociaciones genéticas, la identificación de biomarcadores para cada uno endotipos de enfermedad, y disponer nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos endotipo-específicos. Por lo tanto, el uso de endotipos en la investigación clínica podría identificar grupos de pacientes que se beneficiarían mucho más de tratamientos nuevos y de los ya existentes, obteniéndose una mejoría sustancial de la atención futura y personalizada del asma.

## Bibliografía

- 1) WENZEL, SE,. (2006), «Asthma: defining of the persistent adult phenotypes», *Lancet* 368, pp. 804-13.
- 2) LOTVALL, J., et al. (2011), « Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp.355-60.
- 3) MOORE, WC., et al. (2010), «Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program», *Am J Respir Crit Care Med* 181, pp. 315–323 .