

Fenotipos en el asma

SANTIAGO QUIRCE GANCEDO

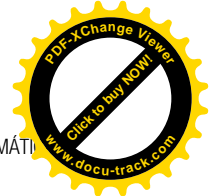
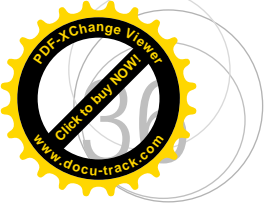
Resumen

El asma es un síndrome heterogéneo constituido por diversos fenotipos. A pesar que desde hace tiempo se sabe que el asma tiene diferentes subtipos, la definición precisa de los mismos ha sido muy difícil hasta el momento. Es importante mejorar la caracterización de estos fenotipos para ampliar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y para poder relacionar los distintos genotipos con las manifestaciones clínicas y las distintas formas de presentación de este síndrome. Hasta ahora se ha hecho mucho énfasis en la clasificación del asma según los desencadenantes o la intensidad y frecuencia de los síntomas y las exacerbaciones. Como la etiología de la enfermedad, su inicio, la progresión y la gravedad de la misma varían enormemente entre pacientes, es difícil dilucidar la contribución relativa de los factores genéticos. Puesto que la heterogeneidad genotípica y fenotípi-

ca es inherente al asma, los pacientes que presentan determinados fenotipos de la enfermedad deben recibir terapias adecuadas y específicas. Cada vez existen más estudios que relacionan la genética con los mecanismos de la enfermedad y con la respuesta terapéutica. El advenimiento de tratamientos específicos para las distintas formas del asma (ej. grave/refractaria, eosinofílica, alérgica) ha renovado el interés en la correcta identificación de los fenotipos clínicos de este síndrome.

Introducción

El asma es un síndrome clínico conocido desde hace mucho tiempo, pero los conceptos sobre el mismo han ido evolucionando notablemente. En 1859, Henry Hide Salter¹ describió el asma como una enfermedad caracterizada por obstrucción reversible al flujo aéreo. En 1960, la definición ya incluía la



presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB). En 1995, el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de EE.UU. (NHLBI) definió al asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que intervienen muchos tipos de células, especialmente los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En personas susceptibles, la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y accesos de tos, especialmente por la noche o por la mañana temprano. Estos síntomas se asocian generalmente con obstrucción difusa y variable al flujo aéreo, que es reversible, al menos parcialmente, de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento de la respuesta bronquial a diversos estímulos²”. La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), considera que el asma es “un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes³”. Desde un punto de vista pragmático, GEMA define al asma como “una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”. Los conceptos actuales de la enfermedad sugieren que el asma es un síndrome complejo que engloba a varios fenotipos.

El avance en nuestra comprensión del asma a lo largo de los últimos 30 años se debe, en buena medida, al progreso que ha tenido lugar en los métodos y técnicas de estudio disponibles. Inicialmente, las investigaciones sobre el asma se centraban únicamente en la medición del grado de obstrucción bronquial y del número de células inflamatorias en

sangre periférica, y gran parte de los primeros estudios histopatológicos se basaban en el análisis de muestras postmortem. Sin embargo, con la introducción de la fibrobroncoscopia se han podido analizar, de forma cada vez más detallada, los cambios anatomopatológicos característicos del asma⁴. El infiltrado inflamatorio se caracteriza por la presencia de mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T con un perfil inflamatorio Th2⁵. El examen citológico del esputo (bien sea espontáneo o inducido), que es una técnica no invasiva, ha permitido la clasificación del asma en función del componente inflamatorio predominante de una forma sencilla y rápida. De los avances que se ha producido en el conocimiento de la patogénesis del asma el más importante es, muy probablemente, la identificación de su componente inflamatorio y de cómo este aspecto se asocia a la HRB y a la cronicidad de la enfermedad⁶. No obstante, aunque es cierto que la inflamación tiene un papel primordial en el asma, por sí sola no explicaría todas las características de esta enfermedad⁷. En la actualidad se sabe que determinados factores genéticos tienen un papel prioritario en la aparición de atopia, habiéndose identificado algunos genes responsables, si bien muchas de las asociaciones genéticas descritas en asma son comunes a todas las enfermedades alérgicas⁸. Posiblemente los factores ambientales sean más importantes a la hora de determinar el que un paciente atópico padezca asma, mientras que los factores genéticos condicionan la gravedad de la expresión del cuadro y la amplificación de la respuesta inflamatoria⁹.

El asma bronquial puede clasificarse en varios grupos o fenotipos según diferentes criterios (tabla I). Por fenotipo se entiende las características visibles de un organismo que resultan de la interacción en-

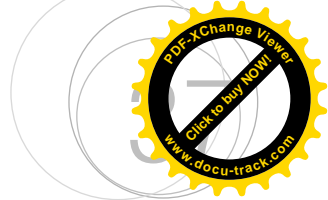
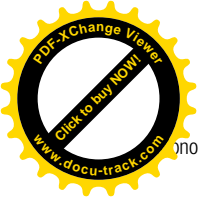


TABLA I

Fenotipos del asma según diferentes criterios de clasificación

Fenotipos clínicos y fisiopatológicos

- Basados en la gravedad
- Proclives a las exacerbaciones
- Con obstrucción crónica al flujo aéreo
- Resistentes al tratamiento
- Definidos por la edad de comienzo

Fenotipos definidos por los desencadenantes

- Aspirina y AINE
- Alérgenos ambientales comunes
- Alérgenos ocupacionales
- Ejercicio
- Menstruación

Fenotipos inflamatorios

- Eosinofílico
- Neutrofílico
- Paucigranulocítico

tre su dotación genética y el ambiente. La clasificación más antigua del asma se basa en la etiología, las más modernas, sobre todo desde la publicación de las guías de manejo del asma, lo hacen según los niveles de gravedad. También se puede clasificar el asma según la tendencia evolutiva de la obstrucción bronquial (hacia la limitación fija o no). Otras divisiones del asma se realizan según la edad de comienzo o las enfermedades asociadas (comorbilidades)¹⁰.

La figura 1 muestra la relación propuesta entre el fenotipo del asma, la gravedad y el control de la enfermedad¹¹.

Clasificación etiológica

Se realiza según la causa probable y el mecanismo implicado en el desencadenamiento del asma. En el año 1928 Rackemann¹² hizo la conocida clasificación dividiendo el asma en extrínseca (o alérgica) e intrínseca (no alérgica), la cual sigue siendo ampliamente utilizada.

ASMA EXTRÍNSECA

Este tipo de asma está causada por agentes externos, bien sean sustancias comunes o presentes en el medio laboral (asma ocupacional). Es el denominado asma alérgica, que tiene su origen en una re-

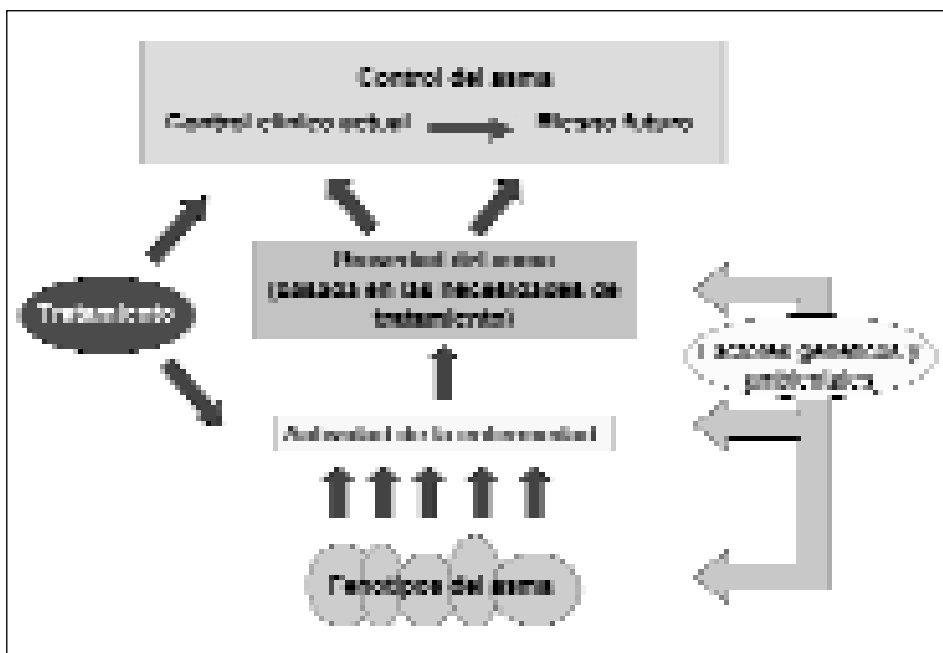
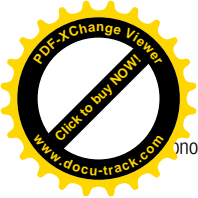


Figura 1.- Relación entre el fenotipo del asma, la gravedad y el control. El grado de control del asma resulta de la interacción entre el fenotipo subyacente, el ambiente (genético y externo) y la respuesta al tratamiento. (Adaptado de ref. 11).



acción inmunitaria. Generalmente hay un mecanismo mediado por inmunoglobulina IgE (en ese caso también llamada *asma atópica*), pero pueden intervenir otros mecanismos inmunitarios, como la inmunoglobulina IgG o linfocitos específicos. Es la más frecuente, estimándose que aproximadamente el 75% de los casos de asma tienen una base alérgica¹³. En algunas ocasiones no participa en la patogenia del asma extrínseca ninguna reacción inmunitaria, sino que se debe a un mecanismo irritativo o farmacológico, lo que a veces se observa en el asma de origen ocupacional (ej. asma por irritantes, RADS). Son muy ilustrativas las descripciones del asma alérgica realizadas en 1932 por el Dr. Jiménez Díaz¹⁴, denominándolas “asmas estacionales” (pólenes), y “asmas marítimos o de costas” (probablemente por ácaros y hongos). En la actualidad hay descritos numerosos aeroalérgenos, siendo los ácaros y los pólenes los más importantes, aunque los de origen laboral tienen un papel cada vez más relevante. El asma extrínseca suele comenzar antes de los 30 años, es más frecuente en varones, en general hay antecedentes personales o familiares de atopia, y habitualmente tiene una mejor evolución que el asma no alérgica¹⁵.

ASMA INTRÍNSECA

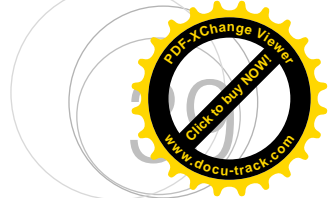
También se denomina asma no alérgica. En estos pacientes no es posible demostrar sensibilización a alérgenos conocidos. Es menos frecuente que el asma extrínseca, constituyendo aproximadamente el 25-30% de los casos. Predomina en el sexo femenino y en la edad adulta, comenzando en general por encima de los 30 años. No suele haber antecedentes personales ni familiares de atopia. Aunque la IgE se encuentra elevada más frecuentemente en el asma extrínseca, en ocasiones tam-

bién aparece elevada en la intrínseca, especulándose con una producción local de esta inmunoglobulina.

Habitualmente este tipo de asma cursa con una peor evolución, mayor gravedad y tasa de córtico-dependencia, y una frecuente asociación con poliposis nasal e hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹⁵. Las principales características del subfenotipo de asma con hipersensibilidad a AINE, también denominado “enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)” se muestran en la tabla II¹⁶.

Clasificación según la gravedad

Tal como se ha señalado previamente, el asma es un síndrome clínico que se caracteriza por una gran variabilidad en su expresión y gravedad. La clasificación de gravedad del asma se efectúa en varios niveles que van del asma intermitente leve al persistente grave y que corresponden a 5 a 6 escalones terapéuticos^{2,3}. Cuando no responde adecuadamente al tratamiento se habla de asma refractaria o de control difícil (tabla III,¹⁷). Las clasificaciones del asma según su gravedad están basadas en las características clínicas, que incluyen la frecuencia de síntomas, el uso de broncodilatadores de acción corta a demanda, la función pulmonar y las necesidades de medicación^{2,3}. La asunción principal en estos esquemas de clasificación es que todos los pacientes dentro de un determinado nivel de gravedad tienen unas características de la enfermedad y un riesgo de futuras exacerbaciones del asma similares, y que, por



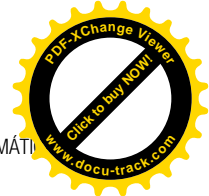
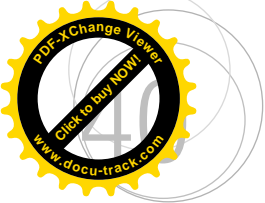


TABLA II
Asma con hipersensibilidad a AINE o
enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)

Síntomas de asma y rinitis con AINE
Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
Comienzo en la edad adulta
Escasa respuesta a los corticosteroides
Cisteinil leucotrienos aumentados en pulmón y orina

TABLA III. Criterios de asma grave refractaria* 17

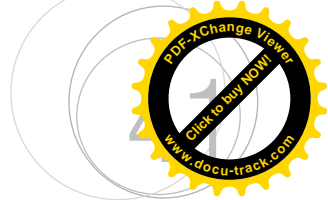
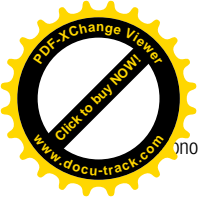
Criterios principales

1. Tratamiento continuo o casi continuo con corticoides orales (=50% del año)
2. Necesidad de tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados

Criterios secundarios

1. Necesidad de tratamiento diario adicional con otro medicamento controlador (e.j. agonista β_2 de acción prolongada, teofilina o antagonista de leucotrienos)
2. Los síntomas de asma requieren uso de agonistas β_2 de acción rápida todos o casi todos los días
3. Obstrucción bronquial persistente ($FEV_1 < 80\%$ teórico, variabilidad circadiana del $PEF > 20\%$)
4. Una o más visitas urgentes por asma al año
5. Tres o más ciclos de corticosteroides al año
6. Empeoramiento rápido con una reducción de la dosis de corticoides orales o inhalados =25%
7. Asma de riesgo vital en el pasado

**Es necesario cumplir al menos un criterio principal y dos secundarios.*



tanto, deberían ser manejados con el mismo régimen terapéutico. Sin embargo, esta aproximación tradicional no tiene en cuenta los subtipos de asma dentro de cada nivel de gravedad del asma, ni los existentes de forma transversal entre los mismos. Además, esta forma de clasificación asume que los pacientes con asma que son clasificados como intermitentes, leves, moderados o graves responden de manera similar a la terapia, aunque las estrategias óptimas de tratamiento no siempre logran el control, especialmente en los pacientes con asma más grave (o de control difícil). En la tabla IV se muestran los principales tipos de asma según la gravedad y en la tabla V las características de los subtipos del asma grave^{18, 19}.

Clasificación según el patrón inflamatorio

El asma también se ha clasificado según el tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio de las vías respiratorias inferiores. Aunque lo más característico es el predominio de eosinófilos (que por lo general es un marcador de buena respuesta a los corticosteroides), en ocasiones se observa un número elevado de neutrófilos, de ambos tipos celulares, o de ninguna de estas células inflamatorias (asma paucigronulocítica), tal como se muestra en la tabla VI¹⁸.

La figura 2 (A, B y C) muestra distintos fenotipos del asma según el patrón inflamatorio predominante y la respuesta a los corticosteroides, usando diagramas de Venn¹⁸.

TABLA IV. Fenotipos según gravedad¹⁸

Asma persistente leve-moderada (por lo general fácilmente controlable)

Asma persistente grave y de control difícil

- Enfermedad variable con exacerbaciones frecuentes y/o graves
- Obstrucción al flujo aéreo más pronunciada, estacionaria o progresiva

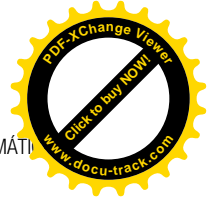
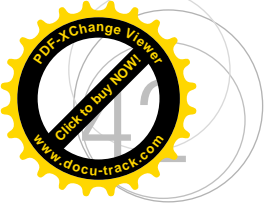


TABLA V. Subfenotipos del asma grave (adaptado de ref. 18 y 19)

- **Proclives a exacerbaciones graves:**

- Presentan mayor HRB a metacolina/histamina y respuesta a broncodilatadores
- Más eosinófilos en el esputo
- Más efectos adversos por los corticosteroides
- Un FEV₁ normal o ligeramente inferior del teórico
- Desencadenantes: rinosinusitis, AINE, menstruación...
- Comienzan a edad más temprana
- Más probable que sean alérgicos

- **Con obstrucción fija al flujo aéreo:**

- Disminución progresiva del FEV₁
- Son menos alérgicos
- Mayor probabilidad de ser del género masculino
- Menos propensos a sufrir exacerbaciones graves
- La disminución del FEV₁ no se ve afectada por CI

TABLA VI Fenotipos del asma según el componente inflamatorio

Eosinofílico

- Es el más común y se relaciona con los síntomas, las exacerbaciones y la respuesta al tratamiento con corticosteroides

No eosinofílico

- Más probable que el individuo sea obeso
- Relacionado con el tabaquismo
- Menos probable que sea alérgico y comorbilidades más frecuentes
- La inflamación neutrofílica parece relacionarse con menor FEV₁

Paucigranulocítico

Figura 2 (A).-

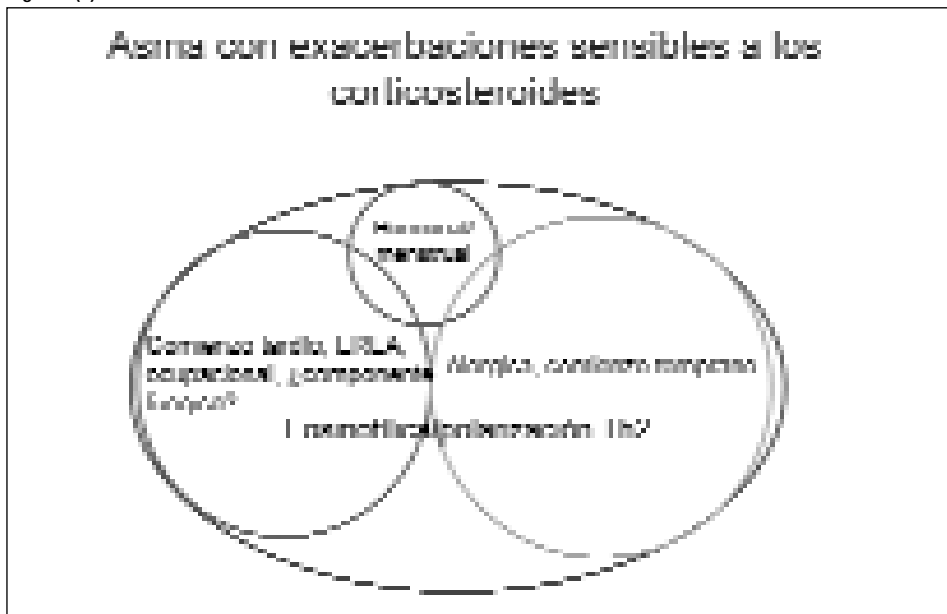


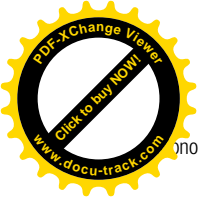
Figura 2 (B).-



Figura 2 (C).-



Figura 2 (A, B, C).- Diagramas de Venn que muestran diversos fenotipos del asma en función del patrón inflamatorio, de la respuesta a los corticosteroides, y de la presencia de obstrucción fija al flujo aéreo. (Adaptado de ref. 18).



Identificación de fenotipos mediante análisis cluster o en racimo

Análisis de Haldar et al²⁰

La clasificación del asma se ve complicada por la naturaleza multidimensional de la enfermedad. Además, el tratamiento efectivo del asma se ve obstaculizado por la heterogeneidad de sus características fisiopatológicas y alteraciones moleculares, sobre todo las asociadas con el asma refractaria. Haldar et al²⁰ han señalado que es necesario un sistema coherente de clasificación del asma, que incorpore su multidimensionalidad, para identificar los modelos que diferencien subgrupos claros de la enfermedad. Esto debería proporcionar un marco adecuado para identificar los distintos fenotipos, y poder relacionarlos con las alteraciones fisiopatológicas específicas que predigan la respuesta a terapias concretas y que ayuden a enfocar mejor los estudios genéticos y moleculares. Recientemente se ha postulado que el análisis de tipo cluster podría ser aplicado para clasificar los fenotipos clínicos del asma. Este análisis se refiere a un grupo de algoritmos matemáticos multivariantes que de forma genérica realizan dos funciones distintas: 1) requisito de semejanzas entre individuos dentro de una población sobre la base de variables múltiples especificadas, 2) agrupación de los individuos en racimos o clusters, de modo que las semejanzas entre miembros de los mismos clusters sean fuertes y entre clusters diferentes sean débiles. Estos autores²⁰ han aplicado un análisis cluster “k-means” para clasificar dos poblaciones de asma distintas: un grupo de pacientes con asma leve o moderada recluta-

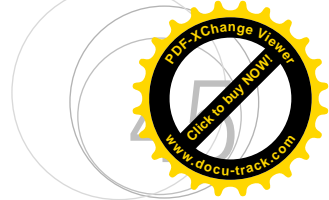
dos en atención primaria, y un grupo procedentes de atención secundaria o especializada que cumplía los criterios de asma refractaria¹⁷. Además, la importancia clínica de estos clusters fue evaluada en una cohorte independiente de pacientes con asma refractaria, que participaron en un estudio aleatorizado que comparaba una estrategia de tratamiento con titulación de la dosis de corticosteroides para mantener un recuento de eosinófilos en el esputo normal, con un protocolo de tratamiento convencional²¹.

Los pacientes tratados en atención primaria tenían, comparados con la población con asma refractaria, un asma más leve, muchos menos síntomas, menos disfunción de la vía aérea, niveles inferiores de inflamación eosinofílica, y recibían una dosis media de corticosteroides inhalados (CI) considerablemente inferior. En la población procedente de **Atención primaria** el modelo que mejor encajaba era uno de tres clusters (figura 3):

Cluster 1: describe un subgrupo de pacientes con asma atópica de inicio temprano. Este grupo tenía evidencia de disfunción de la vía aérea, síntomas e inflamación eosinofílica. Comparado con los otros subgrupos de atención primaria, esta cohorte se asociaba con un número considerablemente mayor de asistencia previa al hospital y de exacerbaciones del asma que requirieron corticosteroides orales.

Cluster 2: describe un subgrupo de pacientes obesos con predominio femenino, síntomas de asma, y ausencia de inflamación eosinofílica bronquial.

Cluster 3: fue etiquetado de asma benigna porque los casos incluidos en este subgrupo tenían escasa evidencia de enfermedad activa. Los síntomas



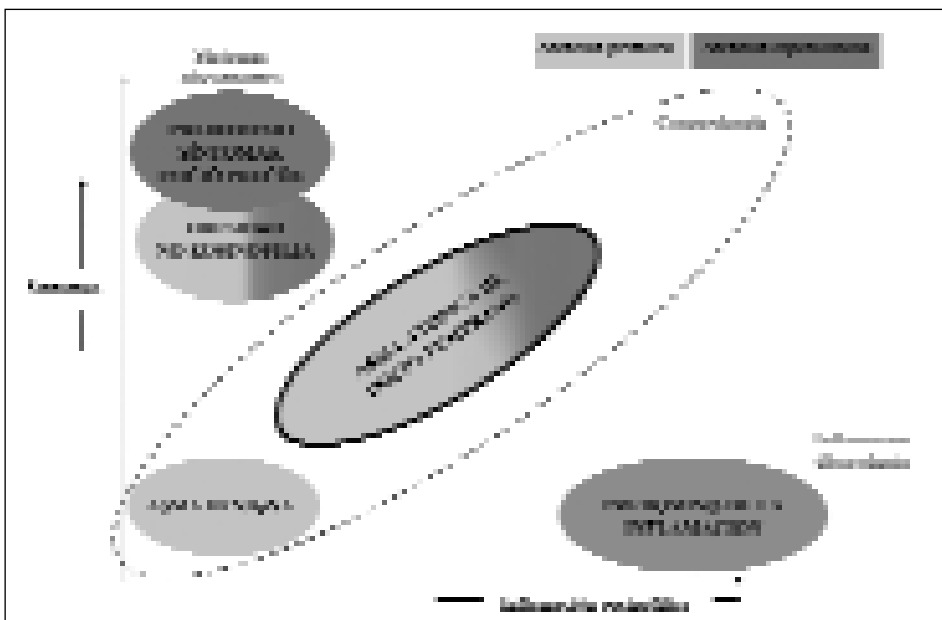


Figura 3.- Fenotipos clínicos del asma identificados mediante análisis cluster en pacientes con asma tratados en atención primaria y especializada. Los clusters se han representado en función de la intensidad relativa de los síntomas de asma y de la inflamación bronquial. Ver texto para explicación. (Adaptado de ref. 20).

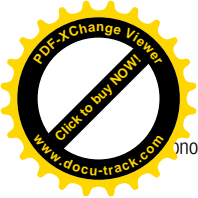
de asma, la inflamación de la vía aérea, y las pruebas de función pulmonar estaban con frecuencia dentro de los límites normales. El 58% de los pacientes de este grupo no tenía HRB en el momento de la evaluación. Estos pacientes tenían muy escasas exacerbaciones del asma y necesidad de asistencia hospitalaria.

En los pacientes tratados en **Atención secundaria o especializada**, que en su mayor parte presentaban asma refractaria, se identificaron cuatro clusters (figura 3):

Clusters 1 y 2: tenían un perfil muy parecido a los respectivos grupos de atención primaria. Así, el asma atópica de inicio temprano y el asma no eo-

sinofílica en pacientes obesos, eran comunes en las poblaciones con asma en todo el espectro de gravedad. La diferencia principal entre los clusters en cada población era la diferencia en las medidas objetivas de gravedad de la enfermedad. En comparación con los pacientes de atención primaria, los pacientes con asma atópica de inicio temprano tratados en atención especializada tenían mayor disfunción de la vía aérea, más síntomas e inflamación eosinofílica bronquial, y recibían dosis más altas de CI.

Los clusters 3 y 4 son específicos de la población de asma refractaria y ambos mostraban una marcada discrepancia entre la inflamación eosinofílica y los síntomas de asma.



Cluster 3: se caracteriza por un inicio temprano, con predominio de síntomas de asma y mínima inflamación eosinofílica.

Cluster 4: describe un grupo con predominio de inflamación eosinofílica y pocos síntomas, enfermedad de inicio tardío, y una mayor proporción de hombres.

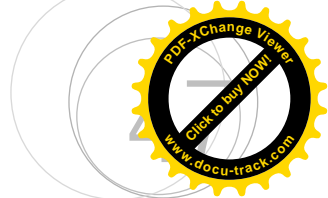
El análisis cluster se realizó también con los datos basales de 68 pacientes de un estudio prospectivo. Se identificaron tres clusters en esta muestra, comparables con los grupos observados en la población de asma refractaria. El estudio original²¹ mostró una reducción significativa de la frecuencia de exacerbaciones graves en la rama con tratamiento guiado por el esputo, sin diferencia significativa en el uso de corticosteroides entre los grupos. El análisis específico de este grupo reveló que todo el beneficio en la prevención de exacerbaciones ocurrió en los pacientes con marcada inflamación eosinofílica.

El análisis de Haldar et al²⁰ sugiere que el manejo del asma basándose en los síntomas es especialmente efectivo en el asma leve-moderada, en los pacientes con asma atópica de inicio temprano y con asma benigna, en los que existe buena concordancia entre la inflamación y los síntomas. Sin embargo, la discordancia entre estos dominios (síntomas e inflamación) es una característica frecuente del asma refractaria y es también un rasgo del asma del paciente obeso, con predominio de síntomas y no eosinofílico, tratado en atención primaria. En los fenotipos de asma con predominio sintomático y escasa inflamación, la etiología de los síntomas es multifactorial y no está estrechamente relacionada con la inflamación eosinofílica subyacente de la vía aérea. En este subgrupo pue-

de producirse un sobretratamiento con corticosteroides. Por el contrario, el fenotipo con predominio de la inflamación puede ser infratratado si nos guiamos sólo por los síntomas, conduciendo a una inflamación eosinofílica incontrolada que se asocia con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones graves del asma.

Análisis de Moore et al²²

El estudio del Programa de Investigación en Asma Grave (SARP) incluye pacientes con asma persistente a los que se ha sometido a una detallada caracterización fenotípica. Moore et al²² han realizado un análisis final que incluyó a 726 pacientes mayores de 12 años que tenían datos completos para las 34 variables fenotípicas analizadas; 304 de estos pacientes cumplían los criterios de la ATS para el asma grave/refractaria¹⁷. Usando el método de análisis cluster acumulativo se generó un dendrograma. Se identificaron cinco grupos diferentes (clusters) de sujetos con asma, quienes se diferenciaban en parámetros clínicos, funcionales e inflamatorios. De las 11 variables más importantes que determinan la asignación a los clusters individuales, seis son pruebas de función pulmonar, dos están relacionadas con la edad (edad de inicio y duración del asma), dos son variables compuestas que reflejan el uso de medicación (corticosteroides, agonistas β_2), y otra es el género. En este análisis cluster, la combinación del FEV₁ prebroncodilatador y postbroncodilatador es la que mejor diferencia los clusters más leves^{1 y 2} de los grupos más graves^{4 y 5}. La figura 4 muestra el árbol de análisis que permite distinguir los fenotipos, y en la figura 5 se representan los principales fenotipos identificados.



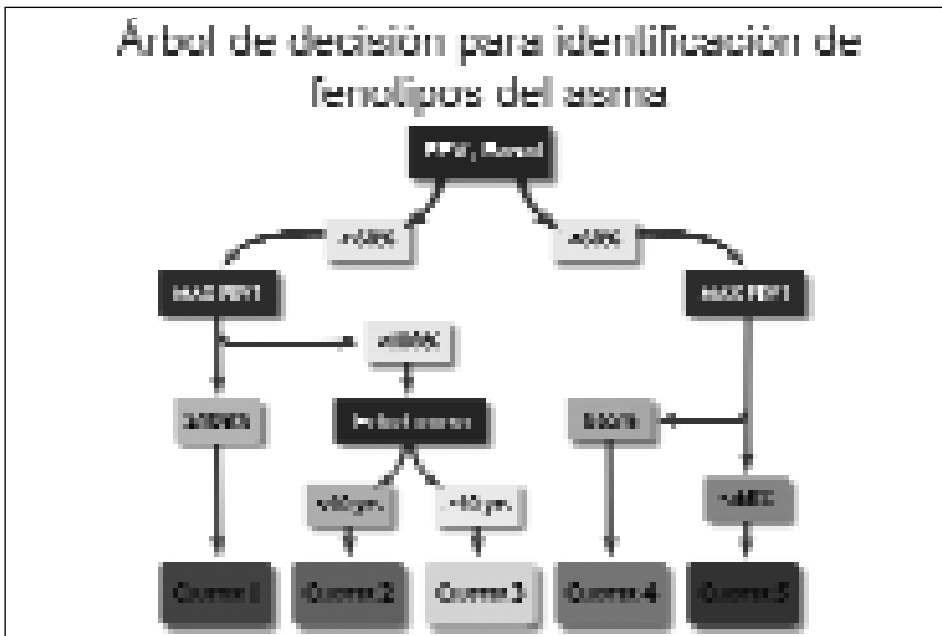


Figura 4.- Árbol de análisis. Utilizando tres variables (FEV1 basal, FEV1 máximo "Max" tras inhalación de 6 a 8 puffs de salbutamol, y edad de comienzo del asma) los pacientes pueden ser asignados a los 5 clusters que van desde el asma leve (Cluster 1) a las formas más graves del asma (Clusters 4 y 5). (Adaptado de ref. 22).

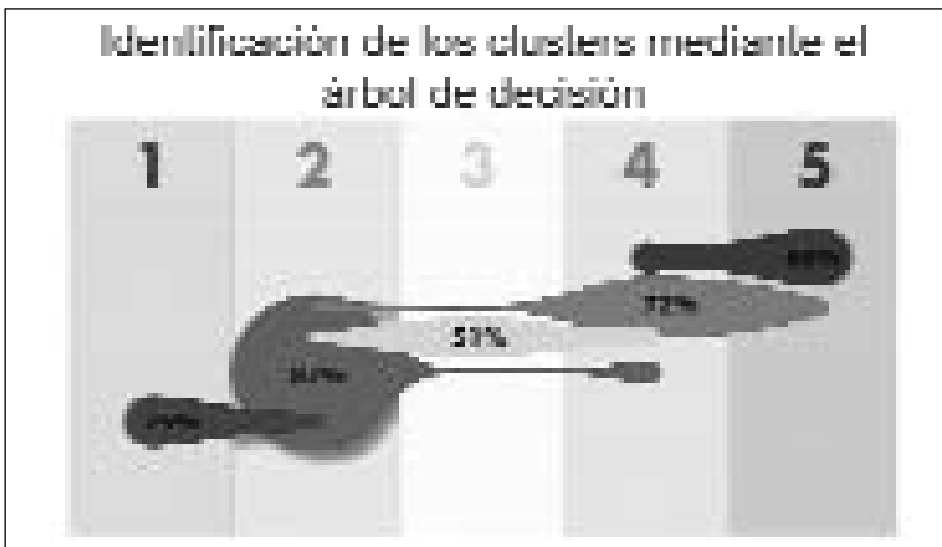
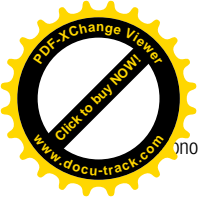


Figura 5.- Mediante el algoritmo generado por el árbol de análisis, el 80% de los pacientes se asignan correctamente a uno de los clusters de gravedad. 1 = asma atópica leve; 2 = asma atópica leve a moderada; 3 = asma no atópica de comienzo tardío; 4 = asma atópica grave; 5 = asma grave con obstrucción fija al flujo aéreo. El tamaño de cada figura es proporcional a la frecuencia de un determinado cluster. Se muestra el porcentaje de pacientes que es correctamente asignado a cada cluster. (Adaptado de ref. 22).



Cluster 1: El 15% de los pacientes fue agrupado en el cluster 1. Este cluster se caracteriza por incluir sujetos más jóvenes, predominantemente mujeres, con asma atópica de comienzo en la infancia, y función pulmonar normal. El 40% de estos sujetos no recibía ningún tratamiento de mantenimiento, y aquellos que estaban con tratamiento para el asma recibían habitualmente uno o dos medicamentos controladores, lo más frecuente una combinación de CI y agonistas beta2 de acción prolongada. La utilización de servicios sanitarios debido al asma en este grupo era infrecuente (casi el 70 % no refería visitas urgentes al médico ni visitas al departamento de urgencias, ciclos de corticosteroides orales, ni hospitalizaciones en el año previo). El 30 a 40% de los pacientes del cluster 1 referían síntomas y uso de broncodilatadores a demanda a diario. Este grupo incluye a los sujetos más jóvenes y potencialmente más activos, sugiriendo que los síntomas puedan estar principalmente relacionados con el ejercicio.

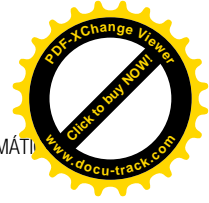
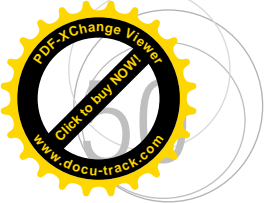
Cluster 2: constituye el grupo más grande (44% de los pacientes). Este cluster consiste en pacientes ligeramente más viejos, dos terceras partes de los cuales son mujeres, con asma atópica de comienzo principalmente en la infancia. Este grupo se distingue por una función pulmonar basal (pre-broncodilatador) que es relativamente normal (el 65% con un $FEV_1 > 80\%$ teórico) o que revierte a la normalidad ($> 80\%$ teórico) en casi todos los sujetos (el 94%). El uso de medicación es más frecuente en este grupo, con menos sujetos que no reciben fármacos de mantenimiento (26 %), una tendencia al uso de un número mayor de medicamentos controladores (el 29% recibía tres o más medicamentos), y dosis más altas del CI (el 28% a dosis altas). La utilización de recursos sanitarios,

los síntomas de asma y el uso de salbutamol a demanda era similar a los observados en el cluster 1, a pesar de que el cluster 2 era tratado con un mayor número de medicamentos para el asma.

Cluster 3: es el grupo más pequeño (8% de los pacientes). Es marcadamente diferente de los otros clusters y consta principalmente de mujeres más mayores (edad media 50 años; rango 34–68 años) con el índice de masa corporal más alto (58% con $IMC > 30$) y asma de inicio tardío (todos mayores de 23 años), con menor probabilidad de ser atópicos (64%). A pesar de una menor duración del asma, los sujetos de este cluster tienen una función pulmonar disminuida (71% con $FEV_1 < 80\%$), y sólo el 64% es capaz de alcanzar este valor tras inhalación de broncodilatadores. Estos pacientes reciben pautas de tratamiento complejas, encontrándose más de la mitad en tratamiento con tres o más medicamentos controladores (uno de los cuales es con frecuencia un CI a dosis altas) y el 17% recibe corticosteroides sistémicos de forma regular. A pesar de recibir más tratamiento, estos pacientes refieren más utilización de servicios sanitarios (especialmente ciclos de corticosteroides sistémicos) y síntomas diarios de asma, que se aproximan a la intensidad descrita por los pacientes de los clusters 4 y 5.

Clusters 4 and 5: el 33 % restante de los pacientes se agrupa en los clusters 4 y 5. Casi el 70% de los sujetos en el cluster 4 y el 80% de los sujetos en el cluster 5 cumple los criterios de la ATS para asma grave¹⁷. Los pacientes se distribuyen a partes iguales entre estos dos clusters, pero el cluster 4 se caracteriza por la representación equilibrada de ambos sexos, por tener muchos sujetos con asma de inicio en la infancia (72%) y enfermedad atópi-



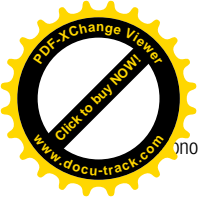


ca (83%). El cluster 5 incluye más mujeres (63%), con inicio de la enfermedad generalmente posterior (69% inicio tardío) y menos atopia (66%). Los clusters 4 y 5 se caracterizan por una duración larga de la enfermedad, especialmente el cluster 5. Los clusters 4 y 5 se diferencian en el nivel de función pulmonar basal y en la magnitud de la respuesta a broncodilatadores. Los sujetos en el cluster 4 muestran reducciones severas de la función pulmonar basal (FEV_1 medio 57% predicho), pero el 40% de los sujetos muestra reversibilidad a valores prácticamente normales con 6 a 8 inhalaciones de salbutamol. Por contra, los sujetos en el cluster 5 tienen la mayor limitación al flujo aéreo basal (FEV_1 medio 43% teórico) y, a pesar de mostrar cierta reversibilidad en la prueba broncodilatadora, el 94% de los sujetos permanece con un $FEV_1 < 80\%$. En ambos clusters la función pulmonar está alterada a pesar del uso de múltiples medicamentos para el asma; del 55 al 70% recibe tres o más fármacos para el asma, y el 60 al 80% está en tratamiento con dosis altas de CI. Los sujetos en el cluster 5 estaban en tratamiento con corticosteroides sistémicos más frecuentemente (47%) que los del cluster 4 (39%). La utilización de recursos sanitarios era similar en ambos clusters; casi la mitad de los sujetos refería haber recibido tres o más ciclos de corticosteroides orales y un 25% adicional haber sido hospitalizados por una exacerbación grave el año previo. Casi el 40% de sujetos en los clusters 4 y 5 refería una historia de al menos un ingreso en UCI por exacerbación grave del asma a lo largo de su vida. Tal como era de esperar, el 70% de los pacientes de estos grupos presentaba síntomas de asma diarios y mala calidad de vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes del cluster 5 habían sido sometidos a cirugía nasosinusal.

Varios de los grupos (clusters 1, 2, y 4) tienen un predominio de sujetos atópicos con inicio del asma a edad temprana o en la infancia, lo que es coherente con la presencia de un fenotipo alérgico en el 76% de los pacientes. El asma de inicio tardío (después de los 12 años) y con menos frecuencia de atopia es más característica en los sujetos de mayor edad en los clusters 3 y 5, sugiriendo la existencia de otros mecanismos patogénicos no relacionados con la alergia. Independientemente de la edad del inicio, los sujetos con mayor duración de la enfermedad tienen asma más grave y una función pulmonar más afectada (clusters 4 y 5). Estos resultados sugieren que los pacientes con mayor tiempo de evolución del asma tienen más riesgo de desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo, sean alérgicos o no.

La interacción de asma y obesidad es compleja porque la obesidad puede empeorar el asma o simplemente aumentar los síntomas respiratorios. La obesidad ocasiona reducciones de FEV_1 y FVC, con un cociente FEV_1/FVC relativamente conservado, y estudios recientes sugieren que la hiperinflación dinámica es una posible casusa de la disnea observada en estos pacientes.

Los biomarcadores no fueron incluidos en este análisis cluster porque sólo se habían realizado en un subgrupo de los pacientes. Un estudio post hoc en este subgrupo de pacientes proporciona algunas pistas sobre los mecanismos fisiopatológicos que pueden estar relacionados con los diferentes fenotipos observados, sobre todo en los clusters 3, 4, y 5. Aunque los eosinófilos están presentes en el esputo de pacientes de estos tres clusters, los sujetos en el cluster 4 se caracterizan por marca-



dores clínicos de atopia elevados (pruebas cutáneas, determinaciones de IgE), sugiriendo que el mecanismo alérgico es importante en la inflamación eosinofílica de las vías aéreas en este grupo. En contraposición, los neutrófilos en el esputo también están elevados en el cluster 5, que incluye sujetos menos atópicos, con infecciones sinopulmonares frecuentes, sugiriendo la participación de mecanismos complejos, incluidos los efectos sistémicos de la obesidad. La persistencia de la eosinofilia en los clusters 3, 4 y 5 a pesar del tratamiento con dosis altas de CI sugiere la posibilidad de cierta resistencia a los corticosteroides.

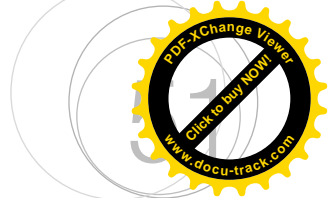
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS ESTUDIOS DE HALDAR Y MOORE

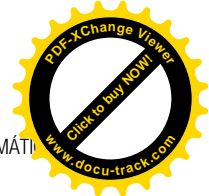
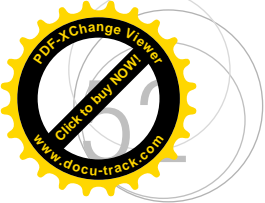
Aunque los clusters descritos por Haldar et al²⁰ muestran similitud con los descritos por Moore et al²², hay diferencias importantes. Ambos análisis identifican a un grupo de pacientes obesos de edad más avanzada (sobre todo mujeres) con asma de inicio en la edad adulta y menos atopia (cluster 3), que representan aproximadamente el 10% de los pacientes con asma grave. También describen a un grupo de pacientes con asma grave, de inicio tardío, con menos atopia y una función pulmonar disminuida, pero los pacientes en el cluster 5 del estudio de Moore et al se caracterizan por presentar neutrófilos elevados en esputo y

una afectación significativa de la función pulmonar. En el análisis de Haldar et al también se describen dos clusters de asma grave atópica que se diferencian por el nivel de eosinofilia en el esputo y los síntomas.

El estudio de Moore et al revela tres clusters atópicos (clusters 1, 2, y 4) que se diferencian en la función pulmonar basal, la respuesta a broncodilatadores, las necesidades de medicación, utilización de servicios sanitarios, y síntomas de asma. Los clusters 1, 2, y 4 representan un espectro continuo del fenotipo alérgico en tres niveles de gravedad de la enfermedad, con los pacientes más graves incluidos en el cluster 4. La capacidad de identificar este subconjunto de asma grave atópica sin realizar una evaluación de la eosinofilia en el esputo es un hallazgo significativo de este análisis.

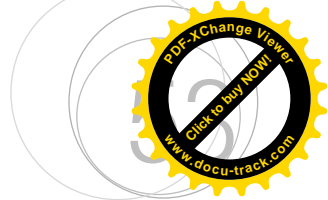
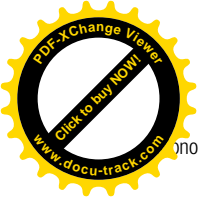
En definitiva, los clusters (o fenotipos) de asma detectados en ambos estudios apoyan la existencia de una notable heterogeneidad del asma y sugieren la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados, que a la postre determinan la inclusión en uno u otro cluster. Las características fenotípicas aparentemente divergentes observadas, sugieren la existencia de procesos fisiopatológicos diferentes que pueden condicionar las respuestas terapéuticas y afectar así el grado de control del asma.





Bibliografía

1. Salter HH. The pathology of asthma—its absolute nature. In: Brewis RAL, editor. *Classic papers in asthma*. London: Science Press Limited; 1990. pp: 106-42.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report*. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication No. 02-3659. Available at: www.ginasthma.com. 2007
3. Guía Española para el Manejo del Asma: GEMA 2009. *J Invest Allergol. Clin Immunol* 2010;20:suppl. 1
4. Djukanovic R. Bronchoscopy as a research tool for the study of asthma pathogenesis and effects of antiasthma drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(suppl):S41-5.
5. Howarth PH, Wilson J, Djukanovic R, et al. Airway inflammation and atopic asthma: a comparative bronchoscopic investigation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:266-9.
6. Martinez F. Strategies for the primary prevention of asthma. En Agosti J, Sheffer A (eds). *Biotherapeutic approaches to asthma*. 2002;167: 1-16.
7. Holgate ST. Asthma: more than an inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:27-9.
8. Cookson WO, Moffat MF. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum Mol Genet* 2000;9:2359-64.
9. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S192-200.
10. Rodríguez F, Vega JM. Clasificación clínica y tratamiento global del asma. En: Asma. MRA Ed. Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM (Eds.). Vol II, pp: 215-30.
11. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
12. Rackemann FM. Studies in asthma: analysis of 213 cases in which patients were relieved for more than 2 years. *Arch Intern Med* 1928;41:346.
13. Greenberger PA. Asthma. En Grammer LC y Greenberger PA (Eds.): *Patterson's allergic diseases*, 6ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
14. Jiménez Díaz C. *El asma y otras enfermedades alérgicas*. Editorial España, Madrid 1932.



15. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D; EGEA Cooperative Group. Allergic vs non-allergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. 2002;57:607-13.
16. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
17. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51
18. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
19. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
20. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-24.
21. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.