

FENOTIPOS DEL ASMA



¿Pero qué es el asma?

Editorial

A plea to abandon asthma as a disease concept

We dedicate almost all of this week's issue to asthma—one of the most elusive of all common chronic disorders. An estimated 300 million people live with asthma worldwide; this is expected to increase to 400 million by 2025. Morbidity and mortality are high despite treatment that is effective in the majority of patients. Asthma deaths are estimated to account for one in 250 deaths worldwide, and even in developed countries where patients have easy access to treatment, asthma is often under-recognised and undertreated with sometimes fatal consequences.

But what is asthma? The word comes from the Greek ἀάζειν (aazein), which translates as "to breathe with open mouth or to pant". It first appeared in Homer's *Iliad* meaning short of breath, and probably was first used in a medical sense by Hippocrates. In the Middle Ages, Moses Maimonides had recognised in his *Treatise on Asthma* that symptoms often started with a cold and he advised to avoid polluted environments. During the

past decade, and occurred more often in the younger age group (more pronounced in rhinoconjunctivitis and eczema). However, asthma rates in high-prevalence countries decreased slightly in children aged 13–14 years. This study's findings are indicative of much of asthma research and epidemiology. The harder one looks, the more questions arise. Hardly a week goes by without anxious parents being confronted with yet another association that supposedly either protects from or predisposes to the development of asthma. Even large drug trials are often hampered by imprecise definitions and are seldom comparable in terms of inclusion criteria, symptom or disease type or severity, and outcome measures.

Fernando Martinez was among the first, in 1995, to characterise in the Tucson birth cohort different wheezing or asthma phenotypes in children who did not all develop classic asthma. Most children with viral-induced wheeze stop wheezing at school age. But it



See [Perspectives](#) page 725

See [Articles](#) pages 733 and 763

See [Review](#) page 804

**The Lancet 368
August 26, 2006**

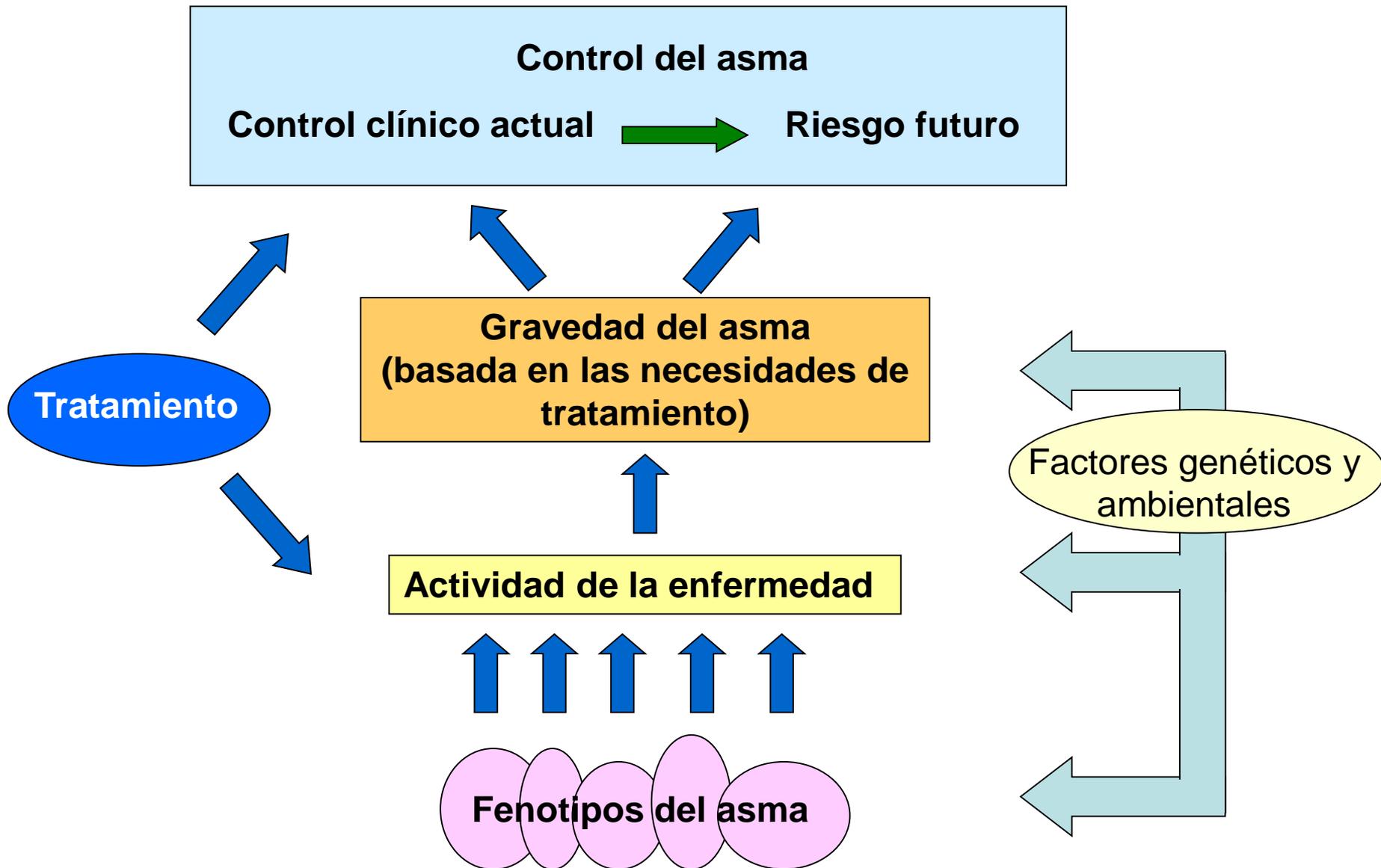


It needs to be maintained, but physicians and researchers need to appreciate that it describes an abnormality of function and not a specific phenotype defined as a set of observable characteristics of an individual group.

¿Qué es un fenotipo

Las características visibles de un organismo que resultan de la interacción entre su dotación genética y el ambiente.





Principales fenotipos del asma

- **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 AINEs

 - Alérgenos ambientales

 - Alérgenos ocupacionales

 - Ejercicio

 - Menstruación

- **Fenotipos inflamatorios**

 - Eosinofílico

 - Neutrofílico

 - Paucigranulocítico



I. Fenotipos clínicos



Distintos fenotipos asma infantil



- Jaime tiene 4 años
- Desde el 1º año presenta dermatitis atópica
- Es alérgico al huevo
- Ha tenido varios episodios de broncoespasmo desde los 2 años
- Este año las pruebas cutáneas con ácaros han sido positivas



- María tuvo una crisis de broncoespasmo al año de edad coincidiendo con una infección vírica
- Posteriormente presentó síntomas de asma intermitente coincidiendo sólo con cuadros catarrales
- Tiene un perro y no es alérgica
- Desde los 5 años no ha vuelto a tener asma



- Ana tiene ocho años
- Tuvo varios episodios de bronquiolitis
- Ha continuado con crisis de broncoespasmo frecuentes y graves
- Está sensibilizada a Alternaria, ácaros, gato y pólenes.
- Tiene una función pulmonar disminuida (FEV1 73%)

Fenotipos según gravedad

- Asma persistente leve-moderada-(grave)/ fácilmente controlable
- Asma persistente grave/de control difícil
 - Enfermedad variable con exacerbaciones frecuentes y/o graves
 - Estacionaria o progresiva, pero con obstrucción al flujo aéreo más pronunciada

Basado en la gravedad



- Persistente grave

- Persistente moderada

- Persistente leve

¿Es la gravedad un fenotipo?

- La gravedad es la forma más habitual de clasificar el asma
- La gravedad se basa en el nivel de síntomas y FEV₁, pero **sobre todo en los requerimientos de medicación para mantener el control**
 - Apenas hay datos longitudinales que muestren la progresión de asma leve a grave
 - Generalmente la gravedad se mantiene o se produce un salto de asma leve a más grave
- No existen biomarcadores para cada nivel

Asma “no grave”

- Asma en el que se logra un nivel predeterminado de control con el tratamiento habitual (dosis bajas/moderadas)
- La mayoría de los asmáticos
- Más probable que haya comenzado en la infancia y que tenga fondo alérgico

Asma “grave” de control difícil

- Asma en el que se no logra un nivel determinado de control con el tratamiento habitual y la terapia adecuada de las comorbilidades
- Dos grandes categorías:
 - Asma grave con muchas exacerbaciones
 - Marcada obstrucción, estacionaria o progresiva
 - Ambos cumplen criterios ATS de asma grave
 - Puede haber subgrupos de “asmáticos graves” que no tienen ni siquiera asma o tienen algo más

Asma grave-refractaria

Criterios principales

1. Tratamiento continuo o casi continuo con corticoides orales ($\geq 50\%$ 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 $\beta 2$ acción prolongada, teofilina o antagonista de leucotrienos)
2. Los síntomas de asma requieren uso de agonistas $\beta 2$ 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 $\leq 25\%$
7. Asma de riesgo vital en el pasado

Control difícil



Exacerbaciones frecuentes/graves vs. obstrucción estable o progresiva

- Las exacerbaciones (frecuentes y/o graves) y la pérdida de función pulmonar forman parte del *dominio riesgo*.
- No ocurren siempre en el mismo individuo, pero cuando lo hacen, contribuyen a una mayor gravedad
- Se asocian con diferencias en:
 - Funcionalismo
 - Histopatología
 - Pronóstico
 - Diferencias marcadas en calidad de vida (AQLQ)

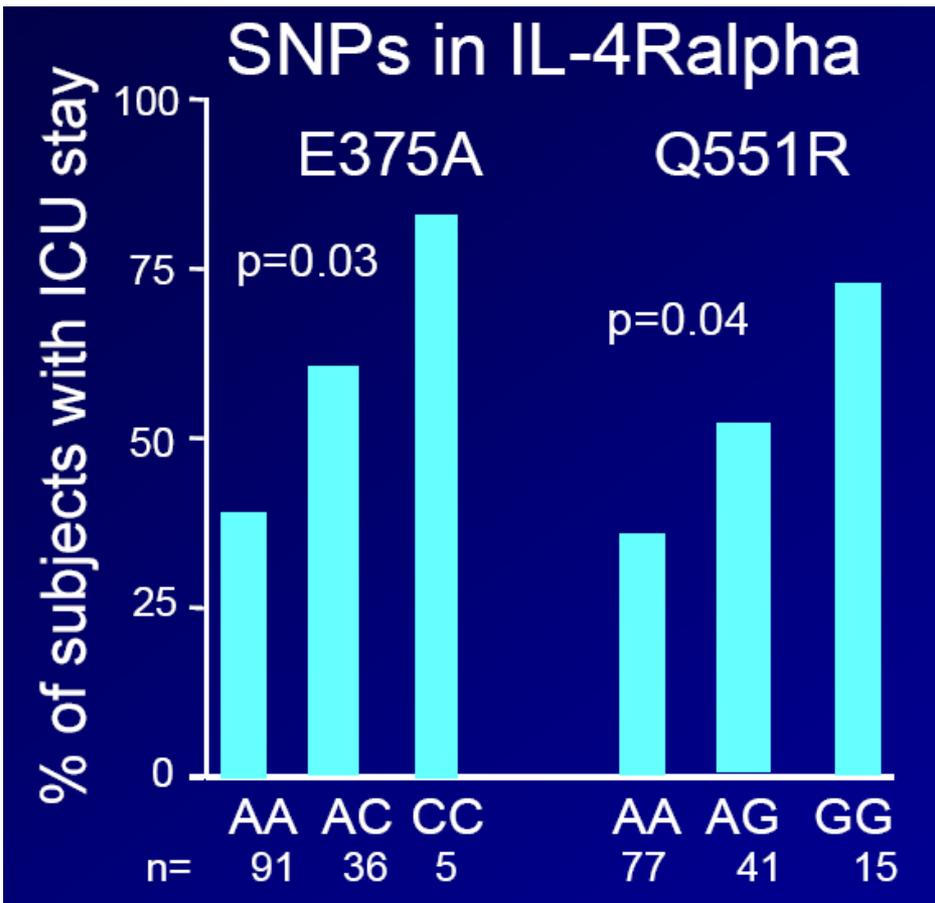
Los paciente con asma grave tienen más agudizaciones graves

Health Care Utilization	MILD	MODERATE	SEVERE
ER Ever	58%	66%	86%
ER past year	10%	20%	43%
Hosp Ever	28%	33%	74%
Hosp past year	<1%	6%	27%
ICU Ever	6%	9%	41%
Mechanical Vent	4%	6%	23%

Proclives a exacerbaciones graves

- Presentan mayor hiperrespuesta bronquial a metacolina/histamina y respuesta a BD
- Tienen (SARP, regresión logística múltiple):
 - Más eosinófilos en el esputo (menor percepción disnea?)
 - Más efectos adversos por los corticosteroides
 - Un FEV₁ normal o ligeramente inferior del teórico
 - Desencadenantes: rinosinusitis, AINEs, menstruación...
 - Comienzan a edad más temprana
 - Más probable que sean alérgicos

Los genotipos también condicionan el “fenotipo” de exacerbaciones:



- El alelo menos frecuente (CC) el que más se asocia con exacerbaciones graves
- Se ha reproducido en cohortes grandes (SARP)
- Es significativo al excluir a los negros afro-americanos
- Diferencias similares al considerar el FEV₁ por genotipo

Obstrucción al flujo aéreo

- Disminución progresiva del FEV_1
- Se caracterizan por (CAMP y SARP):
 - Ser menos alérgicos
 - Mayor probabilidad de ser del género masculino
 - Menos propensos a sufrir exacerbaciones grave
- La disminución del FEV_1 no se ve afectada por CI
- ¿Protege la alergia/atopia de la pérdida de FEV_1 ?

RESPUESTA AL TRATAMIENTO



Diversas respuestas terapéuticas

- Mala respuesta a los corticosteroides
- Buena o nula respuesta a los antileucotrienos
- Respuesta paradójica a los agonistas β_2
- Respondedores o no al omalizumab
- Variabilidad en la respuesta a teofilinas
- Respondedores o no al anti-TNF α , mepolizumab,...

II. Fenotipos según desencadenantes

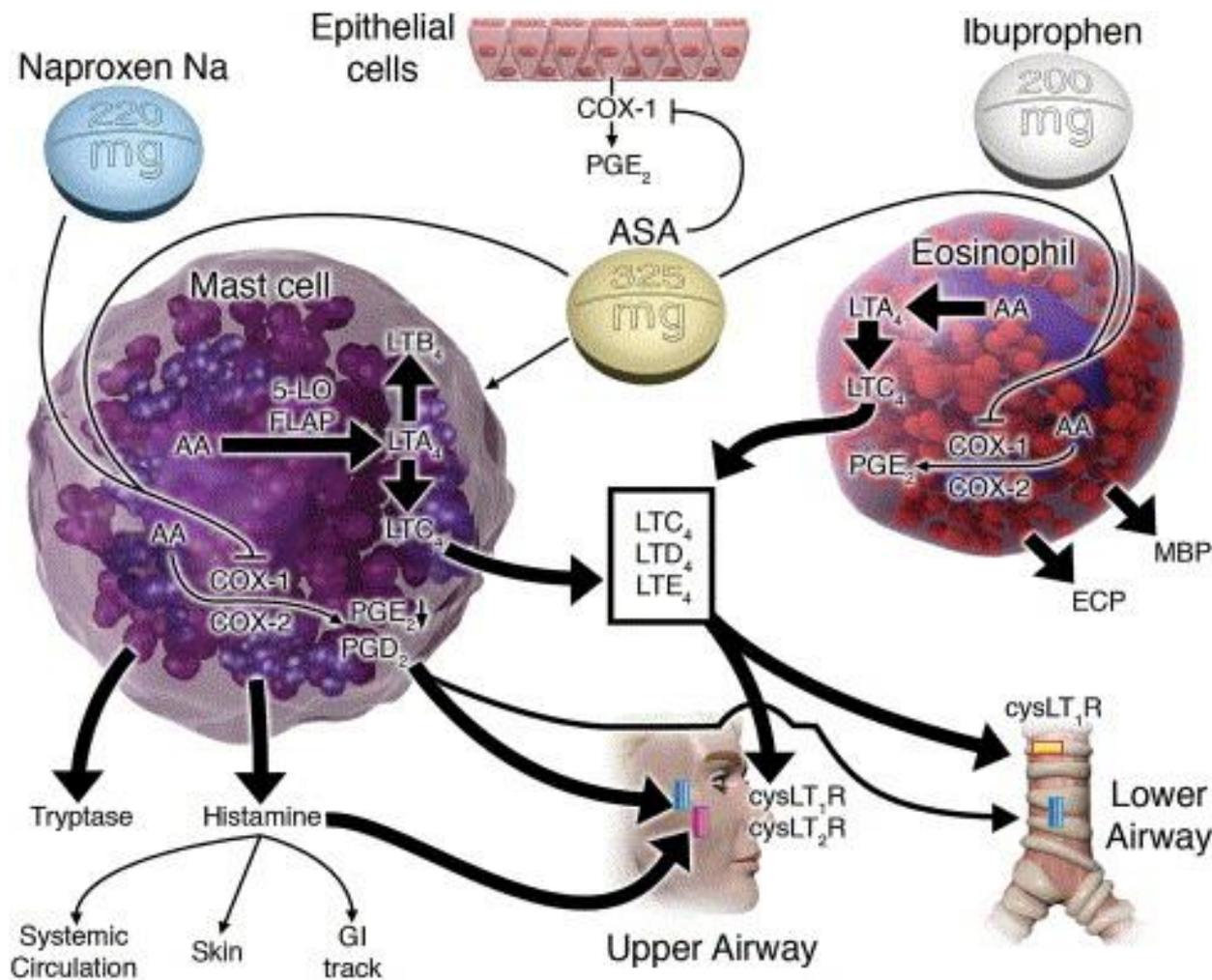


A photograph of a person holding a white umbrella in the rain. The person is silhouetted against the rain, and the umbrella is the central focus. The text is overlaid on the umbrella.

**Asma exacerbada por
aspirina y otros AINEs**

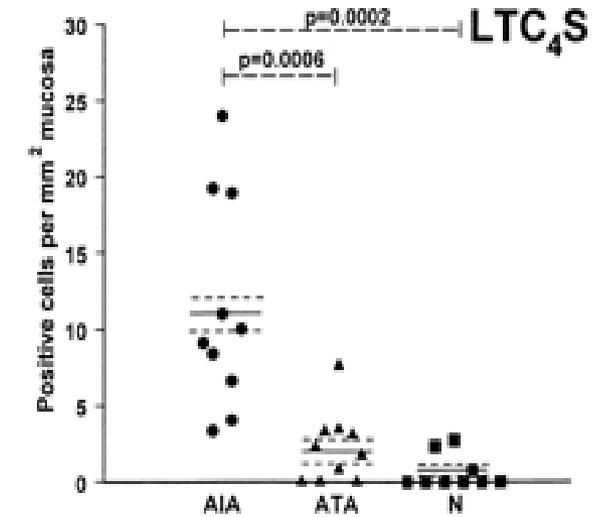
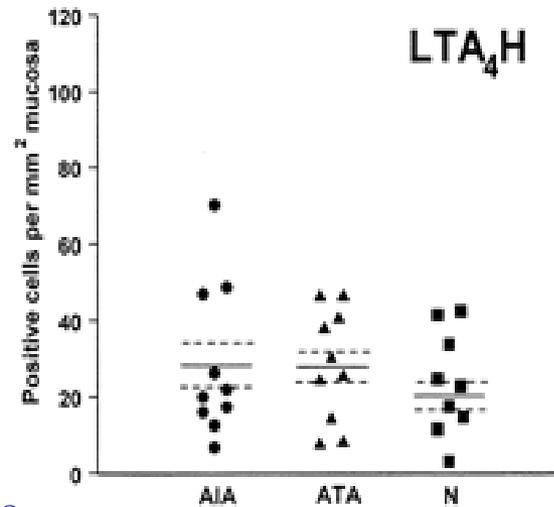
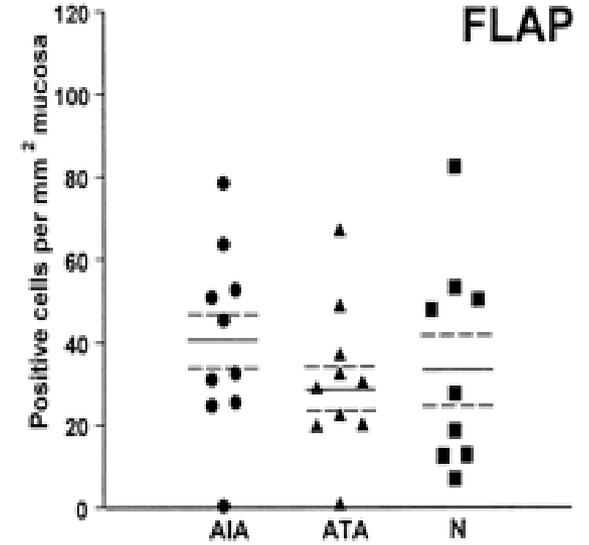
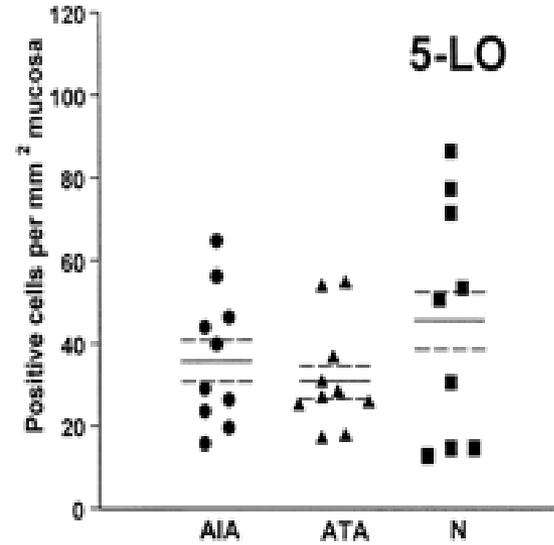
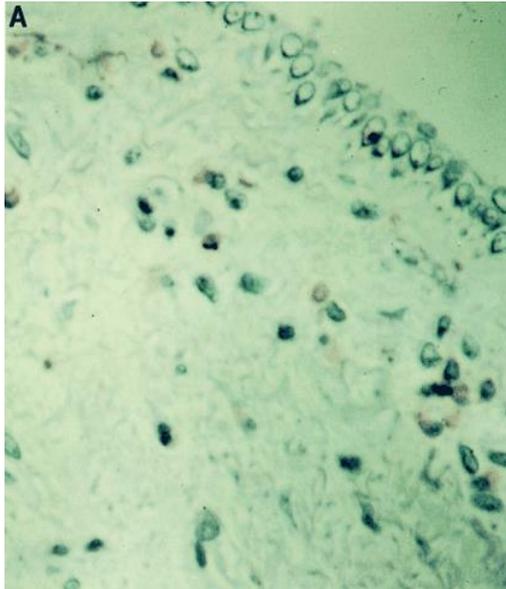
Fenotipo asma exacerbada por AINEs (EREA)

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



Aspirina y AINEs desencadenan síntomas respiratorios al inhibir la COX-1. Así privan a los mastocitos y eosinófilos de la PGE₂ que está inhibiendo la síntesis de LTs. Los mastocitos sintetizan mucha PGD₂, y se libera histamina y triptasa durante las reacciones. Las eosinófilos liberan las proteínas ECP y MBP.

Mecanismo EREA



Asma alérgica/ asma exacerbada por alérgenos



Original article

Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference?

Background: The aim of this work was to describe clinical similarities and differences between allergic and nonallergic asthmatics, notably concerning the nasosinusal involvement.

Methods: A total of 165 asthmatics (122 allergies and 43 nonallergics) and 193 controls (40 allergies and 153 nonallergics), recruited in the frame of EGEA study (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy), were included. Asthmatics were included on the basis of positive answer to four standardized items. To establish differences and similarities between allergic and nonallergic asthmatics, general characteristics (age, sex, smoking habits, history of hay fever and allergic dermatitis), history of asthma, severity and nasosinusal involvement were examined. Clinical assessment was based on the answers to a detailed questionnaire, and spirometry.

Results: Greater age, female sex, sinusal polyposis, and FEV₁ below 80% of the predicted value increased the risk of displaying a nonallergic type of asthma, whereas history of hay fever, seasonal exacerbation of asthma, and asthma duration lowered this risk. Unexpectedly, we found no difference in terms of rhinitic symptoms between both groups, probably resulting from distinct causes.

Conclusion: These results give new insights into the contrasts between clinical features of allergic and nonallergic asthma.

**S. Romanet-Manent^{1,2},
D. Charpin^{2,3}, A. Magnan^{1,2},
A. Lanteaume², D. Vervloet^{1,2} and
the EGEA Cooperative Group**

¹Service de Pneumologie-Allergologie; ²UPRES 2050, Hôpital Ste Marguerite; ³Service de Pneumologie-Allergologie, Hôpital Nord, Marseille, France

Key words: asthma; atopy; epidemiological study; rhinitis; severity.

Dr Stéphanie Romanet-Manent
Service de Pneumologie-Allergologie
Hôpital Ste Marguerite
270 Bd de Ste Marguerite
BP29 13274 Marseille Cedex 09
France

Accepted for publication 22 February 2002

Características de los pacientes

	Allergic asthma	Nonallergic asthma	Allergic controls	Nonallergic controls
Age (years±SEM)	34.3±1.3	47.3±1.7*	34.1 ± 1.5	43 ± 1.2*
Sex ratio (M/F)	1.2†	0.8	1	0.87
Active smoking (g/day ± SEM)	2.3 ± 0.5	1.4 ± 0.6	3 ± 0.8	3.8 ± 0.6
History of hay fever (%)	66.7	35.7 °	60	10.5*
History of allergic dermatitis (%)	38.3‡	9.3	12.5	11.8

* $P < 0.05$ vs allergic asthma and allergic controls.

† $P < 0.05$ vs nonallergic asthma.

‡ $P < 0.05$ vs the three other groups.

Características del asma

	Allergic asthma	Nonallergic asthma	<i>P</i> -value
History of asthma			
Age of first asthma attack (years \pm SEM)	15.8 \pm 1.3	32.2 \pm 2.3	0.0001
Asthma duration (years \pm SEM)	18.5 \pm 1.3	15.1 \pm 2.2	0.17
Exacerbations in specific months (%)	72.3	36.6	0.001
Severity			
FEV ₁ (% \pm SEM)	91.2 \pm 1.7	79.2 \pm 3.6	0.003
Inhaled steroids (%)	73.5	90.5	0.02
Systemic steroids (%)	50.4	74.4	0.006
Severity score			
Class 1: Mild (%)	16.4	4.6	0.02
Class 2: Moderate (%)	41.8	30.2	0.006
Class 3: Severe (%)	34.4	60.5	0.02

Table 4 The prevalence of rhinitic symptoms in allergic and nonallergic asthmatics

	Asthmatics		Controls	
	Allergic	Nonallergic	Allergic	Nonallergic
Paroxysmal sneezing	84.2	72.1	75.0	36.0*
Rhinorrhea	37.5	34.9	37.5	18.3*
Nasal obstruction	43.3†	39.5	32.5	29.4
History of polypectomy	3.3	21.0*	2.6	0.0
Sinusitis	57.5	74.4*	52.5	42.5

Romanet-Manent et al.
Allergy 2002;57:607-13

Asma ocupacional



Exposición en el trabajo

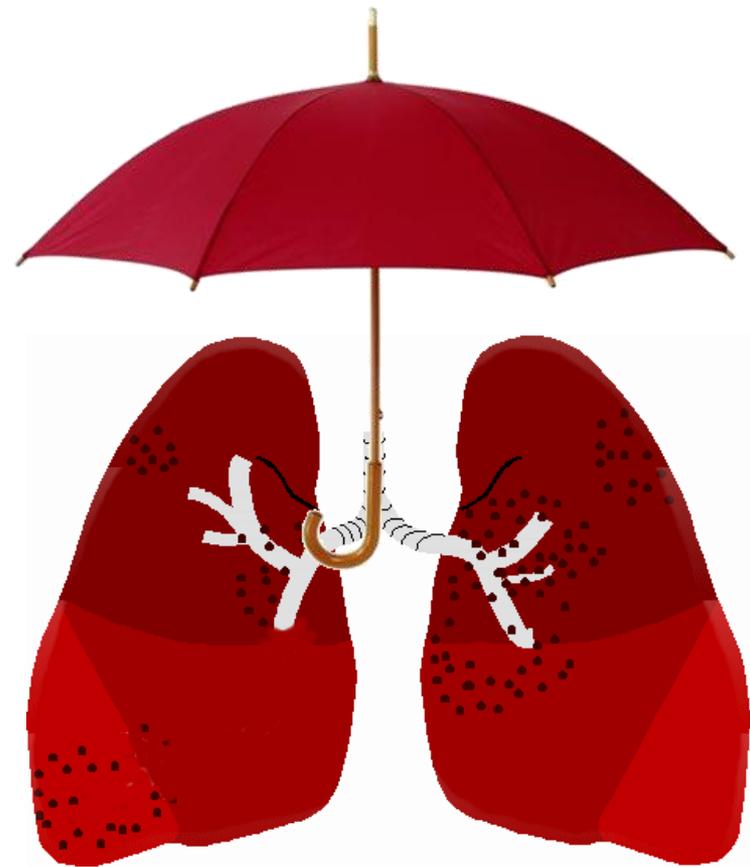
**irritantes
(niveles altos)**

**alérgenos
sensibilizantes químicos**

Periodo de
latencia

Sensibilización

- **Mediada por IgE**
- **No mediada por IgE**

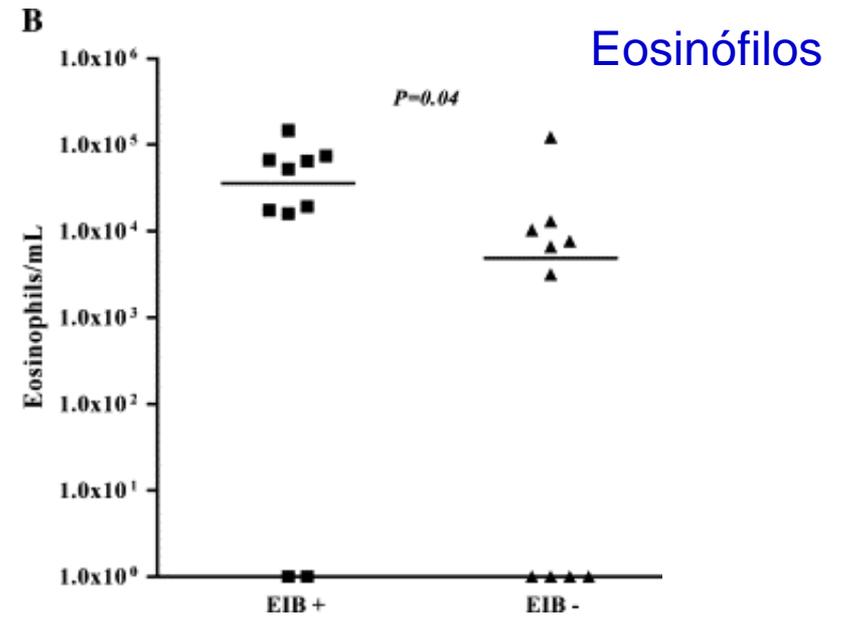
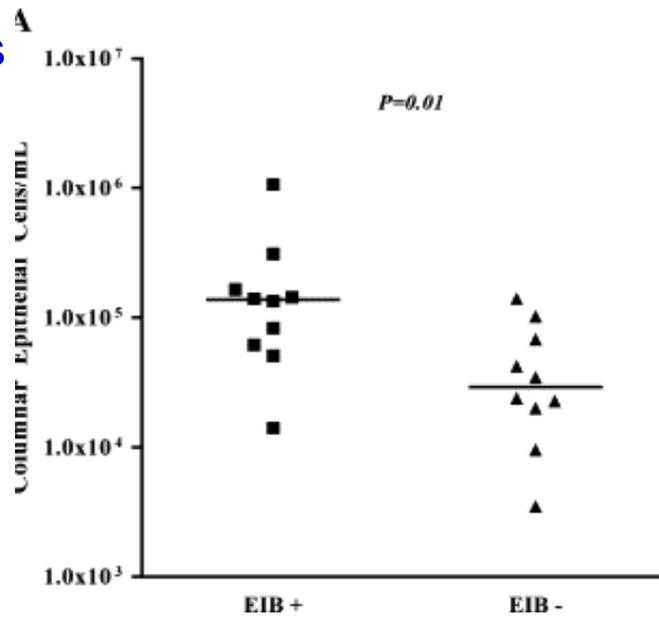


ASMA OCUPACIONAL

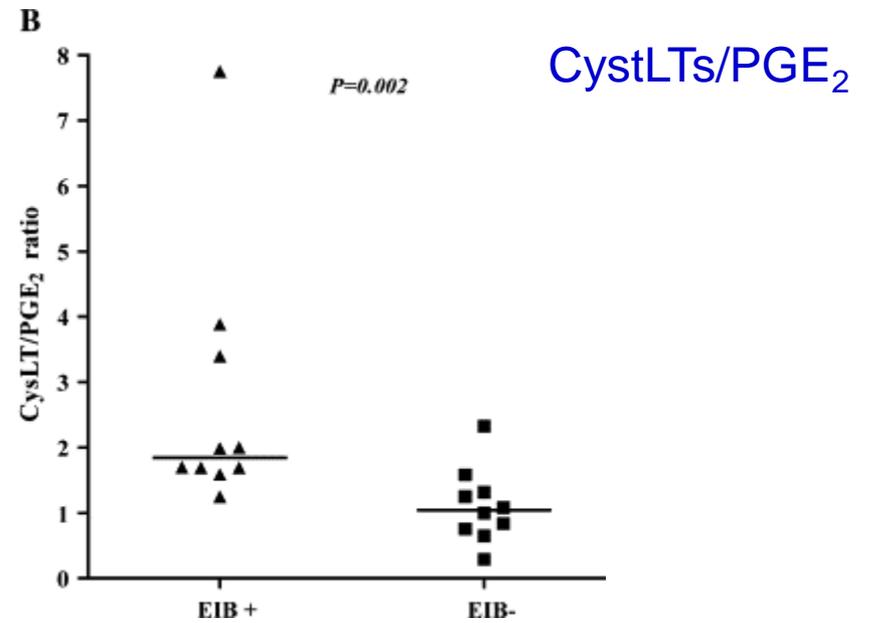
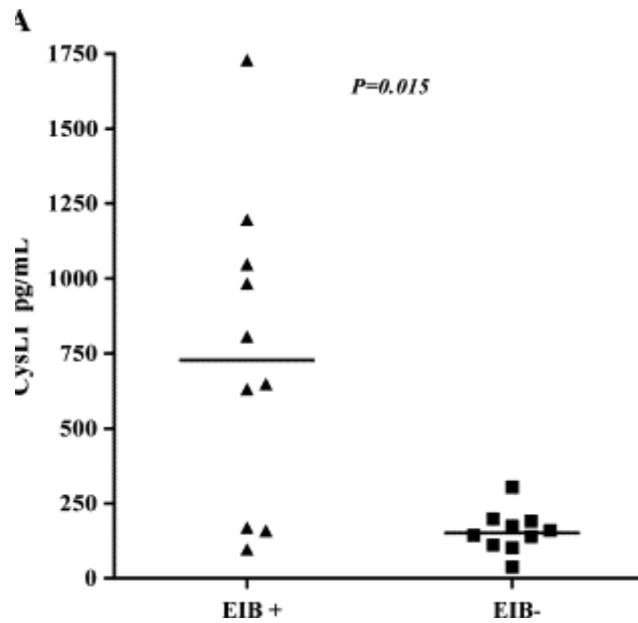
Asma inducida por ejercicio



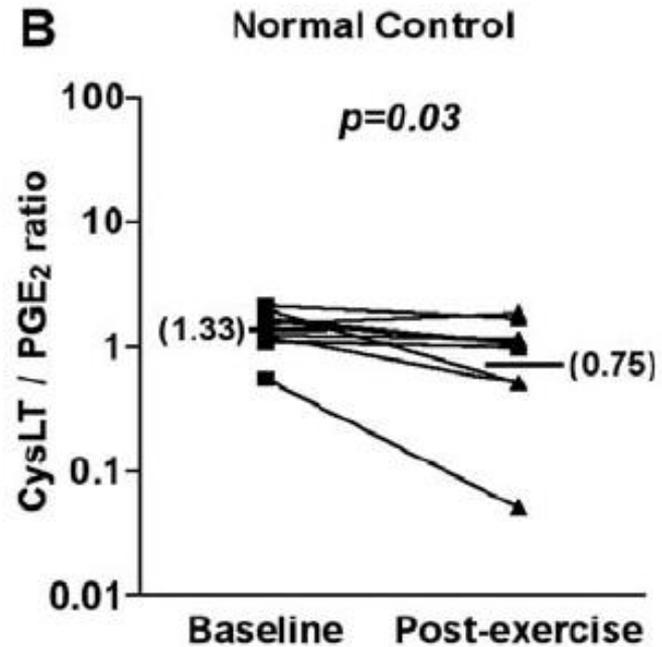
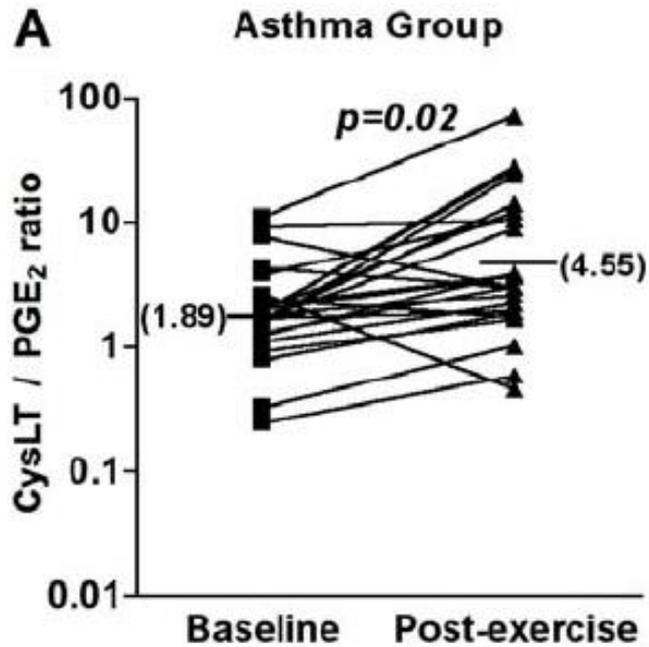
C. epiteliales
columnares



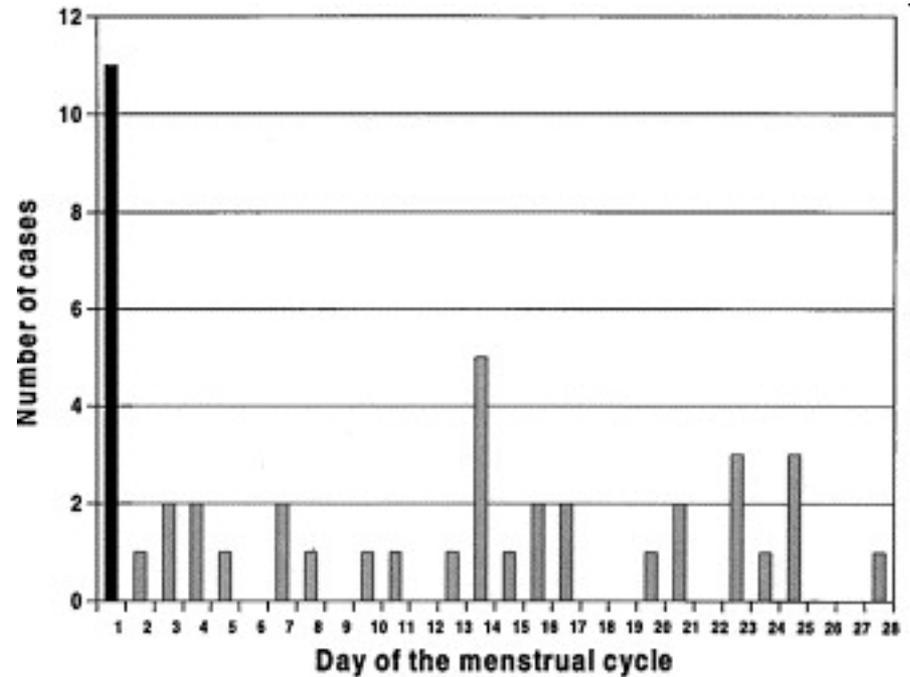
CystLTs



Ratio Cis-LT/PGE₂

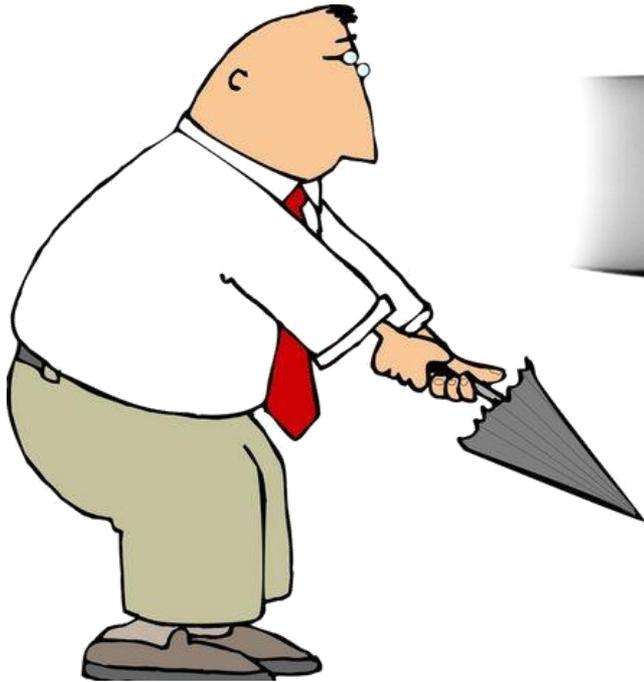


Asma exacerbada por la menstruación



Martinez-Moragón et al. JACI 2006

Obesidad y asma: ¿un fenotipo específico?

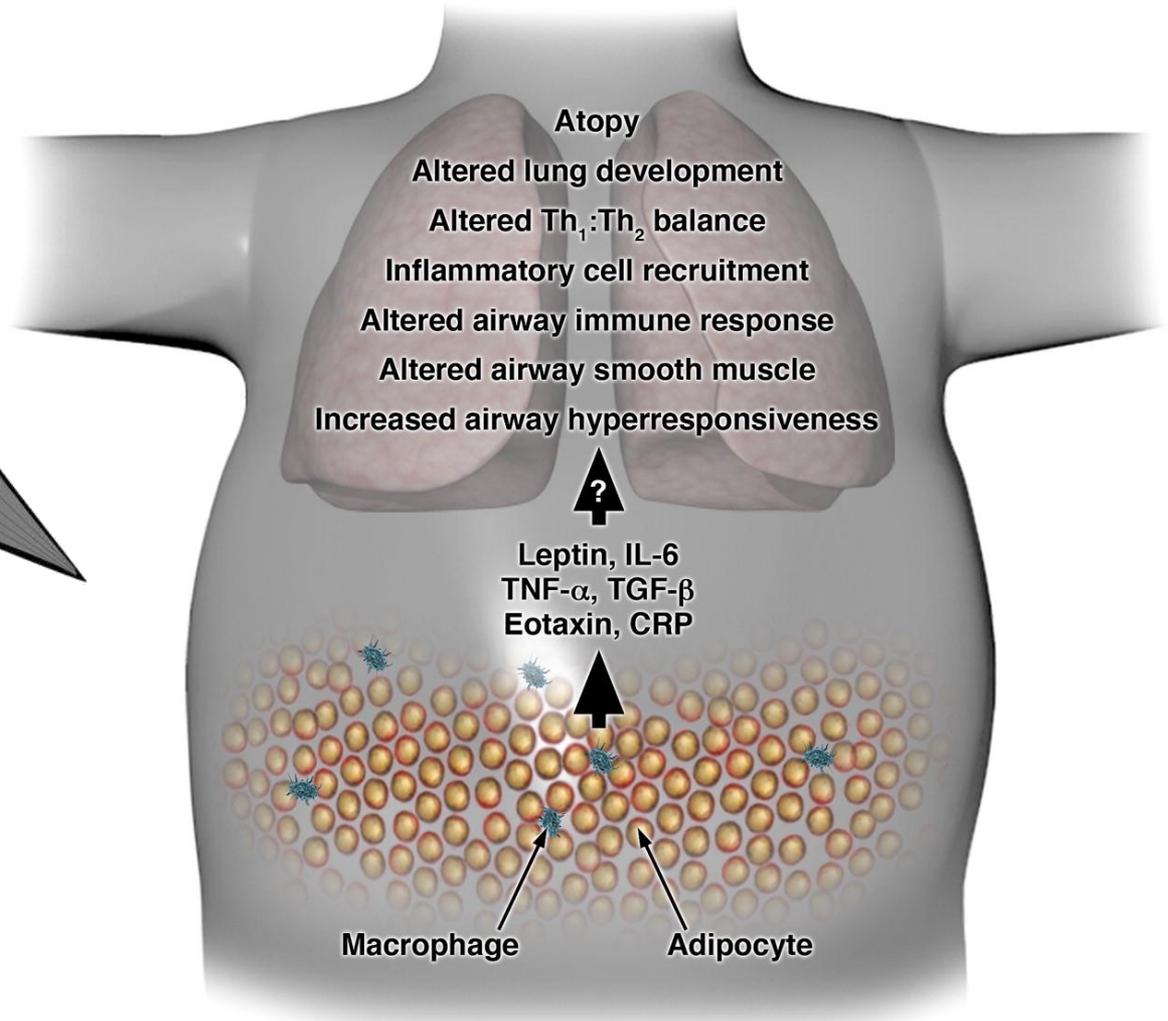


Peor control

↓ Volúmenes

PC₂₀ y eosinófilos igual

↑ PCR y fibrinógeno



II. Fenotipos inflamatorios

- Eosinofílico
 - Es el más común y se ha relacionado con las exacerbaciones
 - Fuerte evidencia asociándolo con síntomas, exacerbaciones y respuesta al tratamiento (mejor respuesta a corticosteroides)
- Neutrofílico
 - Más probable que sea obeso
 - Relacionado con tabaquismo
 - Menos probable que sea alérgico y más que esté relacionado con comorbilidades
 - La inflamación neutrofílica parece relacionarse con menor FEV₁
- Paucigranulocítico
 - No hay elevación de eosinófilos ni neutrófilos

¿Qué tipo de asma tiene mi paciente?

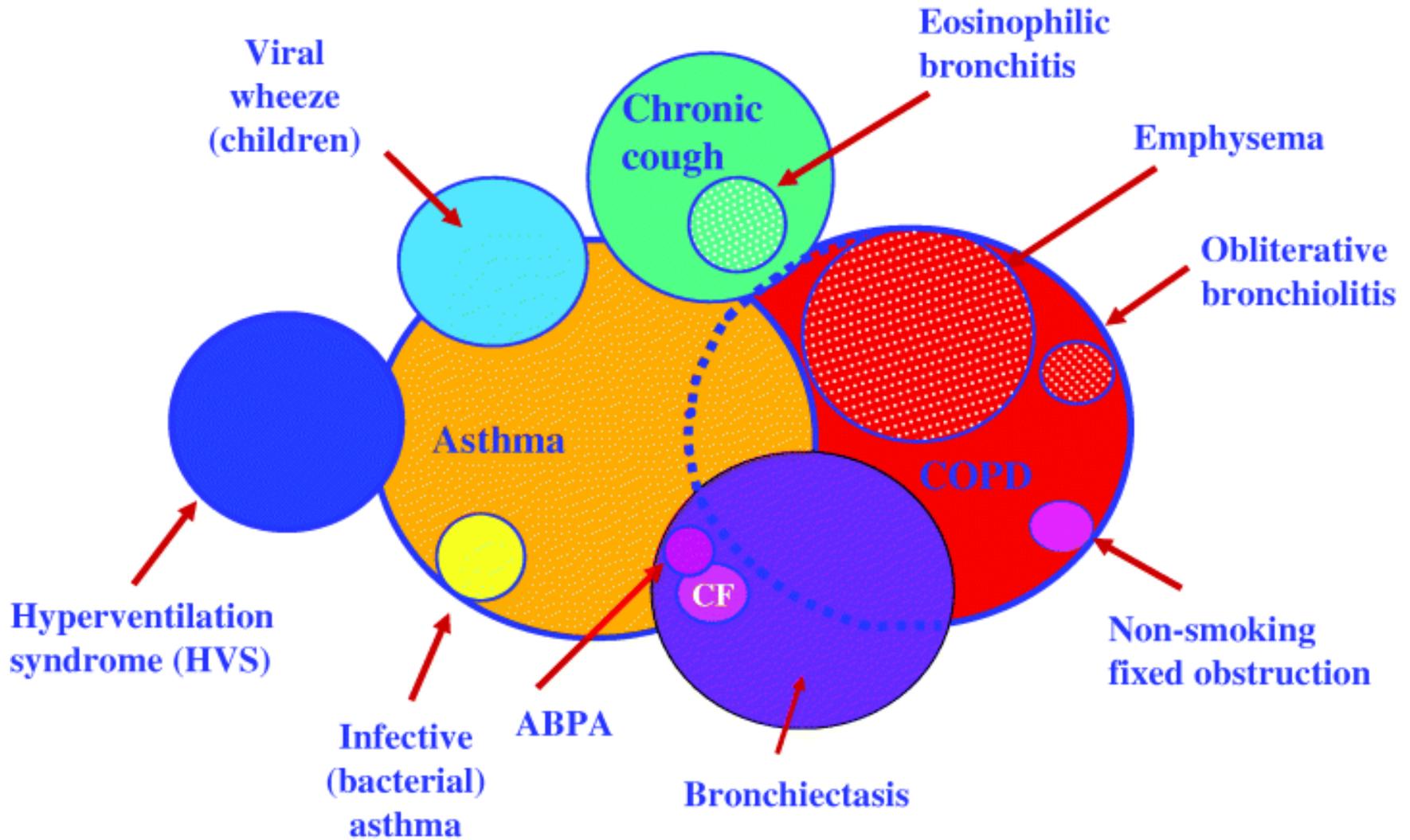


BRONCOESPASMO

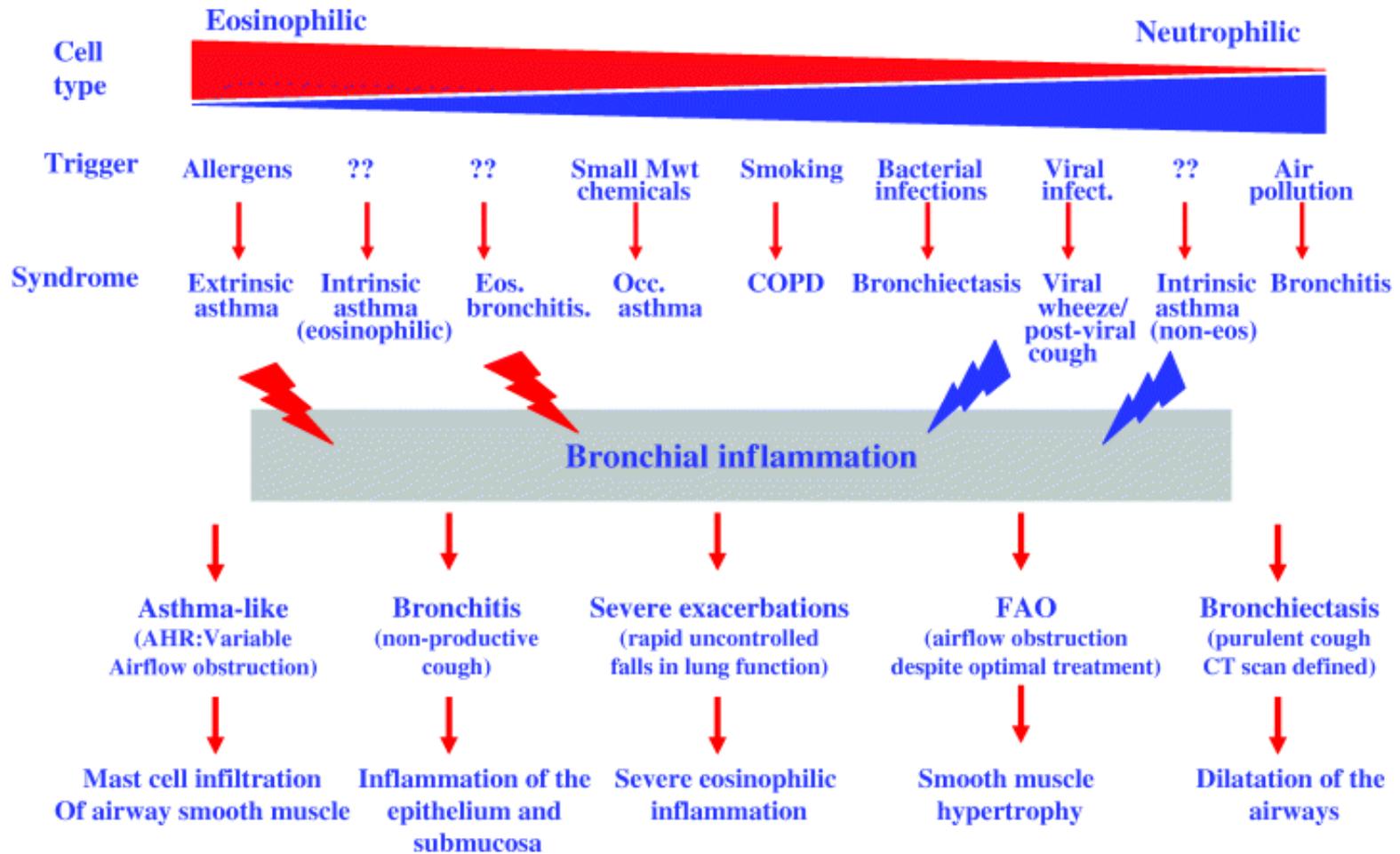
REMODELACIÓN

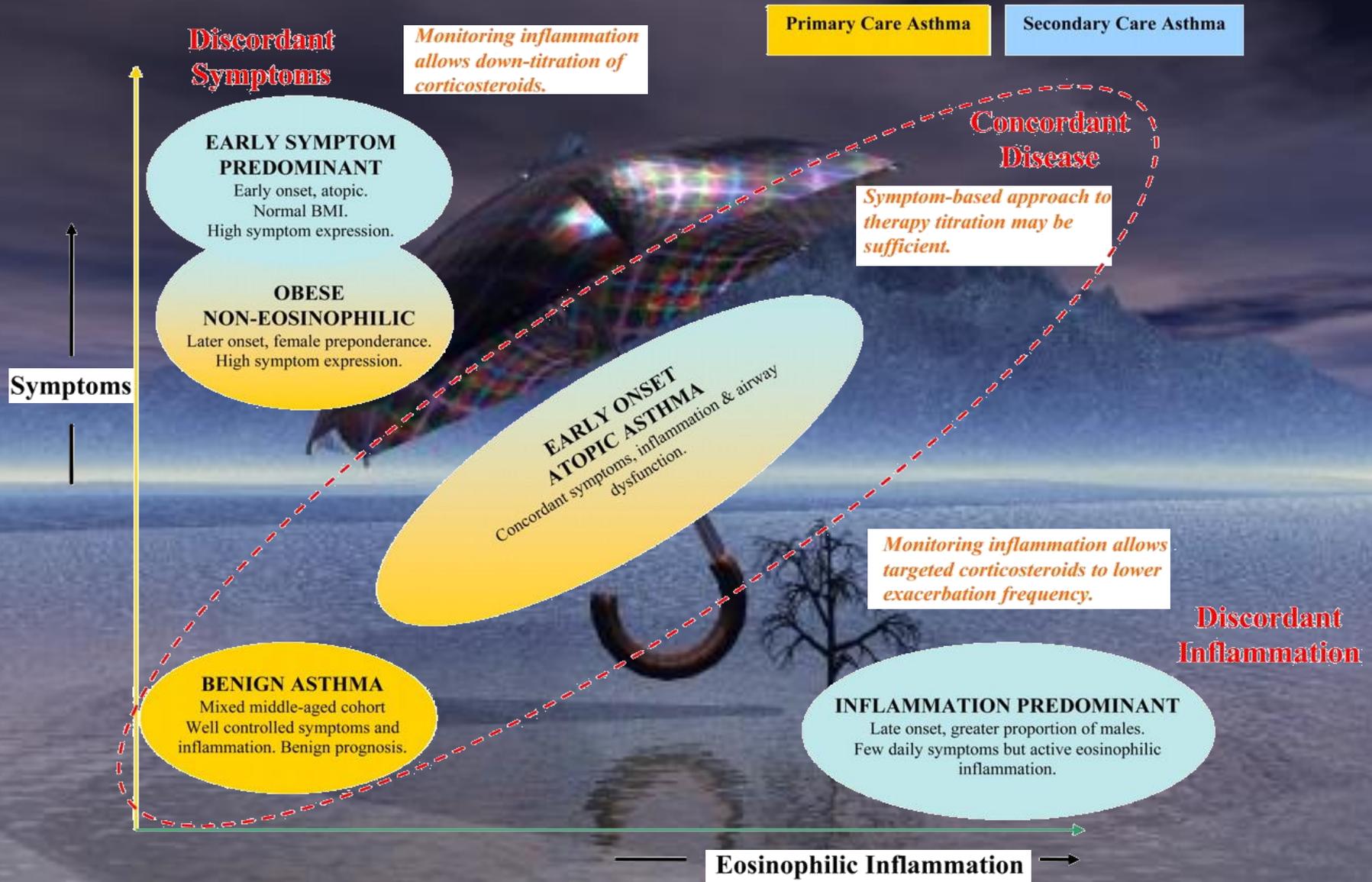
INFLAMACIÓN BRONQUIAL

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

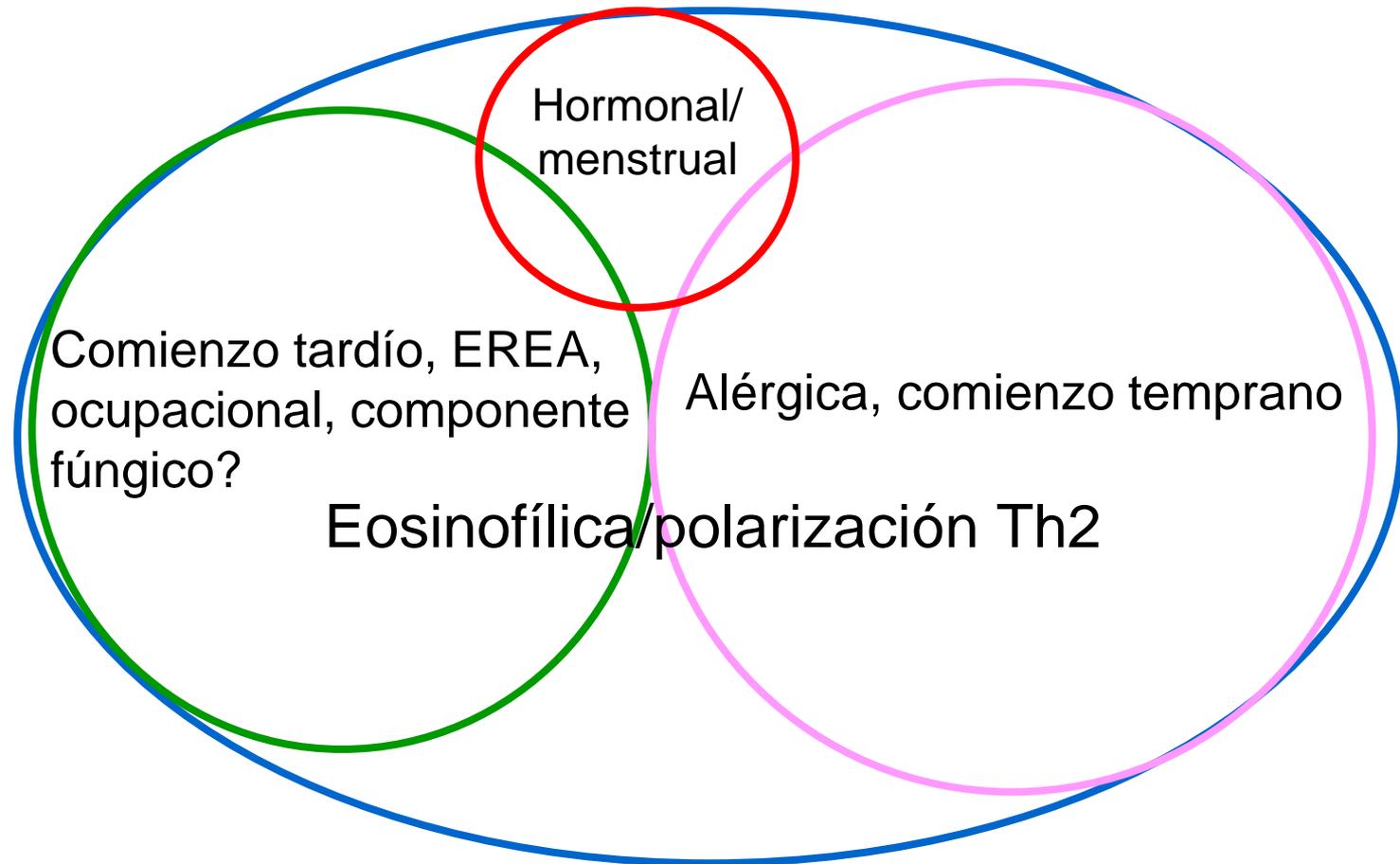


Wardlaw AJ et al. Multidimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1254-62.

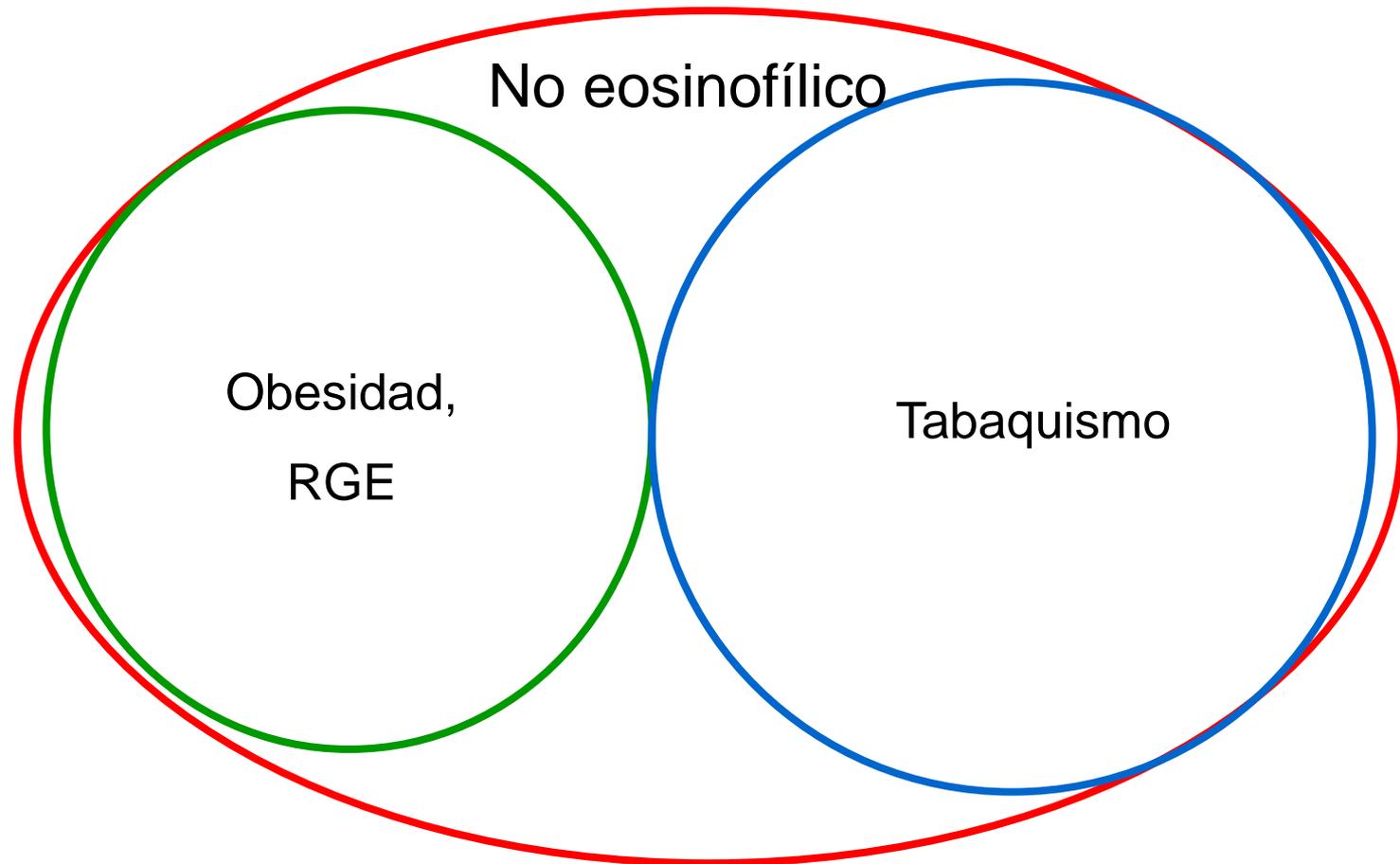




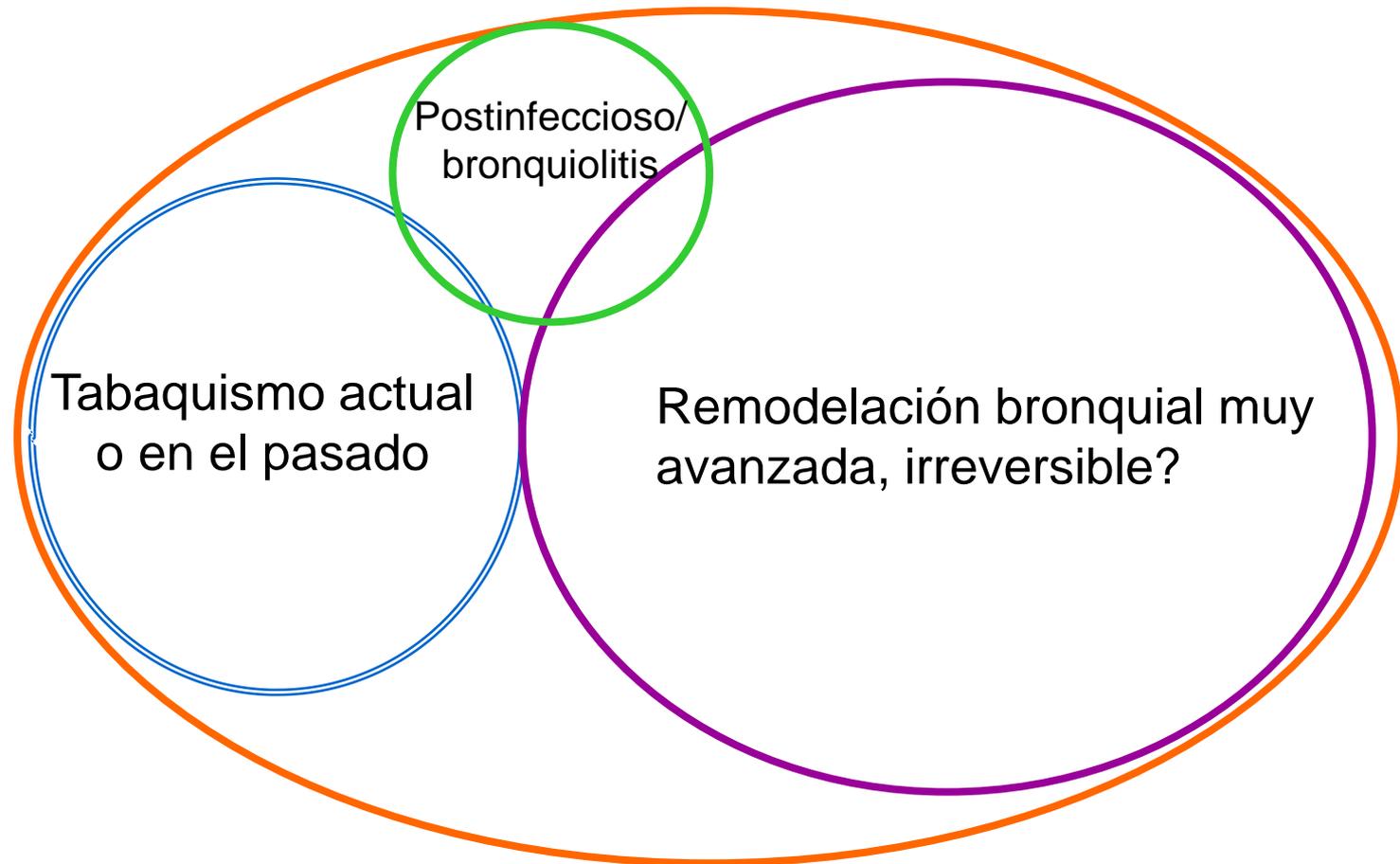
Con exacerbaciones sensibles a los corticosteroides



Con exacerbaciones menos sensibles a los corticosteroides



Obstrucción crónica al flujo aéreo estacionaria o progresiva







A close-up, slow-motion photograph of water splashing. The water droplets are captured in mid-air, creating a dynamic and textured scene. The lighting is dramatic, with a strong golden-brown or sepia tone, highlighting the individual droplets and the ripples on the water's surface. The background is dark and out of focus, emphasizing the water's movement.

Solo sabe a agua...

GRACIAS