

Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo

F.J. Álvarez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN. FENOTIPOS DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA VÍA AÉREA

Hoy conocemos cómo el asma bronquial es una enfermedad mucho más compleja de lo que inicialmente se consideraba. De tal manera, que actualmente no se habla de una sola enfermedad, sino de un síndrome que incluye entidades nosológicas que pueden presentar características comunes diferenciales. Además, y esto es lo más importante, estas variantes pueden tener implicaciones terapéuticas y pronósticas.

El término fenotipo, según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, hace referencia a la "Manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente". Por otro lado, el *Oxford Medical Dictionary* lo define como "las características observables de un individuo, que resultan de la interacción entre los genes que posee (genotipo) y el ambiente". Como se puede apreciar, en ambas definiciones se destaca el hecho de que el fenotipo incluye características observables o detectables en un individuo y que es el resultado de la interacción entre la carga genética del sujeto y la interacción con los factores ambientales.

Desde hace un siglo el término fenotipo ha servido para clasificar los organismos en grupos diferentes, según diversas características. Tanto el término fenotipo como el de genotipo fueron acuña-

dos por el botánico y genetista danés Wilhel Johannsen en 1910⁽¹⁾. Desde entonces, este término ha sido interpretado para designar un grupo de organismos cuya apariencia externa parece pertenecer a un tipo concreto⁽²⁾.

Cada característica fenotípica va a depender en mayor o menor grado de la herencia genética y de los factores ambientales.

En lo referente a las enfermedades inflamatorias u obstructivas de la vía aérea, no existen límites precisos y desde luego supera ampliamente el clásico binomio asma/EPOC. Así, es conocido cómo existen múltiples solapamientos e interrelaciones entre estas entidades, como queda expuesto en la Figura 1, recogida del ya clásico trabajo de Wardlaw et al.⁽³⁾.

En este mismo trabajo se indica cómo distintos estímulos desencadenantes (alérgenos, productos químicos, tabaco, infecciones bacterianas y víricas o polucionantes atmosféricos...) pueden originar reacciones inflamatorias eosinofílicas o neutrofilicas "puras" en los extremos, y toda la gama posible de alteraciones entre estas situaciones. Esto puede reflejar el grado de activación del sistema inmune innato (Th1) y adaptativo (Th2). El tipo de estímulo desencadenante, la susceptibilidad del huésped y la magnitud de la inflamación van a determinar la anomalía fisiopatológica que da lugar a los 5 fenotipos generales descritos por este autor⁽³⁾: fenoti-

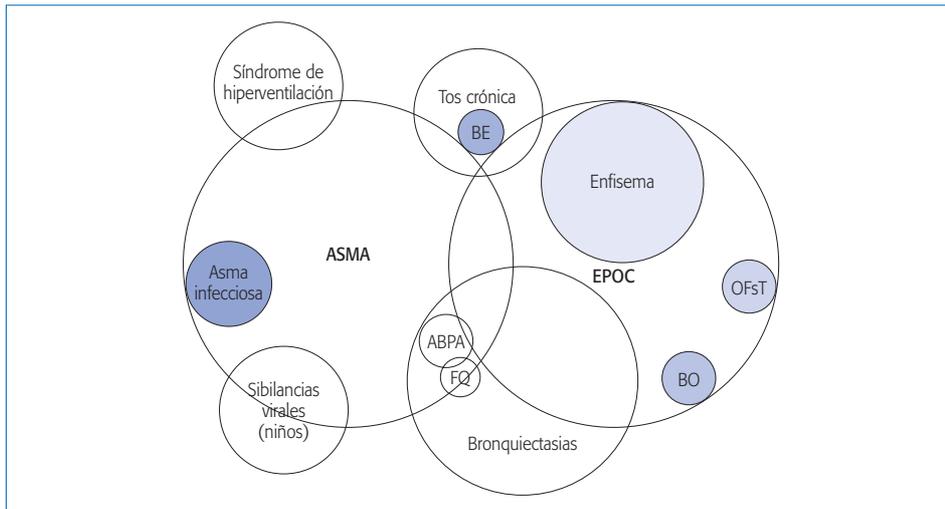


Figura 1. Interrelaciones entre las diferentes enfermedades inflamatorias de la vía aérea (modificado de referencia 3). ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; FQ: fibrosis quística; BE: bronquitis eosinofílica; BO: bronquiolitis obliterante; OFsT: obstrucción fija sin tabaquismo.

po asma (caracterizado por obstrucción variable al flujo aéreo y sibilancias), el fenotipo bronquitis (tos no productiva), fenotipo agudizaciones graves (deterioro de la función pulmonar rápido e incontrolado), fenotipo obstrucción fija (obstrucción al flujo aéreo a pesar de un tratamiento apropiado) y el fenotipo bronquiectasias (tos productiva con dilataciones objetivables del árbol bronquial). Estos fenotipos no son excluyentes entre sí, pudiendo darse más de un fenotipo en el mismo paciente en un momento dado, o en diferentes momentos a lo largo de la evolución de su enfermedad (Figura 2).

Otra circunstancia a considerar en el caso del asma bronquial es que, a diferencia de otras patologías causadas por una anomalía genética única (por ejemplo, fibrosis quística) o con patrón de herencia que puedan explicarse con modelos mendelianos sencillos, en esta enfermedad participan múltiples genes⁽⁴⁾. Así, y a modo de ejemplo, se relacionaron en el año 2006 casi 120 genes distintos con el desarrollo de asma o alergia⁽⁵⁾. El fenotipo final dependerá, por tanto, de las pequeñas acciones aditivas de estos genes particulares combinadas y moduladas por factores del entorno⁽⁴⁾. Las posibles interacciones genético-ambientales son, por tanto, incalculables. Es necesario que en el futuro podamos dis-

poner de herramientas matemáticas que proporcionen una información integrada de estas variables e interacciones y que nos ayuden a prever la probabilidad de la persistencia de la enfermedad, el pronóstico o la respuesta al tratamiento.

IDENTIFICACIÓN DE TIPOS DE FENOTIPOS Y SUBFENOTIPOS EN EL ASMA

Perspectiva histórica

Al comienzo del siglo XX, Rackemann et al.⁽⁶⁾ propusieron clasificar el asma en “extrínseca” e “intrínseca” basándose en la etiología. Estos dos fenotipos se han utilizado de forma generalizada hasta hace poco tiempo. Posteriormente se añadieron otros fenotipos relacionados con la causa desencadenante, como el asma inducida por ácido acetilsalicílico u ocupacional. En los años 70, Turner-Warwick⁽⁷⁾ describieron a subgrupos de pacientes con asma caracterizados por distintas formas de obstrucción, incluyendo el “asma lábil” y “asma irreversible”. Posteriormente Ayer y cols.⁽⁸⁾ reconocieron dos subgrupos de asma lábil, según la naturaleza de la exacerbación. El concepto de “asma irreversible” persistió con la descripción de una minoría de pacientes que presentaban un descen-

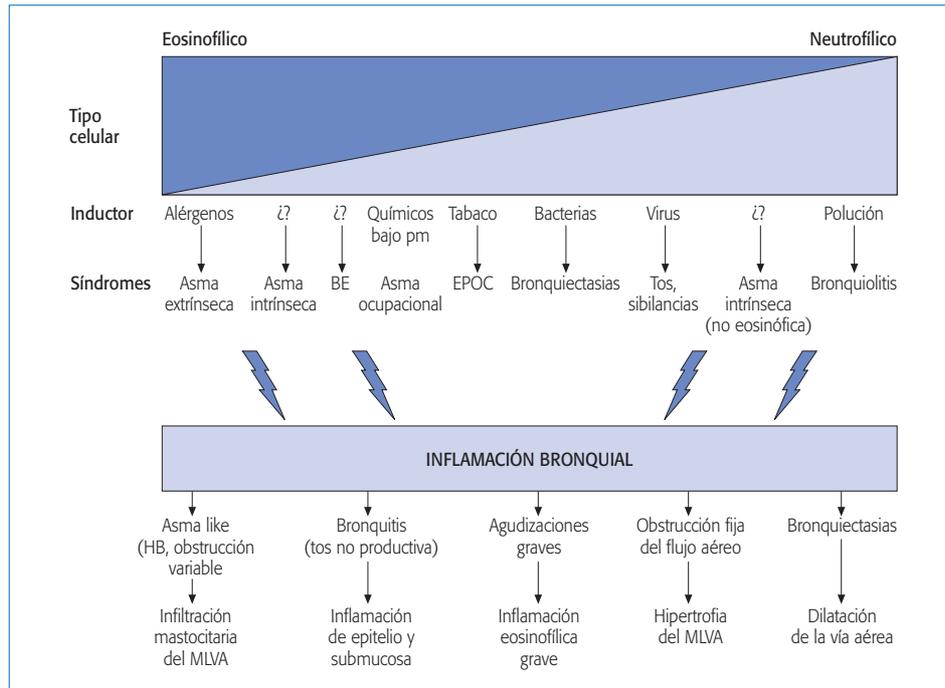


Figura 2. Heterogeneidad de las enfermedades de la vía aérea en función del estímulo desencadenante, patrón de inflamación generado y alteración fisiopatológica resultante (modificado de referencia 3). BE: bronquitis eosinofílica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HB: hiperreactividad bronquial; MLVA: músculo liso vía aérea.

so acelerado de la función pulmonar que llevaba a la obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA)⁽⁹⁾. Por otra parte, las guías más recientes de manejo del asma han categorizado esta enfermedad dependiendo de la gravedad inicial (basada en criterios clínicos y funcionales) previa al tratamiento así como el grado de control alcanzado una vez instaurado el tratamiento. Más recientemente se han unido ambos conceptos, estimándose la gravedad según la cantidad de tratamiento requerida para conseguir el mejor control posible de los síntomas y la función pulmonar. En los últimos años se han propuesto, además, métodos alternativos de clasificación del asma basados en diferentes fenotipos. Así, en la reciente, pero ya clásica, revisión de Wenzel⁽¹⁰⁾ se proponen tres categorías de fenotipos dependiendo de: criterios clínicos o fisiopatológicos; los relacionados con factores o estímulos desencadenantes y, por último, definidos por factores patobiológicos (inflamatorios).

En las siguientes páginas se analizarán estos fenotipos o “formas de expresión” de la enfermedad asmática. Se utilizará el esquema indicado por Wenzel⁽¹⁰⁾, al que se añadirán aquellos que se han propuesto en las últimas publicaciones. Se describirán las características generales de cada uno de ellos, así como la repercusión que pueden tener en la actitud terapéutica y pronóstico del paciente. Inicialmente se reflejarán los fenotipos de el adulto y, al final, algunas características fenotípicas específicas de la infancia.

Fenotipos y subfenotipos del asma en el adulto

Fenotipos basados en características clínicas y funcionales (Tabla I)

Edad de comienzo

La edad de comienzo de la enfermedad puede definir diferentes fenotipos. Así, se pueden dife-

Tabla I. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos clínicos/fisiológicos

Fenotipos clínicos o fisiológicos	Características fenotípicas más destacadas
Edad de comienzo	Inicio precoz (< 12 años), más probabilidad etiología alérgica, más eczema, mejor evolución funcional antecedentes familiares asma
Nivel de gravedad/control	Asma grave: < atopía, < función pulmonar, historia de neumonía, frecuentes exacerbaciones graves
Predisposición a exacerbaciones	OCFA, tabaquismo, sinusitis crónica, RGE, obesidad, intolerancia a AINES, disfunción psicosocial (ansiedad, depresión, dificultades para acceder a los cuidados sanitarios), inadecuado control de su asma
• Exacerbación casi-fatal	Pobre control del asma, no cumplimiento de la medicación y escaso uso de esteroides inhalados
Resistente a esteroides	Puede darse en todos los grados de severidad, más frecuente en graves. Ausencia eosinófilos, aumento neutrófilos
Persistencia OCFA-remodelado	Comienzo en edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad
Otros fenotipos propuestos recientemente:	
• Reversibilidad obstrucción-HRB	BR positiva: mayores niveles posteriores de FEV1. BR persistente a pesar del tratamiento: peor pronóstico (menor FEV1) y peor evolución clínica Grado HRB infancia relación con peor pronóstico posterior
• Atrapamiento aéreo	Forma de asma grave. Factores relacionados: mayor duración del asma, historia de neumonía, altos niveles de neutrófilos en la vía aérea, descenso FEV1/FVC y atopía
• Obesidad	Peor control de la enfermedad, más síntomas, formas más graves

OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; RGE: reflujo gastroesofágico; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; BR: broncorreversibilidad (prueba broncodilatadora); FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HRB: hiperreactividad bronquial; FEV1/FVC: relación FEV1 y capacidad vital forzada (FVC).

renciar a pacientes con inicio precoz de la enfermedad (definido de forma arbitraria como inicio antes de los 12 años de edad), que muestran con mayor probabilidad sensibilidad alérgica y respuesta clínica a estos desencadenantes en relación a pacientes con inicio tardío. Los pacientes con inicio precoz tienen más antecedentes familiares de asma y personales de otras enfermedades atópicas (dermatitis, eccema). Suelen presentar una enfermedad más homogénea que los pacientes con comienzo tardío, debido a que en estos últimos contribuyen más factores (sensibilidad múltiple, infecciones, etc.) como desencadenantes de síntomas⁽¹⁰⁾. Se ha indicado que incluso, a pesar de una mayor duración de la enfermedad, los pacientes con inicio precoz del asma presentan mejor función pulmonar que aquellos con asma de inicio tardío⁽¹¹⁾.

Gravedad del asma/grado de control

Desde hace años las guías de tratamiento han propuesto categorizar el asma en cuatro niveles de gravedad (intermitente, persistente leve, moderado o grave), dependiendo de los síntomas, el uso de medicación y la función pulmonar. Posteriormente algunas publicaciones han sugerido que estas definiciones no son adecuadas para predecir el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. Por estas razones en los últimos años las clasificaciones se han centrado en los niveles de control, ajustando y modificando el tratamiento para conseguir el mejor control posible. Recientemente se ha sugerido unir ambas cuestiones y mantener la clasificación de gravedad pero definiendo ésta según la intensidad de tratamiento requerida para conseguir un buen control⁽¹²⁾.

En cualquier caso se ha sugerido que en formas más severas de la enfermedad (a diferencia de formas leves) pueden existir características específicas como menos antecedentes de atopia, menor función pulmonar y antecedentes de neumonía. Además, se puede reconocer un subfenotipo específico de asma severa en pacientes con más graves y frecuentes exacerbaciones. En los estudios de cohortes realizados en Europa este tipo de asma severa predomina en mujeres, mientras que estos hallazgos no se han reproducido en los estudios realizados en EE.UU. Se han propuesto algunos biomarcadores pulmonares y genes para distinguir formas leves o severas de asma (TGF β , IL-11, TNF α , IL-8). Sin embargo aún no contamos con marcadores validados que puedan distinguir ambos fenotipos o que puedan predecir la progresión de la enfermedad.

Predisposición a frecuentes exacerbaciones

La mayoría de pacientes con asma pueden tener al menos una exacerbación moderada-severa, pero sólo algunos están predispuestos a frecuentes exacerbaciones. Así, en un estudio realizado en EE.UU.⁽¹³⁾ que incluyó a 3.151 pacientes atendidos en 83 servicios de urgencias por asma aguda, el 73% tenían el antecedente de al menos una visita por agudización en el año previo y hasta un 21%, seis o más visitas. Estos pacientes con mayor número de exacerbaciones pueden tener una función pulmonar normal, baja, o bien mostrar significativas fluctuaciones entre las exacerbaciones. No obstante, es característico que pacientes con exacerbaciones más severas tengan una función pulmonar previa baja. En la base de datos de asma grave esponsorizada por la *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI)⁽¹⁴⁾, este fenotipo de asmáticos con frecuentes exacerbaciones supusieron más del 40% de los pacientes con asma severa. Además, en el análisis de regresión logística de los datos los factores independientes que contribuyen al fenotipo de exacerbaciones graves incluyeron un bajo FEV1, asma de comienzo precoz, raza africana, e historial de exacerbaciones en relación a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o previamente a la menstruación⁽¹⁰⁾.

En definitiva, las características generales descritas para este fenotipo son: obstrucción irreversible al flujo aéreo, tabaquismo, inadecuado control del asma, no cumplimiento de la medicación de control o las estrategias de prevención, antecedente de frecuentes visitas a urgencias u hospitalizaciones en los 12 meses previos, excesiva dependencia de los fármacos broncodilatadores a demanda, hipersensibilidad inmediata a algunos alimentos, presencia de comorbilidades, como sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, obesidad, exacerbaciones por AINES o disfunción psicosocial (ansiedad, depresión, dificultades para acceder a los cuidados sanitarios)^(15,16).

Algunos asmáticos incluidos en este grupo presentan un subfenotipo con episodios "casi-fatales" de asma caracterizados por fallo respiratorio agudo que requiere ventilación mecánica y tratamiento en UCI. Estos pacientes no pueden diferenciarse por características como función pulmonar, hiperreactividad bronquial, duración del asma, género, tabaquismo, etnia o prevalencia de atopia (aunque sí pueden presentar sensibilidad alérgica a *Alternaria* y *Cladosporium*)⁽¹⁷⁾. Por el contrario, factores que sí se han relacionado con los episodios de asma "casi-fatal" son mantener un inadecuado control del asma, no cumplir la medicación y el escaso uso de esteroides inhalados⁽¹⁵⁾. Por lo tanto la intervención con programas de educación que incluyan el cumplimiento de la medicación (sobre todo de esteroides inhalados) puede reducir estos episodios.

Resistencia a esteroides. Asma refractaria

Más de un 10% de pacientes con asma muestran escasa respuesta al tratamiento con esteroides, presentando frecuentes exacerbaciones y síntomas continuados que limitan su calidad de vida⁽¹⁸⁾. Se ha objetivado que la pobre respuesta al tratamiento con esteroides es más frecuente en pacientes con asma grave, pero puede darse en todos los niveles de severidad de la enfermedad⁽¹⁰⁾. Un porcentaje de estos pacientes pueden tener inflamación persistente debido a alteraciones en la vía de la histona desacetilasa, o bien a otros factores, como interferencias con el factor de transcripción o mal funcionamiento en el receptor corticoideo β .

Otros pacientes pueden no responder debido a que tienen un tipo de inflamación diferente. En este sentido se ha sugerido cómo la ausencia de eosinófilos o un aumento en el número de neutrófilos en el esputo son predictores de mala respuesta a los esteroides. Así pues, el elevado número de neutrófilos en el esputo que puede encontrarse en asmáticos fumadores puede ser un factor que explique la menor respuesta a los esteroides en estos pacientes. Un fenotipo relacionado con este grupo de pacientes es el asma refractaria, en la que persiste la dificultad para el control a pesar de un tratamiento adecuado⁽¹⁹⁾. Se ha descrito cómo la concentración de óxido nítrico (ON) alveolar es significativamente mayor en pacientes con asma refractaria y que estos valores se reducen tras el tratamiento con esteroides orales (y no con inhalados), lo que sugiere que este tipo de asma puede caracterizarse por una inflamación en la vía aérea más distal, que haría necesarios tratamientos vía sistémica o con depósito pulmonar más periférico.

Obstrucción crónica al flujo aéreo-remodelado

Aunque el asma se caracteriza por ser una obstrucción reversible de la vía aérea, algunos niños y adultos son susceptibles de desarrollar una obstrucción crónica irreversible o fija (OCFA) como resultado del remodelado. Las características que se objetivan en el asma difieren a las que pueden objetivarse en la EPOC. Así, el asma se caracteriza por la presencia de más eosinófilos, menos neutrófilos, aumento de la relación CD4/CD8, engrosamiento de la membrana basal reticular, la presencia de hipertrofia del músculo liso en la vía aérea proximal y el aumento de vasos sanguíneos. Por el contrario, no se objetivan los cambios habituales de la EPOC, como pueden ser el enfisema⁽²⁰⁾. Usando los datos de 4.756 pacientes con asma severa o difícil de tratar, Lee et al.⁽²¹⁾ examinaron las características demográficas y clínicas asociadas a OCFA. Entre los 1.017 pacientes con asma grave examinados sólo el 60% tenían OCFA. El riesgo de presentar esta obstrucción se asoció de forma significativa con el comienzo en la edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado,

sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad. Por el contrario, fueron factores protectores la etnia hispana, un alto nivel de educación, el sexo femenino, y algunos factores predictivos de tener exacerbaciones alérgicas, como historia familiar de dermatitis atópica, presencia de mascotas en casa o sensibilidad a ácaros. Estos datos apuntan a una predisposición genética para el remodelado, como es el polimorfismo en el gen ADAM33, con interacción de estos factores ambientales.

Otros fenotipos clínicos-funcionales nuevos propuestos

Respuesta broncodilatadora. Hiperreactividad bronquial. Atrapamiento aéreo

Recientemente se han propuesto otros fenotipos clínicos o funcionales. Así, la respuesta broncodilatadora, medida por el grado de reversibilidad del FEV1 tras la inhalación de agonistas β 2 adrenérgicos (broncorreversibilidad -BR-), puede ser un importante fenotipo. Estudios previos sugieren cómo en niños asmáticos el grado de BR puede ser un predictor positivo de presentar niveles conservados de función pulmonar en el futuro. Asimismo, en adultos también se ha observado cómo una medida de BR positiva se asocia con menor descenso del FEV1 posteriormente, comparados con aquellos que no la tienen. Estos resultados probablemente son debidos a que esta BR positiva puede estar relacionada con la ausencia de remodelado significativo y una mejor respuesta a los esteroides (pacientes respondedores). Sin embargo, cuando esta respuesta broncodilatadora se mantiene a lo largo del tiempo a pesar de un tratamiento correcto, se asocia con resultados clínicos pobres y descenso progresivo del FEV1. Esto es debido a que puede identificar a un grupo de pacientes "no respondedores" al tratamiento⁽²²⁾.

También se ha relacionado en niños asmáticos el grado de hiperreactividad bronquial (HRB), con la persistencia y severidad de los síntomas, por tanto, con un peor pronóstico de la enfermedad en el futuro. Asimismo se ha indicado cómo el grado de

HRB es peor en mujeres postpuberales con asma, en relación a hombres, posiblemente debido a la mediación de factores hormonales⁽²³⁾.

Por último, muy recientemente se ha propuesto el fenotipo asma con atrapamiento aéreo, definido fisiológicamente como un aumento en el volumen residual (RV) o por la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC). Actualmente se puede hacer una cuantificación objetiva de este atrapamiento aéreo usando la tomografía computarizada con multidetector de imagen (MDCT) y análisis cuantitativo posterior. Usando este sistema Busacker et al.⁽²⁴⁾ han sugerido un fenotipo que puede identificar a pacientes con una enfermedad más grave. Así describen que estos pacientes presentan de forma significativa más antecedentes de hospitalizaciones, ingresos en UCI o tratamiento con ventilación mecánica por agudizaciones graves de asma. En el análisis multivariante los factores independientes de riesgo asociados con este fenotipo fueron la mayor duración del asma, historia de neumonía previa, altos niveles de neutrófilos en la vía aérea, descenso de la relación FEV1/FVC y atopia.

Obesidad

En los últimos años se ha estudiado la relación entre asma-obesidad y si ésta última condición pudiera diferenciar un fenotipo distinto de la enfermedad. Algunas observaciones sugieren que el asma en sujetos obesos tiene características diferentes a personas con peso normal. Así, es un hecho conocido cómo la pérdida de peso se asocia a una reducción de los síntomas asmáticos, incluso sin mejoría en la HRB. Por el contrario, la obesidad es un factor de riesgo para presentar asma e incrementa la prevalencia de síntomas asmáticos. Se ha indicado cómo el fenotipo de asma severa es más prevalente en pacientes con sobrepeso comparado con los normales, y que el índice de masa corporal (BMI) puede estar directamente relacionado con la gravedad del asma. Además, estudios más recientes han mostrado que los obesos presentan peor control de la enfermedad a pesar del tratamiento correcto, lo que indica que puede tratarse de un fenotipo diferente con menor respuesta

al tratamiento o bien una enfermedad más grave⁽²⁵⁾. Aunque en el asmático obeso pueden encontrarse alteraciones en los volúmenes pulmonares, no parecen relacionarse directamente con la HRB o los tests de control clínico. Estos datos sugieren que estos cambios funcionales no tienen influencia significativa en la severidad del asma. Otros factores que pueden explicar esta relación entre obesidad-severidad del asma puede ser la elevación de marcadores de inflamación sistémica como la PCR o el fibrinógeno en sangre⁽²⁵⁾. No obstante, en un estudio reciente que evalúa a 136 pacientes con asma de control difícil, se describe cómo la obesidad está inversamente relacionada con la eosinofilia en el esputo y los niveles de óxido nítrico exhalado (ONE), mientras se relaciona de forma positiva con la disminución de volúmenes pulmonares o la presencia de comorbilidades como son el reflujo gastroesofágico o el síndrome de apneas del sueño (SAOS). Esto sugiere que es más importante tratar estas comorbilidades, dado que pueden estar en la base de la falta de control, que intensificar el tratamiento antiinflamatorio⁽²⁶⁾.

Fenotipos relacionados con el tipo de estímulo/factor de riesgo o desencadenante (Tabla II)

Alérgenos medioambientales: fenotipo alérgico

La sensibilidad alérgica es un factor de riesgo que da lugar a uno de los fenotipos más frecuentes de asma. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común su inicio en la infancia precoz. El sustrato patogénico ha sido ampliamente estudiado, conociéndose la relación sobre todo con las células T helper tipo 2 (Th2). Recientemente se ha indicado que la respuesta de células T helper tipo 1 (Th1) también puede estar involucrada, sobre todo en formas más graves de la enfermedad. Además, más de 100 genes se han visto relacionados con el asma alérgica, aunque la relación entre estos genes y la enfermedad es compleja, estando modulada por los factores ambientales⁽¹⁸⁾. La historia familiar de asma y la exposición temprana a los alérgenos pueden ser factores importantes

Tabla II. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos relacionados con factores de riesgo y desencadenantes

Factores de riesgo y desencadenantes	Características fenotípicas más destacadas
Alérgenos medioambientales	Asma alérgica: historia familiar de asma y la exposición temprana a los alérgenos, mejor función pulmonar globalmente, aunque mayor número de exacerbaciones en relación al asma no alérgica Asma no alérgica: inicio en la edad adulta, predominio en mujeres, mayor nivel de gravedad, mayor frecuencia de sinusitis y poliposis nasal
Antiinflamatorios no esteroideos	Características clínicas distintivas: empeoramiento de los síntomas en respuesta a AINES; inicio en la edad adulta; rinosinusitis crónica grave y poliposis nasal Otras características frecuentes: predominio en mujeres; asma grave, más severa obstrucción funcional, pobre respuesta a los esteroides, anosmia y no atopia. Hallazgos: elevación de eosinófilos en sangre y tejidos, elevación de la concentración de cisteinil leucotrienos en orina y pulmón. Indicación tratamiento antileucotrienos
Ocupacionales o irritantes	Subfenotipos: 1) sensibilización Inmunológica moléculas alto peso molecular; 2) moléculas bajo peso molecular; 3) respuesta rápida no inmunológica a irritantes químicos
Tabaquismo	Peor control de la enfermedad, utilización más frecuente de recursos sanitarios (mayor número de exacerbaciones, frecuentación a urgencia e ingresos hospitalarios) y mayor velocidad de descenso de la función funcional. Menos sensibles al tratamiento con esteroides, posible mayor efecto de antileucotrienos (montelukast)
Menstruación	Relacionado con cambios hormonales previos a menstruación- aumento de inflamación. Mecanismos no totalmente aclarados. Puede provocar síntomas graves
Ejercicio físico	Incluye broncoespasmo provocado por el esfuerzo y asma crónica. Frecuente en atletas de élite. Provocado por hiperventilación (aire seco y frío) –reacción inflamatoria-. Tratamiento: β 2 agonistas de rápida acción inhalados o montelukast (efectividad más variable)

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

para el inicio del asma alérgica, aunque los mecanismos por los cuales sólo algunos niños desarrollan asma, mientras otros desarrollan manifestaciones alérgicas no respiratorias, no son conocidos aún⁽¹⁰⁾. Este fenotipo puede relacionarse con una mejor función pulmonar globalmente, aunque los pacientes pueden presentar un número mayor de exacerbaciones en relación al asma no alérgica⁽¹⁰⁾. Las características del asma no alérgica (clásicamente denominada “intrínseca”) son el inicio en la edad adulta, predominio en mujeres, mayor nivel

de gravedad, mayor frecuencia de sinusitis y poliposis nasal. Estudios poblacionales la han relacionado también con rinitis previa, antecedentes de tabaquismo y distintos factores genéticos⁽²⁰⁾. Sin embargo algunos estudios sugieren que los procesos inflamatorios en el asma atópica y no atópica son similares, con la presencia de Th2, citoquinas pulmonares o IgE en ambos. Estos estudios cuestionan la idea de una heterogeneidad de los fenotipos del asma, debido a que la patobiología puede ser similar. Actualmente se incluyen en el

fenotipo de asma alérgica a pacientes con historia de síntomas relacionados con alérgenos objetivos por medidas de IgE específicas o tests cutáneos positivos. Sin embargo la negatividad de estas pruebas no excluye necesariamente la presencia de sensibilización alérgica, debido a que algunos pacientes pueden tener respuesta mediada por IgE a uno o más alérgenos no incluidos en las baterías de estudio habitual⁽²⁰⁾. Por otro lado, se ha descrito cómo un número no despreciable de pacientes pueden presentar niveles de IgE total elevados, aun con tests cutáneos negativos e IgE específicas bajas (clasificados, por tanto, como asmáticos no alérgicos). El incremento de los niveles de IgE puede ser un factor de riesgo independiente en relación al hallazgo de un alérgeno específico. Así, los niveles de IgE total pueden reflejar la intensidad de la respuesta inmune mediada por Th2 y la severidad del asma aun en ausencia de IgE específica elevada⁽²⁰⁾. Por estos motivos los niveles de IgE total no deben usarse como predictores de sensibilización alérgica, exacerbación asmática debida a alérgenos o respuesta a terapias anti IgE (omalizumab) o inmunoterapia. Por el contrario, no todos los pacientes con asma alérgica diagnosticados con tests de sensibilidad específicos responden a estos tratamientos⁽¹⁰⁾. Todos estos datos sugieren que son necesarios estudios epidemiológicos amplios que aporten más información sobre las características clínicas definitorias de este fenotipo y el hallazgo de otros biomarcadores que identifiquen a los pacientes que van a responder mejor a estos tratamientos.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Es uno de los fenotipos clínicos mejor definidos, aunque la patogénesis permanece aún poco conocida. Se ha señalado la existencia de mutaciones en la vía de la síntesis de leucotrienos, aunque también se ha sugerido que algunos factores ambientales (quizás víricos) pueden estar también implicados⁽¹⁰⁾. Se han descrito niveles elevados de cisteniil leucotrienos y de la expresión de receptores para estas sustancias. En estudios más recientes, se han sugerido también alteraciones en la ciclo-

oxigenasa-2, prostaglandina E2 y metabolismo de lipoxina⁽¹⁸⁾. La prevalencia de este fenotipo en adultos con asma oscila del 10-20%. Las características clínicas más importantes incluyen el empeoramiento de los síntomas en respuesta a AINES; inicio en la edad adulta; rinosinusitis crónica grave y poliposis nasal. Otras características clínicas que pueden encontrarse frecuentemente es el predominio en mujeres; pobre respuesta a los esteroides, lo que hace necesaria una mayor dosis de estos fármacos; asma habitualmente de moderada a grave con tendencia a la OCFA, anosmia e inexistencia de atopia^(10,20). Entre los hallazgos se encuentra aumento de eosinófilos en sangre y tejidos e hiperproducción de cisteniil leucotrienos, con elevación de la concentración de estas sustancias en orina o pulmón. La asociación con elevados niveles de leucotrienos predicen la buena respuesta a los anti-leucotrienos, aunque no todos los pacientes responden a estos fármacos⁽¹⁰⁾.

Ocupacionales o irritantes

Este fenotipo de asma se ha descrito en más del 15% de pacientes con asma de inicio en edad adulta. A su vez pueden distinguirse tres subfenotipos, dependiendo de su patogénesis: 1) desarrollo de una sensibilización mediada inmunológicamente al agente causal, usualmente de alto peso molecular. Este subfenotipo tiene similitudes con el asma alérgica, con presencia de anticuerpos IgE; 2) desarrollo de una respuesta mediada inmunológicamente a moléculas de bajo peso molecular, en la cual no se objetiva constantemente una respuesta mediada por IgE; 3) desarrollo de una respuesta no inmunológica de rápido inicio tras la exposición a altas concentraciones de irritantes químicos en el puesto de trabajo⁽²⁷⁾. La inflamación de la vía aérea puede ser similar en ambos subfenotipos inmunológicos (1 y 2) y está caracterizada por la presencia de eosinófilos, linfocitos, mastocitos y el engrosamiento de la membrana basal reticular. En contraste, el subfenotipo de asma ocupacional causada por irritantes químicos (3) presenta como cambios patogenéticos más importantes la fibrosis bronquial, denudación epitelial y exudados fibrino-hemorrágicos en la submucosa, sin inflamación eosino-

noéfica. Aunque la sintomatología puede disminuir si el paciente discontinúa pronto la exposición al agente causal, cuando el proceso se ha establecido ambos mecanismos inmunológicos pueden continuar independientemente de la exposición⁽²⁷⁾.

Tabaquismo

El tabaquismo activo en pacientes con asma se asocia con peor control de la enfermedad, utilización más frecuente de recursos sanitarios (mayor número de exacerbaciones, frecuentación a urgencia e ingresos hospitalarios) y descenso acelerado de la función pulmonar. Los asmáticos fumadores responden peor al tratamiento con esteroides. Las causas de esta disminución de la sensibilidad pueden ser una mayor inflamación no eosinofílica (aumento de neutrófilos en esputo), reducción de la actividad de la histona desacetilasa o deterioro en la función del receptor esteroideo⁽²⁸⁾. Resultados preliminares sugieren que los antagonistas de receptores de leucotrienos (sobre todo montelukast) pueden tener un efecto beneficioso mayor en pacientes fumadores con asma leve⁽²⁹⁾. Así pues, aunque el cese del tabaquismo es siempre una medida prioritaria de salud pública, en el caso de pacientes con asma es, si cabe, de aún mayor trascendencia el empleo de todas las medidas de deshabitación para conseguir ese objetivo.

Menstruación

Ocurre en una proporción relativamente baja de mujeres con asma, y puede presentarse en formas graves. Está relacionado con los cambios hormonales que acontecen previamente a la menstruación, los cuales pueden provocar un incremento en la inflamación en mujeres susceptibles. Sin embargo los mecanismos exactos no están totalmente aclarados. En este sentido, dependiendo del entorno, ambas hormonas implicadas (estrógenos y progesteronas) tienen potencialmente efectos pro o antiinflamatorios⁽¹⁰⁾.

Ejercicio físico

El asma inducida por esfuerzo (AIE) es otro fenotipo citado frecuentemente, pero no está totalmente aclarado hasta qué punto representa el de-

sarrollo de broncoconstricción en pacientes con asma o es una respuesta patológica objetivada sólo en algunos pacientes, como una forma especial de enfermedad. Así, es conocido cómo los asmáticos pueden presentar síntomas durante la realización de un ejercicio físico como expresión de un mal control de la enfermedad. Sin embargo, el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE) serían episodios asociados a la realización de esfuerzos en cuya patogenia se han implicado mecanismos como la pérdida de calor o agua del pulmón (aire seco y frío), con un aumento de la osmolaridad en la vía aérea secundaria a hiperventilación. Esto se asocia con una respuesta inflamatoria, objetivándose aumento de eosinófilos, mediadores de la inflamación, como proteína catiónica del eosinófilo, lipoxina A4, fosfolipasa A2, etc., así como un aumento de la permeabilidad microvascular, que puede representar un papel esencial en la inducción de esta inflamación⁽³⁰⁾.

Recientemente Weiler et al.⁽³¹⁾ han definido el AIE como los síntomas provocados por el esfuerzo y asma crónica. Así, el BIE puede provocar síntomas con el esfuerzo, asma o ambos. Se ha demostrado que esta forma de asma es más frecuente en atletas de élite comparado con la población general. Así, en un estudio que utilizó hiperventilación voluntaria eucápnica en una cohorte de atletas, en el 39% se objetivó BIE. Incluso se ha descrito la existencia de BIE en personas sin síntomas de broncoespasmo, similar a los pacientes "hipoperceptores" con asma⁽³⁰⁾. Estudios recientes que evalúan los efectos de la actividad física en la función inmune han proporcionado información adicional del papel de la inflamación en el BIE. En este sentido se ha descrito una relación entre el ejercicio físico y la HRB, sugiriéndose una relación entre la actividad física y el desarrollo de asma o BIE⁽³²⁾. En cuanto a las medidas terapéuticas, los β_2 agonistas inhalados de corta acción previos a la realización del esfuerzo continúan siendo los fármacos de primera línea, habiéndose indicado también efectividad, aunque más variable, de montelukast. Además, pueden ser importantes las medidas preventivas no farmacológicas, como el calentamiento muscular intenso, ambiente cálido y húmedo, inspirar por la nariz, etc.

Tabla III. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos relacionados con inflamación según estudio de esputo*

	Asma no eosinofílica Contaje de eosinófilos normal (< 1,9%)	Asma eosinofílica Contaje de eosinófilos elevado
Contaje de neutrófilos normal (< 61%)	<i>Paucigranulocítica</i> • Asma bien controlada o intermitente • Considerar diagnóstico alternativo	<i>Eosinofílica</i> • Asma típica, frecuentemente asociada a enfermedad atópica • Puede indicar inadecuado tratamiento con esteroides
Contaje de neutrófilos elevado	<i>Neutrofílica</i> • Infección aguda (viral o bacteriana) • Infección crónica (<i>Chlamydia</i> , adenovirus) • Polucionantes ambientales (NO ₂ , ozono) • Antígenos ocupacionales • Exposición a endotoxinas • Obesidad	<i>Mixta granulocítica</i> • (Grave) exacerbaciones de asma • Asma refractaria

*Modificada de referencia 38.

Fenotipos inflamatorios (Tabla III)

Eosinofílico

El asma eosinofílica es el fenotipo mejor estudiado. Estas células se han detectado tanto en esputo, lavado broncoalveolar (BAL), como en biopsias bronquiales en más del 50% de pacientes con asma. Se pueden encontrar tanto en casos de asma leve-moderada como severa. Presenta características clínicas y patológicas diferentes a la inflamación no eosinofílica.

Los eosinófilos, y sus mediadores (por ejemplo, la proteína catiónica del eosinófilo) pueden aumentar en el asma grave. La inflamación eosinofílica mantenida en el asma severa se suele asociar con el comienzo tardío de la enfermedad y la sensibilidad al ácido acetilsalicílico, mientras en casos leves-moderados se asocia al asma atópica. Sin embargo, aunque esta inflamación se objete inicialmente en una proporción significativa de casos de asma leve y moderada, es menos frecuente encontrar casos de inflamación eosinofílica persistente. Esto puede ser debido a que la respuesta al tratamiento con esteroides inhalados es mejor que en los casos de asma grave. Así pues, pacientes con inflamación eosinofílica mantenida presentan más síntomas, peor control de la enfermedad y mayor riesgo de exacerbaciones⁽¹⁰⁾. También

puede indicar un inadecuado tratamiento con esteroides. No obstante, no todos los pacientes con asma grave tienen eosinófilos en la vía aérea. De hecho se pueden describir distintos subgrupos de pacientes con y sin eosinofilia. El número de linfocitos (CD3+, CD4+, CD8+), mastocitos y macrófagos pueden estar más elevados en el subgrupo de asma grave con eosinofilia que en el grupo sin eosinofilia. Además en el asma eosinofílica encontramos frecuentemente un engrosamiento de la membrana basal subepitelial, mientras que los pacientes con inflamación no eosinofílica presentan un grosor similar que en personas sanas⁽³³⁾. Este engrosamiento de la membrana basal parece constituir una característica anatomopatológica distintiva de este tipo de inflamación.

La identificación de este fenotipo se ha realizado de forma tradicional con el análisis de eosinófilos en el esputo o por biopsias bronquiales. Sin embargo más recientemente se ha propuesto la medida de óxido nítrico exhalado (ONE) para identificarlo. Esta medida generalmente se correlaciona bien con el número de eosinófilos en el esputo o biopsias.

Se ha indicado cómo se puede encontrar inflamación eosinofílica en pacientes con asma de moderada a severa incluso en mayor proporción de lo inicialmente sugerido, debido a que esta infla-

mación podría presentarse en la porción distal del pulmón, no accesible a los métodos habituales de medida⁽¹⁰⁾. Así, algunos estudios muestran que alrededor del 50% de pacientes previamente identificados como inflamación no eosinofílica presentaban realmente eosinófilos en la vía aérea periférica. Estos hallazgos apoyan otros en los que se han estudiado los valores de ONe alveolar (ONe medido a elevados flujos) en el asma refractaria al tratamiento con esteroides. Así, aunque no se elevaron los valores de ONe a flujo habitual (50 ml/seg) y, por tanto, procedente de vía aérea proximal, por el contrario, sí se encontraron niveles significativamente elevados del ONe alveolar. Estos niveles de ONe alveolar se correlacionan con el número de eosinófilos en BAL, pero no con el número de eosinófilos en esputo o biopsia bronquial. Todos estos hechos sugieren la importancia de la inflamación eosinofílica en vía aérea periférica. Esta inflamación distal puede ser una de las causas de insensibilidad al tratamiento con esteroides inhalados⁽³⁴⁾.

Por último, otra cuestión a destacar es que la cuantificación de eosinófilos en esputo inducido puede ser eficaz como marcador de respuesta a esteroides, útil como instrumento para la reducción del tratamiento esteroideo y como marcador del control en el asma⁽³⁵⁾. Así hay, al menos, 2 grandes estudios^(36,37) que han evaluado el uso de esta medida como guía para tomar las decisiones en el tratamiento, en relación con la estrategia convencional basada en los síntomas, uso de β_2 de rescate o espirometría. Entre los resultados destaca que reducir el número de eosinófilos en el esputo en menos del 2 ó 3% puede reducir las exacerbaciones de asma y las hospitalizaciones más que la estrategia convencional.

No eosinofílica: fenotipos neutrofilico, paucigranulocítico

Los límites superiores de conteo de eosinófilos en el esputo que pueden distinguir la inflamación no eosinofílica propuestos han sido diferentes, oscilando desde un 1,9 al 3%. Recientemente se ha sugerido como criterios para el diagnóstico un nivel menor de 1,9% de eosinófilos en el esputo en dos o más determinaciones, siempre

que se excluyan otras causas alternativas (se excluyen fumadores de más de 20 paquetes/año, OCFAs, bronquiectasias demostradas en tomografías computarizadas de alta resolución, etc.)⁽³⁸⁾. Al menos un 25% de pacientes con asma sintomática no tratada y hasta un 50% de pacientes con asma tratada con altas dosis de corticoides inhalados tienen un número normal de eosinófilos en el esputo. Histológicamente la inflamación no eosinofílica se caracteriza por la ausencia de eosinófilos en la submucosa, un número menor de linfocitos CD3+, macrófagos y un grosor normal de la membrana basal subepitelial, en relación con la inflamación eosinofílica. Por otro lado, comparando ambos grupos de pacientes, aquellos con inflamación no eosinofílica es más probable que sean mujeres, con comienzo de los síntomas en edades medias de la vida y sin atopía. Además se ha descrito más frecuentemente en asmáticos fumadores, en pacientes con asma ocupacional sensibilizados con moléculas de bajo peso, en el asma de atletas de élite o de pacientes obesos. Globalmente presentan menor número de exacerbaciones en relación al asma eosinofílica y pueden ser menos severas⁽³⁸⁾. Dentro de estas formas no eosinofílicas podemos distinguir la inflamación neutrofilica y las formas paucigranulocíticas.

La relación de asma neutrofilica con un fenotipo clínico concreto es menos clara que para la inflamación eosinofílica. Por otro lado, cabe subrayar que las formas de asma eosinofílica y neutrofilica no son mutuamente excluyentes, no encontrándose relación inversa en el número de ambas células⁽³³⁾. Se han descrito factores externos que pueden estar relacionados con la inflamación neutrofilica como tabaquismo, exposiciones ocupacionales a irritantes e infecciones. Puede objetivarse más comúnmente en pacientes con asma grave, habiéndose descrito la presencia de neutrófilos en autopsias de pacientes que han fallecido poco tiempo después del inicio de una exacerbación severa. Sin embargo la presencia de estas células no indican necesariamente que sean la causa de la severidad de la agudización, habiéndose sugerido que las proteasas neutrofilicas pueden tener un importante papel en la digestión de los tapones mucos-

que ocluyen la vía aérea⁽³⁹⁾, pudiendo ser una forma de defensa fisiológica. Además, la asociación de inflamación neutrofílica con asma grave puede deberse a que las altas dosis de esteroides disminuyen la apoptosis de neutrófilos, lo que aumenta su número en la vía aérea⁽¹⁰⁾. Se ha descrito asociación de esta inflamación con aumentos en la IL-8, elastasa neutrofílica y moléculas de alto peso molecular de matriz metaloproteínasa 9. La activación de estas enzimas puede modificar la estructura de la vía aérea⁽¹⁰⁾. Se ha descrito que este fenotipo se asocia con descenso del FEV1 y no se aprecia mayor HRB, tras provocación con metacolina⁽³³⁾.

Generalmente en este fenotipo inflamatorio los esteroides son menos efectivos que para la inflamación eosinofílica.

Se ha descrito un aumento de neutrófilos y elastasa neutrofílica en pacientes con exacerbación aguda, lo que sugiere una causa infecciosa (posiblemente, vírica) como mecanismo inicial desencadenante de la agudización. También se ha sugerido la infección crónica por gérmenes como *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae* en asmas graves con predominio de neutrófilos en la vía aérea, pudiendo ser una línea de investigación futura muy interesante⁽³⁸⁾.

Por último, existe un grupo de asmáticos con un número normal de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el esputo. Este grupo puede incluir a pacientes con asma bien controlada o intermitente⁽³⁹⁾. Por el contrario, algunos pacientes de este grupo permanecen sintomáticos a pesar del uso de esteroides a altas dosis, sugiriéndose la contribución de otros tipos de células o patología. Quizás pudiera estar causada por la activación de células residentes como mastocitos, células epiteliales o células de músculo liso⁽¹⁰⁾. Desafortunadamente no se han identificado marcadores biológicos para este fenotipo.

Fenotipos específicos de la infancia

La tos y sibilancias son síntomas muy comunes en los primeros años de vida. Es conocido cómo las sibilancias constituyen un síntoma cardinal del asma, pero más de la mitad de los casos en el primer año de vida pueden deberse también a otras

causas diferentes al asma como bronquiolitis, fibrosis quística, enfermedad cardíaca o pequeñas vías aéreas congénitas, síndromes de aspiración, etc.

Desde hace años se han descrito diferentes perfiles evolutivos de las sibilancias de la infancia como posibles fenotipos de asma infantil.

Uno de los estudios longitudinales de asma que comenzó en Melbourne en 1967 cambió el paradigma de la diferenciación entre sibilancias en la primera infancia en el asma y la bronquitis sibilante, argumentando que éstas eran parte del mismo espectro de enfermedades⁽⁴⁰⁾. Estudios de seguimiento posterior de niños con bronquitis sibilantes han sugerido que esta entidad tiene distintas características, consecuencias clínicas y fisiológicas y pueden estar más estrechamente relacionadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que con el asma. Un concepto análogo a la bronquitis sibilante surgió en los años 90 del extenso estudio de cohorte de Tucson⁽⁴¹⁾, uno de los más importantes hitos en el conocimiento del asma infantil. El seguimiento estableció tres fenotipos de sibilancias durante los seis primeros años de vida: 1) sibilancias precoces transitorias (que comienzan antes de los 3 años y remiten a los 6 años); 2) sibilancias de comienzo tardío (no presente a los tres años pero sí a los 6 años) y; 3) sibilancias persistentes (sibilancias en los primeros tres años que persisten a los 6 años). Tras continuar el seguimiento de esta cohorte los investigadores pudieron redefinir sus ideas en relación a estos fenotipos de sibilancias precoces y finalmente las conceptualizaron en⁽⁴²⁾: 1) sibilancias transitorias en la infancia asociadas con función pulmonar reducida precozmente tras nacimiento y caracterizada por episodios de sibilancias en el contexto de infecciones respiratorias víricas, con resolución en los años preescolares; 2) sibilancias no atópicas iniciadas en la infancia, que persisten en infancia media y con ausencia de sensibilización alérgica y; 3) asma, asociada a función normal precozmente tras nacimiento, historia familiar positiva y antecedente personal de atopía. Sin embargo el paradigma de Tucson proporciona una descripción incompleta de la totalidad de enfermedades sibilantes de la infancia precoz y tiene datos que no son consistentes

Tabla IV. Sistemas de clasificación de fenotipos de asma en niños*

Procedimientos basados en características clínicas

- Basado en síntomas:
 - Edad de inicio
 - Historia natural
 - Gravedad
- Definido por desencadenantes:
 - Alérgico vs. no alérgico
 - Inducido por ejercicio
 - Desencadenante viral vs. desencadenante múltiple sibilancias
- Respuesta al tratamiento
 - Respuesta a los esteroides

Procedimientos basados en características

fisiopatológicas

- Test anatomopatológicos (biopsia, esputo inducido y lavado broncoalveolar)
 - Eosinofílica
 - Neutrofílica
- Marcadores no invasivos de inflamación de la vía aérea
 - Óxido nítrico exhalado
 - Condensado de aire exhalado
- Test de función pulmonar
 - Obstrucción de la vía aérea fija vs. broncodilatador reversible
 - Hiperrespuesta bronquial al ejercicio, aire frío, estímulos químicos

*Modificada de referencia 44.

con algunos de los conceptos propuestos. Así, en la recientemente guía publicada PRACTALL⁽⁴³⁾ para el diagnóstico y tratamiento del asma infantil se definen cuatro fenotipos clínicos basados en la observación de determinados factores ambientales relacionados con el desarrollo o desencadenamiento del asma: 1) asma inducida por virus; 2) asma inducida por el ejercicio; 3) asma inducida por alérgenos y; 4) asma no resuelta, considerando que el solapamiento entre estos fenotipos es frecuente. En la Tabla IV se describen de modo similar a lo descrito en el adulto, un resumen con los distintos posibles fenotipos de asma infantil, según los diferentes métodos de clasificación.

CONCLUSIONES

En definitiva, tanto en niños como en adultos, pueden describirse distintas formas de presentación del asma bronquial, con características clínicas-funcionales, anatomopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico que pueden ser diferentes. La conjunción de factores ambientales y genéticos en cada individuo es fundamental para la constitución de estos fenotipos. Estas formas de expresión del asma pueden modificarse a lo largo del tiempo, por lo que todas características (clínicas, trasfondo ambiental, respuesta al tratamiento) deben ser evaluadas en cada momento concreto. Además, aunque se pueden reconocer diferentes fenotipos de la enfermedad dependiendo de criterios clínicos, fisiológicos, tipo de desencadenantes o patobiología subyacente, aún no han sido identificados biomarcadores de cada uno de ellos que puedan determinarse habitualmente para su clasificación en una entidad biológica concreta. Junto a estos biomarcadores, posiblemente dispongamos en el futuro de herramientas matemáticas, con el análisis de cluster, como técnicas objetivas que nos clasifiquen en grupos más homogéneos todas las posibles variables que se pueden presentar en esta patología. El objetivo sería identificar aquella combinación de factores que generen fenotipos claramente delimitados como variaciones de la misma enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johanssen W. The genotype conception of heredity. *Am Nat* 1911; 45 (513): 129-59.
2. Jennings HS. "Genotype" and "Pure Line". *Science* 1911; 34 (885): 841-2.
3. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R et al. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1254-62.
4. Perpiñá Torderá M. Asma, el estado de la cuestión. En: Álvarez-Sala Walther JL, Celli B, Torres Martí A, eds. *Respiratory diseases self-assessment program*. Asma. Barcelona: 2005.
5. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: The long and a winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
6. Rackemann FM. A clinical classification of asthma. *Am J Med Sci* 1921; 12: 802-3.

7. Tuner-Warwick M. On Observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.
8. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-21.
9. Covard RA, Spahn JD, Murphy JR, Szafler SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 234-41.
10. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
11. ten Brinke A, Azinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744-8.
12. 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.
13. Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S, Gaeta TJ, Price ML, Camargo Jr CA. Asthma exacerbations in North American adults: who are the "frequent filiers" in the emergency department? *Chest* 2005; 127: 1579-86.
14. Moore W, Everett D, Busse WW et al. Validation of the ATS definition of severe asthma research program. American Thoracic Society Annual meeting. San Diego, CA, USA: 2006. p. A473.
15. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbation of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (2); 193-202.
16. Cairns ChB. Acute asthma exacerbations: phenotypes and management. *Clin Chest Med* 2006; 27; 99-108.
17. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000; 55: 501-4.
18. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 19-23.
19. Green RH, Bightling ChE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 43-50.
20. Borihis L, Jeffery AC. Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 1-9.
21. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from de TENOR study. *Chest* 2007; 132: 1882-9.
22. Sharma S, Litonjua AA, Tantisira KG et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 921-8.
23. Tansiria KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 325-31.
24. Busacker A, Newell J, Keefe T, Hoffman EA, Cook J, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009; 135: 48-56.
25. Lessard A, Turcotte H, Cornier Y, Boulet L-Ph. Obesity and asthma. A specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317-23.
26. van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008; 65: 570-4.
27. Mapp CR, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri IM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
28. Thomson N, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 39-45.
29. Lazarus SC, Chinchill VM, Rollings NU et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-90.
30. Parsons J, Mastronarde JG. Exercise-induced asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 25-8.
31. Weiler JM, Bonini S, Coifman R et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group Report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1349-58.
32. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health SurveyII. *Thorax* 2007; 62: 403-10.
33. Fahy JV Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc Am Thor Soc* 2009, 6; 256-9.
34. Berry M, Hargadom B, Morgan A et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-91.
35. Álvarez Gutiérrez FJ. Estrategias de control, ¿vale todo? *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 14-9.
36. Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophils counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
37. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27: 483-94.
38. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1043-52.

39. Innes A, Okamoto K, Caughey G, Fahy JV. Albumin in is a substrate of neutrophil elastase: a potential mechanism for mucus plugging in acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: A994.
40. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Br Med J* 1969; 4 (5679): 321-5.
41. Martínez DF, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
42. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52 (11): 946-52.
43. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
44. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child* 2009; 94 (5): 333-6.