

Fenotipos del asma grave del adulto: las claves para la medicina personalizada

Dra. Irina Bobolea

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria.

Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: ibobolea@gmail.com

Introducción

A pesar de la existencia de fármacos ampliamente disponibles y efectivos, así como de directrices uniformes de manejo, lograr y mantener el control del asma sigue siendo un desafío permanente (1, 2). Estudios recientes realizados en países europeos (Francia y España) muestran que más del 50% de los pacientes con asma no están controlados (3, 4). Estos datos indican claramente que son necesarios tratamientos alternativos, especialmente para pacientes con asma grave no controlada.

El reto en el tratamiento del asma reside precisamente en su heterogeneidad. Mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen la respuesta a uno u otro tratamiento en los pacientes con asma todavía representa una tarea pendiente. En la última década se han realizado notables esfuerzos para identificar las características del asma grave, que son diferentes a las descritas para el asma leve a moderada, preparando el escenario para el desarrollo de nuevos fármacos. Las opciones más prometedoras están representadas por las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas, algunos ya disponibles, o bien en ensayos clínicos fase III o aprobados, pendientes de próxima comercialización (5). Por ello, las guías actuales recomiendan determinar el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominantes en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso (6). El enfoque actual y futuro para el manejo del asma debe incluir la estratificación de los pacientes según los fenotipos (clínicos, inflamatorios, funcionales, moleculares) y endotipos descritos (asma alérgica en adultos, asma con hipersensibilidad a aspirina, asma hipereosinofílica de inicio tardío, asma no eosinofílica), con el fin de ayudar a personalizar, a individualizar, la respuesta a los diferentes tratamientos para el asma.

Fenotipos y Endotipos

Entendemos por **fenotipo** las características observables de un individuo, siendo éstas el resultado de la interacción de los genes (genotipo) y del medio ambiente (7). El endotipo es un concepto más ambicioso, que va más allá del fenotipo, y hace referencia al proceso biológico que explica las propiedades observables de un fenotipo. El endotipo implica la identificación clara del mecanismo subyacente, lo que permite identificar dianas terapéuticas concretas (8).

En relación a los fenotipos, se han propuesto múltiples clasificaciones, todas ellas “sesgadas”, así calificadas porque tienen en cuenta sólo un pequeño número de variables asociadas a la enfermedad. Dentro de estas aproximaciones estaría la clasificación de los fenotipos en función de: el origen del asma- extrínseca (alérgica)/ intrínseca (no alérgica); la edad de inicio: asma de inicio precoz/asma de inicio tardío; los desencadenantes: asma relacionada con el ejercicio, con el tabaquismo u otros irritantes, aspirina, entre otros; y, finalmente, según el patrón inflamatorio: los fenotipos clásicos- eosinofílico, neutrofílico, mixto granulocítico, paucigranulocítico, o los más recientemente descritos fenotipos moleculares th2 alto y th2 bajo (9, 10).

Fenotipos inflamatorios moleculares: Th2 alto y Th2 bajo

Woodruff et al (Am J Respir Crit Care Med 2009) realizaron un estudio en pacientes con diagnóstico de asma moderada y grave comparados con sujetos normales. Se determinaron mediante microarray y PCR, en cultivos de células epiteliales obtenidas por cepillado bronquial, tres genes: periostina (POSTN), CLCA1 (proteína inductora de los canales de cloro y calcio) y SerpinB2 (proteína adaptiva para la regulación de la respuesta inmunológica Th1). Con este sistema se podía diferenciar a los asmáticos entre Th2 altos y Th2 bajos. Se encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una expresión TH2 bajo, similar a la de los controles sanos. Los asmáticos Th2alto tenían mayores cantidades de IL-13, IL-5 y más eosinófilos, mastocitos y más atopia y remodelado. Aparte, y de forma interesante, respondían a los corticoides inhalados, mientras que los TH2 bajos no lo hacían. Este estudio valida, según el análisis de expresión de genes en biopsias bronquiales, un esquema de clasificación que podemos medir todos, donde estos perfiles Th2 altos y bajos se traducen en la sangre periférica. Se ha propuesto un punto de corte para clasificar a los pacientes asmáticos en Th2-alto o Th2-bajo mediante la utilización de dos variables (la IgE total en sangre periférica y la eosinofilia, debiéndose cumplir que el paciente presente valores de IgE total > ó igual a 100 UI/L y de eosinofilia > ó igual a 140 por milímetro cúbico, ambas inclusive, para identificarlo dentro del grupo Th2 alto (9, 10).

- **Fenotipo Th2 alto**

El asma se ha considerado tradicionalmente como un proceso Th2, relacionándose fuertemente con la atopia, alergia, reacciones de hipersensibilidad, inflamación

eosinofílica y respuesta a los corticosteroides. Un gran porcentaje de los pacientes con asma muestra este patrón fisiopatológico y, en consecuencia, este comportamiento clínico, aunque no es el caso de todos los asmáticos. Este tipo de pacientes con predominio de respuesta de Th2 (Th2 altos) puede verse tanto en los pacientes asmáticos de comienzo precoz como tardío.

- **Fenotipo Th2 alto de aparición temprana**

Los pacientes con asma Th2 alto de aparición precoz suelen asociar atopia, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Los niveles de IgE total o específica suelen estar más elevados que en el asma de aparición tardía. Los niveles de citoquinas Th2 están más elevados en los pacientes con asma atópica que en los pacientes con atopia pero sin asma. Puede verse tanto en pacientes con asma leve-moderada como en asmáticos graves. Los pacientes más graves suelen presentar un mayor número de reacciones cutáneas y una peor función pulmonar.

- **Fenotipo Th2 alto de aparición tardía**

Se trata de pacientes con debut del asma en la edad adulta y un predominio de inflamación Th2. La persistencia en el esputo inducido de eosinofilia (≥ 2 % del recuento total de células) a pesar del tratamiento con corticosteroides se asocia con esta forma de asma, de aparición tardía y menos alérgica. Este tipo de asma suele asociarse a sinusitis, pólipos nasales e intolerancia al AAS (u otros AINE). La mayoría de estos pacientes (75%) también asocian pruebas cutáneas positivas frente a diferentes neuroalérgenos. Suelen ser pacientes con asma grave desde el inicio de la enfermedad y responden peor a los CI/CO que los pacientes con predominio de inflamación Th2 de aparición precoz. Es en estos pacientes donde las nuevas terapias dirigidas pueden ocupar un papel relevante.

- **Fenotipo Th2 bajo**

Este grupo representa también a un grupo importante de asmáticos, pudiendo caracterizar hasta a la mitad de los pacientes diagnosticados de asma. Sin embargo, al contrario que pasaba con el fenotipo Th2 alto, se sabe menos de su fisiopatología. Los pacientes suelen debutar en la edad adulta, sin antecedentes de atopia o alergia, con un menor grado de obstrucción e hiperreactividad y una peor respuesta a los CI/CO que los asmáticos con predominio Th2.

- **Nomenclatura actual: T2 en lugar del clásico Th2.**

Recientemente, gracias a los avances en el conocimiento sobre la patogénesis del asma, se propone que el término T2 en lugar de Th2 sería más adecuado, ya que las IL-5 e IL-13, citoquinas Th2 por excelencia, son producidos no únicamente por los linfocitos T CD4+, sino también por los mastocitos, eosinófilos, basófilos y los linfocitos innatos tipo 2, los denominados ILC2 (group 2 innate lymphoid cells).

Los ILC2, además de productoras de las principales citocinas efectoras IL-5 e IL-13 del asma vía Th2, se ha demostrado que pueden llegar a promover la persistencia de la eosinofilia en la vía aérea pese a las altas dosis de corticoides orales (Smith SG, JACI 2016). Por lo tanto, de ahora en adelante los fenotipos moleculares se denominarán **T2 alto** y **T2 bajo** (11, 12).

- **Transición fenotipos-endotipos:**

A pesar de que los fenotipos son clínicamente relevantes, en términos de presentación, desencadenantes y respuesta terapéutica, no arrojan necesariamente luz sobre los procesos fisiopatológicos subyacentes. El término “endotipo”, más ambicioso, propuesto por Anderson, hace referencia a subtipos de una enfermedad definidos por procesos fisiopatológicos concretos. En consecuencia, describen distintas entidades patológicas de acuerdo con una etiología bien definida y/o un mecanismo fisiopatológico consistente. De esta forma, un endotipo puede contener varios fenotipos y, al revés, ciertos fenotipos pueden aparecer en más de un endotipo. Por ello, Wenzel propone una nueva aproximación a los fenotipos asmáticos: evolución desde la aproximación clínica a los mecanismos moleculares, para llegar finalmente al endotipo (7).

Endotipos

En el año 2011, un consenso de expertos (Lötvall et al, J Allergy Clin Immunol 2011) planteó una nueva aproximación en la clasificación del asma que permitiera abordar de una forma más racional los aspectos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes asmáticos. Este consenso introduce el término denominado “endotipo”, que puede ser definido como: un subtipo de enfermedad asmática que es determinada por un mecanismo funcional o fisiopatológico único y diferenciado (8).

La definición de un endotipo verdadero requiere una historia natural unívoca, características clínicas y fisiopatológicas comunes, con una fisiopatología subyacente identificable con diferentes biomarcadores y características genéticas y una respuesta predecible a tratamientos generales y específicos. O sea que cuando estén bien definidos desaparecen como endotipos y se convierten en lo que llamamos “enfermedad”. De esta forma se proponen los siguientes endotipos:

- **Asma alérgica**

De forma característica, tiene su inicio en la infancia y se asocia a manifestaciones atópicas (sensibilización a alérgenos y rinitis alérgica). La eosinofilia bronquial es un hecho común y el proceso fisiopatológico subyacente es de tipo T2. La inhalación de desencadenantes alérgicos específicos puede producir broncoconstricción aguda habitualmente seguida por una respuesta tardía. Este endotipo incluye un amplio rango de severidad y de respuestas al tratamiento.

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)**

Se caracteriza por un patrón inflamatorio mixto eosinofílico y neutrofilico, elevación de IgG e IgE específicas para *Aspergillus*, episodios de broncoespasmo, desarrollo de LCFA, impacción mucosa y formación de bronquiectasias.

- **Asma hipereosinofílica de inicio tardío**

Define a un cierto subgrupo de asmáticos que pueden desarrollar agudizaciones graves, que pueden ser prevenidas por el empleo de corticoides sistémicos, pero no inhalados. Es habitual la hipereosinofilia sanguínea ($> 1000/\text{mm}^3$) y en esputo ($> 10\%$). Supone aproximadamente el 20% de los pacientes con asma refractaria, y la prevalencia de sensibilización alérgica es menor que en el fenotipo de “asma alérgica”. La respuesta broncodilatadora y la HRB pueden ser menores que en el caso del endotipo alérgico. En este endotipo se clasifican los pacientes con asma eosinofílica de inicio tardío que toleran aspirina y el resto de AINE, ya que el asma con intolerancia a aspirina/AINE constituye un endotipo aparte, que se detalla a continuación.

- **Endotipo EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina**

Uno de los primeros endotipos de asma que se han establecido es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), entidad conocida clásicamente como ASA-triada o triada de Widal o de Samter, asma inducida por aspirina o intolerancia a aspirina. En realidad se trata de una hipersensibilidad no alérgica a todos los AINE que inhiben la COX-1, caracterizada por la existencia de varias enfermedades concomitantes de expresión clínica variable: la rinosinusitis, el asma bronquial y la poliposis nasosinusal, que se exacerbaban (habitualmente con una reacción nasooocular y/o una crisis asmática) tras la exposición diagnóstica o terapéutica a un AINE.

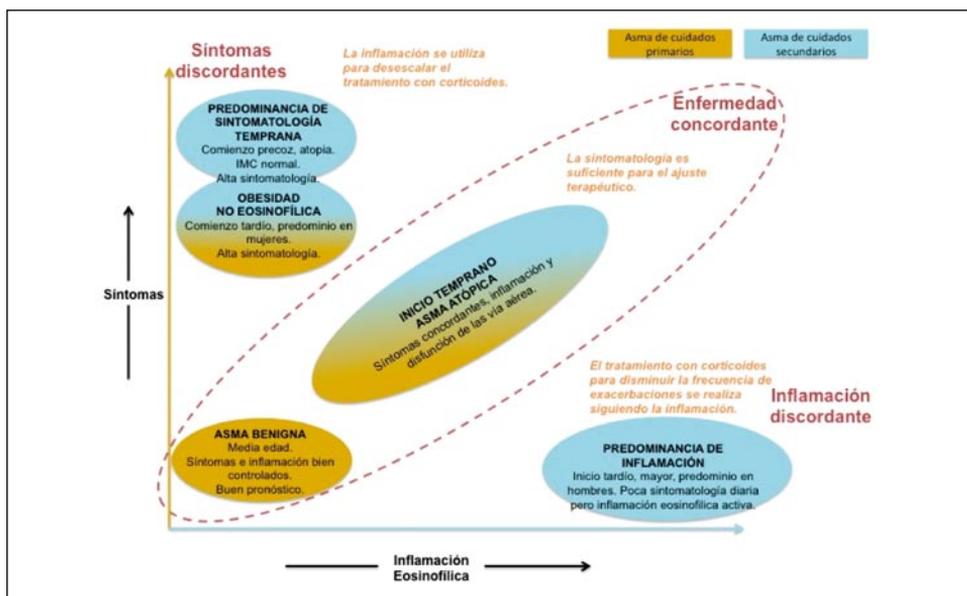
La identificación del **endotipo** es fundamental actualmente a la hora de elegir los candidatos a los nuevos tratamientos para el asma grave: son bien conocidas la eficacia de omalizumab en asma alérgica, y por uso fuera de indicación en ABPA, como la reciente opción terapéutica para el asma hipereosinofílica (con o sin EREA), ya disponible en muchos hospitales (mepolizumab) (13-17).

Abordaje actual del asma grave

Los primeros intentos de “fenotipar” el asma se enfocaron a la dualidad del asma alérgica (extrínseca) versus la no alérgica (intrínseca). En esa primera fase, empleamos el abordaje basado en “la hipótesis única”: muchos otros métodos de clasificación se han basado en una sola variable clínica o demográfica, en una única hipótesis, como el asma de inicio precoz versus el tardío, el asma inducida por ejercicio, el asma relacionada con la obesidad, el asma relacionada con el tabaco, etc, pero todas ellas han sido pobremente caracterizadas. La clasificación del asma ha evolucionado, desde el uso de variables únicas hacia el enfoque molecular actual.

De manera intermedia, el análisis de *clusters* jerárquicos ha sido el siguiente abordaje, un nuevo método estadístico, menos sesgado, que intentaba agrupar a los pacientes según amplios rangos de variables preseleccionadas, como la edad de inicio, la atopía, el sexo, la severidad de la obstrucción y otras. El análisis de *clusters* usa múltiples algoritmos matemáticos para lograr dos objetivos: 1) cuantificar las similitudes entre sujetos dentro de un grupo basado en variables preespecificadas y 2) agrupar en *clusters* en los que esas similitudes sean más fuertes entre los sujetos del mismo *cluster* y más débiles en relación a sujetos de otros *clusters*. En uno de los mejores análisis de *clusters*, publicado por Haldar et al en 2008, se integran la expresión de la sintomatología y la inflamación, porque ambas son pertinentes y modificables dentro de la multidimensionalidad del asma (18). Los *clusters* encontrados en este estudio se acercan un poco a los endotipos propuestos posteriormente por Lotvall en 2011 (ver Figura 1).

Figura 1. Resumen de los fenotipos identificados utilizando un análisis de *clusters* en población asmática

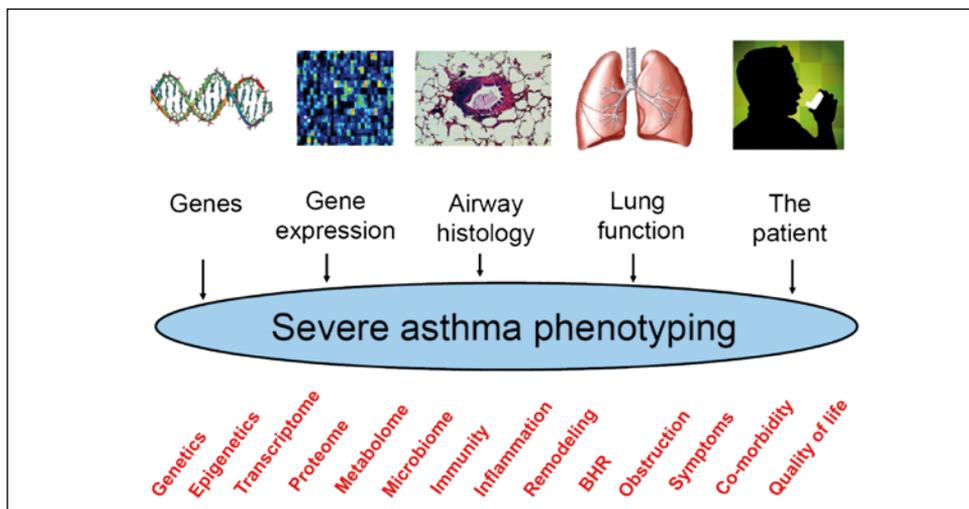


Modificado de: Haldar P, et al. *Cluster analysis and clinical asthma phenotypes*. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178: 218–224.

Sin embargo, a pesar de las formas no sesgadas de elaboración de algoritmos, los fenotipos/grupos resultantes de estos análisis carecen de utilidad en la práctica clínica habitual, puesto que muchos pacientes asmáticos quedan sin poder ser ajustados a ninguno de estos grupos, y además sin llevar consecuentemente a una diferente forma de tratar a estos pacientes.

Por lo tanto, la tendencia estratégica actual es el **abordaje integral** o la visión paralela, que engloba características clínicas e información biológica proporcionada por “multi-ómicas” (genómica, proteómica, metabolómica etc). Es un abordaje “**hypothesis-free**”, cuyo objetivo es el camino hacia la medicina de precisión. De momento estamos en la fase del diagnóstico y tratamiento por fenotipos, tal como se recomienda además en la última Guía internacional de consenso ERS/ATS para la definición, evaluación y tratamiento del asma grave (KF Chung 2014) (ver Figura 2), cuyo objetivo es caracterizar lo mejor posible un paciente en concreto, con el fin de individualizar su tratamiento (19).

Figura 2. Abordaje global para la caracterización del paciente con asma grave



Tomada de: Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43(2).

Por lo tanto, dado este abordaje multi-ómicas, en la última década hemos sido testigos de un gran aumento en la literatura sobre la utilidad de biomarcadores no invasivos, especialmente del asma eosinofílica. La esperanza es que, en el futuro cercano, esos biomarcadores puedan ayudar a identificar fenotipos de pacientes respondedores de terapias específicas, principalmente las nuevas terapias biológicas. Los potenciales biomarcadores de enfermedad mediada por Th2 incluyen los **eosinófilos en esputo y en sangre periférica, el FENO y la periostina**. Los datos actuales que apoyan el uso de estos biomarcadores en la práctica clínica no son claros. No se sabe si un solo biomarcador o una combinación de ellos pueda proveer mayor utilidad, y tampoco hay puntos de corte validados establecidos para ellos. Muy pocos biomarcadores se han propuesto para la enfermedad no eosinofílica, por lo que existe claramente la necesidad de identificarlos. En la actualidad estamos en una fase intermedia en el camino hacia la medicina personalizada en el asma, en la que se intenta caracterizar lo mejor posible a los pacientes asmáticos e identificar aquellas “características tratables”, *treatable traits* (20).

El camino hacia la Medicina Personalizada en el Asma

La **medicina personalizada** podría definirse como un modelo estructurado que busca individualizar el cuidado de la salud con decisiones médicas y productos dirigidos a los pacientes individualmente, con el mayor grado de detalle. El cada vez mayor avance en los conocimientos de los mecanismos moleculares del asma y la consecuente identificación de biomarcadores ha permitido expandir los enfoques terapéuticos.

Más que identificar a un subfenotipo muy específico, un biomarcador, o un grupo de biomarcadores, debería usarse para identificar un patrón de inflamación, lo que podría tener mejor valor predictivo.

Manejo integral diagnóstico-terapéutico de los pacientes con asma grave en unidades especializadas. Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), los pacientes con asma grave deberían ser diagnosticados y controlados en consultas especializadas por personal sanitario con experiencia. Después de una evaluación completa en consultas especializadas, sólo en un 55% de enfermos con sospecha inicial de asma de control difícil se confirma el diagnóstico (Nivel de evidencia C, GEMA 2009).

Los consensos actuales coinciden en unos supuestos razonables: asegurar el diagnóstico, identificar y tratar las comorbilidades, y valorar (y, en su caso, optimizar) el cumplimiento terapéutico. También hay coincidencia en la necesidad de identificar el fenotipo de asma grave en cada caso individual. El consenso SEPAR y el de ATS/ERS diferencian asma alérgica grave, asma eosinofílica grave de inicio tardío, asma neutrofílica de inicio en la edad adulta y asma no atópica asociada con la obesidad. Incluir a un paciente en uno de estos endotipos permite inferir un comportamiento en el futuro y, sobre todo, establecer pautas terapéuticas precisas.

Conclusiones

Hasta la década pasada, el tratamiento del asma se limitaba a varios medicamentos de mantenimiento que se usaban en todos los pacientes, independientemente de las diferencias en las características de la enfermedad. Con la presencia continua del asma grave refractaria a estas terapias y la emergencia de nuevas terapias biológicas, existe hoy un renovado interés en identificar pacientes respondedores a las nuevas terapias, considerando entre otras su elevado coste. Aunque varios fenotipos y endotipos se han propuesto, existe aún mucho que desconocemos sobre la expresión génica, el efecto del medio ambiente y las comorbilidades, y el uso apropiado de los biomarcadores disponibles. Sin embargo, en este momento podemos concluir lo siguiente:

1. Los fenotipos clásicos y las hipótesis únicas pertenecen al pasado, dada su escasa utilidad clínica.
2. Presente: intentar identificar el ENDOTIPO, lo que no es difícil en la práctica habitual mediante historia clínica y un panel básico de pruebas.
3. No existe el biomarcador ideal, ni puntos de corte claros para los biomarcadores T2.
4. Abordaje multi-ómicas, múltiples biomarcadores: en estudio actualmente. De momento se recomienda una valoración global del enfermo con asma grave, en unidades especializadas, y tratando adecuadamente sus comorbilidades.
5. Objetivo 2020: medicina personalizada en el asma. Las decisiones terapéuticas deberán ser individualizadas en función de las diferentes características clínicas, funcionales, moleculares. Tener en cuenta factores psicológicos y condiciones socioeconómicas de los pacientes, incluso considerar las posibles preferencias entre las distintas opciones terapéuticas.

Bibliografía

1. 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. Updated 2016. Available at <http://www.ginasthma.com>.
2. GEMA 4.1 2016. Guía Española para el manejo del asma. Available at <http://www.gemasma.com>.
3. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 66-74.
4. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, Plaza V; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res* 2012; 13:50.
5. S. Quirce, I Bobolea. Nuevos tratamientos farmacológicos. En: Asma Grave. P Barranco, S Quirce Eds. Luzan 5 S.A. 2013: ISBN 978-84-7989-759-8: 237-54.
6. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(5):235-46.
7. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18: 716-25.
8. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355-60.
9. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388-395.
10. Kraft M. Asthma phenotypes and interleukin-13 – Moving closer to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2011;365:1141-1144.
11. McKenzie ANJ. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 (Suppl 5):S263-S270.

12. Parulekar AD, Diamant Z, Hananaia NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:59-68.
13. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. Real life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633–42.
14. Vennera MC, Pérez De Llano L, Bardagí S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al; on behalf of the Spanish Registry. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry-Some New Approaches. *J Asthma* 2012; 49(4): 416-22.
15. Quirce S, Bobolea I, Barranco P. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012; 17:219-37.
16. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2009; 360: 973-84.
17. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651-99.
18. Haldar P, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 218–224.
19. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2).
20. Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, Humbert M, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47: 410–419.