

ENDOTIPOS DEL ASMA: UNA NUEVA APROXIMACION A LA CLASIFICACION DE DIFERENTES ENTIDADES DENTRO DEL SINDROME ASMATICO.

Jan Lotvall, Cezmni A. Akdis, Leonard Bacharier, Leif Bjermer, Thomas Casale, etc.
Practall (practical allergy) Consensus report
J. Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60

Resumen.

Cada vez está más claro que el asma es una enfermedad compleja compuesta de un sinnúmero de variantes de la enfermedad que toman un mecanismo patofisiológico diferente. El conocimiento limitado de los mecanismos de estos subgrupos de enfermedad es probablemente el mayor obstáculo para comprender las causas de la enfermedad y mejorar el tratamiento y puede explicar el largo proceso para identificar una correlación consistente entre genética y ambiente en el asma. En este artículo se describe una hipótesis en la cual el síndrome asmático se divide en entidades mórbidas distintas con mecanismos específicos a los que se les ha llamado "endotipos del asma". Se propone que un "endotipo" es un subtipo de una condición definida por un mecanismo fisiopatológico distinto. Se sugieren los criterios para definir los endotipos de asma sobre la base de sus fenotipos y fisiopatología involucrada. Usando estos criterios, se identifican varios endotipos y se propone como pueden usarse estas nuevas definiciones en el diseño de estudios clínicos y el desarrollo de drogas para identificar las terapias existentes y otras nuevas que pueden beneficiar con mayor seguridad a los pacientes.

Introducción.

Al asma se le reconoce como una condición compleja con diferencias en severidad, historia natural, comorbilidades, y respuesta al tratamiento. Se ha definido como "una alteración crónica de las vías aéreas que es compleja y caracterizada por síntomas variables y recurrentes, obstrucción al flujo aéreo, hiperrespuesta bronquial, y una inflamación adyacente". Sin embargo, cuando se estudian grandes cohortes de pacientes con asma, todas las características de esta definición no siempre están presentes, o 1 ó 2 pueden predominar. Aún más, en algunos pacientes, puede faltar un componente inflamatorio detectable, o ser limitado, aún cuando los otros síntomas característicos del asma están presentes. Aunque la evidencia de gemelos y estudios familiares sugieren un fuerte componente genético, más de una década de investigación intensa han fallado para identificar una asociación consistentemente reproducible entre el asma y variantes genéticas, lo cual no es sorprendente si se considera que el asma es un verdadero síndrome que comprende varias entidades mórbidas/endotípicas, y sobretodo si las cohortes de pacientes asmáticos empleados en los estudios genéticos incluye individuos con una serie de diferentes enfermedades.

Un largo debate en el campo del asma, es si el asma es una enfermedad única con una presentación variable o varias enfermedades que tienen una obstrucción cambiante del flujo aéreo como una característica común.

En 2006, Wenzel propuso que los diferentes fenotipos expresados por los pacientes con asma son parcialmente dependientes de diferentes procesos mórbidos en cada individuo. Así la etiqueta diagnóstica asma probablemente comprende muchas variantes diferentes de la enfermedad con diferentes etiologías y fisiopatologías; y consecuentemente con ello, el estudio de las relaciones genéticas y ambientales han permanecido elusivas cuando se han usado cohortes generales no seleccionadas de pacientes con asma.

Típicamente, un paciente con asma se analiza en términos de los fenotipos de la enfermedad. Así, un fenotipo describe "las características observables" y en el contexto del asma describe características clínicas, fisiológicas, morfológicas y bioquímicas, así como también la respuesta a diferentes tratamientos. Aunque los fenotipos son habitualmente relevantes, en términos de presentación, gatilladores, y respuesta al tratamiento, ellos no necesariamente están relacionados con uno o ninguno de los procesos de la enfermedad que están comprometidos.

En este reporte, se ha elegido usar el termino “endotipo”, previamente introducido por Anderson, para definir distintos subtipos de asma. Así, definimos a un endotipo como “un subtipo de una condición, que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico distinto”. Los endotipos son por lo tanto una forma diferente de clasificación de los fenotipos, y describe entidades mórbidas distintas, con una etiología definida y/o un mecanismo fisiopatológico consistente (Fig. 1).

Un ejemplo más allá del asma podría ser la anemia, en la cual la enfermedad por células en sello (sickle) corresponde a un endotipo distintivo de anemia. Por lo tanto, junto con las influencias genéticas y/o ambientales, el endotipo puede explicar la presentación clínica, epidemiología, y respuesta a diferentes tratamientos. Se había sugerido previamente que el asma estaba constituida por varios endotipos , y aunque actualmente los mecanismos adyacentes a muchos endotipos propuestos se conocen pobremente, su definición permitirá la identificación de nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores que estén de acuerdo con criterios diagnósticos y pronósticos.

Aún más, el definir endotipos puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y así facilitar mejores decisiones de manejo con los tratamientos actualmente disponibles. Mientras las características fenotípicas representan observaciones de las dimensiones clínicas del asma, un endotipo de asma representa a una entidad mórbida mecanísticamente coherente. La tabla 1 presenta la posible relación entre los fenotipos de asma y los endotipos propuestos.

Cada endotipo puede comprender varios fenotipos, así como también ciertos fenotipos pueden estar presentes en más de un endotipo. Se ha sugerido que los endotipos de asma podrían comenzar a ser identificados como grupos de mediciones de diferentes dimensiones de la enfermedad (caracteres clínicos, fisiología, inmunología, patología, componentes hereditarios, influencias ambientales, respuesta al tratamiento, u otros más), que resultan de técnicas complejas multivariadas. Tales como análisis de clusters, o aún de un diseño sesgado basado clínicamente. La identificación de tales “clusters fenotípicos” necesitarían ser seguidos por estudios detallados de los procesos fisiopatológicos involucrados, para confirmar si los cluster de fenotipo representan de verdad un endotipo . Sin embargo, los detalles de los mecanismos fisiopatológicos para muchos de los endotipos propuestos requerirán estudios adicionales.

Fig. 1.

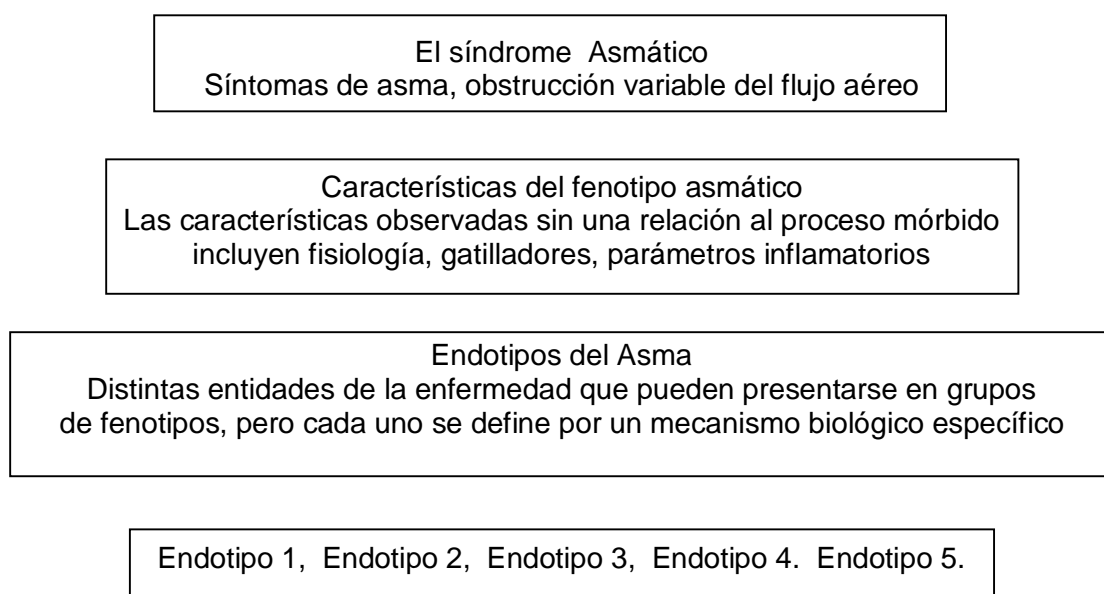


Tabla 1. Relación propuesta entre los fenotipos y los endotipos del asma: los fenotipos del asma pueden estar presentes en más de un endotipo y los endotipos del asma pueden contener más de un fenotipo.

Fenotipo: Asma eosinofílica

Endotipos: asma alérgica (adultos), asma por sensibilidad a la aspirina, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío, micosis broncopulmonar alérgica.

Fenotipo: Asma propensa a exacerbaciones.

Endotipos: asma alérgica (adultos), asma por sensibilidad a la aspirina, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío, preescolar con sibilancias con índice predictivo de asma positivo, micosis broncopulmonar alérgica, asma exacerbada por virus, asma premenstrual.

Fenotipo: Asma relacionada a obesidad

Endotipos: obstrucción del flujo aéreo causada por obesidad, asma severa dependiente de esteroides, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío

Fenotipo: Asma inducida por ejercicio

Endotipos: asma de esquiadores de fondo, otras formas de asma de deportistas de élite, asma alérgica, preescolar con sibilancias con índice predictivo de asma positivo

Fenotipo: Asma de inicio en la edad adulta

Endotipos: asma por sensibilidad a la aspirina, asma inducida por infecciones, asma hipereosinofílica severa de inicio tardío

Fenotipo: Limitación fija de las vías aéreas

Endotipos: asma no eosinofílica (neutrofílica)

Fenotipo: Asma con pobre respuesta a esteroides

Endotipos: asma no eosinofílica (neutrofílica), asma eosinofílica sin respuesta a esteroides, obstrucción del flujo aéreo por obesidad

REGLAS PROPUESTAS PARA DEFINIR ENDOTIPOS DE ASMA.

Hasta hoy, los endotipos de asma no han sido caracterizados, y aunque los endotipos se definen por su fisiopatología, no hay criterios generalmente aceptados de que una condición debe cumplirse completamente para considerarse como un endotipo. Para averiguar si algunos endotipos de asma pueden identificarse se seleccionaron 7 parámetros: características clínicas, marcadores biológicos, fisiología pulmonar, genética, anatomía patológica, epidemiología y respuesta al tratamiento.

Por consenso de grupo, se propuso que cada endotipo debe cumplir por lo menos 5 de los 7 parámetros. Los parámetros seleccionados se consideraron todos relevantes para la patogénesis de la enfermedad; sin embargo, se requieren estudios prospectivos para evaluar esta definición completamente.

Dichos estudios deberían incluir la evaluación detallada de los parámetros propuestos presentes en los grupos ya definidos de fenotipos, junto con estudios mecanicistas.

Varios parámetros se consideraron no aptos para la definición de un endotipo. Es evidente que, dentro de un endotipo, diferentes pacientes pueden tener diferencias en el grado de gravedad de la enfermedad y de dificultad para tratar. La severidad puede depender de varios factores, como la actividad del proceso fisiopatológico intrínseco, la coincidencia de exposición a exacerbadores del asma, o los efectos complicadores de una comorbilidad. La respuesta al tratamiento puede influenciarse por el grado de reactividad alérgica en un endotipo de asma alérgico, junto con el grado de exposición al alérgeno.

Las comorbilidades no se incluyeron como un parámetro para definir un endotipo, ya que éstas pueden influir en el fenotipo de la enfermedad pero no en el endotipo. Por ejemplo, la obesidad se ha identificado en un grupo específico dentro del fenotipo del síndrome de asma, pero también se reconoce que la obesidad preexistente es un factor de riesgo para desarrollar asma en individuos con y sin alergia. Esto no excluye la posibilidad de que un endotipo distinto exista en el asma asociada con obesidad, aunque los grupos observados es probable que abarquen varios endotipos. Por otra parte, se sabe que la rinitis es un factor de riesgo para desarrollar asma y está presente en una mayoría de los pacientes con asma, pero está presente tanto en aquellos con y sin alergia concomitante, por lo tanto influye en el progreso de la enfermedad en el asma, independientemente de la condición atópica. Por lo tanto, las comorbilidades pueden interactuar con los diferentes procesos fisiopatológicos independientemente del endotipo pero es poco probable que sean útiles como parte de la definición de un endotipo específico de asma en este momento.

Un factor adicional que pueda conformar el fenotipo de la enfermedad es el comportamiento del paciente, tales como la adherencia al tratamiento y/o el tabaquismo. El comportamiento del paciente por lo tanto puede influir en la severidad de las características observables, tales como la inflamación, la sintomatología, y la hiperreactividad bronquial y puede afectar el resultado de la enfermedad a largo plazo. La adherencia alta al tratamiento puede mejorar los resultados de la enfermedad y puede agruparse en un fenotipo leve. Por el contrario, otros factores del paciente, tales como los rasgos de psicopatología o de personalidad que se asocian con un comportamiento riesgoso, se pueden expresar en un grupo de fenotipo más severo, independiente de un mecanismo fisiopatológico específico. Aunque los factores que influyen en la gravedad y la adherencia al tratamiento se deben considerar en la aplicación de un abordaje terapéutico eficaz con las necesidades del individuo, estos factores son difíciles de asociar con un endotipo particular de enfermedad.

DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS ENDOTIPOS.

Para diferenciar categorías de endotipos, se eligieron 7 parámetros diferentes que se consideraron clínicamente relevantes, y se sugiere que 5 de éstos deben cumplirse para describir un endotipo de asma propuesto. Se aplicó estas categorías de endotipos a diferentes fenotipos que se habían descrito previamente en la literatura, y en base a ello se proponen 6 endotipos que reunirán por lo menos 5 de los 7 parámetros (Tabla II). Obviamente, cuanto más parámetros pudiera probarse, y cuanto más detalles pudieran entrar en cada parámetro, lo más probable es que el endotipo propuesto sea un endotipo real del asma. Se necesitará más información adicional para entender completamente los procesos de la enfermedad en cada uno de los endotipos propuestos, pero se plantea que esta

identificación tentativa acelerará nuestra comprensión de la fisiopatología, lo que resultará en un mejor resultado terapéutico en estos subgrupos de pacientes.

El asma sensible a la aspirina (ASA) se reconoce como un subgrupo de asma desde hace varias décadas. Tiene una presentación clínica diferente, aparece casi siempre en la edad adulta y a menudo después de la ingestión de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Después de la ingestión del AINE, se produce una obstrucción severa y prolongada de las vías respiratorias, y esta característica del ASA se acompaña típicamente de rinosinusitis crónica/severa y pólipos nasales (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) eosinofilia en sangre periférica y una elevación tanto basal de los leucotrienos urinarios como después de la provocación con aspirina. Fisiopatológicamente, el ASA se asocia con aumento de la producción de cisteinil leucotrienos y un aumento en la expresión de la leucotrieno C4 sintetasa. Por otra parte, se ha identificado un polimorfismo de nucleótido único en los genes que codifican para las proteínas en la vía de síntesis de los leucotrienos, lo que pueden dar lugar a una sobre expresión. Aunque no protegen al paciente de reacciones a AINE, los antagonistas del receptor de cisteinil leucotrienos y los inhibidores de la síntesis del leucotrieno C4, tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas del asma por ASA.

La micosis bronco - pulmonar alérgica (ABPM) es una reacción de hipersensibilidad bien caracterizada a la colonización de las vías respiratorias por hongos, más frecuentemente por el *Aspergillus fumigatus*. La ABPM se reporta en un grupo pequeño de pacientes con asma, especialmente en pacientes con una enfermedad más severa. Este endotipo de asma se caracteriza por un patrón mixto, neutrofílico y eosinofílico, de inflamación de las vías aéreas, con aumento de IgE e IgG específicas para el hongo, obstrucción bronquial episódica e impactación mucosa con el desarrollo de bronquiectasias y obstrucción fija del flujo de aire. La ABPM podría considerarse una complicación del endotipo de asma alérgico, o de la fibrosis quística, donde por lo general el inicio tardío en la vida no se comparte con el endotipo de asma alérgica. Es importante reconocer clínicamente el endotipo ABPM porque se asocia con enfermedad severa, exacerbaciones recurrentes, y daño pulmonar progresivo, pero puede responder a los glucocorticoides sistémicos, agentes antifúngicos y el anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab.

El asma alérgica es una forma clásica de asma persistente que típicamente tiene un inicio en la infancia y se acompaña de características alérgicas, como la sensibilización a alérgenos y la rinitis alérgica. La eosinofilia en las vías aéreas es una característica común y se piensa que un proceso inflamatorio TH2- dominante conduce a esta condición. La inhalación de un alérgeno específico desencadena una bronco constricción aguda y la posterior afluencia de células inflamatorias, a menudo seguida de una respuesta asmática tardía. Este endotipo abarca un rango amplio de severidad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. La eficacia del omalizumab en el asma alérgica severa y los estudios de los modificadores de la vía IL-4/IL-13 en este endotipo, apuntan a un papel central de la IgE y las células y citoquinas TH2. Aunque los pacientes pueden tener múltiples presentaciones clínicas y diferencias sustanciales en la severidad, el análisis de grupos de los fenotipos del asma apoya la existencia del asma alérgica como un endotipo distintivo de asma. Los niños con índices de predicción de asma (API) positivo tienen un riesgo claramente mayor de desarrollar asma y pueden o no abarcar el clásico "endotipo de asma alérgica". Esta subpoblación de niños se definió por tener episodios repetidos de sibilancias (> 3 episodios en los primeros 3 años de vida) y al menos 1 de 3 criterios mayores (dermatitis atópica personal, asma en los padres o la sensibilización a aero- alérgenos) ó 2 de 3 criterios menores (eosinofilia periférica >4%, sibilancias no relacionadas con resfrío común o sensibilización a un alérgeno alimentario). Los niños que cumplan satisfactoriamente estos criterios a los 3 años de edad tienen aproximadamente una probabilidad del 65% de tener síntomas de asma activa a los 6 años de edad.

Los estudios de individuos con asma de comienzo tardío en la edad adulta identifican un subgrupo distintivo de pacientes con un patrón de exacerbaciones graves prevenidas con esteroides sistémicos pero no con esteroides inhalados, hipereosinofilia en sangre ($>1000/\text{mm}^3$) y en esputo ($>10\%$) que cumplen con los criterios para un endotipo de asma. Representan aproximadamente el 20% de los pacientes que cumplen con la definición de asma refractaria y rara vez se encuentran en las cohortes de pacientes con asma procedentes de poblaciones de atención primaria. Otros rasgos característicos son una menor prevalencia de atopía que en el endotipo de "asma alérgica". Los niveles de respuesta al broncodilatador e hiperreactividad bronquial no específica pueden ser más bajos que en el endotipo de asma alérgica. Los estudios preliminares con terapia anti-IL5 sugieren que este tratamiento también puede ser clínicamente útil en este endotipo.

El asma de esquiadores de fondo se define clínicamente como ataques de síntomas de asma y/o sibilancias estrechamente relacionadas con el ejercicio intenso, con el esquí, con hiperreactividad concomitante de las vías aéreas. Se cree que la exposición al aire frío y seco es un factor de riesgo importante para este endotipo, probablemente establecido durante el ejercicio intenso mientras se tiene una infección leve del tracto respiratorio. El clima extremadamente frío y seco ha demostrado que favorece el desarrollo de este tipo de asma en comparación con condiciones más calidas y húmedas. En contraste con otras formas de asma inducida por ejercicio, este endotipo rara vez se asocia con sensibilización alérgica y se caracteriza por una inflamación de las vías aéreas en que predomina un número mayor de linfocitos, macrófagos y neutrófilos, pero rara vez eosinófilos. Además, los estudios de broncoscopia pueden identificar agregados linfoides en forma de tejido linfoide asociado a la mucosa de los bronquios, así como evidencia de remodelación de la vía aérea con engrosamiento de la membrana retículo epitelial. El asma de los esquiadores de fondo no responde al tratamiento con glucocorticoides inhalados solos, pero a menudo mejora con una reducción en la intensidad del entrenamiento.

IDENTIFICACIÓN DEL MECANISMO DE LOS ENDOTIPOS DE ASMA.

Es probable que los mecanismos fisiopatológicos esenciales que causan endotipos de asma sean fundamentalmente diferentes. Por lo tanto, la comprensión de los procesos de enfermedad desde el concepto de que el asma es un síndrome, que consiste en varios endotipos, es probable que sea discutible. Se sugiere que se requerirán enfoques múltiples para identificar los mecanismos específicos de endotipo de la enfermedad que incluyan una inmuno fenotipificación cuidadosa, estudios de funcionalidad de las células estructurales de las vías aéreas, proteómica y genómica. Sin embargo, cualquiera de estos estudios debe realizarse en pacientes muy bien caracterizados con características fenotípicas muy similares, lo que podría sugerir que quizá ellos representen el mismo endotipo. Estos estudios no sólo deben describir los mecanismos detallados de un endotipo sino que también descubrir biomarcadores que podrían permitirnos un diagnóstico más preciso del endotipo de asma en pacientes individuales.

Al explorar los mecanismos del asma en los diferentes endotipos propuestos, la investigación podría identificar mecanismos que ya sean endotipos específicos o comunes a todo asma. Por tanto, es crucial que varios grupos bien caracterizados de pacientes con asma se incluyan en este tipo de investigación para determinar si el proceso biológico explorado es único para el endotipo estudiado o está presente en endotipos diferentes. Esto también pone un énfasis en la necesidad de tener sujetos de control seleccionados estrechamente para la comparación. Los métodos utilizados pueden seleccionar a los pacientes ya sea en forma de hipótesis conductora o de una manera sin sesgo de una gran cohorte mediante la determinación de grupos de diferentes fenotipos.

IMPLICACIONES PARA EL DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DESARROLLO DE FUTUROS MEDICAMENTOS

Es digno de destacar que varios ensayos clínicos en asma se sesgaron por la adopción de criterios de inclusión y exclusión que requerían sujetos que cumplieran con la descripción genérica de la enfermedad, por ejemplo, un grado alto de reversibilidad broncodilatadora. Los ensayos realizados de esta manera no establecieron necesariamente si un medicamento estudiado funciona igual de bien en todos los pacientes con el síndrome de asma o si los pacientes con diferentes endotipos de asma responden de manera diferente al tratamiento probado. Además se ha mostrado que el tratamiento con glucocorticoides inhalados obtiene una mejor respuesta a corto plazo en pacientes con inflamación eosinofílica de las vías aéreas que en aquellos sin ésta. Este hallazgo señalaría que los pacientes con diferentes características endotípicas pueden responder de manera diferente, incluso a los tratamientos actualmente disponibles, y posiblemente aún más en los tratamientos futuros dirigidos a mecanismos específicos. Un ejemplo de un tratamiento que se centra en un mecanismo específico es el omalizumab, que reduce primariamente las concentraciones de IgE libre y la unión de IgE a los mastocitos y los basófilos. Este tratamiento resultó en menos exacerbaciones en pacientes con asma moderada a severa y sensibilización alérgica cuando se expusieron a alérgenos. Estos pacientes pueden representar un endotipo específico de asma que responda a este medicamento. Con tratamientos más genéricos, como los glucocorticoides inhalados, con o sin tratamiento concomitante con un β_2 agonista de acción prolongada, es posible que los pacientes que demuestran un beneficio clínico provengan de varios endotipos, ya que los tratamientos son antagonistas funcionales más que centrados en los mecanismos específicos de la enfermedad.

Se sugiere que una de las principales necesidades no satisfechas en el asma tiene que ver con la falta de tratamientos mecanismo-específicos que sean altamente eficaces en los endotipos específicos del asma. Para alcanzar este objetivo, los criterios de inclusión para los estudios clínicos tendrían que ser más endotipo-específicos de lo que son ahora, y quizá requieran la medición de variables diferente de las que se han utilizado tradicionalmente.

En este informe, se propone que uno de los principales obstáculos para comprender las causas del asma y mejorar el tratamiento es la falta de conocimiento de los mecanismos de la enfermedad subyacente en los individuos con diferentes tipos de enfermedad. Es cada vez, más claro que el asma es un síndrome complejo, probablemente formado por un cierto número de endotipos de la enfermedad, cada uno con una fisiopatología distinta. Los estudios basados en población con el objetivo de identificar los vínculos genéticos y ambientales en el asma deben centrarse en grupos más homogéneos en lugar de grupos de pacientes con asma con características claramente diferentes de la enfermedad, porque sino es probable que se incluyan pacientes con diferentes fisiopatologías. Para mejorar el entendimiento del asma, es necesario clasificar a los pacientes de acuerdo con el mecanismo de la enfermedad en vez de utilizar las características clínicas relativamente crudas, como es la reversibilidad al broncodilatador o la hiperreactividad bronquial. Por ello, se presentan criterios para definir los endotipos del asma, y sobre la base de estos criterios, se proponen varios endotipos de asma. Sin embargo, la solidez de estas definiciones de endotipo debe probarse en estudios clínicos prospectivos. Se sugiere que la clasificación de los pacientes con asma por endotipos facilitará la investigación futura para establecer asociaciones genéticas, la identificación de biomarcadores para endotipos de enfermedad, y probar nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos endotipo-específicos. Por lo tanto, el uso de endotipos en la investigación clínica podría identificar grupos de pacientes que se beneficiarían mucho más de tratamientos nuevos y de los ya existentes, obteniéndose una mejoría sustancial de la atención futura del asma.

Tabla II. Ejemplos de endotipos que cumplen al menos 5 de las 7 características pre-especificadas de la enfermedad.

Endotipo del síndrome asmático	Características de las enfermedad							
	Características clínicas	Biomarcadores	Fisiología pulmonar	Genética	Histopatología	Epidemiología	Respuesta al tratamiento	Mecanismo propuesto
Endotipo propuesto	Historia, examen físico, comorbilidades	Eosinofilia FeNO, SpT, IgE	BHR, VEF ₁ , reversibilidad	SPPs y vías de paso	Características de tejido pulmonar	Prevalencia, factores riesgo e historia natural	Respuesta o falta de ésta a tratamientos específicos	Senda biológica o proceso específico
Asma sensible a Aspirina	Poliposis, asma a menudo más severo	A menudo, eosinofílico, LTS urinario. Aumentado	Respuesta a la provocación con Aspirina.	Polimorfismos genéticos relacionados con LT.	A menudo eosinofílico.	Inicien adultez. Enfermedad severa. Pobre pronóstico 2 a 5%.	Responde a anti LT, especialmente inhibidores de 5 – LD.	Frecuentemente relacionado con licosanoides
ABPM	Severa, productora de mucus, enfermedad de larga duración del adulto	Marcada eosinofilia sanguínea. IgE total y específica elevadas.	Menor reversibilidad. Obstrucción al flujo aéreo fijo	HLA y rara variación CF	Bronquiectasias, eosinofilia y PMN. Granulomatosis broncocéntrica.	Larga duración. Iniciación en adultos. Pobre pronóstico.	Glucocorticoides. Antifúngicos. Posiblemente Omalizumab	Colonización de v. aéreas
Asma alérgico (adultos)	Sin Asmas asociados a alérgenos. Rinitis alérgica	T. cutáneo positivos IgE elevada FeNO elevado.	Broncoespasmo alérgico específico	Camino Th ₂ SNPs	Eosinofilia engrosamiento de membrana basal.	Inicio en infancia. Historia de eczema.	Reponde a glucocorticoides y Omalizumab. Posiblemente a inhibidores de IL4-13	Ph2 dominante
Pre- escolar sibilante API (+)	> de 3 episodios por año, una característica mayor y 2 menores.	> de 4% eosinófilos en sangre (menor). IgE específica a aeroalérgenos	Potencial riesgo aumentado de pérdida de función pulmonar	Desconocido	Desconocido	Madre o padre con Asma.	Responde bien a corticoides inhalados.	TH ₂ dominante
Severo, iniciación tardía. Hiper eosinofílico	Severo. Exacerbaciones Comienzo tardío	Eosinofilia sanguínea periférica	Resistente a broncodilatores caída episódica de función pulmonar. Sensible a esteroides.	Sin evidencias	Recuento eosinofílico alto en sangre y tejidos	Aproximadamente el 20% de asma severos	Sensibles a corticoides. A menudo dependientes de corticoides orales Responde a Anti IL-5	No atópico, lo demás desconocido

Asma en esquiadores de fondo	Severidad leve a moderada. Síntomas en su mayoría relacionados con ejercicio URTI frecuentemente reportada	FeNO normal recuento eosinófilos en sangre normal. LTE ₄ aumentado en orina.	Test de Metacolina y ejercicio positivos. Test de manitol y AMP Negativos	Desconocida.	Engrosamiento de membrana basal submucosa con inflamación no eosinofílica leve. Aumento de neutrófilos en expectoración relacionado con intensidad del entrenamiento BALT en la mucosa de v. aéreas.	15 a 25% de esquiadores de elite. Mayor prevalencia entre los que entrenan en ambiente frío y seco.	Respuesta pobre a glucocorticoides inhalados. Mejora al disminuir la intensidad del entrenamiento	Aire frío y seco induce stress crónico de vías aéreas. Infección viral subclínica.
------------------------------	--	---	---	--------------	--	---	---	--

BALT: Tejido linfóide asociado a bronquios; BHR: hiperrespuesta bronquial; CF: fibrosis quística; FeNO: fracción de óxido nítrico exalado; LT: leucotrienos; LTE₄: Leucotrienos E₄; 5-LO: 5 Lipo-oxigenasa, SBM: membrana basal subepitelial; SPN: polimorfismo simple de nucleótido; SPT: tests cutáneos por puntura; URTI: infección del tracto respiratorio superior.