

# ENDOTIPO, FENOTIPO, GENOTIPO EN ASMA

Dra. Alexis Strickler – Docente USS.  
Dra. Alexandra Uherek – Residente Pediatría.

**24 agosto 2021**

# Hoja de Ruta

- Introducción.
- Definiciones: Fenotipo/Endotipo/Genotipo
- Origen alérgico: Rinitis, Traqueobronquitis
- Patogénesis.
- Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales
- Factores Pronóstico.
- Diagnóstico Diferencial.
- Sistemas Predictores de Asma.
- Diagnóstico de Asma.
- Conclusiones.
- Bibliografía.



# Introducción

Síndrome que incluye varias variantes de enfermedad.

Trastorno pulmonar con obstrucción variable VA, asociado a HRB e inflamación.

Condición que resulta de interacciones ambientales con influencias genéticas.

Base fundamental  
Herencia: genes HRB y de atopía (IgE específica e hipereosinofilia).

Rinitis alérgica y asma: enf. crónicas comunes  
→ calidad de vida y gran impacto económico.

Clasificación fenotipo de sibilancias: permite determinar desarrollo asma → prevención y tratamiento...



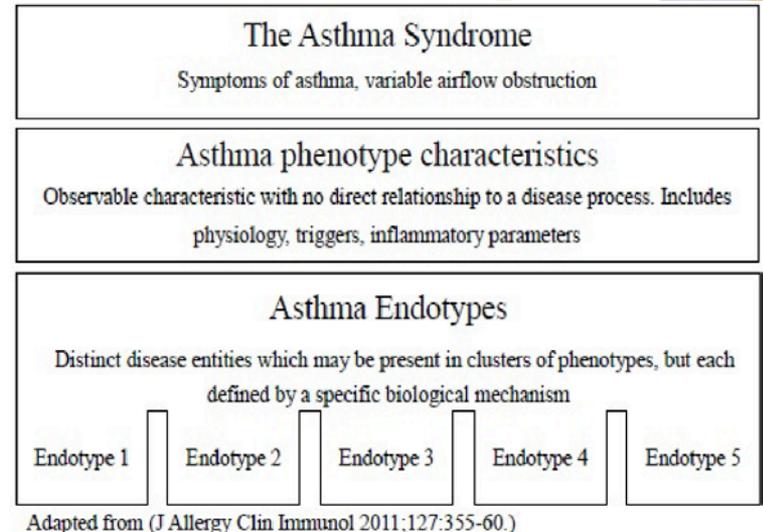
# Definiciones: Fenotipo/Endotipo/Genotipo

DEFINICIÓN: “Característica observable sin relación directa con el proceso de una enfermedad, incluida la fisiología, los factores desencadenantes y los parámetros inflamatorios”.

Variabilidad de los procesos broncopulmonares, dificulta los criterios para la definición de asma y, por tanto, el fenotipo.

La edad es uno de los determinantes más importantes del fenotipo en la primera infancia y la adolescencia, incluidos los determinantes de la genética al medio ambiente.

En el desarrollo de la VA, el entorno y las frecuentes infecciones virales, influyen en el fenotipo.



# Fenotipo/Endotipo/Genotipo

**DEFINICIÓN:** “Entidades patológicas distintas que pueden estar presentes en un grupo de fenotipos, pero cada una definida por un mecanismo biológico específico”.

**CLASIFICACIÓN:** según endotipos y fenotipos de acuerdo con siguientes variantes:

**1. Eosinofílica:** alérgica, por sensibilidad a aspirina, hipereosinofílica grave, micosis pulmonar alérgica.

**2. Propensa a exacerbaciones:** por virus, hipereosinofílico grave de inicio tardío, sibilancias desde edad temprana, sd. premenstrual.

**3. Por obesidad:** obstrucción del flujo aéreo, dependencia severa de esteroides, hipereosinofílica severa de inicio tardía.

**4. Por ejercicio:** por sobreesfuerzo, deportistas, sibilancias desde PE.

**5. Limitación del flujo aéreo:** neutrofílica, no eosinofílica.

**6. Escasa respuesta esteroides:** neutrofílica, eosinofílica, obstrucción del flujo aéreo.

Phenotypes of asthma and corresponding endotypes	Allergic asthma	Eosinophilic Th2 driven inflammation Steroid-responsive Responsive to allergen specific immunotherapy Anti IgE responsive Anti IL-5 responsive Anti IL-4/IL-13 responsive	1
	Intrinsic asthma	Eosinophilic Neutrophilic Associated with autoantibodies/superantigens Steroid-responsive Steroid-resistant	2
	Neutrophilic asthma	Activation of innate immune response HDAC2 abnormal recruitment Increased neutrophil survival Steroid-resisten Responsive to antioxidants/antibiotics Anti TNF-α responsive Responsive to HDAC regulators(theophylline)	6
	Aspirin intolerant asthma	Eosinophilic Alteration in the eicosanoid metabolism/sensitivity to leukotrienes C4, D4, and E4 Steroid-responsive LTRA-responsive	1
	Extensive remodeling asthma	Lack of inflammation/extensive remodeling Abnormal EMTU activation Abnormalities of ASM Defective repair mechanisms Steroid-resistant ASM-targeted treatment responsive MMP-targeted treatment responsive Antiangiogenic responsive	5

Fig 2.

Adapted from (Allergy 2012;67:835-846 )

# Resumen Endotipo

Tipo 1, leve o intermitente:

- Asma se controla con dosis mas bajas CSI que en los otros grupos
- **Sibilancias tempranas transitorias: desaparece 6 años.**

Tipo 2, exacerbaciones graves, con múltiples alérgenos:

- Asociación con inflamación "alérgica" (eosinófilos y basófilos, IgE sérica total elevada).
- **Sibilancias atópicas/asma: inicio <6 años → asma.**

Tipo 3, obstructiva con neutrofilia:

- Disminución significativa del FEV1, con recuperación posterior...
- **Sibilancias no atópicas: inicio <3 años → 10 años.**

# Definiciones:

## Fenotipo/Endotipo/Genotipo

DEFINICION: Predisposición genética → herencia poligénica (>100 genes).

Genes comunes a otros procesos alérgicos: por fármacos, eczema, urticaria, alergias digestivas, anafilaxia y rinitis alérgica.

- La rinitis/dermatitis suelen precedir al asma.

Algunos genes pueden influir en el desarrollo del asma, mientras que otros modifican la gravedad o la respuesta a la terapia.

El cromosoma 5 contiene genes que modulan la producción de IL-4 e IL-13, secretadas por los linfocitos Th2, responsables de la respuesta atópica + secreción IgE por linfocitos B, + IL-3, IL-5, IL-9.

HRB congénita condiciona la patogenia del asma de inicio en la infancia por el polimorfismo de los genes que conducen a las variantes del receptor beta2-adrenérgico del músculo liso bronquial.

Cromosoma 17: gen ORMDL3 asociado con una mala evolución en niños expuestos a irritantes ambientales, como el tabaco.

Patogenia del asma y Epigenética: modificaciones químicas ADN que activan y desactivan partes del genoma.

- Concordancia gemelos monocigóticos de sólo 50%: aboga por factores no genéticos.

# Origen alergico: Rinitis, Traqueobronquitis v Asma

Mucosa respiratoria → homogeneidad estructural y funcional pero > mayor vascularización zona nasal (defensa) → enfermedad alérgica se manifiesta comúnmente por síntomas que afectan a toda la mucosa: rinitis, asma, conjuntivitis, rinosinusitis.



Rinitis

En la mayoría de los casos de asma, los niños presentan rinitis o rinofaringitis (hidrorrea, congestión nasal y estornudos).



Traqueobronquitis

Aparición de disnea, tos y ruidos respiratorios con obstrucción traqueobronquial por secreción de moco.



Asma ....

El 75% asmáticos tienen buen pronóstico, 20% padece una forma leve y el 5% tiene asma grave. Por lo tanto, los niños de este grupo del 25% tienen más probabilidades de sufrir asma en la edad adulta.

## **Resolución:**

Maduración sistema inmunológico (6-8 años) → estímulos infecciones respiratorias.

# Patogénesis

## Fisiopatología Respuesta Inmune:

- Estímulo linfocitos Th1 → IgGMA.
- Estimulo linfocitos Th2 → IgE + eosinofilia (predisposición atópica).

## Asma como síndrome:

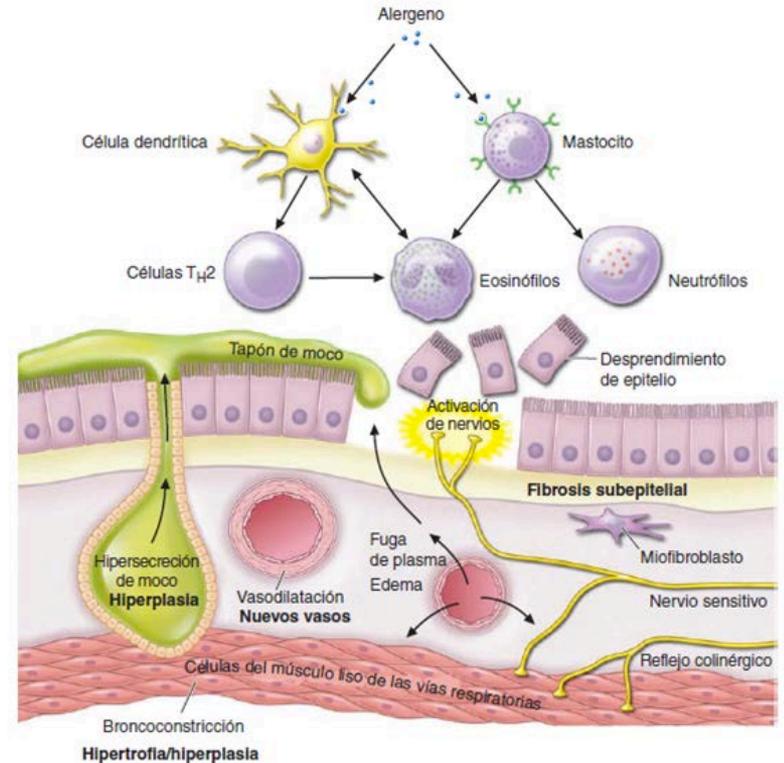
- Inicio temprano: predisposición genética TH2 y factores HRB ( $\beta_2$ -recep. adrenérgicos músc. liso bronquial).
- Aparición tardía: inflamación bronquial irritantes o infección viral

## Preescolares y lactantes

- FR: <calibre bronquial, tono vagal fisiológico lactante, inmadurez inmunológica.
- Infecciones virales (VSR y rinovirus → bronquiolitis) → HRB transitoria y

## Escolar y Adolescentes

- Condicionado por personalidad, percepción de enfermedad y adherencia tratamiento.
- Síntomas en asma leve/moderada suelen mejora en adolescencia, no en asma grave, fenotipos atópicos o 2º infecciones graves VRS.



# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## Genética e historia familiar

- Fenotipo asma heredable. Si ambos padres asmáticos → 50% riesgo enf. respiratoria alérgica.

## Diversidad étnica

- Asma de ascendencia africana y asiática con variante Gly16Arg en el gen que codifica el receptor adrenérgico beta-2 → asocia con flujos máximos más bajos durante el tratamiento con albuterol.

## Edad materna

- Datos limitados sugieren edad > 30 años → asociada con < riesgo asma.

## Dieta materna en embarazo

- Dudosa Exposición prenatal a los nutrientes → desarrollo de asma y alergias.

## Vitamina D

- Déficit Vit. D mundial y aumento asma. Suplementación embarazo reduce asma < 3 años.

## Ácidos grasos poliinsaturados

- Aumento consumo omega-6 y disminución omega-3 → aumento incidencia de asma. Suplementación y disminución asma.

## Otras vitaminas y minerales

- Ingesta materna nutrientes antioxidantes, vitaminas E y C y zinc, puede modular el riesgo de sibilancias y asma en los niños pequeños.

## Ingesta de azúcar

- Aumento en tasas asma infantil se ha producido simultáneamente con un aumento 25% en el consumo per cápita de azúcares refinados USA.

## Asma materno

- Mal control asma materna durante el embarazo puede aumentar la probabilidad de asma infantil.

## Tabaquismo materno

- Asociación con función pulmonar reducida y parto prematuro en asma. [vit. C](#).

## Medicamentos prenatales

- PCT, AINES y ATB, se ha asociado con el asma infantil, pero faltan estudios consistentes.

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## Pre-eclampsia

- Estudio COPSAC2010 (Dinamarca) → factor de riesgo de asma infantil. El asma materna aumentó el riesgo de preeclampsia.

## Prematuridad

- Es un factor de riesgo para el asma.

## Modo de parto

- Cesárea puede aumentar riesgo de asma → exposición perinatal a MO canal de parto → modulación inmunitaria → RN > IL -13 IFN gamma.

## Ictericia neonatal

- >tasa de asma en RN con ictericia neonatal.

## Lactancia materna

- Menor incidencia de sibilancias recurrentes <2 años.

## Vitamina D en la infancia

- Suplementación: < riesgo sibilancias recurrentes a los 12 meses → vit. D promueve el crecimiento pulmonar en el útero y el desarrollo. Ingesta materna vit D: protege asma <3 años.

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## A) INFANCIA

**Sexo:** H>M 0-15 años H=M >20 años,  
M>H >40 años

- >prevalencia atopia (sensibilización IgE) lactantes y tamaño VA menor H.

**Función pulmonar neonatal (FPN)**

- Disminución FPN al nacer >asma.

**Función pulmonar reducida infancia**

- Exposición + alérgenos → disminución FP escolares → sibilancias atópicas persistentes.

**Hiperreactividad VA**

- Historial sibilancias recurrentes preescolares, > mayor riesgo asma.

**Acetaminofén: dudosa asociación**

- < glutatión (antioxidante pulmonar) → daño oxidativo → PgE2 → Th2.

**Ibuprofeno**

- Pequeño aumento riesgo asma entre 3-5 años.

**Antibióticos: estudios retrospectivos...**

- ATB infancia > asma → "hipótesis de la microflora".

**Obesidad**

- > prevalencia asma en obesos.

**Contaminación aire**

- **Exterior:** NO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>. **Interior:** combustión gas (NO<sub>2</sub>), tabaco, braceros y Formaldehído.

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## A.1) INFANCIA: ATOPIA Y ALERGENOS

Estudios de fenotipos de sibilancias → relación entre atopía y asma.

- Fenotipo sibilancias persistentes (56%) y aparición tardía (51%) tasa > sensibilización alérgenos 6 años v/s sanos sin sibilancias (34%).
- **Fenotipo persistente de sibilancias no atópicas:**
  - Episodio inicial sibilancias en 1º año, y luego disminuye en adolescencia temprana.
  - Nivel <función pulmonar prebroncodilatadora y una > HRB.
  - Nivel socioeconómico bajo.
- **Fenotipo persistente sibilancias asociado IgE /atópico:**
  - Sibilancias comienzan después 1º año y persisten hasta adolescencia tardía.
  - FR asociados: asma padres, hombres, dermatitis atópica, eosinofilia 9 meses, SBOR, sensibilización temprana alimentos o aeroalergenos.

### "Marcha atópica"

- Comienza dermatitis atópica → alergia alimentaria → rinoconjuntivitis alérgica → Sibilancias recurrentes → Asma.

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## A.1) INFANCIA: EXPOSICIÓN ALERGENOS

Ácaro polvo doméstico: 65- 90% exposición en asmáticos.

Hongos de interior: Especies de *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*.

Alérgeno cucarachas, gatos, ratones: >3 años >sensibilización alérgica (IgE) → >sibilancias recurrentes.

Animales de granja lactantes: < desarrollo enfermedades alérgicas.

Influencia del microbioma: interacción compleja y desarrollo de asma.

- Ej: bronquiolitis VRS+ azitromicina → < sibilancias 1º año por efecto antiinflamatorio y modificación microbioma VA.

### Infecciones respiratorias virales y bacterianas

- No está claro si las infecciones respiratorias son una causa de asma, un marcador de susceptibilidad al asma o un factor protector.
- Efecto de la infección depende del tipo y Nº infecciones, susceptibilidad genética, edad, estado atópico y microbioma del individuo.
- Infección VRS y rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae* > asma niñez tardía.
- Colonización *Streptococcus pneumoniae* > asma niñez tardía.

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## B) ADOLESCENCIA

Obesidad

- Aumento asma en obesos.

Tabaco

- Exposición activa y pasiva al humo del tabaco.

Exposiciones ocupacionales

- Inicio actividad laboral.

Terapia de reemplazo hormonal

- Inicio actividad sexual y anticoncepción.

**Pubertad**

- Por aumento IMC y pubertad precoz (>asma si menarquia < 11 años).

# Factores de Riesgo: Pre/Peri/Postnatales

## C) MEDIO AMBIENTE E INTERACCIONES

¿Qué cambios ocurrieron en países occidentalizados siglo XX y ahora en vías de desarrollo, produciendo aumento de rinitis alérgica y asma?

- Cambios en prevalencia son demasiado repentinos para atribuirlos a factores genéticos.

Factores ambientales: humo tabaco y contaminación → alteran expresión metiltransferasas ADN → respuesta inmunitaria a alérgenos.

Cambios: mejoras higiene, disminución parásitos, cambios calefacción y ventilación hogar, disminución actividad física y alteraciones en dieta, uso creciente de tóxicos ambientales.

- Desarrollo y aumento rinitis alérgica y/o asma?

Concordancia atopía en gemelos monocigóticos criados juntos son sólo del 50 - 60%...

- Sugiere que las diferencias en exposición a ciertos desencadenantes ambientales pueden explicar la disparidad en la expresión de la enfermedad.

# Factores Pronóstico



## Factores familiares

Genética parental (asma, rinitis, dermatitis).

**Buena evolución:** disminución N<sup>o</sup> crisis y FP normal.



## Factores del niño

Inmunodeficiencias > infecciones respiratorias.  
Def. IgA y mecanismo compensación inmunitaria?

**Evolución moderada:** < disminución N<sup>o</sup> e intensidad crisis con FP aceptable.



## Factores entorno y tto

Ubicación y características del hogar.  
Inicio precoz y Adherencia tratamiento.

**Mala evolución:** N<sup>o</sup> e intensidad de crisis no cambian y FP no mejora.



## Factores de la enfermedad

Momento de inicio?  
Asociación infecciones VRS?  
características atópicas asociadas?

**Deterioro:** agravamiento crisis en frecuencia y/o intensidad, con deterioro FP.

# Diagnóstico Diferencial Asma

Tabla N°1. Enfermedades que producen sintomatología respiratoria recurrente (11, 12)

Según sistema comprometido	Etiologías
<b>Enfermedades rinosinusales</b>	Rinosinusitis Descarga posterior
<b>Enfermedades digestivas</b>	Aspiraciones recurrentes Trastorno de deglución Fistula traqueo-esofágica
<b>Enfermedades obstructivas del árbol traqueo-bronquial</b>	Cuerpo extraño Malformación de la vía aérea Anillos traqueales completos Traqueo-broncomalacia Tumor endobronquial Anillo vascular

Según sistema comprometido	Etiologías
<b>Enfermedades Cardiovasculares</b>	Cardiopatía congénita Insuficiencia cardíaca Anillos vasculares
<b>Enfermedades bronco-pulmonares</b>	Displasia broncopulmonar Fibrosis quística Disquinesia ciliar primaria Bronquiectasia Bronquiolitis obliterante
<b>Enfermedades Infecciosas e inmunológicas</b>	Inmunodeficiencias Aspergilosis broncopulmonar alérgica Anafilaxia

# Sistemas Predictores de Asma

API 30% a APIm 90%.

## Predictores

Índice predictivo del asma (API), APIm.  
Puntaje de la Isla de Wigh.

Herramienta de Leicestershire.

Puntaje predictivo asma persistente (PAPS).  
Puntaje ambiental y asma infantil (Noruega).

Puntaje de riesgo PIAMA.

Puntaje de predicción clínica del asma (CAPS: Holanda).

Puntuación riesgo asma pediátrica (PARS).

### API Original

Castro-Rodriguez J. et. al. AJRCCM 2000

- CRITERIOS MAYORES:  
Historia Familiar de asma.  
Diagnóstico Médico de dermatitis Atópica
- CRITERIOS MENORES:  
Diagnóstico Médico de Rinitis Alergica.  
Sibilancias sin resfrios  
Eosinofilia Hemática > o = 4%

Episodios Recurrentes de sibilancias en el último año 1 de 2 criterios mayores o 2 menores

### API Modificado

Guilbert T et al. JACI 2004

- CRITERIOS MAYORES  
Historia Familiar de asma  
Dermatitis Atópica  
Sensibilización > 1 aerolergeno.
- CRITERIOS MENORES  
Sensibilización a leche, huevo maní.  
Sibilancias sin resfrió.  
Eosinofilia > o = 4%

4 o más episodios de sibilancias con al menos uno confirmado por el médico y 1 criterio mayor o 2 menores

# Diagnóstico Asma

Diagnóstico asma luego de exclusión otras causas disnea y/o sibilancias.

No es fácil determinar el fenotipo inicial y además puede cambios en evolución...

Coordinación endotipo y fenotipo son la base para el establecimiento de procesos traqueobronquiales:

- **Sibilancias tempranas transitorias:**

- Sin antecedentes familia de atopía; aparición y desaparición precoz 3 y 5 años; disminución FP, pero recuperación antes 6 años; sin HRB (prueba metacolina N).
- Posibles predisposiciones: RNPT, genética (reducción congénita FP) o ambiental (madre fumadora, irritantes).

- **Sibilancias no atópicas:**

- Comienzo <3 años, la mayoría post infecciones virales → sibilancias hasta 10 años.
- Sin antecedentes familiares de atopía, disminución FP tras infección y normalización hasta los 13 años.

- **Sibilancias atópicas/asma:**

- Predisposición atópica familiar, inicio antes 6 años; sensibilización temprana alérgenos; pruebas cutáneas y IgE +.
  - Coincidencia procesos alérgicos (rinitis, eccema, urticaria).
  - Deterioro progresivo de la FP e HRB → edad adulta.

# Conclusiones

El asma es una síndrome frecuente en pediatría.

La predisposición familiar y el entorno definen las características del endotipo y fenotipo.

Varios factores prenatales, perinatales, postnatales se han relacionado con el desarrollo del asma infantil.

## Prenatal:

- Es evidente que la herencia desempeña un papel predominante.

## Perinatales:

- El aumento de sobrevida prematuros, aumento cesárea y además los bajos niveles Vit.D en embarazadas pueden jugar un

## Postnatales:

- Exposición a bacterias y desarrollo del asma → efectos dependen del momento exposición (1º año o posteriormente).
  - El tabaquismo activo y pasivo (materno) parecen aumentar el riesgo de desarrollar asma.
    - Un aumento IMC, aumenta probabilidades desarrollar asma (epidemia actual).
  - “Hipótesis higiénica” parece ser una explicación al aumento de atopía y asma en el último tiempo.

Se presenta generalmente asociado con otras enfermedades atópicas: dermatitis atópica y rinitis alérgica.

- Pero... solo 1/3 dermatitis atópica desarrollarán asma.

# Bibliografía

- Theresa W Guilbert, MD, Robert F Lemanske, Jr, MD. “Fenotipos de sibilancias y predicción del asma en niños pequeños”. En uptodate, 27 de julio de 2021.
- Kathleen C Barnes, Doctora en Filosofía. “Genética del asma”. En uptodate, 10 de junio de 2020.
- Ana María Herrera G. Selim Abara E., Cecilia Alvarez G, Claudia Astudillo M, Raúl Corrales V., Evelyn Chalá C., Tatiana Espinoza P., Andrés Koppmann A., Viviana Lezana S., Rossana Mamani J., María Angélica Pérez H. y Cristina Pierry V. “Consenso chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma en el pre-escolar\* Neumol Pediatr 2014; 9 (2): 43-50.
- Augusto A Litonjua, MD, Scott T Weiss, MD, MS. “Factores de riesgo del asma”. En uptodate, 14 de julio de 2021.
- Thomas AE Platts-Mills, MD, PhD, Scott P Commins, MD, PhD. “Aumento de la prevalencia de asma y rinitis alérgica y el papel de los factores ambientales”. En uptodate, 14 de enero de 2020.
- Francisco Muñoz-López “Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica”. Rev. alerg. Méx. vol.66 no.3 Ciudad de México jul./sep. 2019 Epub 19-Feb-2020
- Francisco Muñoz López. “Meaning of Endotype Phenotype in Pediatric”. DOI:105772/Inechonen Marzo 2018