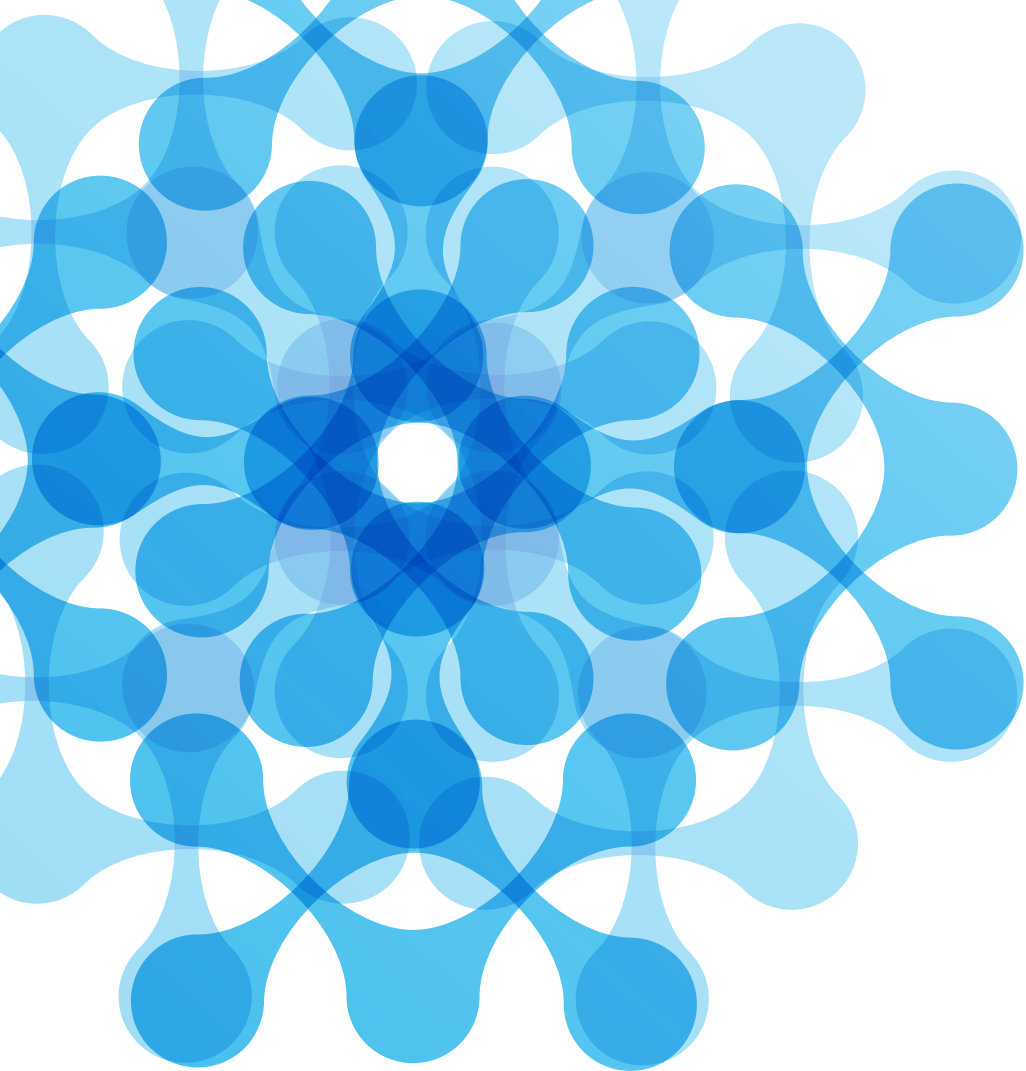




ASMA

REVISTA DE

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Con la colaboración de



Asma. Los monoclonales que vienen
Asma y bronquiectasias: una relación aún no bien definida

Asma relacionada con el trabajo

Tos crónica: viejos problemas, nuevas perspectivas

Asma y contaminación

ASMA

REVISTA DE

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Órgano Oficial de la Sociedad Española
de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidenta

Dra. Inmaculada Alfageme
Michavila (Sevilla)

Vicepresidente Cirujano Torácico

Dra. Ana María Gómez Martínez
(Madrid)

Vicepresidente Neumólogo

Dr. Alberto Capelastegui Saiz
(Vizcaya)

Secretaria General

Dra. Marina Blanco Aparicio
(A Coruña)

Vicesecretaria-Tesorera

Dra. M^a. Ángeles Fernández
Jorge (Palencia)

Coordinadores de Área

Área Asma

Dr. Francisco Javier Álvarez
Gutiérrez (Sevilla)

Área Circulación Pulmonar

Dr. Javier De Miguel Díez
(Madrid)

Área Cirugía Torácica

Dr. Rafael Jiménez Merchán
(Sevilla)

Área Enfermería Respiratoria

D.E. Paz Vaquero Lozano
(Madrid)

Área EPID (Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas)

Dr. José Antonio Rodríguez Portal
(Sevilla)

Área EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

Dr. Ciro Casanova Macario
(Tenerife)

Área EROM (Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental)

Dra. Carmen Diego Roza
(A Coruña)

Área Fisioterapia Respiratoria

Dr. D.F. Jordi Vilaró Casamitjana
(Barcelona)

Área Oncología

Dr. José María Matilla González
(Valladolid)

Área Tabaquismo

Dr. José Ignacio De Granda
Orive (Madrid)

Área Técnicas y Trasplante Pulmonar

Dr. Felipe Andreu García
(Barcelona)

Área TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias)

Dr. Francisco Javier García Pérez
(Madrid)

Área TRS-VM-CRC (Trastornos Respiratorios del Sueño -Ventilación Mecánica - Cuidados Respiratorios Críticos)

Dr. Carlos Egea Santaolalla
(Vitoria)

Comité Editorial

Editor Jefe

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez
(Sevilla)

Editores Asociados

Auxiliadora Romero Falcón
(Sevilla)

Astrid Crespo-Lessmann
(Barcelona)

Andrea Trisán Alonso
(Madrid)

 Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR

Con la colaboración de



Redacción y administración:
EDITORIAL RESPIRA SEPAR
© Copyright 2016 Sociedad Española de
Neumología y Cirugía Torácica
© Copyright 2016 Editorial Respira
Reservados todos los derechos.

EDITORIAL RESPIRA, a los efectos pre-
vistas en el artículo 32.1 párrafo segundo del
vigente TRLPI, se opone de forma expresa
al uso parcial o total de las páginas de Re-
vista de Asma con el propósito de elaborar
resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribu-
ción, comunicación pública o transforma-
ción de esta obra sólo puede ser realizada con
la autorización de sus titulares, salvo excep-
ción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO
(Centro Español de Derechos Reprográfi-
cos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar
o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Editorial Respira ni la Sociedad Españo-
la de Neumología y Cirugía Torácica ten-

drán responsabilidad alguna por las lesiones
y/o daños sobre personas o bienes que sean
el resultado de presuntas declaraciones di-
famatorias, violaciones de derechos de pro-
piedad intelectual, industrial o privacidad,
responsabilidad por producto o negligencia.
Tampoco asumirán responsabilidad alguna
por la aplicación o utilización de los méto-
dos, productos, instrucciones o ideas descri-
tos en el presente material. En particular, se
recomienda realizar una verificación inde-
pendiente de los diagnósticos y de las dosis
farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a
los estándares éticos (médicos), su inclusión
en esta publicación no constituye garantía
ni refrendo alguno de la calidad o valor de
dicho producto, ni de las afirmaciones reali-
zadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profe-
sional. Sección Ciencias de la Salud.

Editorial Respira no asume responsabilidad
alguna por cualquier lesión y/o daño sufri-
dos por personas o bienes por la utilización
de los productos o por el uso o aplicación
de terapias, métodos, instrucciones o ideas
contenidos en la presente obra. Además,
Editorial Respira expresamente advierte de
que en cada caso concreto, la utilización o
aplicación de dichos productos, terapias,
métodos o ideas, sólo debe llevarse a cabo
tras una verificación individualizada e inde-
pendiente, por parte de personal legalmente
habilitado para ello, de los diagnósticos y de
las posologías de los fármacos.

Suscripciones y atención al cliente:
EDITORIAL RESPIRA
C/ Provença, 108, bajos 2^a
08029 Barcelona - ESPAÑA
Tel. 934 878 565 / Fax 934 107 120
e-mail: secretaria@separ.es

Protección de datos: Editorial Respira SEPAR
declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica
15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de
Datos de Carácter Personal.

ISSN: 2604-5524

SUMARIO

AÑO 2016 / VOLUMEN 1 - NÚMERO 3

69 ASMA. LOS MONOCLONALES QUE VIENEN

69 Resumen

69 Introducción

70 Anticuerpos monoclonales y nuevas dianas terapéuticas en asma

71 Los anticuerpos que vienen

79 Bibliografía

82 ASMA Y BRONQUIECTASIAS: UNA RELACIÓN AÚN NO BIEN DEFINIDA

82 Resumen

82 Introducción

83 Fisiopatología

83 Bronquiectasias y otras patologías respiratorias

84 Estudios en asma y bronquiectasias

86 Conclusión

86 Bibliografía

89 ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO

89 Resumen

89 Introducción

90 Clasificación y patogenia del asma ocupacional

93 Diagnóstico del asma ocupacional

95 Tratamiento del asma ocupacional

96 Bibliografía

98 TOS CRÓNICA: VIEJOS PROBLEMAS, NUEVAS PERSPECTIVAS

98 Resumen

98 Introducción

99 ¿Cómo profundizamos en el estudio de la clásica tríada diagnóstica?

102 ¿Del síntoma a la enfermedad?

102 Fisiopatología de la tos crónica

103 Enfoque terapéutico multidisciplinar

103 Bibliografía

106 ASMA Y CONTAMINACIÓN

106	Resumen
-----	---------

106	Introducción
-----	--------------

107	Componentes de la contaminación atmosférica
-----	---

107	El asma y sus circunstancias
-----	------------------------------

108	Mecanismos de acción
-----	----------------------

109	Efectos sobre el asma
-----	-----------------------

110	Recomendaciones clínicas
-----	--------------------------

110	Bibliografía
-----	--------------

Asma. Los monoclonales que vienen

– José Gregorio Soto Campos

FEA de Neumología. Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez, España

Asma y bronquiectasias: una relación aún no bien definida

– Alicia Padilla^a
– Casilda Olveira^b
– Miguel Ángel Martínez García^c

^aUnidad de Neumología. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga), España

^bServicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias. IBIMA (Instituto de Biomedicina de Málaga). Málaga, España

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España

Asma relacionada con el trabajo

– Isabel Urrutia
– Silvia Pascual
– Marta Dorado

Unidad de Asma. Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Bizkaia, España

Tos crónica: viejos problemas, nuevas perspectivas

– Christian Domingo Ribas^{a,b}
– Ana Sogo Sagardía^a

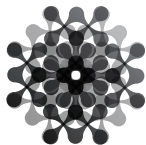
^aServei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, España

^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), España

Asma y contaminación

– Luis Manuel Entrenas Costa

Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España



Asma. Los monoclonales que vienen

Autor

José Gregorio Soto Campos

FEA de Neumología. Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez, España

Correspondencia

José Gregorio Soto Campos

Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez

C. Sevilla, 42, 1º J. 11402 Jerez de la Frontera (Cádiz), España

E-mail: josesoto@separ.es

Resumen

Los nuevos tratamientos biológicos actúan sobre vías patogénicas muy específicas, y por lo tanto cada vez va a ser más importante determinar el perfil de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso. El tratamiento del asma grave alérgica con un anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) ha mostrado ser eficaz en un número elevado de pacientes, y nuevos anticuerpos anti-IgE con mejores propiedades farmacodinámicas están siendo investigados.

Entre las terapias en desarrollo, los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) e IL-13 (lebrikizumab), son los que tienen más visos de ser utilizados clínicamente. Tal vez el bloqueo de más de una vía de citoquinas (como IL-4 e IL-13 con dupilumab) pueda ofrecer una mayor eficacia del tratamiento, junto con una seguridad aceptable.

Introducción

En 2014, el informe GINA estimó en más de 300 millones el número de personas que padecían asma en todo el mundo¹. Esta alta prevalencia condiciona unos costes anuales en España próximos a los 1.500 millones de euros². A pesar de disponer cada vez de mejores fármacos y sistemas de inhalación, todavía resulta difícil conseguir el control en una gran parte de los pacientes con asma. Los resultados de los estudios “Control and Handling of Asthma in Spain” (CHAS)³ y “The International Asthma Patient Insight Research” (INSPIRE)⁴ estiman en aproximadamente un 70% el porcentaje de asmáticos mal controlados, mientras que el estudio “Measuring Asthma GINA Control” (MAGIC)⁵, establece que solo un 12,7% de los pacientes en nuestro país puede ser considerado bien controlado, según los criterios definidos en la GINA¹. Conseguir el control clínico en los pacientes con asma comporta menor riesgo de futuras complicaciones y mejores expectativas del propio paciente respecto a su enfermedad. En 2009, expertos de la European

Respiratory Society y de la American Thoracic Society (ERS/ATS) revisaron las evidencias disponibles sobre el asma grave y discutieron y propusieron definiciones y recomendaciones respecto al manejo y mejor comprensión de su idiosincrasia⁶. Actualmente se acepta que el asma grave es un estado de la enfermedad heterogéneo, en el que encajan diversas entidades aún no bien establecidas, y que en un futuro próximo posiblemente se identificarán biomarcadores que permitirán concretar fenotipos y terapias específicas más eficaces.

La relativa ineficiencia de los resultados asistenciales respecto al nivel de control del asma y la importancia de las necesidades no cubiertas en los pacientes con asma grave han llevado a desarrollar nuevas terapias basadas en anticuerpos monoclonales que tienen como dianas algunas moléculas con relevancia especial dentro de la cascada inflamatoria de la enfermedad.

Anticuerpos monoclonales y nuevas dianas terapéuticas en asma

Los anticuerpos son proteínas (inmunoglobulinas) producidas por los linfocitos B en respuesta a la estimulación por antígenos. En 1975 se descubrió la posibilidad de fusionar un linfocito B con una célula de mieloma, dando lugar a un hibridoma con capacidad de producir inmunoglobulinas y proliferar indefinidamente. Mediante esta técnica se pudo comenzar a fabricar grandes cantidades de inmunoglobulinas idénticas: los anticuerpos monoclonales (AcMo).

Inicialmente los AcMo eran de origen murino, es decir, procedían de hibridomas de ratón. Posteriormente se emplearon las técnicas de la ingeniería genética, con las que se combinan los genes que codifican la región variable de un anticuerpo de ratón con los que codifican la región constante de un anticuerpo humano y se insertan en células de mieloma, dando lugar a hibri-

domas que producen anticuerpos monoclonales quiméricos con una Fab murina y una Fc humana, como el infliximab⁷.

El siguiente paso fue la preparación de anticuerpos monoclonales (AcMo) humanizados mediante la ingeniería de proteínas, transfiriendo las regiones determinantes de la complementariedad de los anticuerpos de ratón a una inmunoglobulina humana.

Actualmente es posible producir AcMo completamente humanos. Para ello se emplean cultivos bacterianos en cuyo ADN se introducen genes que codifican la producción de inmunoglobulinas humanas o se recurre a ratones transgénicos que producen anticuerpos totalmente humanos⁷. Actualmente la producción de AcMo es el campo que registra un mayor crecimiento dentro de la industria farmacéutica. La nomenclatura empleada en la denominación de estos anticuerpos queda reflejada en la Tabla 1.

Tabla 1. Nomenclatura de anticuerpos monoclonales

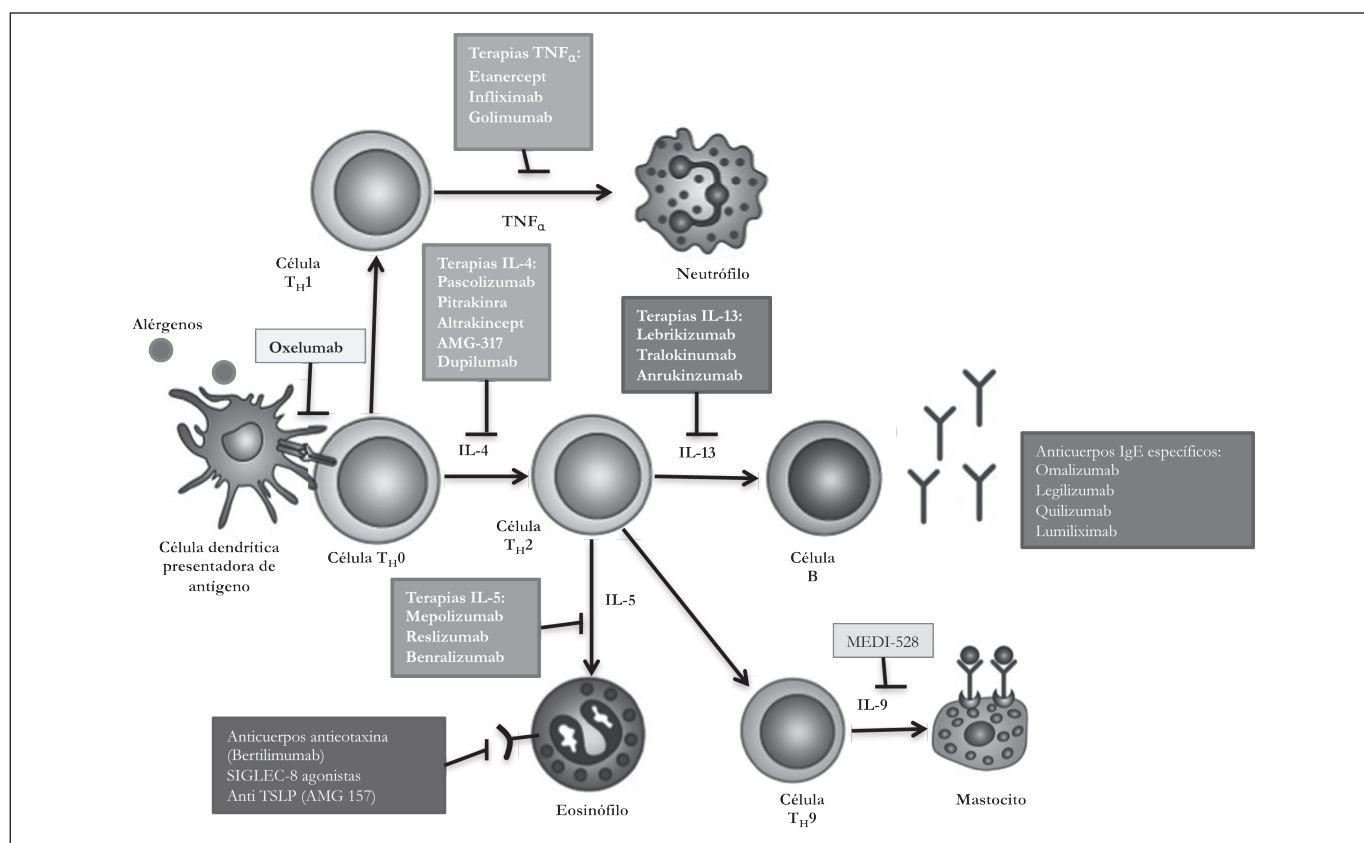
Origen	Partícula	Ejemplos
Murino	Mo	Muromomab, ibritumomab
Quimérico	Xi	Abciximab, infliximab
Humanizado	Zu	Omalizumab, palivizumab
Humano	U	Adalimumab
Actividad, patología o área terapéutica en la que se emplea	Partícula	Ejemplos
Inhibidor de la angiogénesis	Anib	Ranibizumab
Trastornos cardiovasculares	Ci	Abciximab, imciromab
Lesiones inflamatorias	Les	Sulesomab
Inmunomodulador	Li	Adalimumab, infliximab, omalizumab
Tumores	Tu	Alemtuzumab, rituximab
Infecciones virales	Vi	Felvizumab, palivizumab
Próstata	Pro	Capromab
Colon	Colo	Edrecolomab

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la inflamación, la hiperreactividad bronquial y la obstrucción ha conducido al desarrollo de nuevas dianas para el tratamiento de la enfermedad. A través de interacciones de células y mediadores, una célula B se convierte en una célula plasmática, que a su vez produce IgE. La IgE se une por la región Fc de su molécula a los receptores FcεRI de alta afinidad del mastocito y el basófilo, y de todos es conocido el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-IgE.

En el asma, las vías aéreas están infiltradas con células inflamatorias activadas, particularmente eosinófilos, linfocitos T y células cebadas. En la última década se ha llamado la atención sobre el papel central que las células T tienen en la inmunopatología de la enfermedad. Se han identificado dos tipos de linfocitos T CD4+ según el perfil de citoquinas que pueden producir: los linfocitos Th1 y los Th2, y este segundo subtipo es el que se ha implicado en los mecanismos inmunitarios del asma. Estas células liberan

múltiples citoquinas que intervienen de forma crucial en la regulación de la respuesta. Las biopsias de bronquio de pacientes con asma muestran mayor expresión de las interleuquinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. De ellas, la IL-4 controla la síntesis de IgE, la cual es potenciada por la IL-13, y esta, en cooperación con la IL-9, estimula el crecimiento de colonias de mastocitos. La IL-5 ejerce su actividad estimulando la producción y la activación de eosinófilos, que en el caso del asma bronquial son células fundamentales en la respuesta inflamatoria. El descubrimiento fundamental que ha dado origen al desarrollo de anticuerpos monoclonales contra determinadas citoquinas implicadas en la fisiopatología del asma radica en la idea de que es posible controlar la enfermedad modificando una única molécula, debido a que esta regula la función de las células relacionadas con la inflamación de las vías aéreas (Figura 1).

Figura 1. Anticuerpos monoclonales en asma y su relación con la inflamación



Los anticuerpos que vienen

En las Tablas 2 y 3 se describen otros fármacos biológicos que han alcanzado como mínimo ensayos clínicos de Fase II o III, que han demostrado seguridad y cuya eficacia se ha explorado en algún aspecto clínico.

Solo nos vamos a centrar en los anticuerpos monoclonales más prometedores en cuanto a eficacia en este momento, que son los que actúan por las vías de la IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), la de la IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab) y las de IL-4 y IL-13 (dupilumab). Algunos de ellos tienen como

inconveniente la vía de administración intravenosa, como reslizumab y benralizumab. Además, todos estos fármacos parecen centrarse en el tratamiento del asma eosinofílica refractaria, y uno de los principales inconvenientes para su utilización es que quedarían limitados a un subgrupo reducido de pacientes, sin que hasta la fecha tengamos estudios comparativos de eficacia entre estos fármacos. Por otra parte, para la determinación del fenotipo inflamatorio eosinofílico no suele realizarse en la práctica clínica el recuento de eosinófilos en el esputo inducido, puesto que este método solo está disponible en algunos centros⁸. Aunque esto podría suponer una limitación, recientes trabajos

parecen indicar que la eosinofilia periférica y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se correlacionan de manera aceptable con la eosinofilia en el esputo y pueden tener influencia en el control de la enfermedad⁹. Lo importante entonces radica en saber qué punto de corte se utiliza como marcador para iniciar el tratamiento con este tipo de anticuerpos; en este sentido, al-

gunos trabajos recientes indican que el incremento del valor de corte de eosinófilos en sangre aumenta el valor predictivo positivo de la eosinofilia en el esputo^{10,11} (Tabla 4), aunque existen otros trabajos en los que la discordancia entre niveles de FeNO y eosinófilos en esputo es evidente¹².

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales contra IL-5

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref.
IL-5	Mepolizumab iv 750 mg mes x 26 semanas	Asma grave no controlada eosinofílica	Mejoría control síntomas, disminución n° exacerbaciones, requerimiento < dosis de prednisona, mejoría FEV ₁ , disminución eosinofilia periférica y esputo	24
	Mepolizumab iv 750 mg mes x 1 año		Disminución exacerbaciones y mejoría calidad de vida. No cambios en función pulmonar	25
	Mepolizumab iv 75, 250, 750 mg mes x 1 año (DREAM)	Asma grave eosinofílica (eosinofilia esputo ≥ 3%; eosinofilia periférica > 0,3 x 10 ⁹ ; FeNO > 50 ppb)	Disminución exacerbaciones, disminución visitas a urgencias, disminución recuento eosinófilos en esputo y sangre. Dosis de 75 mg fueron efectivas	26
	Mepolizumab iv 75 vs. 100 mg subcutáneo cada 4 semanas x 32 semanas (MENSA)	Asma grave eosinofílica con exacerbaciones recurrentes (eosinofilia periférica 0,15-0,3 x 10 ⁹)	Reducción exacerbaciones Mejoría FEV ₁ Mejoría calidad de vida (SGQR) Mejoría control asma (ACQ-5)	27
	Mepolizumab 100 mg subcutáneo cada 4 semanas x 20 semanas vs. placebo (SIRIUS)	Asma eosinofílica no controlada	Reducción dosis corticoides orales	28
	Reslizumab iv 3 mg/kg x 16 semanas	Asma eosinofílica no controlada	Mejoría control síntomas (ACQ) Mejoría función pulmonar Mejoría calidad de vida Tendencia reducción exacerbaciones	31
	Reslizumab iv 3 mg/kg cada 4 semanas x 1 año	Asma eosinofílica no controlada	Reducción frecuencia exacerbaciones	32
	Reslizumab iv 0,3 mg/kg vs. 3 mg/kg x 16 semanas	Asma eosinofílica no controlada (eosinofilia periférica > 0,4 x 10 ⁹)	Mejoría función pulmonar Mejoría calidad de vida Mejoría control y síntomas	33
	Reslizumab iv 0,3 mg/kg vs. 3 mg/kg x 16 semanas	Asma eosinofílica no controlada (comparación eosinofilia periférica > 0,4 x 10 ⁹ vs. < 0,4 x 10 ⁹)	Mejoría FEV ₁ en pacientes con eosinófilos periféricos > 400/μL Mucha mayor mejoría en este grupo en ACQ-7, FVC y uso de medicación de rescate	34

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref.
Unión al receptor de la IL-5 (IL-5Ra)	Benralizumab iv 0,0003-3 mg/kg Dosis única	Asma eosinofílica no controlada	Disminución eosinofilia periférica durante 8-12 semanas Seguridad y tolerabilidad aceptables	36
	Benralizumab iv 1 mg/kg <i>vs.</i> 100 o 200 mg subcutáneo cada 4 semanas x 3 meses	Asma eosinofílica	Disminución eosinófilos en mucosa/submucosa de vía aérea, esputo, médula ósea y sangre periférica	37
	Benralizumab <i>Asmáticos eosinofílicos</i> (1:1:1:1) Placebo, 20 mg, 2 mg, 100 mg <i>Asmáticos no eosinofílicos</i> (1:1) Placebo <i>vs.</i> 100 mg Administración subcutánea cada 4 semanas las tres primeras dosis y cada 8 semanas después hasta 1 año	Asma eosinofílica no controlada	Reducción frecuencia exacerbaciones en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ L	38
	Benralizumab iv 0,3 mg/kg Dosis única	Asmáticos con frecuentes exacerbaciones Dosis administrada en departamento de urgencias tras una agudización	Reducción frecuencia exacerbaciones en seguimiento de 12 semanas	39
	Benralizumab subcutáneo 25, 100 o 200 mg subcutáneo cada 4 semanas	Asma eosinofílica	Reducción eosinófilos periféricos, neurotoxina derivada de eosinófilos, proteína catiónica del eosinófilo, sin cambios en TNF, IFN-gamma	40
	Benralizumab 30 mg iv cada 4 semanas / cada 8 semanas / placebo (1.1.1)	Asma eosinofílica no controlada	Reducción frecuencia exacerbaciones en pacientes con al menos 300 eosinófilos/ μ L y mejoría de FEV ₁ (159 cc) Igual eficacia en administración cada 8 semanas	42 y 43

Tabla 3. Anticuerpos monoclonales contra IL-4 e IL-13

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref.
IL-4	Pitrakinra 25 mg subcutáneo o 60 mg nebulizado c/12 horas	Asma atópica 2 ensayos Fase IIa	Administración nebulizada disminuye respuesta broncoconstrictora al test de provocación con alérgeno inhalado comparado con placebo solo en pacientes con eosinofilia periférica Ensayos Fase II	45 46
	Altrakinept 0,5 o 1,5 mg Dosis única Nebulizado	Asma persistente moderada con retirada de CI	Mejoría síntomas y FEV ₁ respecto a placebo y reducción rescate	47
	Altrakinept 0,75, 1,5 y 3 mg semana nebulizado x 12 semanas	Asma persistente moderada con retirada de CI Fase II	Dosis altas disminuyen exacerbaciones y son superiores a placebo en mantener el FEV ₁ tras retirada de CI	48
	AMG-317 Subcutáneo 75-300 mg semana x 12 semanas	Asma moderada persistente Fase II	Reducción exacerbaciones No efecto en control de asma, uso de medicación de rescate o función pulmonar	49
Unión al receptor de la IL-4 (IL-4R α)	Dupilumab Subcutáneo 300 mg semana x 12 semanas	Asma moderada-grave y eosinofilia (> 300 cél/ μ l en sangre periférica o > 3% en esputo)	Reducción 87% en n° exacerbaciones. Mejoría función pulmonar, control asma y niveles de marcadores inflamatorios asociados a Th2	50
	Dupilumab Subcutáneo (1.1:1:1:1) 200 o 300 mg / 2 semanas vs. 4 semanas x 24 semanas	Asma con dosis medias o altas de corticosteroides + LABA	Mejoría en FEV ₁ y reducción exacerbaciones visibles a las 12 semanas de terapia tanto en el grupo con al menos 300 eosinófilos/ μ l en sangre periférica como en aquellos con menos de 300 eosinófilos/ μ l	51
	Lebrikizumab Subcutáneo 250 mg/mes x 24 semanas	Asma moderada no controlada con CI + LABA	Mejoría obstrucción en sujetos con niveles de periostina por encima de la media y fenotipo Th2 alto	52
	Lebrikizumab Subcutáneo 37,5, 125, 250 mg/mes x 24 semanas	Asma moderada no controlada con CI + LABA	Reducción exacerbaciones e incremento FEV ₁ en pacientes con niveles altos de periostina	53

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref.
IL-13	Tralokinumab Subcutáneo 150, 300, 600 mg c/2 semanas x 12 semanas	Asma no controlada (52% atópicos) Fase IIa	Mejoría FEV ₁ y en el uso de b2- agonistas No mejoría control de síntomas Mejores resultados en subgrupo con IL-13 elevada en esputo (> 10 pg/mL-1)	56
	Tralokinumab Subcutáneo 300 mg c/2 semanas <i>vs.</i> 4 semanas x 1 año	Asma severa no controlada	No diferencia en frecuencia exacerbaciones Mejoría FEV ₁ prebroncodilatador con la dosis cada 2 semanas Cambios mayores en un análisis <i>posthoc</i> en pacientes con corticoides orales	57
	Anrukizumab 1,5 mg inhalado x 4 días	Asma atópica leve Fase II	Reduce respuestas inmediata y tardía No efecto sobre eosinófilos en esputo ni sobre hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos	58

Tabla 4. El incremento del valor de corte de eosinófilos en sangre aumenta el valor predictivo positivo de eosinofilia en esputo

Eosinófilos en sangre <i>cut-off</i> (cels/ μ l)	Valor predictivo (%)
≥ 150	45,2
≥ 300	65,6
≥ 450	89,2

Fuente: Fowler SJ, et al. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:822–824 (Ref. 11).

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-IGE

En el asma podemos utilizar omalizumab desde hace unos años. Este fármaco impide la degranulación de basófilos y mastocitos mediada por IgE y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y broncoconstrictores característica del proceso alérgico. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 murino humanizado que actúa uniéndose a la región Fc ϵ 3 de la IgE circulante libre formando inmunocomplejos IgE-omalizumab; por tanto, disminuye los niveles de IgE libre disponibles para fijarse a los receptores de alta afinidad Fc ϵ RI, presentes fundamentalmente en los mastocitos. De forma colateral disminuye el número de receptores de IgE en diversas células (mastocitos, basófilos y células dendríticas)¹³. Esta molécula añadida al tratamiento habitual de asma se ha comprobado eficaz en reducir exacerbaciones, visitas a urgencias y síntomas de asma y en

mejorar la calidad de vida de los pacientes, tanto en estudios aleatorizados¹⁴ como en estudios controlados con placebo¹⁵. Recientemente varios estudios observacionales han confirmado su utilidad y seguridad en condiciones de la vida real. Vennema et al.¹⁶ publicaron la experiencia en España con 266 pacientes reclutados entre los pacientes tratados con omalizumab en la práctica clínica habitual y con dos años de seguimiento. Generalmente el porcentaje de pacientes que dejan el tratamiento es variable, y la falta de eficacia se cuantifica en algo menos del 20%. Un trabajo reciente analizó el papel de FeNO, eosinofilia periférica y periostina sérica como predictores del resultado del tratamiento, dividiendo a los pacientes en dos grupos en función de que los biomarcadores estuviesen bajos o altos (FeNO < 24 ppb o ≥ 24 ppb; eosinofilia periférica < 260 o ≥ 260 / μ l; periostina < 50 ng/ml o ≥ 50 ng/ml), y se observó una disminución significativa en la frecuencia de exacerbaciones en los tres subgrupos que tenían biomarcadores altos. La confirmación de estas observaciones podría facilitar la selección de candidatos para este tratamiento, haciendo el proceso más eficaz y menos costoso¹⁷.

Dentro de estos anticuerpos monoclonales anti-IgE hay que destacar también algunas moléculas en distintas fases de desarrollo, como:

- Anticuerpo monoclonal RG7449 (quilizumab): es un AcMo anti-IgE que se une al segmento principal M1 de la membrana de la superficie celular y se dirige a los linfocitos B antes de que produzcan IgE. En un reciente estudio, 300 mg mensuales de este fármaco, en pacientes con asma alérgica no controlada, no consiguieron demostrar impacto en exacerbaciones, función pulmonar ni síntomas¹⁸.

- Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-CD23 (lumiliximab): puede inhibir la síntesis de IgE en cultivos de linfocitos *in vitro*, así como regular a la baja la producción de IgE en los pacientes tratados. Es bien tolerado y reduce la IgE en asma leve, pero no ha demostrado eficacia clínica¹⁹.
- Anticuerpo monoclonal QGE031 (ligelizumab): se han publicado algunos estudios en Fase II, con resultados prometedores²⁰.

TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-IL-5

Dos anticuerpos han sido diseñados para neutralizar la IL-5: mepolizumab y reslizumab. Ambos han demostrado su capacidad para reducir los recuentos de eosinófilos en sangre y tejidos. Además, otro AcMo, el benralizumab, ha sido desarrollado para bloquear la IL-5R α y atenuar la eosinofilia a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Mepolizumab

El mepolizumab es un AcMo IgG1 anti-IL-5 humanizado que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta interleucina se una al receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos. Fue el primer antagonista de IL-5 usado en ensayos aleatorizados controlados en pacientes con asma leve^{21,22} y asma persistente moderada no controlada²³. En estos ensayos se observó una reducción del número de eosinófilos, tanto en esputo como en sangre periférica, en biopsias bronquiales y en médula ósea, pero no se observó ningún efecto sobre la hiperrespuesta bronquial (HRB)^{21,22}, la respuesta asmática tardía²¹, la función pulmonar^{22,23}, los síntomas ni el uso de la medicación de rescate²³.

Posteriormente se realizaron dos nuevos ensayos en pacientes con asma persistente grave refractaria con exacerbaciones recurrentes, pero seleccionando a aquellos con un fenotipo eosinofílico^{24,25}. En ambos se observó una reducción muy significativa del número de exacerbaciones, así como de la dosis de corticosteroides orales en pacientes tratados comparados con el grupo placebo, junto con una mejoría significativa en el cuestionario de control del asma (ACQ). Esta respuesta clínica se acompañó de una reducción significativa del número de eosinófilos en sangre y en esputo. No se afectó el grado de HRB a la metacolina y hubo una escasa o nula mejoría en el FEV₁.

El desarrollo clínico de la molécula contempló entonces varios estudios: DREAM²⁶, MENSA²⁷ y SIRIUS²⁸, a los que hay que añadir el seguimiento de los mismos a más largo plazo recientemente publicado (COSMOS)²⁹.

El estudio DREAM²⁶ fue un ensayo multicéntrico en Fase IIb, para determinar la dosis óptima de mepolizumab y confirmar su eficacia y seguridad en pacientes con asma grave eosinofílica. Un total de 621 pacientes fueron aleatorizados asignándoles placebo o una de las tres dosis diferentes del fármaco (75, 250 o 750 mg vía iv) durante un año. Mepolizumab redujo el número de exacerbaciones graves alrededor de un 50% en todos los grupos tratados comparados con el placebo, independientemente de la dosis, sin observarse un efecto dosis-respuesta. El número

de eosinófilos en sangre y en esputo también se vio reducido, observándose el efecto dosis-respuesta en el recuento de eosinófilos en el esputo. No hubo cambios en síntomas de asma, calidad de vida, FeNO ni función pulmonar. Un análisis multivariante estableció que el grado de eosinofilia sanguínea y el número de exacerbaciones en los doce meses previos al ensayo se asociaron con la respuesta al fármaco.

El estudio MENSA²⁷ consistió en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de mepolizumab como tratamiento adicional en 576 pacientes con asma eosinofílica refractaria grave. Se utilizó como biomarcador un recuento de eosinófilos en sangre periférica mayor o igual a 150 cél/ μ L al inicio del tratamiento o mayor o igual a 300 cél/ μ L en los últimos doce meses. Los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab administrado por vía subcutánea o 75 mg de mepolizumab por vía intravenosa o placebo una vez cada cuatro semanas durante 32 semanas. La variable principal fue la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma, y en ambos brazos de tratamiento con mepolizumab se produjo una reducción de la frecuencia de las mismas estadísticamente significativa en comparación con el placebo, así como del FEV₁ (100 ml en la dosis iv y 89 ml en la dosis subcutánea) y una mejoría en calidad de vida y control de la enfermedad (SGRQ y ACQ). El subgrupo de pacientes con número de eosinófilos en sangre periférica > 500/ μ L fue el que experimentó mayor mejoría.

El ensayo SIRIUS²⁸ se focalizó en la administración subcutánea del fármaco y evaluó el efecto de 100 mg de mepolizumab en el control del asma en sujetos con asma eosinofílica refractaria grave. Los criterios para definir la inflamación eosinofílica fueron similares a los del MENSA²⁶. Durante el período de tratamiento, se administró a los pacientes mepolizumab o placebo una vez cada cuatro semanas. Durante el estudio, los pacientes continuaron utilizando su tratamiento habitual para el asma, con la excepción de la dosis de corticoides orales (OCS), que se redujo cada cuatro semanas (semanas 4-20), siempre que se mantuviera el control de la enfermedad. En el estudio se reclutó a 135 pacientes. La variable principal fue el porcentaje de reducción en la dosis diaria de OCS, y la comparación entre mepolizumab y placebo fue estadísticamente significativa a favor del fármaco.

El estudio COSMOS²⁹ fue un ensayo abierto que incluyó a los pacientes que habían recibido mepolizumab en la semana 32 del ensayo MENSA o en la semana 24 del estudio SIRIUS, con un seguimiento posterior de hasta 84 semanas. El estudio también siguió a 237 pacientes que habían recibido el placebo en los ensayos previos de Fase III. Un total de 414 pacientes fueron seguidos en la rama de tratamiento, siendo los hallazgos similares en el control del asma a los de los brazos con mepolizumab de los estudios previos. Todos los participantes en COSMOS recibieron una dosis de 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea cada cuatro semanas, además de su tratamiento estándar para el asma de acuerdo con el escalón terapéutico de asma grave de las guías. Se demostró además que el fármaco fue seguro y eficaz.

Por lo tanto, mepolizumab es una valiosa opción de tratamiento para adultos y adolescentes de ≥ 12 años de edad con asma eosinofílica severa (eosinófilos en sangre periférica > 300 cél/ μ L) que no responde a las terapias estándar optimizadas. La dosis se administra de forma subcutánea cada cuatro semanas, es de 100 mg y su nombre comercial es *Nucala*[®]. Existen trabajos que indican el éxito de esta terapia en enfermos tratados previamente con omalizumab³⁰.

Reslizumab

Reslizumab es una IgG2 humanizada, actúa como inhibidor de la IL-5 y precisa de administración intravenosa. En un primer ensayo aleatorizado, controlado contra placebo, en el que se evaluó la seguridad y eficacia de reslizumab, se examinó a 106 pacientes con asma eosinofílica mal controlada, a quienes se asignó al azar infusiones intravenosas de reslizumab 3,0 mg/kg (n = 53) o placebo (n = 53); los tratamientos se aplicaron al inicio y en las semanas 4, 8 y 12. Se estableció como criterio primario para la valoración de la eficacia la modificación de la calificación de ACQ desde el ingreso hasta la semana 15 o la suspensión temprana del tratamiento. Los cambios en el ACQ solo reflejaron una tendencia hacia un mejor control de la enfermedad en el grupo de reslizumab. En los pacientes con poliposis asociada, la mejoría en el ACQ fue mayor. También se objetivó una reducción de la eosinofilia del esputo y una mejoría en el FEV₁³¹.

Recientemente se han publicado los datos de estudios de ensayos duplicados en Fase III³², en los que se trata a pacientes asmáticos severos con dosis de 3 mg/kg cada cuatro semanas durante un año, basándose en el criterio de un conteo de eosinófilos en sangre periférica superior a 400 por μ L. En ambos estudios se aprecia una reducción de exacerbaciones en los pacientes tratados comparados con placebo.

Algunos estudios han comprobado también la dosis óptima³³, randomizando a grupos que recibían 0,3 mg/kg, 3,0 mg/kg o placebo, observando que la dosis de 3,0 mg/kg es la que consigue más eficacia en mejoría según ACQ, AQLQ y el Asthma Symptom Utility Index and SABA.

Todos estos estudios, junto al recientemente publicado de Corren et al.³⁴, determinan la utilidad y seguridad de este nuevo fármaco en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada (caracterizada por eosinófilos periféricos > 400 cél/ μ L). Esto también ha quedado refrendado en el metaanálisis de Li et al., que reúne a pacientes de cinco ensayos clínicos (n = 1.366), y en los que reslizumab se compara con placebo³⁵.

Benralizumab

Se trata de un AcMo IgG1 humanizado, dirigido contra IL-5R α y que atenúa la eosinofilia a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Benralizumab demostró seguridad y tolerabilidad aceptables en un ensayo de Fase I, de rango de dosis ascendente en administración intravenosa, así como una pronunciada disminución en los recuentos de eosinófilos circulan-

tes, alcanzando un máximo a las 24 h y una duración de hasta entre 8 y 12 semanas³⁶.

En un estudio posterior de Fase I, multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo, trece pacientes fueron aleatorizados para recibir una única dosis intravenosa de placebo o 1 mg/kg de benralizumab, y otros catorce pacientes se aleatorizaron recibiendo una dosis subcutánea mensual de placebo, o 100 o 200 mg de benralizumab durante tres meses. Las conclusiones fueron que tanto la dosis única intravenosa como las dosis múltiples subcutáneas de benralizumab redujeron el porcentaje de eosinófilos en la mucosa/submucosa de la vía aérea y en el esputo, y suprimieron los eosinófilos en la médula ósea y la sangre periférica³⁷.

Ensayos posteriores han permitido seguir determinando la eficacia de este fármaco en reducir la frecuencia de exacerbaciones, tanto en asmáticos estables con recuento de eosinófilos en sangre periférica superiores a 300/ μ L³⁸ como en pacientes agudizados tras acudir a un servicio de urgencias con una dosis única intravenosa³⁹. El efecto sobre la inflamación eosinofílica es manifiesto, como demuestran Pham et al.⁴⁰ en su trabajo, e incluso existen evidencias de su posible utilidad en pacientes con EPOC e inflamación eosinofílica predominante⁴¹.

Recientemente los resultados de los estudios pivotaes en Fase III presentados en el congreso de la European Respiratory Society (ERS), y publicados en *Lancet*^{42,43}, demostraron que la adición de benralizumab al tratamiento convencional redujo significativamente las exacerbaciones y mejoró la función pulmonar y los síntomas del asma en pacientes con asma grave y fenotipo eosinofílico, determinado por la presencia de eosinófilos elevados en sangre. En los ensayos SIROCCO y CALIMA (desarrollados dentro del programa Windward) se evaluó el efecto de dos regímenes de dosificación de 30 mg de benralizumab administrados cada cuatro u ocho semanas como terapia complementaria al tratamiento convencional. Los resultados mostraron una reducción de la tasa anual de exacerbaciones del asma (hasta el 51%), una mejoría de la función pulmonar (cambio en el FEV₁ de hasta 159 mL, que se observó a partir de las cuatro semanas después de la primera dosis de benralizumab y se mantuvo durante todo el período de tratamiento) y una mejoría de los síntomas del asma, como sibilancias, tos, opresión torácica y disnea. Los resultados se obtuvieron con el régimen de dosificación cada ocho semanas, sin apreciarse un beneficio adicional con la posología cada cuatro semanas, lo que podría justificar una dosificación menos frecuente.

TRATAMIENTOS CONTRA IL-4 E IL-13

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las respuestas de los linfocitos Th2. Se ha desarrollado una amplia gama de agentes biológicos dirigidos a estas dianas, incluyendo AcMo anti-IL-13, anti-IL-4R α y anti-IL-13R α 1, proteína de fusión IL-4R α /IL-13R α 1, vacunas IL-4/IL-13, oligonucleótidos antisentido contra IL-4R α , y la IL-4 muteína doble⁴⁴.

Anticuerpos monoclonales contra IL-4

Se ha generado una versión muteína de IL-4 mediante bioingeniería (pittrakina), que funciona como un antagonista al inhibir la unión de IL-4 e IL-13 al complejo compartido IL-4R α /IL-13R α 1. Esta molécula ha mostrado su eficacia por ambas vías de administración en las respuestas asmáticas inmediata y tardía inducidas por el alérgeno, pero no en el subsiguiente aumento de la HRB^{45,46}.

El IL-4R soluble (IL-4Rs) es una forma secretada natural de IL-4R que contiene la porción extracelular de la cadena IL-4R α , por la que se une a la IL-4 y neutraliza su acción. Se ha probado un IL-4Rs humano recombinante (altrakincept) inhalado, diseñado para bloquear la interacción entre la IL-4 y sus receptores celulares, en ensayos de Fase I/II. En pacientes con asma persistente moderada, la administración de altrakincept mediante nebulización demostró inicialmente inhibir el aumento de los síntomas del asma y las reducciones en FEV₁ y permitió disminuir las dosis de corticoides inhalados^{47,48}. Sin embargo, un estudio posterior de Fase II en asma persistente moderada no confirmó su eficacia. Anticuerpos monoclonales contra IL-4R α (como AMG-317) también se han ensayado en pacientes con asma persistente moderada o grave, sin mucho éxito⁴⁹.

Dupilumab es un AcMo humanizado dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13. En un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo y de Fase IIa, se evaluó la eficacia y la seguridad del dupilumab para tratar a pacientes con asma persistente y eosinofilia⁵⁰. Participaron 105 pacientes con asma persistente moderada y grave y recuento de eosinófilos en sangre $\geq 300/\text{mm}^3$ o $\geq 3\%$ en esputo. Todos estaban tratados con corticoides inhalados (CI) a dosis moderadas o altas y LABA. Aleatoriamente los pacientes recibieron dupilumab a 300 mg o placebo, por vía subcutánea, una vez a la semana. El tratamiento duró doce semanas o hasta el desarrollo de una exacerbación moderada o grave (variable principal), al suspender el tratamiento con LABA y al reducir/suspender los CI.

En el grupo activo se observó una disminución del 87% de las exacerbaciones de asma (6% con dupilumab *vs.* 44% con placebo), siendo la diferencia estadísticamente significativa. También se registró una diferencia significativa a favor del dupilumab en el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y en el riesgo de exacerbaciones. Se apreció una asociación significativa entre dupilumab y un aumento del FEV₁ > 200 ml respecto al valor basal a partir de la segunda semana que se mantuvo hasta el fin del estudio, aun durante el tiempo de suspensión de CI y LABA. En los pacientes tratados con dupilumab se registró una mejoría del pico flujo espiratorio (PEF) matutino y una disminución clínicamente significativa de los síntomas de asma evaluados con el ACQ5. También disminuyeron los despertares nocturnos y el uso de agonistas beta-2 de acción corta.

En un estudio posterior de búsqueda de dosis⁵¹, de doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración, se incluyó a 776 pacientes adultos con asma no controlada de moderada a grave. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una de las cuatro dosis de dupilumab (300 mg cada dos semanas, 200 mg cada dos semanas, 300 mg mensuales y 200 mg mensuales) o placebo.

Aproximadamente el 40% de los pacientes presentaba un nivel elevado de eosinófilos en los grupos de dosis. En el estudio, las dosis más altas de dupilumab en combinación con el tratamiento estándar cumplieron con el criterio principal de valoración, consistente en una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el valor inicial en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Tanto en el grupo de pacientes con eosinófilos elevados (eosinófilos en sangre $\geq 300/\text{mm}^3$) como en el grupo general de pacientes, el fármaco produjo una reducción en la tasa anual ajustada de exacerbaciones graves en comparación con placebo en ambas poblaciones.

Anticuerpos monoclonales contra IL-13

Varios AcMo anti-IL-13 han entrado en ensayos clínicos humanos, incluyendo anrukinzumab, tralokinumab y lebrikizumab.

Corren et al.⁵² estudiaron los efectos del lebrikizumab en 219 pacientes adultos con asma persistente moderada y grave no controlada a pesar del tratamiento con CI y en el 80% de los pacientes también con un LABA. El lebrikizumab se administraba por vía subcutánea mensualmente durante seis meses. A las doce semanas se observó una mejoría significativa del 5,5% en el FEV₁ prebroncodilatador en los pacientes tratados con lebrikizumab en comparación con el grupo placebo. El efecto fue significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles pretratamiento de periostina circulante estaban por encima de la media, y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto (IgE total > 100 UI/ml y eosinofilia > 140 eosinófilos/ mm^3), en comparación con aquellos con fenotipo Th2 bajo. Las exacerbaciones no disminuyeron significativamente en el grupo activo con respecto al placebo, pero en el subgrupo de pacientes Th2 alto la tasa de exacerbaciones fue un 60% más baja en los tratados con lebrikizumab comparado con el placebo⁵².

Estos datos han sido corroborados en una reciente publicación que recoge los resultados de dos estudios replicados (LUTHE y VERSE)⁵³, ambos aleatorizados, de doble ciego y comparados con placebo, realizados en pacientes con asma no controlada a pesar de dosis de inhalados a dosis medias-altas y un segundo controlador. Se testaron dosis de 37,5, 125 y 250 mg subcutáneas cada cuatro semanas durante al menos 24 semanas, observando que la reducción de exacerbaciones fue mayor en pacientes que recibieron lebrikizumab si tenían niveles altos de periostina previamente. También en ellos se observó un mayor incremento de FEV₁. Por tanto, estos estudios muestran que la terapia con anticuerpos anti-IL-13 puede ser más eficaz cuando se dirige a un subgrupo seleccionado de pacientes (fenotipo Th2 alto).

Otros estudios, con muestras más reducidas, han demostrado el efecto de este anticuerpo monoclonal en mejorar la función pulmonar en pacientes con asma más leve, e incluso en la reducción de la respuesta tardía tras exposición a alérgenos^{54,55}.

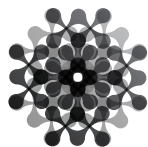
Los estudios con anrukinzumab y tralokinumab no han mostrado la eficacia esperada⁵⁶⁻⁵⁸.

Bibliografía

- GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. Disponible en: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Consultada en octubre de 2014].
- Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. [Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
- González Barcala FJ, De la Fuente-Cid R, Álvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. [Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:358–63.
- Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13.
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59–99.
- Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio*. 2006;10:186–97.
- Plaza V, Bellido-Casado J, Díaz C, Pérez de Llano L, Sanchis J, Villasante C, et al. Involvement of Spanish pulmonology centers in patient care, postgraduate education and research in asthma: the results of the ATENEA survey. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:114–9.
- Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014;44:97–108.
- Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:531–6.
- Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:822–4.
- Crespo A, Giner J, Torrejón M, Belda A, Mateus E, Granel C, et al. Clinical and inflammatory features of asthma with dissociation between fractional exhaled nitric oxide and eosinophils in induced sputum. *J Asthma*. 2016;53:459–64.
- Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:107–13.
- Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007;101:1483–92.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodríguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28–35.
- Vennera MC, Pérez de Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish Registry. Some new approaches. *J Asthma*. 2012;49:416–22.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:804–11.
- Harris JM, Maciucă R, Bradley MS, Cabanski CR, Scheerens H, Lim H, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res*. 2016;17:29.
- Cohen ES, Dobson CL, Käck H, Wang B, Sims DA, Lloyd CO, et al. A novel IgE-neutralizing antibody for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Mabs*. 2014;6:756–64.
- Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, Leigh R, Cockcroft DW, Davis BE, et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1051–9.
- Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144–8.
- Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:199–204.
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of

- mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1062–71.
24. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Eng J Med*. 2009;360:985–93.
 25. 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.
 26. 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;380:651–9.
 27. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–207.
 28. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189–97.
 29. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-Center, Open-Label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38:2058–70.
 30. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy*. 2016;71:1335–44.
 31. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125–32.
 32. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355–66.
 33. Bjermer L, Lemièrre C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150:789–98.
 34. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150:799–810.
 35. Li J, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J, et al. The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2016 Jul 19:0. [Epub ahead of print].
 36. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1237–44.
 37. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086–96.
 38. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879–90.
 39. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33:14–20.
 40. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21–9.
 41. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:891–901.
 42. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;S0140-6736:31322–8.
 43. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;S0140-6736:31324–1. [Epub ahead of print].
 44. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev*. 2010;19:46–54.
 45. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 2007;370:1422–31.

46. Antoniu SA. Pitrakinra, a dual IL-4/IL-13 antagonist for the potential treatment of asthma and eczema. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:1286–94.
47. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agostí JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1816–23.
48. Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Bussen WW, Whitmore JB, et al.; IL-4R Asthma Study Group. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:963–70.
49. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:788–96.
50. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2511–3.
51. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31–44.
52. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088–98.
53. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015;0:1–9.
54. Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:567–74.
55. Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, Putnam WS, Erickson RW, Choy DF, et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:38–46.
56. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Baatjes A, Cote J, Deschesnes F, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen induced eosinophilic responses. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008;177:952–8.
57. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:330–8.
58. Brithling CE, Chanez P, Leigh R, O’Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:692–701.



Asma y bronquiectasias: una relación aún no bien definida

Autores

Alicia Padilla^a, Casilda Oliveira^b, Miguel Ángel Martínez García^c

^aUnidad de Neumología. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga), España

^bServicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias. IBIMA (Instituto de Biomedicina de Málaga). Málaga, España

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España

Correspondencia

Alicia Padilla

Unidad de Neumología. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella

Carretera Nacional 340, km 187. 29603 Marbella (Málaga), España

E-mail: aliciapadillagalo@gmail.com

Resumen

El asma y las bronquiectasias (BQ) son patologías diferentes pero que pueden coexistir en muchos pacientes, con una alta prevalencia y morbilidad. Hemos realizado una revisión actualizada de los principales estudios que valoran la relación entre estas dos entidades. La mayoría de los trabajos son estudios retrospectivos o transversales que tratan de determinar la prevalencia de BQ o algunas características de estos pacientes. Así, aunque los diferentes autores objetivan BQ en los pacientes asmáticos en porcentajes que van desde el 2% hasta el 80% de los casos (aunque con distintas metodologías y no siempre realizando tomografía computarizada a todos los pacientes), parece que los nuevos trabajos abogan por una prevalencia de BQ en asma grave del 30-40%. Estas BQ suelen ser cilíndricas y suelen encontrarse en las bases pulmonares, y asocian en la mayoría de los casos un engrosamiento de la pared bronquial que revela la existencia de una inflamación bronquial no resuelta. La presencia de BQ se ha relacionado con mayor gravedad del asma, generalmente junto a una inflamación de predominio neutrofílico, tabaquismo, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y predominio en asmáticos no alérgicos, que precisan de una mayor carga terapéutica, a pesar de lo cual presentan más exacerbaciones y mayor consumo de recursos. Sin embargo, serían necesarios estudios longitudinales que traten de establecer la relación entre ambas enfermedades y el posible impacto de las BQ en pacientes con asma, dado que ello probablemente conlleve implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea¹, que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero que tienen distintos mecanismos patogénicos². Su prevalencia global es de aproximadamente 300 millones de personas³, y se estima que en 2025 habrá 100 millones de asmáticos más⁴. De ellos, alrededor del 10% padecen asma grave⁵, y diversos estudios han demostrado que, a pesar de la disponibilidad de tratamientos eficaces, más de la mitad de los pacientes no están

bien controlados en la práctica clínica habitual⁶⁻⁸, lo que conlleva un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario.

Por otro lado, las bronquiectasias (BQ) se definen como la afectación bronquial producida por diferentes enfermedades, tanto sistémicas como pulmonares, a consecuencia de la infección, inflamación y reparación de la vía aérea, que lleva finalmente a la destrucción de la pared bronquial y a la dilatación irreversible que caracteriza a esta enfermedad. Su incidencia va en aumento, dada la creciente longevidad de la población, la mayor cronicidad de las enfermedades y el avance espectacular de las técnicas de imagen, lo que ha llevado a un incremento en el número

de diagnósticos en el mundo industrializado. Es posiblemente la tercera patología inflamatoria crónica en frecuencia de la vía aérea, y afecta a más de 1.100 individuos de más de 65 años por cada 100.000 habitantes⁹⁻¹¹.

Dado que el concepto de BQ es eminentemente morfológico, las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en su identificación¹². El diagnóstico debe realizarse mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), y se utilizan los criterios descritos por Naidich¹³, que siguen estando vigentes. El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente. Las nuevas técnicas de TC han mejorado la detección y caracterización de las BQ, y con los modernos y rápidos tomógrafos multicorte se obtienen conjuntos de datos con bajas dosis de radiación¹⁴ y se pueden reconstruir las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar¹⁵.

Aparte de la innegable importancia de la TCAR en el diagnóstico y seguimiento de las BQ, esta prueba de imagen también juega un papel importante en el asma grave, ya que puede valorar las alteraciones estructurales de la vía aérea en estos pacientes¹⁶ y demostrar diferentes causas de mal control. Diversos trabajos en esta línea han revelado la presencia habitual de lesiones en estos sujetos, como el engrosamiento bronquial, BQ, signos de atrapamiento aéreo, tapones mucosos, enfisema, atelectasias o patrón en vidrio deslustrado^{14,15,17-20}, siendo la más frecuente el engrosamiento de la pared bronquial²¹.

Figura 1. Tomografía computarizada de alta resolución con cortes de lóbulos inferiores donde se objetivan bronquiectasias cilíndricas en un paciente con asma



Fisiopatología

La inflamación crónica en el asma es un proceso muy complejo en el que no solo están implicados los eosinófilos, ya que intervienen todas las estructuras y células de las vías respiratorias, incluyendo células epiteliales y caliciformes, linfocitos T, mastocitos, macrófagos, células dendríticas, células musculares lisas y fibroblastos²². Esta inflamación crónica en los pacientes con asma está relacionada con cambios estructurales, tanto en la vía aérea como en el parénquima, fenómeno que se denomina *remodelado bronquial* y que se ha atribuido a la lesión repetitiva en la pared de la vía aérea, secundaria a ciclos de inflamación/ reparación. El engrosamiento de la pared bronquial de los pacientes asmáticos proviene de la infiltración mucosa con células inflamatorias, hipertrofia del músculo liso, alteración del tejido conectivo e hiperplasia de las glándulas mucosas¹⁶. Este engrosamiento bronquial, como más adelante veremos, se ha correlacionado con la limitación al flujo aéreo, la inflamación neutrofílica, el adelgazamiento del epitelio bronquial en las biopsias y la respuesta broncodilatadora, en los pacientes con asma grave²³⁻²⁶.

La fisiopatología de las BQ no se puede explicar como secundaria a una única causa o un solo mecanismo. Hasta ahora, los diferentes estudios llevados a cabo para explicar la inflamación de la vía aérea en las BQ proponen un modelo de inflamación dominado por la presencia de neutrófilos y altas concentraciones de moléculas quimiotácticas de neutrófilos, como las interleucinas y los leucotrienos B₄²⁷⁻²⁹. Cole et al.²⁷ plantean la existencia de un círculo vicioso tras la aparición de un evento inicial, que compromete el aclaramiento mucociliar, lo que provocaría que la mucosidad y las bacterias permaneciesen un mayor tiempo en el árbol bronquial, con la posibilidad de producir una selección de las cepas más virulentas, que lesionarían el epitelio ciliar. El proceso inflamatorio crónico resultante causaría mayor dificultad en el aclaramiento de secreciones bronquiales, facilitando las infecciones recurrentes y el daño estructural con aparición de BQ, que a su vez predisponen a nuevas infecciones, cerrando así el círculo vicioso. Sin embargo, parece que mientras que la presencia de inflamación (y sus consecuencias) es una condición *sine qua non* para la génesis de BQ, no lo es la infección bronquial. Así, en pacientes con artritis reumatoide o en las primeras fases de la fibrosis quística (FQ), donde no se demuestra infección bronquial, ya puede observarse la presencia de BQ²⁸.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que, además de lo expuesto anteriormente, también se han postulado otros mecanismos que podrían ser factores intermedios entre el asma y la presencia de BQ, como las microaspiraciones o el reflujo gastroesofágico.

Bronquiectasias y otras patologías respiratorias

Diversos autores han destacado la estrecha relación existente entre las BQ y diversas patologías de la vía aérea de importante prevalencia, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), si bien no se ha conseguido establecer una relación de causalidad entre ellas¹⁰. Los estudios de EPOC y BQ están

mucho más avanzados que en asma, y cada vez resulta más evidente que los pacientes en los que coexisten EPOC y BQ conforman un fenotipo especial, caracterizado por presentar más síntomas respiratorios, mayor deterioro funcional, colonización de la vía aérea por microorganismos potencialmente patógenos, exacerbaciones más graves y frecuentes e incluso mayor mortalidad³⁰⁻³³.

En las siguientes líneas vamos a resumir los principales trabajos en asma y BQ, aunque a la vista de los resultados aún queda mucho camino que recorrer.

Estudios en asma y bronquiectasias

PREVALENCIA

Ya en 1990, en un trabajo de dieciséis pacientes asmáticos (ocho con aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA]), Neeld et al.³⁴ demostraron que la TCAR es útil en el diagnóstico de la ABPA, ya que observaron BQ en el 41% de los lóbulos estudiados y engrosamiento bronquial en el 30%, con resultados claramente mejores que la radiografía de tórax convencional. Por otro lado, encontraron bronquiectasias cilíndricas en el 15% de los lóbulos pulmonares de los ocho sujetos asmáticos que no tenían ABPA, sugiriendo una alta incidencia de BQ en estos pacientes.

Dejando a un lado la ABPA, entidad caracterizada por la presencia de asma y BQ centrales, entre otros hallazgos, y que suele estudiarse de forma separada, diversos estudios han encontrado un aumento de la prevalencia de BQ en pacientes con asma (especialmente en las formas graves). Así, en 1992 Paganin et al.³⁵ encontraron en pacientes con asma no fumadores, con distintos grados de gravedad y sin ABPA, engrosamiento de la pared bronquial en el 16,8% y BQ cilíndricas en 32 de 57 de estos sujetos; tan solo en cinco se visualizaron BQ quísticas o varicoides (todas ellas en asma moderada o grave) y no se objetivaron BQ en los diez controles sanos. Además, no se encontraron correlaciones con significación estadística entre la gravedad del asma y los hallazgos de la TCAR, pero los sujetos con mayor gravedad fueron los que presentaron más alteraciones irreversibles (BQ, engrosamiento bronquial y enfisema).

Un año más tarde, Lynch et al.³⁶ realizaron TCAR a 48 pacientes asmáticos y 27 voluntarios sanos. Se excluyeron los que tenían BQ previamente, fibrosis quística, inmunodeficiencias o ABPA. Sin embargo, no se excluyó el tabaquismo (el 44% eran fumadores o exfumadores, con una media de 35,6 paq/año). Estos autores encontraron engrosamiento de la pared bronquial en un 92% de los asmáticos, frente al 19% de los controles sanos. En otro estudio, Grenier et al.³⁷ incluyeron a cincuenta asmáticos con diferentes niveles de gravedad y diez controles sanos. Se excluyeron la ABPA y las vasculitis y se mantuvo a los fumadores. Se encontró un 82% de pacientes con engrosamiento de la pared bronquial y un 28,5% de BQ en los asmáticos. En los controles sanos no se encontró BQ y se objetivó engrosamiento bronquial en el 7%. Las BQ cilíndricas eran las más frecuentes, siendo la prevalencia de BQ mayor en las formas de asma más graves.

En 1996, Paganin et al.³⁸ realizaron TCAR a 126 asmáticos (70 alérgicos y 56 no alérgicos). Todos los pacientes incluidos eran no fumadores, tenían similar tiempo de evolución del asma y diferentes niveles de gravedad. Se excluyó a los sujetos con tuberculosis (TBC) previa y ABPA. Los pacientes con asma no alérgica eran mayores y tenían un mayor porcentaje de asma grave, en comparación con los alérgicos. La prevalencia de BQ fue mayor en los asmáticos graves no alérgicos frente a los asmáticos graves alérgicos o frente a las formas más leves de ambos grupos. Las BQ cilíndricas fueron las más frecuentes y se encontraron en todos los niveles de gravedad; sin embargo, las quísticas y varicoides fueron raras y solo se encontraron en las formas más graves. Entre el 20% y el 80% de los sujetos tenían BQ cilíndricas, dependiendo del nivel de gravedad y de la etiología, aunque los autores reconocen que no todas tenían relevancia clínica. Del mismo modo, Bumbacea et al.³⁹ compararon a 37 pacientes con asma grave y $FEV_1 < 50\%$ con 29 pacientes con asma leve o moderada, sin obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1 > 80\%$). Se excluyó a los sujetos con EPOC, ABPA, Churg-Strauss, síndrome hipereosinofílico, bronquiolitis, BQ visualizadas en TCAR y estenosis de la arteria pulmonar. Los pacientes con asma grave eran mayores, con mayor porcentaje de varones y tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayores niveles de FeNO y de eosinofilia en sangre periférica. No se encontraron diferencias en tabaquismo, atopia, ingresos hospitalarios o calidad de vida en ambos grupos. Sin embargo, se objetivó mayor engrosamiento de la pared bronquial (44,1% *vs.* 7,4%; $p < 0,01$) en el grupo de los asmáticos graves, siendo este un parámetro independiente para la obstrucción bronquial fija, y que los autores relacionaron con la presencia de remodelado bronquial. Otros estudios han demostrado una asociación entre el asma grave y el engrosamiento de la pared bronquial^{25,26,40-42}. Así, Awadh et al.⁴² realizaron un estudio con pacientes con asma de riesgo vital y encontraron que estos sujetos presentaban mayor engrosamiento de la pared bronquial que los controles sanos y que este engrosamiento se relacionaba con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, Lee et al.⁴³ no hallaron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la pared bronquial entre pacientes con asma de riesgo vital y otros con asma leve o moderada.

Ya en 2009, Gupta et al.⁴⁴, en un estudio retrospectivo con 463 pacientes con asma grave en seguimiento en una unidad de control difícil, encontraron una prevalencia de BQ del 40%. De los 463 pacientes incluidos, 185 tenían TCAR, y es en esta cohorte donde se valoraron los hallazgos radiológicos. De los pacientes que tenían TCAR, el 59,7% eran no fumadores y el 64,7%, alérgicos, con una media de 2,5 agudizaciones graves al año y FEV_1 69%. Entre los resultados, se objetivó que el 62% de los sujetos presentaban engrosamiento de la pared bronquial y el 5% criterios de ABPA, mientras que el 20% de los estudios fueron normales. Cuando se comparó la presencia de BQ según el tabaquismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fumadores (o exfumadores) frente a los no fumadores: 48% *vs.* 26%. También se encontró mayor prevalencia de BQ en los sujetos con obstrucción fija al flujo aéreo (50% *vs.* 34%; $p = 0,04$). En el mismo año, Bisaccioni et

al.⁴⁵, en un estudio retrospectivo de revisión de historias de 245 pacientes con asma grave (sin excluir ABPA, y de los que solo 105 tenían TC de tórax), donde se valoraba la frecuencia de comorbilidades que empeoran el control (como rinitis, poliposis, reflujo gastroesofágico [RGE] y disfunción de cuerdas vocales), objetivaron la presencia de BQ en el 24,8%. De igual forma, Khadadah et al.⁴⁶ encontraron un 57,1% de engrosamiento de la pared bronquial y un 28,6% de BQ en 28 pacientes con asma de cualquier gravedad y con predominio de las alteraciones radiológicas en los varones.

Por otro lado, Yilmaz et al.⁴⁷ valoraron la presencia de alteraciones radiológicas en la TCAR (como el engrosamiento bronquial) en pacientes con asma, mayores de 60 años, no fumadores y sin ABPA, y lo relacionaron con el tiempo de evolución de la enfermedad. Además de encontrar que los sujetos con más de cinco años de duración del asma presentaban más engrosamiento de la pared bronquial que los que tenían asma desde hacía menos de cinco años (41,7% *vs.* 12,9%; $p = 0,014$), también se demostró, mediante regresión logística, que el tiempo de evolución del asma era un predictor independiente para la presencia de alteraciones radiológicas irreversibles (engrosamiento bronquial y dilatación bronquial, entre otras). En la misma línea, Machado et al.⁴⁸ evaluaron los cambios en la TCAR en pacientes asmáticos no fumadores (incluidos sujetos con ABPA) e intentaron relacionarlos con la duración de la enfermedad. El 30% presentaban asma leve, el 43% asma moderada y el 27% asma grave. Las lesiones radiológicas más importantes (engrosamiento de la pared bronquial y BQ) se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes con asma grave y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. La lesión radiológica más frecuente fue el engrosamiento de la pared bronquial (69,7%), seguida de las BQ (45,9%). Según la gravedad del asma, el engrosamiento bronquial se registró en el 88,9% de los asmáticos graves, el 78,6% de los moderados y el 40% de los leves. Del mismo modo, presentaban BQ el 77,7% de los graves, el 42,9% de los moderados y el 20% de los leves. Por otro lado, las BQ más frecuentes fueron las centrales (86,7%).

Del mismo modo, Luján et al.⁴⁹ compararon la prevalencia de BQ entre asmáticos corticodependientes y no corticodependientes, y determinaron los niveles de inmunoglobulinas para correlacionarlos con la presencia de BQ. Se incluyó a cien sujetos no fumadores: cincuenta no corticodependientes (gravedad entre 1 y 4, según GINA) y cincuenta corticodependientes (gravedad 5, según GINA). Se encontró un mayor porcentaje de BQ en los sujetos corticodependientes, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (24% *vs.* 12%) y sin relación con la situación inmunológica.

En otro estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, Menzies et al.⁵⁰ incluyeron a pacientes con criterios de ABPA y encontraron un 41,3% de engrosamiento de la pared bronquial y un 35,3% de BQ en 133 pacientes con asma grave, con similar distribución de las BQ en centrales y periféricas. Además, la presencia de lesiones en la TCAR se relacionó con espirometrías más obstructivas, y la sensibilización a *Aspergillus fumigatus* se asoció de forma independiente con la presencia de BQ.

Por último, en un estudio español más reciente, Sánchez-Cuéllar et al.⁵¹ reclutaron a 65 pacientes con asma grave, con tres o más agudizaciones en el año previo, historia de expectoración habitual o hemoptoica en alguna ocasión, o asma grave de larga evolución. Excluyeron la ABPA y otras patologías causantes de BQ, exceptuando RGE o rinitis, y se mantuvo a los fumadores. Encontraron un 71% de engrosamiento de la pared bronquial y un 73,8% de sujetos con BQ, con predominio de BQ cilíndricas (88%), un 62% de bilaterales y predominio en los lóbulos inferiores y medio. Los sujetos con BQ presentaban peor función pulmonar, y el índice Bhalla modificado⁵² se relacionaba con la presencia de colonización bacteriana y con el número de agudizaciones.

FRACCIÓN ESPIRADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)

Es bien conocido que los niveles elevados de la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) en los asmáticos se correlacionan con la inflamación de la vía aérea^{53,54}. Sin embargo, son muy escasos los trabajos que valoran el papel de la FeNO en los sujetos con asma y BQ. Recientemente, Chen et al.⁵⁵, en un trabajo retrospectivo, trataron de diferenciar a los pacientes asmáticos de los no asmáticos en una cohorte de pacientes con BQ. Para ello, midieron los niveles de FeNO en 99 pacientes diagnosticados de BQ mediante TCAR (veinte de ellos asmáticos). Se excluyeron la ABPA y las eosinofiliias pulmonares y se mantuvo en el estudio a los fumadores (10,1%). Se encontraron niveles de FeNO más altos en los sujetos con BQ y asma frente a los que tenían BQ pero no asma ($40,1 \pm 20,2$ *vs.* $21 \pm 9,8$; $p < 0,05$). También se demostró que el nivel de FeNO es un buen predictor para distinguir entre BQ con asma y sin asma, estableciendo el punto de corte en 22,5 ppb, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 62,5% y un valor predictivo negativo del 96%.

AGUDIZACIONES

Son escasos los trabajos que estudian el impacto de la coexistencia de asma y BQ en las agudizaciones. Está bien establecido que las agudizaciones frecuentes producen un deterioro progresivo de la función pulmonar en los pacientes con BQ⁵⁶, del mismo modo que ocurre en el asma⁵⁷. En 2007, Oguzulgen et al.⁵⁸, en un trabajo retrospectivo que incluía a 1.680 pacientes asmáticos, encontraron una prevalencia de BQ del 3% (51 pacientes), aunque solo se realizó TCAR en los sujetos con alta sospecha clínica o hallazgos en radiografía simple compatibles con BQ. En el 33% de los casos se diagnosticaron las BQ antes que el asma. Tras esto, se comparó a los pacientes con asma y BQ con 51 controles asmáticos, pareados por edad y sexo, con radiografía normal. Se encontró que las BQ se localizaban fundamentalmente en los lóbulos inferiores (43%), y que los asmáticos con BQ tenían más tiempo de evolución de la enfermedad (18,8 años *vs.* 12,2 años; $p = 0,014$), peor función pulmonar (FEV_1 62,7% *vs.* 89,1%; $p < 0,001$), mayor gravedad (graves 49% *vs.* 8,2%; $p < 0,001$), más expectoración crónica (72,5% *vs.* 35,3%; $p < 0,001$) y mayor número de agudizaciones con ingreso hospitalario (49% *vs.* 17,6%; $p = 0,001$). Posteriormente, Kang et al.⁵⁹, en un trabajo retrospectivo, investigaron los efectos de las BQ en las agudizaciones asmáticas. De los 2.270 pacientes asmáticos que se incluyeron, solo cincuenta tenían BQ (2,2%), aunque,

como en el trabajo anterior, solo se realizaron TCAR en aquellos con alta sospecha clínica o radiológica de BQ. Compararon a esos cincuenta pacientes con asma y BQ con otros cincuenta solo con asma (pareados por sexo y edad), que utilizaron como controles. Entre los sujetos incluidos no se encontraron ABPA o FQ; se incluyó a los fumadores y cualquier nivel de gravedad del asma (4% grave). Finalmente, se demostró que los pacientes con asma y BQ tenían más agudizaciones (1,1 *vs.* 0,35; *p* = 0,004), mayor uso de corticoides (0,9 *vs.* 0,26; *p* = 0,006) y más visitas a urgencias (0,46 *vs.* 0,02; *p* = 0,001) que los pacientes con asma, sin estar ello relacionado con el tipo de BQ.

Por último, Mao et al.⁶⁰ estudiaron lo mismo, pero desde la perspectiva de una unidad de BQ. Realizaron un estudio retrospectivo con una cohorte de pacientes con BQ diagnosticados mediante TCAR: 249 solo con BQ y 214 con asma y BQ. Se excluyó a los sujetos con EPOC, ABPA, déficit de alfa 1-antitripsina, inmunodeficiencias o carcinoma broncogénico, y se incluyó a los fumadores y a sujetos con infecciones pulmonares previas, como la TBC. Encontraron como variables independientes de agudización de BQ la edad (OR 1,07; *p* < 0,001), la duración de los síntomas (OR 1,06; *p* < 0,001), la presencia de asma (OR 2,6; *p* = 0,021), un FEV₁ < 50% (OR 4,03; *p* = 0,001), el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo (OR 2,41; *p* = 0,05) y la extensión de las BQ en más de dos lóbulos (OR 2,73; *p* = 0,022). Por ello, los autores concluyen que parece que existe una asociación entre el asma y las agudizaciones en los pacientes con BQ no FQ.

Conclusión

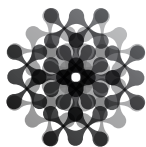
El asma y las BQ son patologías diferentes, pero pueden coexistir en muchos pacientes. Algunos autores han observado que las BQ pueden encontrarse en las formas más graves del asma y con peor función pulmonar, generalmente junto a una inflamación de predominio neutrofílico y relacionadas con el tabaquismo, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y ausencia de alergia a neuroalérgenos habituales, precisando más corticoides orales y presentando más exacerbaciones, con un mayor consumo de recursos sanitarios. Todas estas características podrían conformar un fenotipo clínico especial de paciente asmático. Además, siguen existiendo muchas preguntas por responder en cuanto a la relación entre el asma y las BQ. Sin embargo, la información que ofrece la literatura hasta el momento es escasa, y tan solo hace referencia a estudios trasversales que tratan de determinar la prevalencia de BQ o algunas características de estos pacientes. Hoy por hoy, son necesarios estudios longitudinales que traten de establecer mejor la relación entre ambas enfermedades y el posible impacto de las BQ en pacientes con asma, debido a que esto probablemente conlleve implicaciones pronósticas y la necesidad de un tratamiento individualizado.

Bibliografía

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). [Consultado: 16/08/2016]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.1). [Consultado: 17/08/2016]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
3. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62:102–12.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469–78.
5. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149–60.
6. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev*. 2010;19:150–7.
7. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al.; Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1360–7.
8. Díez JM, Barcina C, Muñoz C, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. *J Asthma*. 2008;45:740–6.
9. Martínez García MA. Bronquiectasias y asma: ¿Están relacionadas con la gravedad y el curso de la enfermedad? *Rev Esp Asma*. 2014;5:242–50.
10. Martínez García MA, Máiz Carro L, Catalán Serra P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:599–609.
11. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;11:629–40.
12. Oliveira Fuster C, Padilla Galo A, Marco Galve MI. Sistemas de clasificación y diagnóstico radiológico de las bronquiectasias. En: Martínez García MA (ed). *Clínicas Respiratorias SEPAR. Monografía 2. Bronquiectasias*. Barcelona: Ergon Creación. 2016:25–46.
13. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;6:437–44.

14. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Buls N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. *Radiology*. 2014;273:597–605.
15. Dodd JD, Lavelle LP, Fabre A, Brady D. Imaging in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:194–206.
16. De Jong, Müller NL, Paré PD, Coxson HO. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J*. 2005;26:140–52.
17. Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *Radiographics*. 2015;35:1011–30.
18. Park JW, Hong YK, Kim CW, Kim DK, Choe KO, Hong CS. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7:186–92.
19. Walker C, Gupta S, Hartley R, Brightling CE. Computerized tomography scans in severe asthma: Utility and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:42–7.
20. Mclean AN, Sproule M, Cowan M, Thomson N. High resolution computed tomography in asthma. *Thorax*. 1998;53:308–14.
21. Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:529–45.
22. Zubeldia JM. Impacto clínico de la inflamación y de la remodelación bronquial. En: Plaza V, López-Viña A, Quirce S (ed). *Asma grave y asma de control difícil*. Madrid: Saned. 2013:19–46.
23. Harmanci E, Kebapci M, Metintas M, Ozkan R. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration*. 2002;69:420–6.
24. Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:965–71.
25. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest*. 2008;134:1183–91.
26. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Entwisle JJ, Mawby D, Wardlaw AJ, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax*. 2010;65:775–81.
27. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15.
28. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;31:396–406.
29. Montull Veiga B, Amara Elori I, Menéndez Villanueva R. Inflamación bronquial y sistémica en las bronquiectasias. En: Martínez García MA (ed). *Clínicas Respiratorias SEPAR. Monografía 2. Bronquiectasias*. Barcelona: Ergon Creación. 2016:11–24.
30. Patel I, Seemungal T, Wilks M, Lloyd-Owen S, Donaldson G, Wedzicha J. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759–64.
31. Martínez-García MA, De la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823–31.
32. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140:1130–7.
33. De la Rosa Carrillo D, Martínez Olondris P. ¿EPOC con bronquiectasias o bronquiectasias por EPOC? En: Martínez García MA (ed). *Clínicas Respiratorias SEPAR. Monografía 2. Bronquiectasias*. Barcelona: Ergon Creación. 2016:59–69.
34. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, Greenberger PA, Fink JN. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1200–5.
35. Paganin F, Trussard V, Sèneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1084–7.
36. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology*. 1993;188:829–33.
37. Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, Brauner MW, Leung AN, Lenoir S, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol*. 1996;6:199–206.
38. Paganin F, Sèneterre E, Chanez P, Daurés JP, Bruel JM, Michel FB, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:110–4.
39. Bumbacea D, Campbell D, Nguten L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004;24:122–8.

40. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1518–23.
41. Little SA, Sproule MW, Cowan MD, Macleod KJ, Robertson M, Love JG, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax*. 2002;57:247–53.
42. Awadh N, Müller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax*. 1998;53:248–53.
43. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh ST, Kim YH, et al. High resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest*. 2004;126:1840–8.
44. Gupta S, Siddiqui S, Halder P, Raj JV, Entwistle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009;136:1521–8.
45. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:769–73.
46. Khadadah M, Jayakrishnan B, Muquim A, Roberts O, Sinan T, Maradny N, et al. High Resolution Computed Tomography in Asthma. *Oman Med J*. 2012;27:145–50.
47. Yilmaz S, Ekici A, Ekici M, Keles H. High-resolution computed tomography findings in elderly patients with asthma. *Eur J Radiol*. 2006;59:238–43.
48. Machado D, Pereira C, Teixeira L, Canelas A, Tavares B, Loureiro G, et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41:139–45.
49. Luján M, Gallardo X, Amengual MJ, Bosque M, Mirapeix RM, Domingo C. Prevalence of bronchiectasis in asthma according to oral steroid requirement: influence of immunoglobulin levels. *Biomed Res Int*. 2013;2013:109219.
50. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy*. 2011;66:679–85.
51. Sánchez Cuéllar S, Girón RM, Cisneros C, Caballero P, Tejerina A, Ancochea J. Valoración de bronquiectasias en pacientes con asma. *Rev Patol Respir*. 2015;18:57–62.
52. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: Evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:375–80.
53. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53:91–5.
54. Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax*. 2000;55:184–8.
55. Chen FJ, Liao H, Huang XY, Xie CM. Importance of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchiectasis accompanied with bronchial asthma. *J Thorac Dis*. 2016;8:992–9.
56. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65 Suppl 1:1–58.
57. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:19–24.
58. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktaş H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007;100:468–71.
59. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. *Tuberc Respir Dis*. 2014;77:209–14.
60. Mao B, Yang JW, Lu HW, Xu JF. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*. 2016;47:1680–6.



Asma relacionada con el trabajo

Autoras

Isabel Urrutia, Silvia Pascual, Marta Dorado

Unidad de Asma. Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Bizkaia, España

Correspondencia

Isabel Urrutia Landa

Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao

Barrio Labeaga, s/n. 48960 Galdakao (Bizkaia), España

Tel.: 944 007 002.

E-mail: isabelines.urrutialanda@osakidetza.eus

Resumen

El asma relacionada con el trabajo (ART) es el asma cuyos síntomas o estudios de función pulmonar o inflamación bronquial tienen relación con la exposición laboral. Incluye el asma ocupacional (AO) y el asma agravada por el trabajo (AAT).

El AO es el asma cuyas causas son únicamente atribuibles a un determinado ambiente laboral y no se hallan fuera del mismo. Se divide en dos grupos:

- AO inmunológica: inducida por sensibilización a agentes específicos en el medio laboral a través de un mecanismo asociado a una respuesta inmunológica específica.
- AO no inmunológica o por irritantes: producida por un mecanismo irritativo o tóxico, con dos formas de presentación.

El AAT es aquella situación en la que se constata empeoramiento del asma, ya sea de inicio anterior o concomitante al del trabajo, y como consecuencia de una exposición ambiental en el lugar de trabajo.

Las herramientas del diagnóstico del AO son: 1) una buena historia clínico-laboral; 2) pruebas inmunológicas: pruebas cutáneas y métodos *in vitro*; 3) monitorización del pico de flujo (PEF) como primer paso para relacionar la exposición laboral con medidas de función pulmonar; 4) determinación de la hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI), medida que confirma el asma y cuya determinación seriada en período de exposición y no exposición puede diagnosticar el AO; y 5) determinación de la hiperrespuesta bronquial específica, prueba oro del diagnóstico del AO.

La demora diagnóstica se asocia con peor pronóstico, por lo que se deben realizar esfuerzos para diagnosticar con prontitud el asma ocupacional.

Introducción

El asma relacionada con el trabajo (ART) es el asma cuyos síntomas y/o estudios de función pulmonar o de inflamación bronquial tienen relación con la exposición laboral. Incluye el asma ocupacional (AO) y el asma agravada por el trabajo (AAT)¹. La diferenciación entre ambas entidades no es fácil, teniendo en cuenta que pueden existir diferentes combinaciones que dificul-

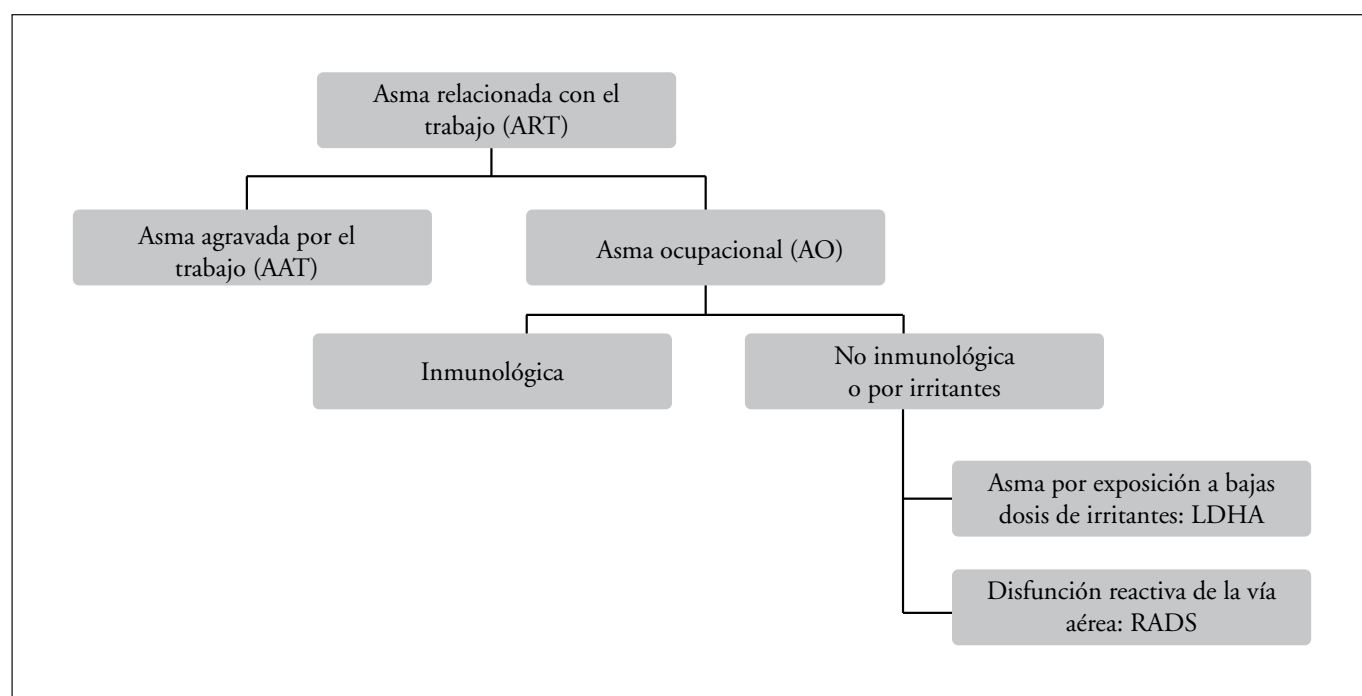
ten el diagnóstico. La forma de proceder para el diagnóstico es establecer con seguridad que un paciente tiene asma y en segundo lugar evaluar si el asma está o no relacionada con el trabajo (ART). A partir de aquí, comienza el reto diagnóstico: establecer si es un AO o un AAT. La distinción es importante, porque el tratamiento y el pronóstico de las dos entidades puede diferir de manera significativa y las implicaciones médico-legales también pueden variar.

El asma ocupacional (AO) se define como una enfermedad caracterizada por la obstrucción variable del flujo aéreo y/o hiperrrespuesta y/o inflamación bronquial debido a causas y condiciones atribuibles a un determinado ambiente laboral y que no se hallan fuera del mismo². Se trata de la enfermedad respiratoria laboral más frecuente en los países desarrollados y se estima que puede ocasionar hasta el 25% de todos los casos de asma aparecida en la edad adulta³.

El asma agravada por el trabajo (AAT) es aquella situación en la que se constata empeoramiento de un asma, ya sea de inicio

anterior o concomitante al del trabajo, y como consecuencia de una exposición ambiental en el lugar del trabajo⁴. El diagnóstico de AAT se basa en cuatro criterios: 1) el diagnóstico puede ser tanto previo como coincidente con la exposición laboral; 2) debe existir una relación temporal entre la exposición laboral y el empeoramiento de los síntomas; 3) deben existir condiciones en el trabajo que puedan ser causa de empeoramiento de asma; y 4) para diagnosticarse de AAT debe excluirse el AO. Tiene una prevalencia del 21,5%, y comparada con el asma no relacionada con el trabajo se asocia con un mayor número de días con síntomas y mayor utilización de recursos sanitarios⁵.

Figura 1. Clasificación del asma relacionada con el trabajo



Clasificación y patogenia del asma ocupacional

El asma ocupacional se divide en dos grandes grupos en función de su posible mecanismo fisiopatológico:

- AO inmunológica: inducida por sensibilización a agentes específicos en el medio de trabajo a través de un mecanismo asociado a una respuesta inmunológica específica.
- AO no inmunológica o por irritantes: causada por un mecanismo irritativo o tóxico y, por lo tanto, no inmunológico y sin período de latencia. La forma más definitiva de AO por irritantes es el síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS), descrito por Brooks en 1985⁶ (Tabla 1).

Todavía existe controversia sobre cómo niveles bajos de irritantes de forma crónica pueden causar AO (en forma de LDHA, acrónimo del inglés *low dose irritant induced asthma*)⁷, por lo que es una entidad no muy bien definida en la actualidad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del RADS (disfunción reactiva de la vía aérea)

1.	Ausencia de patología respiratoria previa.
2.	Inicio de la sintomatología después de una única exposición accidental.
3.	Exposición a un gas, humo o vapor con capacidad irritante, en muy altas concentraciones.
4.	Inicio de los síntomas en las primeras 24 horas después de la exposición y persistencia al menos durante tres meses.
5.	Hiperreactividad demostrada con una PBI.
6.	Existencia o no de obstrucción bronquial.
7.	Exclusión de otra enfermedad respiratoria.

AO INMUNOLÓGICA

La mayoría de los agentes de alto peso molecular (APM) son proteínas o glicoproteínas que se comportan como antígenos e inducen asma por sensibilización a dichos agentes por un mecanismo mediado o no por IgE. Aunque algunos de estos agentes están bien determinados, la identificación de nuevas proteínas de origen animal o vegetal puede ser problemática, complicando así el diagnóstico de AO⁸.

Algunos agentes de bajo peso molecular (BPM) pueden actuar como haptenos, que, unidos a proteínas transportadoras, forman un complejo hapteno-proteína, que puede inducir también sensibilización por la misma vía. Otros agentes de BPM actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE, aunque probablemente también inmunológico.

AO POR IRRITANTES O NO INMUNOLÓGICA

Los agentes capaces de causar asma por este mecanismo lo hacen mediante su acción irritante. La penetración y toxicidad de estas sustancias dependerá de su solubilidad y del tamaño de las partículas⁹. El mecanismo causante del RADS todavía no se conoce bien; se postula que se produce una lesión epitelial masiva inicial, a la que sigue una activación de los terminales nerviosos sensitivos, dando lugar a una inflamación neurogénica. De esta manera, se produce tanto un aumento de la permeabilidad vascular como de la secreción mucosa, dando lugar a la inflamación crónica que se observa en las biopsias. Durante el proceso de reparación se puede producir remodelado bronquial con fibrosis final de la membrana basal^{10,11}.

En las Tablas 2, 3 y 4 se exponen los agentes más frecuentes:

Tabla 2. Agentes de alto peso molecular causantes de asma ocupacional (APM)

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Cereales	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, molino, transporte, agricultura
Flores	Girasol, decorativas, etc.	Floristería, invernadero, jardinería
Semilla o grano	Café, ricino, guisante, algarrobo, soja, sésamo, hinojo, lino, algodón, etc.	Industria de aceite, industrias y procesadores de alimentos, panadería, industria textil, fertilizante, etc.
Gomas	Acacia, tragacanto, gutapercha, goma guar, goma arábica, látex, etc.	Imprenta, industria de gomas vegetales, higienista dental, industria alimentaria (espesantes y emulsionantes), sanitarios, condones, etc.
Enzimas biológicas	<i>Bacillus subtilis</i> , tripsina, papaína, pepsina, amilasa	Panadería, industria farmacéutica, industria alimentaria, plástico y detergentes, etc.
Hongos	<i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Trichoderma</i> , etc.	Panadería, agricultura, labores domésticas, técnicos, aserradora, cultivadores de setas, etc.
Animales	Rata, cobaya, conejo, etc. Vaca, cerdo, gallina, huevo, lactoalbúmina, caseína, etc. Escarabajo, langosta, cucaracha, grillo, mosca, mariposa, gusano de seda, etc. Crustáceos, pescados, coral, moluscos, etc.	Trabajadores de laboratorios Agricultores, granjeros, lecherías, carnicerías, pastelerías, curtidores, etc. Museo, laboratorio, pesca, agricultura, cosmética, entomología, cultivadores de gusanos de seda, etc. Pescadores, granjas marinas, industrias de la alimentación, del nácar, del coral, etc.
Alimentos	Patatas, legumbres, acelgas, ajos, hojas de té, cacao, etc.	Industria alimentaria
Otros	Henna Ácaros	Peluquería

Tabla 3. Agentes de bajo peso molecular causantes de asma ocupacional (BPM)

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Diisocianatos	Diisocianatos de tolueno, metileno y hexametileno	Poliuretano, barnices, aislantes, pintura, etc.
Anhídridos ácidos	Ácidos ftálico, trimelítico, hexahidroftálico, tetracoloftálico, dianhidropiromelítico, etc.	Plásticos y resinas, adhesivos, industria química, retardantes de llama, etc.
Metales	Platino, cobalto, cromo, níquel, aluminio, vanadio, acero	Fundiciones, refinerías, aleaciones, soldadura, pulidores, esmerilado, curtidores, pintura cromada y plateada, etc.
Fármacos	Antibióticos (betalactámicos y tetraciclinas), alfametildopa, penicilamina, hidralazina, clorhexidina, etc.	Industria farmacéutica
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilpropanolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, aminoetanolamina, hexametilentetramicina	Industria química, pintura en aerosol, laca, fotografía, gomas, soldadura, cables, etc.
Maderas	Cedro rojo, cedro del Líbano, boj sudafricano, roble, caoba, colofonia	Maderas, ebanistería, aserraderos, carpinterías, etc.
Otros	Glutaraldehído, persulfato, cianoacrilato, metilmetacrilato, polietileno, cloramina, polipropileno	Endoscopia, peluquería, ortopedia, pegamento, empaquetado de papel, bolsas de plástico, esterilizadores

Tabla 4. Agentes que causan asma ocupacional no inmunológica

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Lejía	Cloro	Limpieza, papelera, depuradora, industria de producción de lejía
Humos	Productos derivados de incendios	Servicios de emergencias
Gases	Productos derivados de la galvanización de metales	Metalúrgica
Otros	Resinas, sulfumán, sosa, ácido acético	Química, limpieza, sanitaria

Diagnóstico del asma ocupacional

El diagnóstico del asma ocupacional requiere demostrar, en primer lugar, la existencia del asma y, en segundo lugar, confirmar la relación con el medio laboral.

HISTORIA CLÍNICA

El primer paso en el diagnóstico es una precisa historia clínica. Además de proporcionar información acerca de los síntomas de asma, debe establecer una relación entre los síntomas y la exposición laboral. El documento de consenso sobre el diagnóstico y manejo del asma relacionada con el trabajo¹² establece que existen una serie de preguntas clave que se deberían hacer a todo paciente cuya asma comienza o empeora durante su vida laboral. Estas son: 1) ¿Hubo cambios en el trabajo precediendo al debut de síntomas? 2) ¿Hubo una exposición inusual dentro de las 24 horas anteriores a los síntomas? 3) ¿Difieren los síntomas durante los días con exposición a los de los días sin exposición? 4) ¿Tiene síntomas de rinitis o conjuntivitis que empeoran durante el trabajo?

En la historia clínica y en todo el proceso diagnóstico nos será muy útil tener en cuenta el peso molecular de la sustancia que podría ser la causa de la clínica. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilancias y tos, que característicamente aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. En el caso de antígenos de APM, en muchas ocasiones los síntomas bronquiales van precedidos de síntomas nasales, oculares, cutáneos o de vías superiores. Generalmente antes de iniciarse los síntomas existe un intervalo muy variable de tiempo, que va de semanas a años. En el caso de sustancias de BPM, los agentes suelen ser sustancias irritantes que se emplean en un ambiente laboral “sucio”.

Se han propuesto numerosos cuestionarios para incluir en la historia laboral, pero su utilidad no está suficientemente valorada. Los pacientes pueden negar o infravalorar los síntomas, o bien exagerarlos en función de una esperada compensación económica.

Una parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO es el análisis cuidadoso de las características de la exposición ocupacional. Deben investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales y solicitar al paciente los datos de las fichas de seguridad de los productos químicos y biológicos que manipula, así como los informes de higiene industrial donde se muestren los valores límites ambientales (VLA) presentes en su entorno laboral.

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

La distinción entre alérgenos de APM y BPM supone una diferencia importante a la hora de realizar el estudio inmunológico. Las moléculas de APM desarrollan una respuesta inmunológica mediada por IgE, mientras que las partículas de BPM no pueden desarrollar una respuesta mediada por IgE por sí mismas, debiendo unirse a proteínas transportadoras para actuar como antígenos completos¹³.

Pruebas cutáneas

Desde su introducción, las pruebas cutáneas han constituido el primer paso diagnóstico en la valoración de la patología mediada por IgE. Se realizan en forma de *prick* e intradermorreacción (ID). El *prick* es la primera prueba a realizar, y posee gran especificidad cuando se trata de agentes de APM y se dispone de extractos estandarizados. La ID aumenta la sensibilidad del *prick*, pero es menos específica y, en ocasiones, su interpretación es difícil, ya que presenta falsos positivos, lo que condiciona un peor valor predictivo positivo. Además, puede acompañarse de reacciones sistémicas graves cuando no se realiza con diluciones apropiadas. Para evitar estas reacciones se debe realizar únicamente cuando la técnica de *prick* es negativa, y con concentraciones entre 100 y 1.000 veces menores que las utilizadas en el *prick*^{14,15}.

Con los agentes de BPM las pruebas cutáneas tienen menos valor, por su baja sensibilidad¹⁶ y, dado su comportamiento como haptenos, en la mayoría es necesaria la unión a un *carrier* proteico, generalmente seroalbúmina (HSA). Existen agentes de BPM frente a los cuales se han descrito pruebas cutáneas positivas sin necesidad de precisar la unión a un *carrier*, como sales de platino, henna y persulfato. Así, aunque se han descrito *pricks* cutáneos positivos a numerosos agentes ocupacionales de BPM¹⁵, como anhídridos, isocianatos, metales, fármacos, etc., tienen un valor limitado, ya que su sensibilidad es muy baja. Es importante tener en cuenta que demostrar sensibilización no es sinónimo de enfermedad ni de causalidad^{17,18}.

Métodos in vitro

Actualmente disponemos de diversas técnicas capaces de demostrar la presencia de un mecanismo inmunológico de tipo inmediato frente a antígenos ocupacionales, con técnicas de RAST, ELISA, REIA (enzimoinmunoanálisis inverso) y PTRI (radioinmunoanálisis en tubo de poliestireno). En estas técnicas, como ocurre con las pruebas cutáneas, el estudio con agentes de BPM debe realizarse acoplado el *carrier* proteico (generalmente HSA). Los test *in vitro* presentan buena asociación con los resultados de las pruebas *in vivo*. En el caso de los antígenos de APM se encuentra IgE específica en un número elevado, hasta el 100% en el caso de la harina¹⁹. En el caso de los de BPM, como ocurre con las pruebas cutáneas, la sensibilidad del RAST es baja. Así, se encuentran unas cifras cercanas al 15% en el caso de los isocianatos²⁰ y de hasta un 40% en el caso del anhídrido ftálico²¹. Aunque los test *in vitro* tienen buena especificidad y presentan buena correlación con las pruebas cutáneas, en líneas generales son menos sensibles que estas.

MONITORIZACIÓN DEL PICO DE FLUJO ESPIRATORIO (PEF)

El siguiente paso es relacionar la exposición laboral con medidas de función pulmonar. Para ello contamos con el PEF, que es el máximo flujo conseguido durante una espiración forzada desde la máxima insuflación pulmonar. Como otros índices derivados de una maniobra espiratoria forzada, se considera una medida indirecta del calibre de la vía aérea. La monitorización del PEF durante períodos de trabajo y de baja laboral tiene una sensibilidad del 70-73% y una especificidad del 82-100%²²⁻²⁴. Por tanto,

esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad, siempre que se cumplan ciertos requisitos: antes de comenzar la monitorización del PEF debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor y su registro. La duración del estudio no está correctamente establecida, pero parece que el registro del PEF cuatro veces al día (dos semanas con exposición y dos sin exposición) es suficiente para medir la variabilidad²³. El uso de medicamentos no debe cambiarse durante el período de monitorización y el registro debe realizarse antes de utilizar broncodilatadores. Liss y Tarlo²⁵ propusieron los siguientes criterios para la variación del registro del PEF: 1) variabilidad del 20% o mayor para efectuar el diagnóstico de asma; 2) presencia de variabilidad en los días de trabajo comparada con los días fuera del mismo; 3) si la variabilidad igual o mayor del 20% se produce únicamente en una ocasión, o si los cambios se producen de forma progresiva a lo largo de varios días y no con carácter diario, el registro se considerará indeterminado.

DETERMINACIÓN DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL INESPECÍFICA (HRBI)

La medida de la HRBI (metacolina o histamina) es útil en varios aspectos del AO. En primer lugar, la HRBI es una característica del asma, sea o no ocupacional, y por ello nos confirma la existencia de esta. Se debe tener en cuenta que la ausencia de HRBI en un paciente con sospecha de AO no excluye el diagnóstico, especialmente si esta prueba se realiza cuando el paciente lleva mucho tiempo sin exponerse al agente sospechoso en el medio laboral. La HRBI puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. Por otra parte, un test de metacolina negativo en un paciente que está expuesto al posible agente causal en el trabajo, prácticamente permite descartar el AO²⁶. La determinación seriada de

la HRBI en el trabajo y fuera de él puede ser un buen método para demostrar que el asma está relacionada con la ocupación, ya que aquella aumenta durante la exposición y generalmente, aunque no siempre, disminuye con el cese de la misma. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC20, considerándose significativas variaciones de más de dos o tres veces en sus valores. Para ello es requisito que el test de metacolina se realice de forma estandarizada y con el mismo aparato, ya que el principal inconveniente es su interpretación cuando la función pulmonar difiere de manera significativa en los diferentes días de realización de la prueba. Ello es debido a que el calibre basal de la vía aérea condiciona notoriamente la respuesta al broncoconstrictor²⁵.

Esta prueba se suele utilizar de forma paralela a la monitorización del PEF y en principio debería aportar un valor añadido, aunque algunos autores constatan que la medición seriada de la PC20 no aumenta la sensibilidad ni la especificidad del PEF. Otra aplicación del test de metacolina es para seleccionar la dosis del agente ocupacional con que se iniciará la provocación específica. Así, cuanto mayor sea el grado de HRBI, menor deberá ser la dosis inicial de dicho agente. Para realizar el test de metacolina y la prueba de broncoprovocación específica que veremos a continuación, se recomienda suspender la medicación para el asma, si bien no es estrictamente necesario.

DETERMINACIÓN DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL ESPECÍFICA (PBE)

El objetivo es exponer de forma controlada al agente sospechoso de producir el AO. Así, se identificará si existe un mecanismo inmunológico que permita determinar si dicho agente es la causa y, por tanto, poder establecer con seguridad el diagnóstico de AO. Las indicaciones y contraindicaciones de la PBE se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Indicaciones y contraindicaciones de la prueba de broncoprovocación específica

Indicaciones	Contraindicaciones
1. Confirmar el diagnóstico de AO cuando otros métodos objetivos no puedan ser realizados o sus resultados sean equívocos o no definitivos. 2. Identificar la causa del AO cuando no se pueda establecer por otros métodos. 3. Establecer nuevos agentes causantes del AO. 4. Investigar mecanismos inherentes a la génesis del AO²⁸.	Además de las mismas que con la espirometría forzada, se acepta que se puede realizar sin riesgo con un FEV₁ mayor del 70%, aunque algunos autores consideran que se puede realizar con valores del FEV₁ superiores al 60%.

La exposición se puede realizar de dos maneras según el agente causal. Cuando es soluble y el mecanismo inmunológico está mediado por IgE, se preparan soluciones con concentraciones crecientes del agente, que se administran en aerosol mediante un nebulizador. Se inicia la prueba con una concentración, que se calcula mediante una fórmula basada en la PC20 de la metacolina y la concentración antigénica más pequeña que es capaz de generar una respuesta cutánea positiva. Se realiza medición del FEV₁ a los 2, 5 y 10 minutos de cada nebulización. Durante las 24 horas posteriores es importante monitorizar el FEV₁ cada hora. La prueba se considera positiva cuando se produce un descenso del FEV₁ del 15% del valor basal²⁷.

Cuando el agente causal no es soluble debe realizarse la exposición en una cabina de provocación. Se generará una atmósfera con una concentración conocida del agente causal; si el agente está en forma de polvo, se realizará pasando el producto de una bandeja a otra²⁸.

Figura 2



Cuando se trata de gases o vapores, los métodos pueden ser estáticos o dinámicos. En los sistemas estáticos se mezcla una cantidad conocida de gas con otra de aire para producir una determinada concentración, y en los dinámicos el flujo de aire y la adición de gas a este flujo se controlan para producir un índice conocido de dilución. Por último, en algunas ocasiones se realiza la reproducción de la tarea laboral con los productos en la cabina de provocación.

Aunque la PBE es la prueba de referencia para el diagnóstico de AO, pueden existir falsos positivos y negativos. Los falsos positivos se pueden dar por utilizar altas dosis del agente causal, ocasionando un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea, por presentar el paciente un asma lábil. Los falsos negativos pueden existir si el paciente está recibiendo tratamiento broncodilatador o antiinflamatorio, si el paciente lleva mucho tiempo sin exposición al agente o si el agente es erróneo.

Es muy recomendable considerar la HRBI antes y a las 24 horas de la PBE. El aumento o la positivización de la HRBI después de una PBE nos pueden confirmar la especificidad de la prue-

ba de provocación con el agente sospechoso²⁹. Si la PBE con el agente sospechoso es negativa, pero aparece un aumento significativo de la PC20 metacolina o histamina a las 24 horas de la provocación, debemos sospechar que el paciente ha perdido de forma parcial su capacidad de respuesta al agente causal y debemos realizar una nueva PBE a los pocos días²⁹.

ESTUDIO DE ESPUTO INDUCIDO

El análisis del esputo inducido puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la PBE³⁰. Se ha demostrado que un aumento de más de un 3% de eosinófilos tras una PBE negativa puede predecir la positividad de la misma tras una exposición superior al agente causal, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97%³¹.

ESTUDIO DE CONCENTRACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO

Se han relacionado niveles elevados en los casos de AO mediado por IgE y se ha sugerido que puede ser utilizado durante la PBE en los casos en que el esputo inducido no sea posible, aunque se acepta que tiene un poder discriminativo menor³².

CONDENSADO DE AIRE EXHALADO (CAE)

Es un método relativamente nuevo en el estudio del AO. Se han detectado niveles elevados en el CAE de profesionales de la peluquería, sin detectarse alteraciones en la función pulmonar³³, y también un descenso del pH del CAE superior a 0,4 unidades cuando el paciente está trabajando en relación a cuando no está expuesto, con una especificidad del 90%³⁴.

Tratamiento del asma ocupacional

Clásicamente se ha establecido que el mejor tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes en los que existe un proceso de sensibilización, es evitar la exposición. Un metaanálisis de más de cien artículos concluye que no se puede tener la absoluta seguridad de que este sea el tratamiento de elección, aunque esta conclusión venga determinada por la heterogeneidad de los artículos³⁵. Y un estudio realizado en 73 pacientes, con diagnóstico de seguridad de AO demostrado por PBE, ha objetivado que, independientemente de que se evite o no la exposición, el porcentaje de pacientes en los que se observa un empeoramiento de la enfermedad es similar, aproximadamente de alrededor del 15%³⁶.

La demora diagnóstica se asocia con un peor pronóstico, por lo que se deben realizar esfuerzos para diagnosticar con prontitud el asma ocupacional.

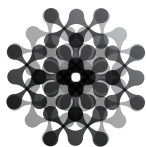
El reconocimiento de asma ocupacional como enfermedad profesional conlleva una serie de prestaciones. Por un lado, las de tipo asistencial durante el tiempo que sea necesario, incluyendo cualquier tratamiento médico. El reconocimiento de incapacidad permanente total (IPT) para la profesión habitual supone que el paciente percibirá una pensión, a modo de renta vitalicia, equivalente al 55% de la base reguladora, sustituible por una indemnización a tanto alzado cuando el beneficiario lo desee y supere los sesenta años. Esta renta no se suspenderá si el paciente

trabaja en otra profesión en la que no esté expuesto a los agentes que le han causado el AO. Se denomina IPT cualificada cuando se incrementa en un 20% adicional (75% de la base reguladora), reservándose para aquellos trabajadores por cuenta ajena en que, por su edad y falta de preparación general o especializada, se presume la dificultad de obtener otro empleo distinto al habitual. Por último, la incapacidad permanente absoluta (IPA) es aquella que inhabilita por completo al trabajador para toda profesión u oficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *Int J Occup Med Environ Health*. 2016;29:369–74.
2. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definitions and classification of asthma in the workplace. En: Malo JL, Chan-Yeung M, Bernstein DI (eds). *Asthma in the workplace*. Fourth Edition. Boca Raton; CRC Press. 2013:1–5.
3. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007;370:336–41.
4. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, López-Campos JI, Barreiro E. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:396–405.
5. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, et al.; ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official american thoracic society statement work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:368–78.
6. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985;88:376–84.
7. Brooks SM, Malo JL, Gautrin D. Irritant-induced asthma and reactive airway dysfunction syndrome. En: Malo JL, Chan-Yeung M, Bernstein DI (eds). *Asthma in the workplace*. Fourth Edition. Boca Raton; CRC Press. 2013:305–24.
8. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:519–28.
9. Taylor AJ. Respiratory irritants encountered at work. *Thorax*. 1996;51:541–5.
10. Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, Dugas M, Bhérier L, L'Archevêque J, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:12–22.
11. Martin JG, Campbell HR, Iijima H, Gautrin D, Malo JL, Eidelman DH, et al. Chlorine induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:568–74.
12. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134:1S–41S.
13. Tarlo SM, Lemièrre C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370:640–9.
14. Skin tests used in type I allergy testing position paper. Sub-committee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989;44 Supl 10:1–59.
15. Norman PS. In vivo methods of study of allergy. Skin and mucosal tests, techniques and interpretation. En: Middleton E, Ellis EF, Reed CE (eds). *Allergy, Principles and Practice* (2ª ed.). C.V. Mosby St Louis. 1983:297.
16. Quirce S. IgE antibodies in occupational asthma: are they causative or an associated phenomenon? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:100–5.
17. Hur GY, Park HS. Biological and genetic markers in occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:488.
18. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:93–100.
19. Armentia A, Quintero A, Fernández A. Prevalencia de la sensibilización alérgica ocupacional a harina de cereales en la provincia de Valladolid. Estudio epidemiológico y revisión de la literatura. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1989;4:125.
20. Baur X, Dewair M, Fruhmman G. Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73:610–8.
21. Maccia CA, Bernstein IL, Emmett EA, Brooks SM. In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113:70.
22. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archevêque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV₁ in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:827–32.
23. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J*. 2004;23:730–4.
24. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Sherwood Burge PS, Coifman R. Statement on self-

- monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy*. 1995;50:711–7.
25. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest*. 1991;100:1480.
 26. Pralong JA, Lemièrre C, Rochat T, L'Archevêque J, Labrecque M, Cartier A. Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:412–6.
 27. Vandeplass O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, De Blay F, et al.; ERS Task Force on Specific Inhalation Challenge with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;43:1573–87.
 28. Cruz MJ, Muñoz X. The current diagnostic role of the specific occupational laboratory challenge test. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:119–25.
 29. Sastre J, Fernández-Nieto M, Novalbos A, De las Heras M, Cuesta J, Quirce S. Need of monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest*. 2003;123:1276–9.
 30. Quirce S, Lemièrre C, De Blay F, Del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy*. 2010;65:445–58.
 31. Vandeplass O, D'Alpaos V, Heymans J, Jamart J, Thimpont J, Huaux F, et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy*. 2009;64:754–61.
 32. Santos MS, Jung H, Peyrovi J, Lou W, Liss GM, Tarlo SM. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest*. 2007;131:1768–75.
 33. Corradi M, Sanchez MM, Acampa O, Caglieri A, Goldoni M, Andreoli, et al. [Non-invasive assessment of lung pathobiology in hairdressers]. *Med Lav*. 2008;99:49–57.
 34. Muñoz X, Velasco MI, Culebras M, Roca O, Morell F, Cruz MJ. Utility of exhaled breath condensate pH for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159:313–20.
 35. Vandeplass O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, et al. Management of occupational asthma; cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J*. 2011;38:804–11.
 36. Muñoz X, Viladrich M, Manso L, Del Pozo V, Quirce S, Cruz MJ, et al. Evolution of occupational asthma: does cessation of exposure really improve prognosis? *Resp Med*. 2014;108:1363–70.



Tos crónica: viejos problemas, nuevas perspectivas

Autores

Christian Domingo Ribas^{a,b}, Ana Sogo Sagardía^a

^a Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), España

Correspondencia

Christian Domingo

Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí, edifici Taulí Nou, primera planta

Parc Taulí 1. 08208 Sabadell (Barcelona), España

Tel.: 93 723 10 10 (extensión 29142). Fax: 93 716 06 46.

E-mail: cdomingo@tauli.cat

Resumen

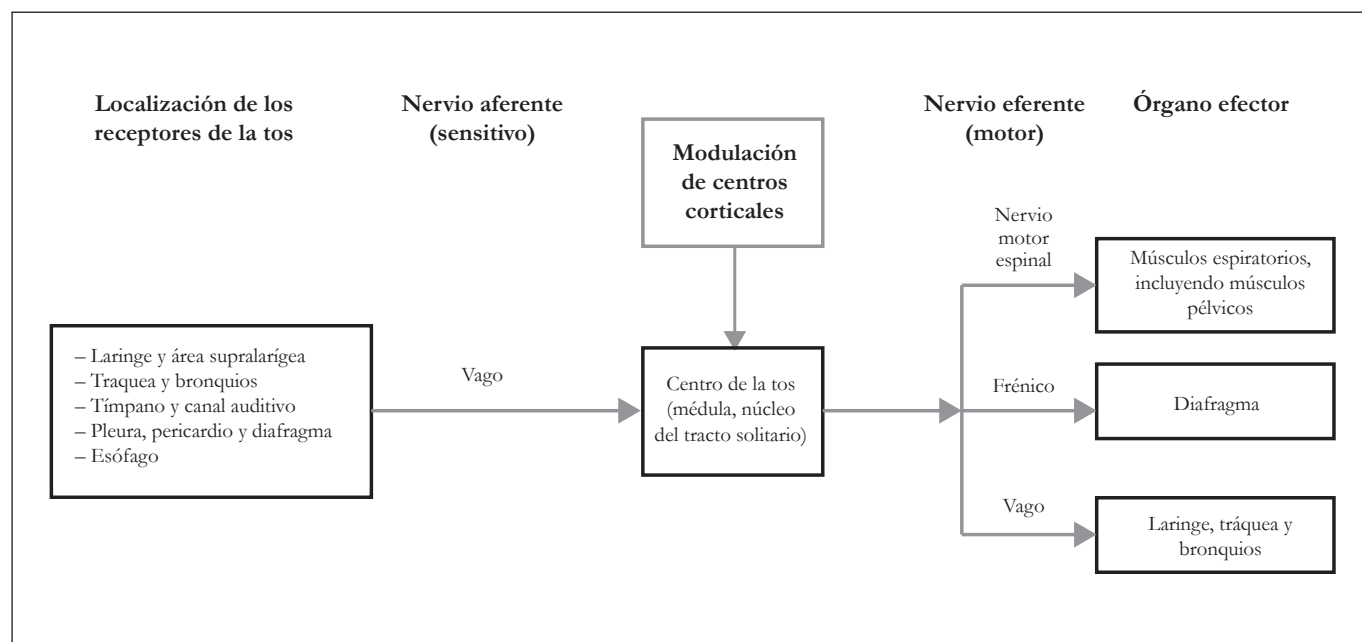
Durante la última década, la interpretación fisiopatológica de los mecanismos de la génesis de la tos crónica ha evolucionado notablemente. A la conocida tríada clásica (reflujo gastroesofágico, drenaje o goteo nasal posterior y asma-hiperreactividad de la vía aérea) se han añadido los conceptos de *reflujo laringofaríngeo* y de *hipersensibilidad laríngea*. La tos crónica hoy en día se explica en gran parte por un fenómeno neuropático que empieza en los receptores nerviosos sensitivos periféricos del nervio vago, a nivel eminentemente de la laringe, y que comporta una respuesta exagerada del centro de la tos en el sistema nervioso central. Pueden producirse fenómenos de hipertusía (reacción exagerada ante estímulos mínimos) o alotusía (tos en ausencia de estímulos). Hipertusía o alotusía son estados clínicos que se agrupan ahora bajo el concepto de *síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica*. El mecanismo neurológico de la tos humana se origina, pues, en una estimulación de las terminaciones de las neuronas que convergen en el centro de la tos. Los mecanismos del aumento de la excitabilidad del centro de la tos, localizado en el SNC, son tres: hipersensibilidades periférica, central y secundaria. Este fenómeno de la convergencia de estímulos periféricos tiene evidentemente aplicaciones terapéuticas. En este artículo se revisan los conceptos clásicos, así como la interpretación más novedosa y actualizada de los mecanismos generadores de tos crónica.

Introducción

La tos es un reflejo inherente a la protección del aparato respiratorio. La definición de *tos* es la de un reflejo respiratorio protector que permite la expulsión de material extraño y secreciones de la vía aérea y la laringe¹. Consiste en una salida de aire súbita y explosiva a través de la glotis. Su mecanismo se compone de un complejo arco reflejo, en el que intervienen el centro de la tos

cerebral y el nervio laríngeo superior, rama del nervio vago. Los mecanorreceptores y quimiorreceptores de la mucosa de las vías aéreas y de otras localizaciones se activan y producen un estímulo que, por vía aferente, llega al centro de la tos en el cerebro a través del nervio vago. Desde este centro, y con modulación del córtex cerebral, se produce una respuesta por vía eferente que activa la musculatura de la tráquea, la faringe y los bronquios (Figura 1)^{2,3}.

Figura 1. Arco reflejo de la tos



La tos como síntoma es motivo de consulta muy frecuente, y solo en los EE.UU. supone 30 millones de consultas al año. Su prevalencia anual es del 10% al 30%, con una frecuencia de consultas en atención primaria muy elevada. Además, es un síntoma que deteriora gravemente la calidad de vida del paciente y que ocasiona un consumo elevado de medicamentos. La tos crónica (TC) es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia variable en la población general de entre el 3,3% y el 12%^{1,4-7}. Posiblemente en nuestro medio, un 7% de la población general presente tos crónica⁸.

En la clínica, por otra parte, se pueden categorizar tres tipos de tos según su duración: *tos aguda* sería aquella con una duración inferior a tres semanas, *tos subaguda* es la que se dilata de tres a ocho semanas y *tos crónica* es un síntoma que persiste más de ocho semanas. La tos aguda es benigna y se autolimita en el tiempo, pudiéndose deber a causas infecciosas, como los virus que afectan a las vías respiratorias altas y los que producen bronquitis (virus *Influenza A* y *B*, *Parainfluenza*, *Coronavirus*, *Rhinovirus*, el virus respiratorio sincitial y el *Metaneumovirus*). También puede estar causada por bacterias, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. Por otra parte, la sinusitis es causa de tos aguda en un 10% de los casos y la neumonía en un 8%⁹⁻¹¹. Sin embargo, respecto a la tos subaguda, la tos ferina es una causa emergente altamente contagiosa, que provoca una tos espasmódica con estridor respiratorio que se puede dilatar de cuatro a seis semanas e incluso puede cronificarse. Esta enfermedad ha sufrido cambios epidemiológicos importantes en los últimos años y debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico de la tos y para desarrollar nuevas estrategias vacunales¹².

En algunas ocasiones, esta tos aguda o subaguda puede cronificarse. Clásicamente, se atribuía la etiología de la tos crónica a un drenaje o goteo nasal posterior (DNP), a reflujo gastroesofágico (RGE) o a inflamación crónica de la vía aérea, como ocurre en el asma o en la bronquitis eosinofílica¹³. También son causa de tos crónica algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los β -bloqueantes, así como causas ambientales u ocupacionales. Además, la mayoría de pacientes con RGE, asma o DNP no padecen tos. Estas situaciones han obligado a reflexionar y a introducir un nuevo concepto: el de *síndrome de hipersensibilidad laríngea*^{8,14}. A continuación vamos a repasar la información referente a la llamada tríada clásica como causa de tos crónica.

¿Cómo profundizamos en el estudio de la clásica tríada diagnóstica?

La mayoría de estudios y guías clásicas sobre tos crónica^{7,15-17} recomiendan investigar y tratar sistemáticamente tres factores considerados desencadenantes clásicos de tos crónica: el RGE (en inglés *gastro-esophageal* o *gastro-oesophageal reflux*, en función de la ortografía británica o americana, y cuyos acrónimos son GERD y GORD, respectivamente), el DNP (en inglés *post-nasal drip*, cuyo acrónimo es PND, si bien más recientemente se utiliza el término UACS, acrónimo de *upper airway cough syndrome*) y el asma bronquial. La literatura hace referencia a estos cuadros clínicos con diferentes denominaciones que vale la pena consensuar para tener claro en todo momento de qué entidad hablamos (Tabla 1).

Tabla 1. Equivalencias entre las diferentes terminologías utilizadas en la literatura para hacer referencia a causas de cuadros de tos crónica

Tos con eosinofilia	Tos asociada a trastornos de la vía aérea superior
Asma eosinofílica	Drenaje nasal posterior**
Equivalente asmático*	Rinosinusitis crónica
Bronquitis eosinofílica	
Tos atópica***	
Rinitis alérgica	

*Acrónimo en inglés: CVA (*cough variant asthma*).

**Acrónimos en inglés: PND (*post-nasal drip*) y UACS (*upper airway cough syndrome*).

***Este término se utiliza eminentemente en la literatura asiática y de hecho es superponible al de bronquitis eosinofílica.

Durante las dos últimas décadas se han publicado trabajos que atribuían la tos crónica a estas tres posibilidades y que afirmaban que con un tratamiento etiológico adecuado se controlaba casi a la totalidad de los pacientes¹⁸. En un estudio publicado por Palombini en el año 1999, en el que se estudió a 87 pacientes no fumadores con tos de más de tres semanas de duración, la causa de la tos se consideró unifactorial en el 38,5% de los casos y multifactorial en el 61,5%¹⁹. Como causas más frecuentes de tos crónica (uni- o multifactorial) en la población caucásica se consideraban clásicamente el asma (58,9%), el DNP (57%), el RGE (41%), la bronquitis eosinofílica (7-20%), las bronquiectasias (17,9%) y la traqueobroncomalacia (14,1%)^{19,20}. La Tabla 2 resume las causas de tos crónica¹.

Tabla 2. Causas de tos crónica

Infecciones agudas traqueobronquiales (incluyendo tos ferina).
Infecciones crónicas: bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística.
Afecciones de la vía aérea: bronquitis crónica, traqueopatía osteocondroplásica, asma, goteo nasal posterior.
Enfermedades del parénquima pulmonar: fibrosis intersticial difusa, enfisema, sarcoidosis.
Tumores: carcinoma broncogénico, carcinoma bronquioalveolar, tumores de la vía aérea benignos, tumores mediastínicos.
Cuerpos extraños en la vía aérea.

Irritación del meato auditivo externo.
Enfermedades cardiovasculares: fallo ventricular izquierdo, infarto pulmonar, aneurisma aórtico.
Otras enfermedades: reflujo gastroesofágico o reflujo esofágico-bronquial, divertículo de Zenker, acalasia, aspiración recurrente, suturas endobronquiales.
Fármacos: inhibidores de la enzima angiotensina, β -bloqueantes.

A continuación comentaremos la importancia de la tríada clásica en la génesis de cuadros de tos crónica.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

El RGE consiste en el paso del contenido gástrico al esófago. Sin embargo, la enfermedad por RGE requiere la presencia de lesiones en la mucosa esofágica o síntomas inducidos por el RGE²¹. En EE.UU. y Europa es una causa frecuente de tos crónica, pero en Asia su prevalencia es muy inferior (2% en Japón, 4,6% en China)⁷.

La visión tradicional atribuye la tos por RGE a microaspiraciones bronquiales de material procedente del esófago. Esta teoría se basa en la observación de la disminución del pH traqueal coincidente con la disminución del pH esofágico en pacientes con tos crónica⁴. Estudios recientes, sin embargo, contradicen esta teoría²². Grabowski et al.²³ estudiaron la presencia de marcadores epiteliales en muestras de esputo inducido en pacientes con tos crónica atribuida a RGE y no encontraron diferencias en la celularidad de los grupos estudiados (21 casos y 20 controles). Sin embargo, sí encontraron en los pacientes con tos crónica una mayor concentración de proteínas producidas por células de la vía aérea, debido a un estrés mecánico directo o a estimulación epitelial refleja. Smith et al.²⁴, utilizando la técnica de pHmetría por impedancia intraluminal, demostraron que la tos se asociaba temporalmente a episodios de RGE, pero no observaron diferencias en episodios de reflujo o de esofagitis en pacientes con mayor o menor probabilidad de tos. En personas sanas la infusión de ácido en esófago no produce tos, pero sí en pacientes con tos crónica y RGE²⁵. Todo ello, por tanto, apoya la teoría de que la relación entre RGE y tos es debida mayormente a un proceso mediado por fibras aferentes del nervio vago, vía sistema nervioso central^{2,4}. El problema, sin embargo, radica en que los criterios de DeMeester para establecer el diagnóstico de RGE (pH inferior a 4 durante un 4% del tiempo de registro de la pHmetría) se establecieron para pacientes con RGE y pirilaxis, pero no se han validado para pacientes con RGE y tos crónica⁴. Con frecuencia, los pacientes han iniciado ya el estudio de tos crónica con una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ocasionalmente, algunos pacientes mejoran con tratamiento con IBP, pero los estudios aleatorizados no apoyan esta evidencia²⁶. En caso de fracaso, se aconseja realizar una laringoscopia para descartar alteraciones estructurales orofaríngeas o laríngeas. A continuación, el gastroenterólogo debe decidir si procede realizar una esofagoscopia en función de la clínica del paciente. Si la endoscopia es normal o no procede

realizarla y el paciente no ha hecho una prueba terapéutica con IBP, se procederá a la misma. El paso siguiente será realizar una pHmetría por impedancia (menos fiable para el estudio del reflujo laringofaríngeo [RLF] debido a la presencia de aire en la faringe). La pHmetría orofaríngea se desaconseja, mientras que la manometría esofágica se realizará únicamente en pacientes escogidos. Actualmente se desaconseja el estudio sistemático con biomarcadores²⁷.

RGE y reflujo laringofaríngeo (RLF)

En el reflujo laringofaríngeo (RLF) el contenido gástrico refluye hasta la faringe (tracto aerodigestivo), por lo que causa síntomas extraesofágicos (tos crónica, disfonía, disfagia, mala digestión e incremento de la mucosidad faríngea, pudiendo en ocasiones asociarse a asma)²⁸. En estos pacientes, la presencia de pepsina en saliva mostró un VPP del 81% y un VPN del 78% de que el paciente presentara RGE²⁹. La detección de pepsina en la mucosa laríngea, por su parte, mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85% para la detección de RLF³⁰. La detección de pepsina en esputo también es considerada por algunos autores una prueba sensible y no invasiva²⁸.

El daño a nivel laríngeo podría producirse por tres mecanismos distintos. Por un lado, el efecto lesivo del contenido ácido del RLF. Esta sería la interpretación más clásica y sencilla de asumir. Si así fuera, todos los pacientes tratados con IBP, fármacos que modifican el pH del contenido gástrico, mejorarían. La experiencia, sin embargo, descarta esta situación. Por tanto, debe tenerse en cuenta no únicamente el material de reflujo líquido, sino también el aerosolizado. El estudio de Wiener et al.³¹ evidenció, mediante la colocación de una sonda en la laringe durante 24 horas, cambios del pH en relación con dichas partículas aerosolizadas. Además, Johnston et al.³² demostraron que la pepsina gástrica era captada por las células del epitelio laríngeo incluso siendo el pH alcalino, por lo que la acción reductora de la acidez de los IBP, el tratamiento estándar de la tos crónica por RGE, tampoco sería en estos casos suficiente para controlar la clínica del paciente. Existen todavía limitaciones importantes en el conocimiento del efecto nocivo que tendría el insulto laríngeo, ya fuera mediante el efecto de partículas ácidas (líquidas o aerosolizadas) o por la captación de pepsina en medio alcalino; sin embargo, parece razonable pensar que, fuere cual fuere el mecanismo fisiopatológico, se produciría un daño sobre las fibras nerviosas del nervio vago que tapizan los tejidos laríngeos. A largo plazo, esto podría acarrear una disfunción de la laringe, manifestada clínicamente en forma de tos crónica neurógena, pero que el paciente expresaría con síntomas exclusivamente laríngeos, entre los que destacaría la tos¹¹.

DRENAJE (O GOTEJO) NASAL POSTERIOR

La nariz produce de manera fisiológica 20-40 ml al día de secreciones que drenan la faringe. Se entiende por DNP la sensación de presencia de secreciones procedentes de las coanas (que producen sensación de mucosidad faríngea o de carraspeo). Puede ser debido a rinitis alérgica, rinosinusitis crónica y/o poliposis nasal. La rinosinusitis crónica es considerada por algunos la causa más frecuente de DNP³³. La frecuencia de tos por DNP

es variable en función de las series, oscilando entre el 8% y el 87%²¹. Si bien en el pasado esta era una entidad claramente establecida como causa de tos crónica, en la actualidad se discute si realmente se trata de un síndrome responsable de tos crónica, puesto que no existe un método objetivo para la evaluación de síntomas, no hay pruebas diagnósticas específicas y la mayoría de pacientes con DNP no presentan tos crónica³⁴. Se ha sugerido que estímulos nasales aferentes podrían modular (vía sistema nervioso central) el reflejo de la tos de manera parecida a la patogenia descrita en el RGE³⁵. A falta de una prueba específica, se ha venido utilizando para su diagnóstico de forma conjunta la anamnesis (obstrucción nasal posterior, rinorrea, alteración del olfato, rinoscopia, endoscopia, pruebas epicutáneas de alergia, rinomanometría anterior y radiografías de senos²¹). La tomografía computarizada (TC) de senos tiene un VPP del 80%, mientras que un VPN del 100%¹⁹ se reserva para pacientes concretos con opciones quirúrgicas²¹. No debe extrañar que la rinoscopia tenga un VPP del 75% y un VPN del 81%¹⁹, pues hay pacientes sin signos ni síntomas evidentes de DNP que responden al tratamiento con antihistamínicos anti-H1 y/o descongestivos nasales (DNP silente)¹⁵. Finalmente, la respuesta al tratamiento se acepta como un criterio diagnóstico de mayor valor³⁶.

ASMA Y BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

Hoy en día se acepta que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica; sin embargo, se distinguen claramente dos grandes fenotipos, el llamado *asma eosinofílica* (con frecuencia llamado *asma clásica* en la literatura) y el *asma no eosinofílica* o *neutrofílica*. El 75% de los pacientes con asma no eosinofílica presentan tos crónica moderada o grave. Además, suelen presentar mayor prevalencia de enfermedad por RGE y rinosinusitis crónica que los pacientes con asma eosinofílica³⁷. El diagnóstico irá encaminado a establecer obstrucción bronquial reversible, variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) o hiperreactividad bronquial mediante la realización de una espirometría, la monitorización del FEM o una prueba de broncoprovocación (PBP), habitualmente con metacolina. Una PBP negativa permite en la práctica descartar el diagnóstico de asma³⁸. Si es positiva, el VPP oscila entre el 60% y el 80%²¹. La aceptación del asma más como un cuadro de hiperreactividad bronquial que como una enfermedad con obstrucción variable al flujo lleva a incluir el concepto de *equivalente asmático* (*cough variant asthma*)³⁹, descrito por el grupo de Irwin en 1979⁴⁰. En este caso, los antileucotrienos parecen ser más efectivos que en el asma clásica⁴¹.

En 1989, Gibson et al.⁴² describieron una serie de siete pacientes con tos crónica, eosinofilia en esputo inducido, ausencia de hiperreactividad bronquial y buena respuesta a los corticosteroides que llamaron *bronquitis eosinofílica* (BE). Al añadir al algoritmo de estudio de tos crónica la realización del esputo inducido, Brightling et al. observaron una prevalencia de esta entidad como causa de tos crónica del 13%⁴³. Otros estudios han mostrado que su prevalencia oscila entre el 7% y el 33%⁷. En Asia en general su prevalencia parece ser más elevada que en Occidente^{7,44}. En Japón se utiliza el término *tos atópica*, término superponible al de BE⁷. A diferencia del asma, no cursa con hiperreactividad bronquial. En individuos sanos una inhalación

profunda tiene un efecto broncoprotector que no existe en los pacientes con asma, que suelen mostrar broncoconstricción. En pacientes con BE, la secreción de prostaglandina E2 (PGE2),

molécula broncodilatadora endógena, explicaría este fenómeno⁴⁴⁻⁴⁶. Las similitudes y diferencias entre estas entidades están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre diferentes enfermedades eosinofílicas de las vías aéreas

	Bronquitis eosinofílica	Asma eosinofílica	Equivalente asmático
Síntomas	Tos	Disnea, tos y sibilantes	Tos
Presencia de atopia	No	Sí	Sí
Hiperreactividad bronquial	No	Sí	Sí
Variabilidad del FEM	No	Sí	No
Eosinofilia en esputo	Sí	Sí	Sí
Respuesta a broncodilatadores	No	Sí	Sí
Respuesta a corticosteroides	Sí	Sí (si eosinofilia en esputo)	Sí (si eosinofilia en esputo)

Modificado de Morice⁴ y Desai³⁹.

¿Del síntoma a la enfermedad?

Hoy todavía se reconoce que hasta dos tercios de los pacientes con tos crónica a los que se aplica el enfoque de la tríada diagnóstico-terapéutica no obtienen un tratamiento satisfactorio¹³, residiendo la dificultad en el déficit de conocimiento de las afecciones de la vía aérea superior y el RGE y en la alteración del circuito neurológico de la tos³. Dado que la laringe es el órgano que dispone de mayor número de receptores de la tos, este órgano está mereciendo ahora la máxima atención, ya que se configura como el punto de cruce entre vía la aérea superior y el esófago, pero también porque cuando la acción tóxica lesiva se cronifica, la innervación de la zona puede quedar afectada. Desde la acepción del concepto de *tríada diagnóstica de tos crónica*³⁶, se ha pasado de una visión anatómica del problema (cada órgano afectado respondería de una manera particular ante los insultos que recibe) a una visión fisiológica de la tos crónica, con la que se pretende explicar el cuadro de la misma mediante una respuesta neurológica unitaria ante afecciones de distinto origen anatómico^{2,47} pero que suelen tener una convergencia común: una laringe hipersensible que responde de manera exagerada ante ciertos estímulos³³. A partir de aquí se introduce el concepto de *síndrome de hipersensibilidad tusígena*, en el que un mecanismo de respuesta común explicaría el fenómeno de la tos crónica, secundario a trastornos de distinto origen anatómico^{14,34}.

Las disfunciones en las dos estaciones clave del circuito reflejo de la tos, la periférica (tríada clásica) y la central (centro bulbar de la tos), configuran un nuevo concepto de la tos crónica como un trastorno neuropático a partir de una inflamación neurógena; esto presenta similitudes anatómicas y fisiopatológicas con el circuito neurológico del dolor crónico. Como ocurre con el dolor crónico, con el tiempo puede disminuir el umbral de respuesta del centro bulbar de la tos, por lo que pequeños estímulos tusígenos mecánicos, térmicos, químicos o incluso hablar,

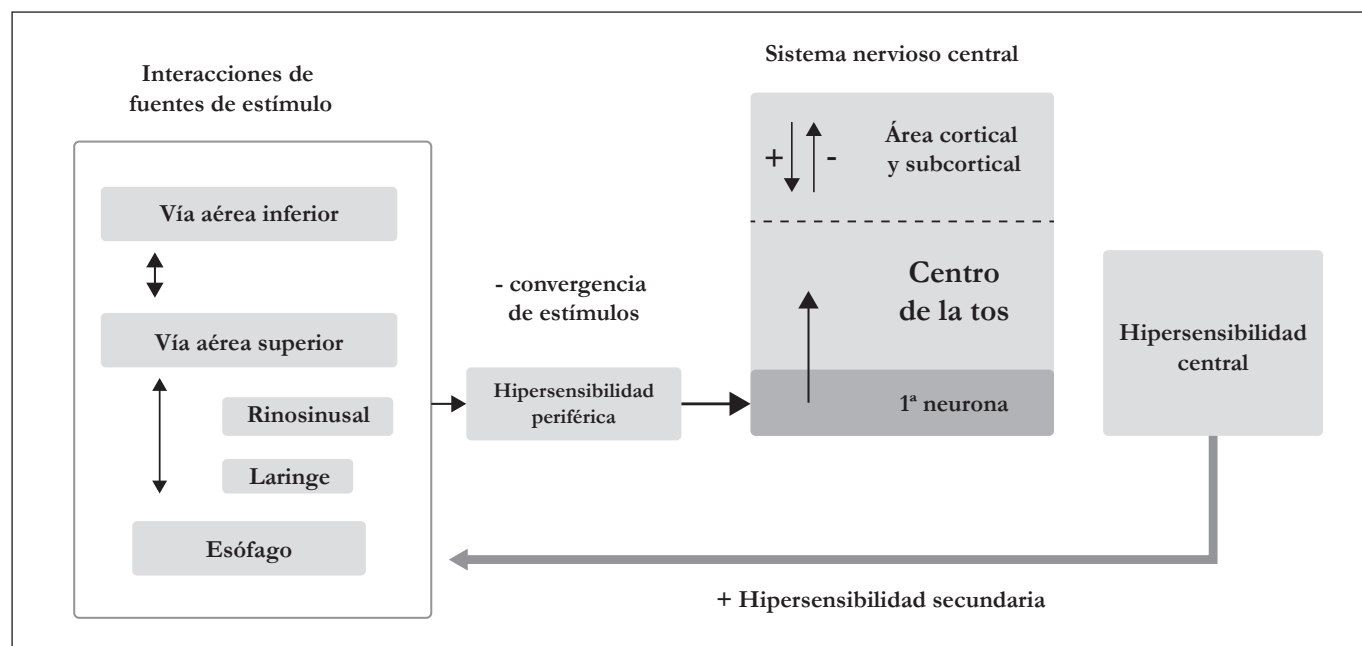
cantar o reír desencadenan episodios de tos invalidante, en ocasiones de larga evolución.

Fisiopatología de la tos crónica

La tos crónica puede aparecer aislada o como un síntoma más. Los mecanismos neurobiológicos en el dolor crónico y en la tos crónica son similares, y así, para una magnitud concreta de estímulo doloroso o tusígeno, el paciente con dolor crónico o tos crónica responde más intensamente que si fuera sano; es lo que se ha denominado *hipertusía* (similar a la hiperalgesia). En cambio, si el paciente recibe un estímulo no doloroso o tusígeno y responde excesivamente, entonces el estado se denomina *alodinia* o *alotusía*, respectivamente¹. Hipertusía o alotusía son estados clínicos que se agrupan ahora bajo el concepto de *síndrome de la hipersensibilidad de la tos crónica*. La complejidad del circuito de la tos es incuestionable, porque desde el inicio diferentes estímulos pueden interactuar (Figura 2). El mecanismo neurológico de la tos humana se origina en una estimulación de las terminaciones de las neuronas que convergen en el centro de la tos. Los mecanismos del aumento de la excitabilidad del centro de la tos localizado en el SNC son tres: hipersensibilidades periférica, central y secundaria (Figura 2).

El fenómeno de la convergencia de estímulos periféricos diversos tiene aplicación práctica. Una vez se adquiere la hipersensibilidad central, se establece un mecanismo de mayor sensibilidad ante estímulos periféricos de escasa intensidad que puede ser el origen de la llamada *hipersensibilidad visceral*. Este fenómeno ha sido denominado *hipersensibilidad secundaria*.

Figura 2. Vías de retroalimentación de la tos



Modificado de Pacheco³.

Enfoque terapéutico multidisciplinar

La descripción detallada de los nuevos tratamientos de la tos crónica escapa a esta revisión; sin embargo, parece apropiado exponer brevemente las opciones terapéuticas de que se dispone en la actualidad. Los nuevos hallazgos sobre el reflejo de la tos y la interpretación de los síntomas que la acompañan apoyan la hipótesis de que la tos crónica puede ser multifactorial en origen y que, dentro de la diversidad de los mismos, la localización laríngea como afectación crónica del nervio vago constituye ahora un nuevo enfoque tanto del diagnóstico como del manejo de estos pacientes. A partir de aquí se introducen nuevas terapias, como la logopedia y el tratamiento con fármacos neuromoduladores⁸.

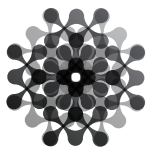
Investigaciones recientes han logrado obtener resultados esperanzadores mediante el uso de la logopedia (rehabilitación vocal)⁴⁸. El mecanismo en el que se basa se debe a la disminución de la sensibilidad del arco reflejo de la tos con disminución de la urgencia de toser y un aumento del umbral de la tos. Vertigan et al.⁴⁹ demostraron beneficios de la logopedia en un 88% de los casos frente a un 14% del grupo placebo. Por otro lado, parece ser vital el tratamiento (en ocasiones agresivo, si hace falta) del RGE en sus diversas modalidades (ácido, básico o con aerosol). Finalmente, se han venido introduciendo recientemente fármacos neuromoduladores, debido al efecto que pueden tener a diversos niveles sobre los receptores sensoriales. Teniendo en cuenta el hecho de que con frecuencia coinciden trastornos fisiopatológicos a distintos niveles, es recomendable en muchos casos desde el principio una pauta de tratamiento multifactorial. El lector puede encontrar una descripción detallada de las nuevas opciones terapéuticas en la excelente revisión de Pacheco et al.⁵⁰.

Bibliografía

1. Pacheco A, De Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutiérrez R, Naberan K, et al. Chronic Cough. Arch Bronconeumol. 2015;51:579–89.
2. Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK, Woo A, Phipps S, Ando A, et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. Cough. 2013;9:7.
3. Pacheco A. Chronic cough: from a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. Thorax. 2014;69:881–3.
4. Morice AH. Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:253–9.
5. Morice AH. Chronic cough: Epidemiology. Chron Respir Dis. 2008;5:43–7.
6. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. Chest. 2013;143:613–20.
7. Lai K, Pan J, Chen R, Liu B, Luo W, Zhong N. Epidemiology of cough in relation to China. Cough. 2013;9:18.
8. Pacheco A. Tos crónica. La necesidad de optimizar su tratamiento. Med Clin (Barc). 2016;147:248–9.
9. Worral G. Acute cough in adults. Can Fam Physician. 2011;57:48–51.
10. Dicpinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. Br J Pharmacol. 2011;163:116–24.

11. Dicipinigaitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. *J Thorac Dis.* 2014;Supl 7:S708–11.
12. Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: a reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2013;88:507–14.
13. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al.; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J.* 2004;24:481–92.
14. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough.* 2013;9:14.
15. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med.* 2000;343:1715–21.
16. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al.; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:1S–23S.
17. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, Kastelik JA, Morice AH. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough.* 2013;9:2.
18. Woodcock A, Young EC, Smith JA. New insights in cough. *Br Med Bull.* 2010;96:61–73.
19. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999;116:279–84.
20. D'silva L, Hassan N, Wang HY, Kjarsgaard M, Efthimiadis A, Hargreave FE, et al. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. *Can Respir J.* 2011;18:144–8.
21. De Diego A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, et al. Tos crónica. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:236–45.
22. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, Pearson J, Ward C, Kelsall A, et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest.* 2012;142:958–64.
23. Grabowski M, Seys S, Decraene A, Kasran A, Dilissen E, Barg W, et al. Airway inflammation in patients with chronic non-asthmatic cough. *Thorax.* 2013;68:125–30.
24. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology.* 2010;139:754–62.
25. Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:119–24.
26. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332:11–7.
27. Gawron AJ, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Chronic cough: a gastroenterology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:523–9.
28. Johnston N, Dettmar PW, Strugala V, Allen JE, Chan WW. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1300:71–9.
29. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope.* 2012;122:1312–6.
30. Jiang A, Liang M, Su Z, Chai L, Lei W, Wang Z, et al. Immunohistochemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2011;121:1426–30.
31. Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, Wolf E, Schmeltzer M, Bankert C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice.* 2009;23:498–504.
32. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope.* 2007;117:1036–9.
33. Sandhu GS. The larynx in cough. *Cough.* 2013;9:16.
34. Morice AH. Post-nasal drip syndrome--a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17:343–5.
35. Plevkova J, Antosiewicz J, Varechova S, Poliacsek I, Jakus J, Tatar M, et al. Convergence of nasal and tracheal neural pathways in modulating the cough response in guinea pigs. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60:89–93.
36. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, Irwin RS. An empiric integrative approach to the management of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:222S–231S.
37. Simpson JL, Blanes KJ, Ryan NM, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32:67–75.
38. Guía Española para el Manejo del Asma 4.0 (GEMA) 2015. [Consultado: 22/07/2016]. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>.
39. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:123–30.

40. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Eng J Med*. 1979;300:633–7.
41. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*. 2002;39:291–7.
42. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989;1:1346–8.
43. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:406–10.
44. Gibson PG, Simpson JL, Ryan NM, Vertigan AE. Mechanisms of cough. *Curr Opin Allergy Immunol*. 2014;14:55–61.
45. Sastre B, Fernández-Nieto M, López E, Gámez C, Aguado E, Quirce S. PGE(2) decreases muscle cell proliferation in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;95:11–8.
46. Sastre B, Del Pozo V. Role of PGE2 in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:645383.
47. Lavinka PC, Dong X. Molecular signaling and targets from itch: lessons for cough. *Cough*. 2013;9:8.
48. Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough*. 2010;6:5.
49. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006;61:1065–9.
50. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:151–7.



Asma y contaminación

Autor

Luis Manuel Entrenas Costa

Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

Correspondencia

Luis Manuel Entrenas Costa

Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía

Avda. de las Ollerías 1, portal 10, 4º 2ª. 14001 Córdoba, España

Tel.: +34 606 968 036.

E-mail: luis.m.entrenas@gmail.com

Resumen

La contaminación atmosférica es una mezcla de partículas en suspensión y gases generados por las actividades industriales, los vehículos o las centrales termoeléctricas, a lo que se añade la combustión de biomasa y combustibles fósiles que afectan al pulmón, ya que este ofrece una amplia superficie en contacto directo con el medio externo. El mecanismo de acción más aceptado es un aumento del estrés oxidativo en el epitelio respiratorio. Cuando las partículas en suspensión y los gases, que poseen un gran poder de oxidación, entran en contacto con el epitelio, se induce la formación de radicales libres hasta un nivel que es imposible neutralizar, poniendo en marcha la cascada inflamatoria, aunque la capacidad del individuo de dar respuesta al incremento del estrés oxidativo puede evitar o mitigar la aparición de síntomas.

Los efectos sobre el asma bronquial pueden cifrarse en dos vertientes. En primer lugar, se asocia con un aumento de las exacerbaciones, lo cual implica un incremento en el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones, junto con un peor control de la enfermedad, manifestado por un aumento de los síntomas y del uso de la medicación de rescate. En segundo lugar, se ha sugerido que la exposición a la contaminación atmosférica origina nuevos casos de asma, poniéndose como ejemplo el incremento de la incidencia en China, donde un desarrollo industrial exponencial origina una exposición a contaminantes elevada en un amplio porcentaje de la población.

Introducción

Contaminar es “alterar nocivamente la pureza o las condiciones normales de un medio por agentes químicos o físicos”¹. Cuando estos agentes se hallan en la atmósfera, entran en contacto directo con el pulmón, ya que este se encuentra expuesto al medio externo y ofrece una amplia superficie para que la contaminación pueda ejercer su efecto nocivo. Los mecanismos de defensa pulmonar son los encargados de combatir esta agresión, pero con frecuencia, y dependiendo de la concentración de los agentes nocivos, se verán desbordados.

Desde el punto de vista histórico, la relación entre contaminación y aparato respiratorio puede encontrarse desde la más remota antigüedad, con la combustión de biomasa o exposiciones laborales como principal origen. El punto de inflexión hay que

buscarlo en la Revolución Industrial, con el empleo generalizado de combustibles fósiles como fuentes de energía industrial o propulsores de los vehículos de motor. Actualmente se estima que la mitad de la población mundial habita en zonas urbanas, donde se expone de manera progresiva a concentraciones crecientes de estos contaminantes atmosféricos capaces de causar patología respiratoria². La otra mitad, especialmente en los países en vías de desarrollo, utiliza combustibles derivados de la biomasa (leña, carbón vegetal, estiércol, residuos vegetales...) como fuente para cocinar, la calefacción o el alumbrado³. En este último grupo se ha calculado que, de forma global, la contaminación atmosférica constituye el tercer factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad⁴, sobre todo si el contacto se mantiene a lo largo del tiempo, ya que el efecto persiste hasta décadas después de la exposición⁵.

En el caso concreto del asma, un estudio realizado en diez ciudades europeas⁶ (entre las que se incluyen Barcelona, Bilbao, Granada, Sevilla y Valencia) concluyó que la contaminación del tráfico rodado puede estar implicada en el 14% de los casos de asma infantil y en el 15% de las exacerbaciones. Vivir en una ciudad se considera como un factor de riesgo para el asma, siendo la contaminación una de las principales causas implicadas⁷. El crecimiento desordenado de grandes núcleos urbanos en China, India y el Sureste asiático, junto con el aumento de las emisiones a la atmósfera de contaminantes originados por un gran crecimiento industrial y de la motorización, hacen presagiar una explosión del problema del asma en el futuro⁸.

Componentes de la contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica es una mezcla de partículas en suspensión y gases generados por las actividades industriales, los vehículos y las centrales termoeléctricas, a lo que se añade la combustión de biomasa y combustibles fósiles. Los contaminantes pueden clasificarse en primarios (los liberados directamente a la atmósfera) y secundarios (resultantes de las reacciones químicas entre los primarios). Los principales componentes de la contaminación son:

PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN

Constituyen un aerosol generado tanto por actividades humanas como de origen natural⁹. Su composición y tamaño varían según la fuente que las origina y si son derivadas de combustión o no⁹, lo que condiciona su diámetro aerodinámico, que es el factor crítico para determinar el lugar de depósito a lo largo del tracto respiratorio. Las partículas más importantes son las de metales pesados, hidrocarburos aromáticos y radicales libres, porque son capaces de causar estrés oxidativo, de especial importancia para los asmáticos. Dentro de estas partículas en suspensión se incluye a las esporas de hongos y a los pólenes, que por su capacidad inmunogénica se asocian con la aparición de síntomas del asma⁸.

La exposición aguda a partículas en suspensión de entre 2,5 y 10 µm en asmáticos, tanto en adultos como en niños, se asocia con la aparición de síntomas, especialmente en estos últimos si tienen alguna sensibilización alérgica previa¹⁰. La exposición crónica se asocia con mal control del asma y caída de la función pulmonar, tanto en adultos como en niños¹¹. En ambos casos, la exposición, tanto aguda como crónica, se relaciona con un aumento del consumo de los recursos sanitarios⁸.

GASES

Los gases con gran poder de oxidación emitidos a la atmósfera juegan un papel importante en el asma, dado el cometido que tiene el estrés oxidativo en ella. El ozono troposférico se origina por reacciones fotoquímicas entre la irradiación solar y los gases contaminantes precursores, entre los que se encuentran los óxidos de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles. La elevación de la temperatura que se produce durante el verano actúa como factor facilitador de esta reacción¹².

Estos óxidos se forman tras la reacción del ozono con el óxido nítrico originado por los combustibles fósiles, por lo que en los sitios de alta emisión de estos contaminantes, como las carreteras con alta densidad de tráfico rodado, hay una relativa depleción de ozono al intervenir en estas reacciones⁶. En el interior de las viviendas, la fuente principal de los óxidos de nitrógeno son los electrodomésticos que queman gas natural.

La fuente principal de óxidos de azufre en los países desarrollados son los que se producen durante los procesos industriales. Tienen gran capacidad de reducción, por lo que se cree que los mecanismos implicados en el empeoramiento de los síntomas del asma son diferentes.

Los contaminantes gaseosos son muy variables, porque en ellos influye tanto su capacidad de persistir en el ambiente como la de oxidación. Mientras que el ozono es un agente muy oxidante, el dióxido de nitrógeno no posee tanta capacidad de oxidación, y se debate si realmente causa patología en los asmáticos o simplemente es un marcador de la contaminación relacionada con el tráfico⁸.

CONTAMINACIÓN RELACIONADA CON EL TRÁFICO RODADO

Está formada por un complejo de partículas en suspensión derivadas de la combustión, a la que se suman otros elementos provenientes del asfalto y el desgaste de neumáticos y frenos, junto con gases como los óxidos de nitrógeno. Estas emisiones son capaces de generar otros contaminantes secundarios, como ozono, nitratos y aerosoles orgánicos. Por esta complejidad y el incremento del tráfico rodado, tanto en los países desarrollados como en las economías emergentes, los problemas que origina este tipo de contaminación han despertado gran interés, plasmado en la bibliografía médica en los últimos años.

Un estudio realizado en 2010, sugiere que vivir en un entorno a 300-500 metros de una autopista transitada es un factor de riesgo importante para la salud humana¹³. A esta distancia se estima que hay expuesto un alto porcentaje de la población, tanto en las ciudades norteamericanas como en las europeas⁶.

La exposición a la contaminación del tráfico rodado aumenta los síntomas respiratorios¹⁴, disminuye la función pulmonar¹⁵ y provoca un aumento del uso de los recursos sanitarios tanto en niños como en adultos¹⁶. La fase 3 del estudio ISAAC identificó un efecto dosis-respuesta entre los síntomas de asma y la exposición a tráfico pesado¹⁴. De manera análoga, reducir la exposición al tráfico también reduce los episodios de agudización, como se ha demostrado en estudios realizados en California¹⁷ y tras la implantación de la zona de baja emisión en Londres¹⁸.

El asma y sus circunstancias

Además de los propios componentes de la contaminación, existen una serie de circunstancias que pueden convertir a un individuo con asma en más o menos susceptible al efecto de la misma. Así, la exposición prenatal puede afectar al riesgo postnatal de desarrollar asma y exacerbaciones¹⁹.

Los niños tienen unos pulmones en desarrollo, junto con una inmadurez metabólica. Si a esto se suma una mayor tasa de ventilación ajustada a su peso y la realización frecuente de actividades al aire libre, los convierte en más susceptibles¹⁹.

Las exacerbaciones son más prevalentes y graves en los niños que en las niñas²⁰, lo que se atribuye, al menos en parte, a un tamaño relativo menor de la vía aérea en los varones durante los primeros años de vida, sin que parezca claro que la contaminación juegue un papel en ello⁸. En los adultos, el asma es más frecuente en las mujeres²⁰, pero tampoco parece existir una clara influencia del sexo en las agudizaciones causadas por la contaminación⁸. En los ancianos sí parece existir un aumento de las complicaciones del asma relacionado con la exposición a la contaminación atmosférica⁸.

Tampoco se evidencia una mayor susceptibilidad en función de la raza. Hay descrita una diferente incidencia en determinadas comunidades, pero es más explicable por el estatus socioeconómico, que a la larga condiciona otros factores, como la menor disponibilidad de espacios verdes, el acceso a determinados nutrientes, el grado de estrés, etc.²¹, que a su vez originan una mayor exposición a contaminantes causantes de una peor función pulmonar²².

Se ha atribuido a las dietas ricas en frutas, vegetales y suplementos antioxidantes cierto papel protector frente a los efectos de la contaminación, independientemente del estatus socioeconómico, pero esta afirmación no cuenta con un respaldo bibliográfico suficiente. Lo contrario sucede con la obesidad, que sí puede jugar un papel aumentando la susceptibilidad a los efectos nocivos de la contaminación²³.

El tabaquismo pasivo provoca la inhalación de una mezcla de gases y partículas en suspensión, con un efecto nocivo sobre el asma²⁴, por lo que podría ser un potenciador de los efectos de la contaminación²⁵. Lo que está demostrado es que ciertos polimorfismos de algunos genes, como GSTM1, GSTP1 y TNF, asociados a que el asma se afecte más por la contaminación, también se asocian a un incremento del riesgo por exposición a tabaquismo pasivo⁸.

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción más aceptado es un aumento del estrés oxidativo en el epitelio respiratorio. Cuando las partículas en suspensión y los gases como el ozono y los óxidos de nitrógeno, con gran poder de oxidación, entran en contacto con el epitelio, se induce la formación de radicales libres hasta un nivel que es imposible neutralizar. Este aumento de radicales libres pone en marcha la cascada inflamatoria, activando las células y liberando mediadores de la inflamación que llegan a la circulación sistémica, dando lugar a una inflamación subclínica que tiene tanto efectos locales como sistémicos en el aparato respiratorio.

Cuando existen concentraciones altas de contaminantes atmosféricos, como en las megalópolis de China e India, se produce un efecto irritante e inflamatorio directo sobre los neuroreceptores y el epitelio de la vía aérea. En las ciudades occidentales,

los niveles son inferiores, pero el efecto nocivo se ejerce por otros mecanismos⁸.

Hay contaminantes específicos capaces de inducir inflamación de la vía aérea (ozono, dióxido de nitrógeno y partículas menores de 2,5 mm)²⁷, hiperreactividad bronquial (ozono y dióxido de nitrógeno)²⁸ y estrés oxidativo (ozono, dióxido de nitrógeno y partículas menores de 2,5 mm)²⁷, por lo que se los relaciona con la aparición de exacerbaciones o incluso con el inicio del asma, aunque los mecanismos por lo que esto ocurre no están aclarados.

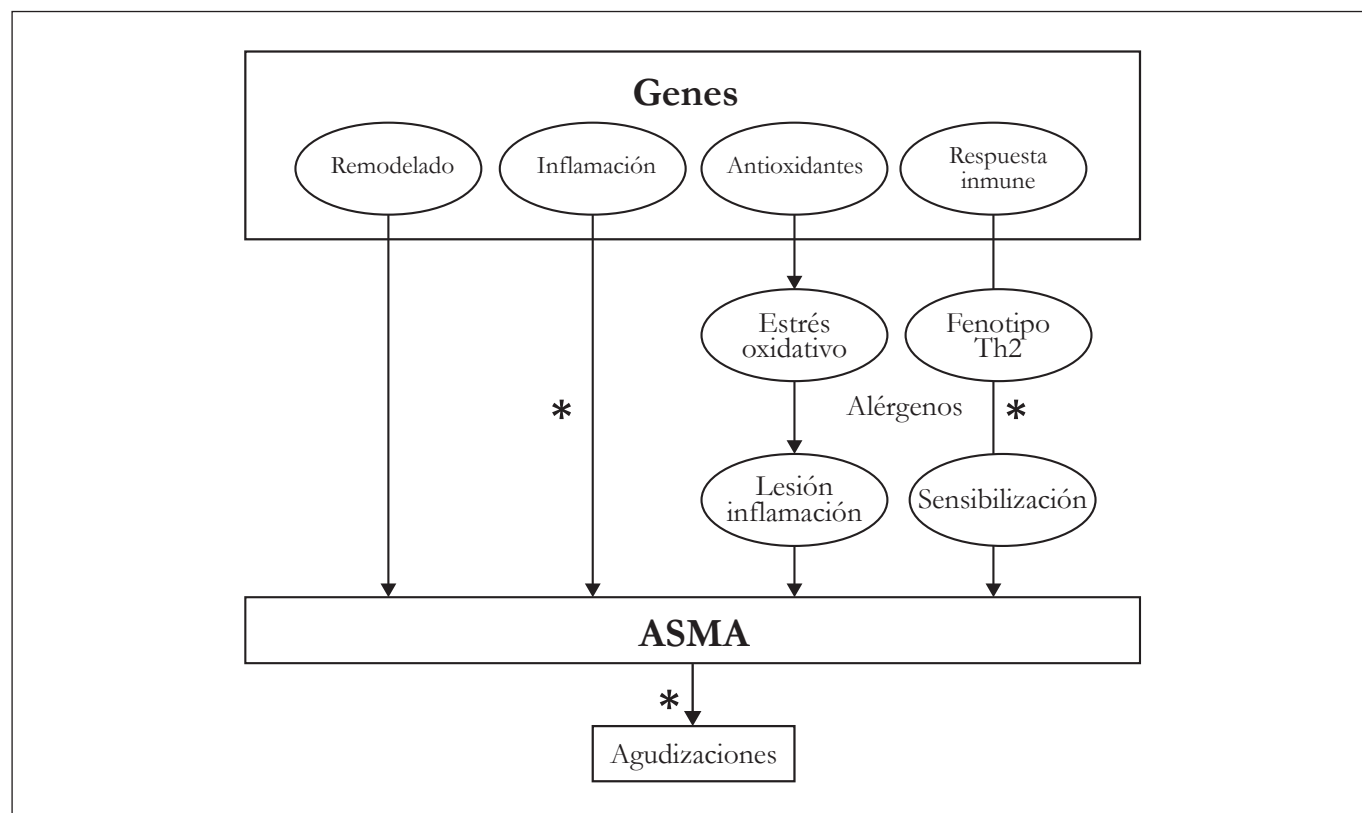
La Figura 1, basada en la referencia 8, resume los cuatro mecanismos propuestos por el UK's Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. La posible alteración en los genes que regulan la respuesta al estrés oxidativo, el remodelado, las vías de la inflamación, la respuesta inmune o el aumento de la sensibilidad respiratoria a los aeroalérgenos podría conferir un aumento de la susceptibilidad para desarrollar asma bronquial o exacerbar la enfermedad ya existente tras la exposición a la contaminación que actúa en el lugar indicado por el asterisco de la figura (basada en la referencia 8).

Un aspecto importante es la capacidad del individuo de dar respuesta al incremento del estrés oxidativo que genera el contacto con los contaminantes, lo que puede evitar o mitigar la aparición de síntomas. Determinados polimorfismos de la enzima glutatión-S-transferasa, como GSTM1 y GSTP1, pueden modificar la respuesta antioxidante de los asmáticos a los contaminantes³⁰. Además, las variantes GSTM1-null y GSTP1-Ile105Val pueden interactuar con una variante promotora (el genotipo TNF 308-GG) del factor de necrosis tumoral (TNF), jugando un posible papel protector, dependiendo de los niveles de estrés oxidativo, ya que afecta a la respuesta inflamatoria precoz³¹.

La alteración de la respuesta inmune a través de la oxidación que generan las partículas contaminantes del tráfico rodado, especialmente los hidrocarburos policíclicos y las partículas que emite la combustión de los motores diésel, constituye otra vía por la que la contaminación puede afectar al asma, alterando la función de las células T-reguladoras por un mecanismo epigenético³². La supresión de las funciones de las células T-reguladoras incrementa la gravedad del asma. La hipermetilación del interferón gamma en las células T-efectoras contribuye a que la respuesta predominante sea la Th2, que también se ha asociado a la contaminación³³.

La exposición a partículas emitidas por motores de combustión diésel provoca un incremento de la interleucina 17 en suero, junto con un aumento de los síntomas en niños con asma alérgica³⁴, lo que sugiere que causa una inflamación de los perfiles Th2 y Th17, en la que juegan un especial papel los radicales libres y los hidrocarburos aromáticos.

Figura 1. Resumen de los cuatro mecanismos propuestos por el UK's Committee on the Medical Effects of Air Pollutants



Por último, se ha propuesto que la exposición a los contaminantes atmosféricos puede amplificar la sensibilización a los aeroalérgenos, ya que hay evidencia de ello como respuesta al ozono, al dióxido de nitrógeno, al dióxido de azufre y a las partículas de combustión diésel³⁵. Podría haber varios mecanismos implicados, entre los que se encuentran un incremento en el depósito de alérgenos en la vía aérea por el transporte de partículas, un aumento de la permeabilidad epitelial por el estrés oxidativo, un aumento del poder antigénico por sufrir las proteínas una modificación química al exponerse a los contaminantes, o incluso un efecto adyuvante propiciado por la acción de las partículas de combustión diésel en el epitelio respiratorio humano³⁶.

En resumen, la exposición a la contaminación atmosférica causa un aumento del estrés oxidativo en las vías aéreas que conduce a un aumento de la inflamación y del remodelado, lo cual puede hacer que en los individuos genéticamente predispuestos se manifieste clínicamente el asma. Un factor precipitante puede ser la atopia, pudiendo la contaminación atmosférica aumentar tanto el riesgo de sensibilización como la respuesta a los alérgenos inhalados en los individuos con asma⁸.

Efectos sobre el asma

Los efectos de la contaminación atmosférica sobre el asma bronquial pueden cifrarse en dos vertientes. En primer lugar, se asocia con un aumento de las exacerbaciones, que conllevan un incremento en el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones³⁷. Como es lógico pensar, hay también un peor control de la enfermedad, manifestado por un aumento de los síntomas y

del uso de la medicación de rescate³⁷. En segundo lugar, se ha sugerido que la exposición a la contaminación atmosférica origina nuevos casos de asma, poniéndose como ejemplo el incremento de la incidencia en China, donde un desarrollo industrial exponencial está originando una exposición a contaminantes elevada en un amplio porcentaje de la población³⁸.

Para valorar los efectos de la contaminación sobre el asma deben evaluarse la exposición aguda y la crónica.

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA

Un simple paseo de dos horas por una zona con tráfico en la que predominen los motores diésel es capaz de inducir una reducción de la función pulmonar significativamente mayor que cuando se camina en las mismas condiciones de esfuerzo en un área sin contaminación. El efecto se incrementa en los pacientes con mayor gravedad del asma y se acompaña de un aumento de marcadores de la inflamación neutrofílica y de acidificación de la vía aérea, como demostraron McCreanor et al.³⁹. Este estudio reproduce de manera fiel lo que ocurre en condiciones reales cuando un asmático tiene una exposición aguda y corta a contaminantes del tráfico rodado, demostrando la hipótesis de que una exposición aguda a un ambiente de tráfico en el que predominan los vehículos diésel acarrea una disminución de la función pulmonar y un incremento de la inflamación, provocando síntomas de asma. Los motores diésel emiten menos monóxido y dióxido de carbono, pero, comparados con los de gasolina, generan cien veces más partículas en suspensión para la misma distancia recorrida, siendo los responsables de más del 90% de este tipo de contaminación en los entornos urbanos⁴⁰. Los efec-

tos nocivos de la contaminación por este tipo de combustibles se atribuyen precisamente a las partículas en suspensión que generan más que a los gases que emiten⁴¹. Entre todas las partículas emitidas, las extrafinas (menores de 0,1 mm) son las más numerosas y a la vez las más nocivas⁴², porque tienen una relación superficie/masa muy alta, lo que posibilita una mayor absorción de dosis con potencialidad tóxica, a la vez que logran un mejor depósito pulmonar que las partículas de mayor diámetro.

El incremento de los niveles de contaminación provoca un aumento de las tasas de ingreso por crisis de asma. Así, Samoli et al.⁴³, estudiando el efecto de la exposición a partículas de 10 mm y dióxido de azufre en niños, encuentran que un incremento de 10 mg/m³ en partículas y dióxido de azufre se asocia con un 2,2% y un 6% de consultas a urgencias en niños y adolescentes, respectivamente. En Copenhague, el incremento de las hospitalizaciones se relacionó con el aumento de los niveles de óxidos de nitrógeno, partículas de 10 mm y partículas menores de 2,5 mm⁴⁴.

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA

La exposición mantenida en el tiempo (cinco años) a niveles altos de ozono se ha asociado a un riesgo 3,3 veces mayor de desarrollar asma en niños sin asma previa cuando realizan actividades al aire libre, en concreto tres o más deportes. En áreas con niveles habitualmente bajos de ozono, el número de deportes practicado no constituyó un factor de riesgo. Es decir, el tiempo realizando actividades en el exterior en áreas con altas concentraciones de ozono es lo que constituye el auténtico factor de riesgo para desencadenar la enfermedad⁴⁵.

Resultados análogos se han publicado en diferentes estudios de seguimiento de varias cohortes^{46,47,48}. En general, los resultados muestran que la exposición mantenida en el tiempo a diferentes contaminantes se asocia con un aumento de la incidencia, de la prevalencia y de los síntomas de asma. Parece especialmente crítica la distancia a la que se vive de una carretera que soporta tráfico denso, porque vivir a menos de 50 metros incrementa la probabilidad de padecer asma, rinitis o una sensibilización alérgica al polen⁴⁶.

Recomendaciones clínicas

Debe recomendarse a los asmáticos que no salgan al exterior los días en que exista un pronóstico de niveles altos de ozono o de partículas en suspensión de entre 2 y 5 mm. Para ello, sería deseable que existieran alertas de contaminación emitidas por la autoridad correspondiente y accesibles a los pacientes. De esta forma, podrían reducirse las exacerbaciones de asma al evitar que se realicen actividades en el exterior, especialmente ejercicio físico, ya que, al incrementar la ventilación minuto, se aumenta la dosis total inhalada de contaminantes.

Esta recomendación debería incluirse en los planes de tratamiento del asma, aunque hay experiencias que indican una desobediencia de los pacientes a las alertas por niveles altos de contaminación⁴⁹.

Debe recomendarse vivir a más de 300 metros de una autopista, especialmente si tiene tráfico pesado, ya que las concentraciones de las partículas en suspensión descienden significativamente a partir de esta distancia⁵⁰.

Por último, debe recomendarse viajar en coche con las ventanillas cerradas⁵¹.

Respecto al tratamiento de la agudización inducida por la contaminación, no difiere del propuesto para la práctica clínica habitual⁵². La evitación de la exposición a los contaminantes, especialmente en los pacientes con asma grave, y el mantenimiento de la medicación controladora podrían hacer descender las exacerbaciones tras la exposición a contaminantes⁵³.

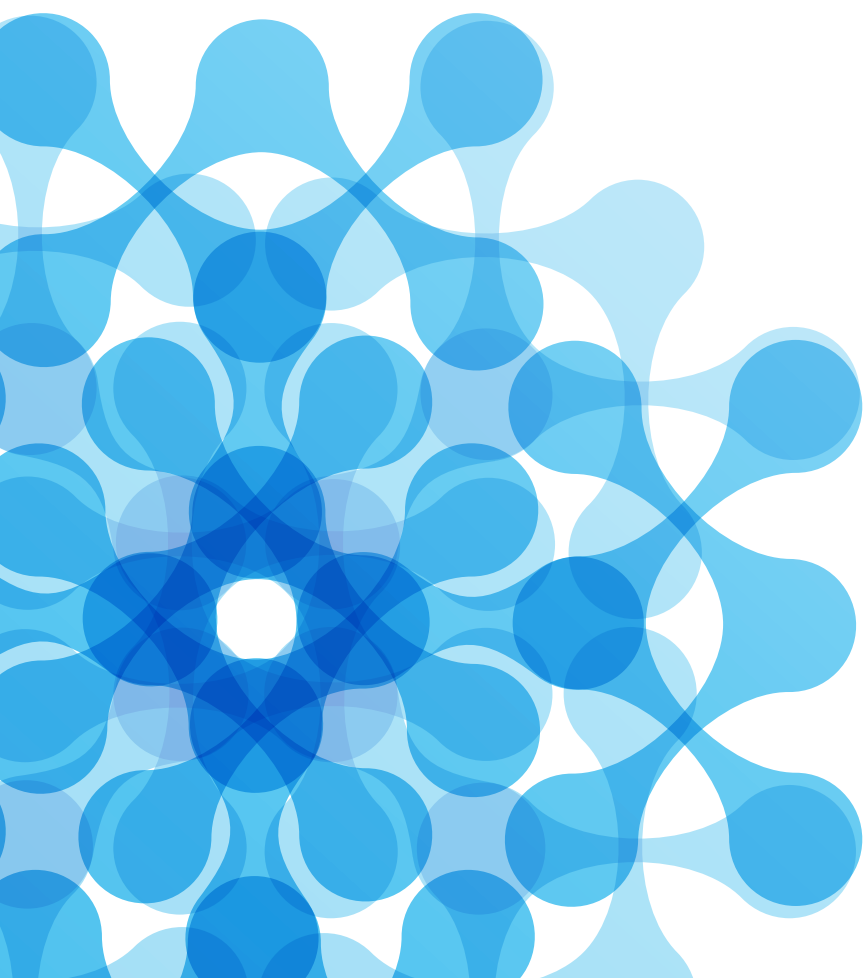
Dada la potencial interacción entre la contaminación, el tabaquismo pasivo y los alérgenos, debe recomendarse especialmente cuidar la exposición durante la estación polínica.

Bibliografía

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. [Consultado: 19/08/2016]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=AU1m1dd>.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733–43.
3. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66:232–9.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–60.
5. Hansell A, Ghosh RE, Blangiardo M, Perkins C, Vienneau D, Goffe K, et al. Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study. *Thorax*. 2016;71:330–8.
6. Perez L, Declercq C, Iniguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J*. 2013;42:594–605.
7. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, Combe JM, Gomez A, Gilman RH, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax*. 2011;66:1051–7.
8. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383:1581–92.
9. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ*. 2012;60:504–26.

10. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1497–502.
11. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, et al.; Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA). Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:796–802.
12. U.S. EPA. 2013 Final Report: Integrated Science Assessment of Ozone and Related Photochemical Oxidants. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-10/076F, 2013. [Consultado: 19/08/2016]. Disponible en: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=247492>.
13. Health Effects Institute. Traffic-related air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects. Boston, MA: Health Effects Institute; 2010. Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution. [Consultado: 19/08/2016]. Disponible en: <https://www.healtheffects.org/publication/traffic-related-air-pollution-critical-review-literature-emissions-exposure-and-health>.
14. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CK, Strachan DP, Pearce N; ISAAC Phase 3 Study Group. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1791–8.
15. Balmes JR, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Chen H, et al. Exposure to traffic: lung function and health status in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:626–31.
16. Delfino RJ, Wu J, Tjoa T, Gullesterian SK, Nickerson B, Gillen DL. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology.* 2014;25:48–57.
17. Perez L, Künzli N, Avol E, Hricko AM, Lurmann F, Nicholas E, et al. Global goods movement and the local burden of childhood asthma in southern California. *Am J Public Health.* 2009;99 Supl 3:S622–8.
18. Kelly F, Armstrong B, Atkinson R, Anderson HR, Barratt B, Beevers S, et al.; HEI Health Review Committee. The London low emission zone baseline study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2011;163:3–79. [Consultado: 19/08/2016]. Disponible en: <https://www.healtheffects.org/publication/london-low-emission-zone-baseline-study>.
19. Miller MD, Marty MA. Impact of environmental chemicals on lung development. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1155–64.
20. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics.* 1985;75:859–68.
21. Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Milam J, Richardson J, Berhane K. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:12406–11.
22. Neophytou AM, White MJ, Oh SS, Thakur N, Galanter JM, Nishimura KK, et al. Air Pollution and Lung Function in Minority Youth with Asthma in the GALA II (Genes-Environments and Admixture in Latino Americans) and SAGE II (Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) Studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:1271–80.
23. Moon KY, Park MK, Leikauf GD, Park CS, Jang AS. Diesel exhaust particle-induced airway responses are augmented in obese rats. *Int J Toxicol.* 2014;33:21–8.
24. Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. Smoking and asthma. *J Am Board Fam Med.* 2011;24:313–22.
25. Rabinovitch N, Silveira L, Gelfand EW, Strand M. The response of children with asthma to ambient particulate is modified by tobacco smoke exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1350–7.
26. Arbex MA, Santos Ude P, Martins LC, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. Air pollution and the respiratory system. *J Bras Pneumol.* 2012;38:643–55.
27. Delfino RJ, Staimeir N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K, et al. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1736–43.
28. Poynter ME, Persinger RL, Irvin CG, Butnor KJ, Van Hirtum H, Blay W, et al. Nitrogen dioxide enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290:L144–52.
29. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res.* 2013;121:71–8.
30. Islam T, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Avol E, Peters JM, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax.* 2009;64:197–202.
31. Li YF, Gauderman WJ, Avol E, Dubeau L, Gilliland FD. Associations of tumor necrosis factor G-308A with childhood asthma and wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:970–6.
32. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution

- impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:845–52.
33. Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, Humblet O, Hammond SK, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN- γ in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics.* 2012;4:17.
 34. Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, Le Cras TD, et al. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1194–204.
 35. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:539–54.
 36. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyräla M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1183–8.
 37. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1059–71.
 38. Watts J. Doctors blame air pollution for China's asthma increases. *Lancet.* 2006;368:719–20.
 39. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007;357:2348–58.
 40. Manchester-Neesvig JB, Schauer JJ, Cass GR. The distribution of particle-phase organic compounds in the atmosphere and their use for source apportionment during the Southern California Children's Health Study. *J Air Waste Manag Assoc.* 2003;53:1065–79.
 41. Abe S, Takizawa H, Sugawara I, Kudoh S. Diesel exhaust (DE)-induced cytokine expression in human bronchial epithelial cells: a study with a new cell exposure system to freshly generated DE in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22:296–303.
 42. Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, Mirme A, Ruuskanen J, Pekkanen J. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;17:428–35.
 43. Samoli E, Nastos PT, Paliatatos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res.* 2011;111:418–24.
 44. Iskandar A, Andersen ZJ, Bønnelykke K, Ellermann T, Andersen KK, Bisgaard H. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children. *Thorax.* 2012;67:252–7.
 45. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet.* 2002;359:386–91.
 46. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, De Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:596–603.
 47. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1331–7.
 48. Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax.* 2009;64:664–70.
 49. Neidell M. Air quality warnings and outdoor activities: evidence from Southern California using a regression discontinuity design. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64:921–6.
 50. Zhu Y, Hinds WC, Kim S, Sioutas C. Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway. *J Air Waste Manag Assoc.* 2002;52:1032–42.
 51. Zhu Y, Eiguren-Fernandez A, Hinds WC, Miguel AH. In-cabin commuter exposure to ultrafine particles on Los Angeles freeways. *Environ Sci Technol.* 2007;41:2138–45.
 52. Comité Ejecutivo de GEMA. GEMA 4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:2–54.
 53. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect.* 2002;110:A607–17.



Con la colaboración de

